

臍帯血移植後の CD4-DLI

東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・発生発達病態学分野
同・医学部附属病院・細胞治療センター

森尾友宏

臍帯血移植においては、その他の造血細胞移植と同様に、原疾患の再発、難治性感染症に苦勞することがあると共に、移植片拒絶や生着遅延・混合キメラなどが問題となる。様々な利点のある臍帯血移植であるが、生着不全や移植後二次性免疫不全などに起因する病態に対して、ドナーリンパ球輸注(DLI)を行うことができないことは、不利な点の1つである。

私たちはDLIに代わる治療法として、生着細胞から、あるいはバッグに残った臍帯血からCD4T細胞を活性化増殖して用いるCD4-DLI療法についての基礎的研究、探索的臨床研究を進めてきた(厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班-研究代表者:小寺良尚、政策創薬総合研究事業KHC2032「臍帯血DLIの実用化と細胞治療製剤の医薬品化へ向けてのトランスレーショナルリサーチ」-研究代表者:藤原成悦)。

基礎的検討からは、東京臍帯血バンクから研究用として提供された保存臍帯血を用いて培養を行い、約2-3週間にCD4陽性細胞はT細胞レパートアを保ったまま300倍程度増殖させることが可能であることが明らかになった。調製した細胞のプロファイリングについても上記研究事業にて研究が進み、産生する生物活性物質や、特徴的な細胞亜群についての情報集積しつつある。

移植・輸注後にバッグに残った細胞を洗浄して回収する形での培養においても、同様に良好な細胞増殖を得た。しかし、増殖培養に関しては施設間差(調製作業間差)があり、同ロットの培地・フラスコで解決はされず、より詳細なSOPの統一が必要である可能性が示唆されている。調製できた細胞ではウイルスの検出はほとんどなく(20例中1例にてEBVが陽性:健常ドナーからでは44例中5例でEBVが陽性-定量感度以下-)、4例でHHV7が陽性-1例は定量感度以下)、その点でも有利であると考えられる。

一方、CD4-DLIを必要とする患者に生着したリンパ球からの細胞培養は困難である場合が多く、HIV感染患者からでは培養可能なCD4陽性細胞:10個/ μ Lレベルでの培養は困難を極めると共に、培養後のウイルス検出も問題になる。さらには原疾患によっては白血病細胞の混在などへの最大限の留意が必要になる。

今までの探索的臨床研究からは、臍帯血移植後のガンシクロビル抵抗性CMV感染症、重症コクサッキーウイルス感染症などに、臍帯血より増幅したCD4T細胞の輸注が有効であることが示されている。

臍帯血から調製したCD4T細胞のCD4-DLIでは、臍帯血リンパ球が抗原にさらされていないnaïve細胞であるため、輸注した増殖CD4T細胞は、レシピエントに生着した免疫担当細胞の機能を、サイトカインあるいは細胞間相互作用によって増強しているものと推察される。抗原特異的CD4T細胞輸注は抗原特異的CD8T細胞輸注より少ない量で効果が高いとされているが、この細胞群を直接入れていないにも関わらず、効果を認める症例があることは注目に値する。

ハイリスク移植時の生着不全、移植後再発、移植後感染症を懸念しての(予めの)調製依頼などの要望が多い中、本研究の中で対象とすべき疾患群の選定が重要である。調製した細胞の品質管理に関しては、品質管理・安全保証・製品規格化に関する厚生労働省班研究で検証しつつ、本研究班の中で臨床試験を進めたいと考えている。

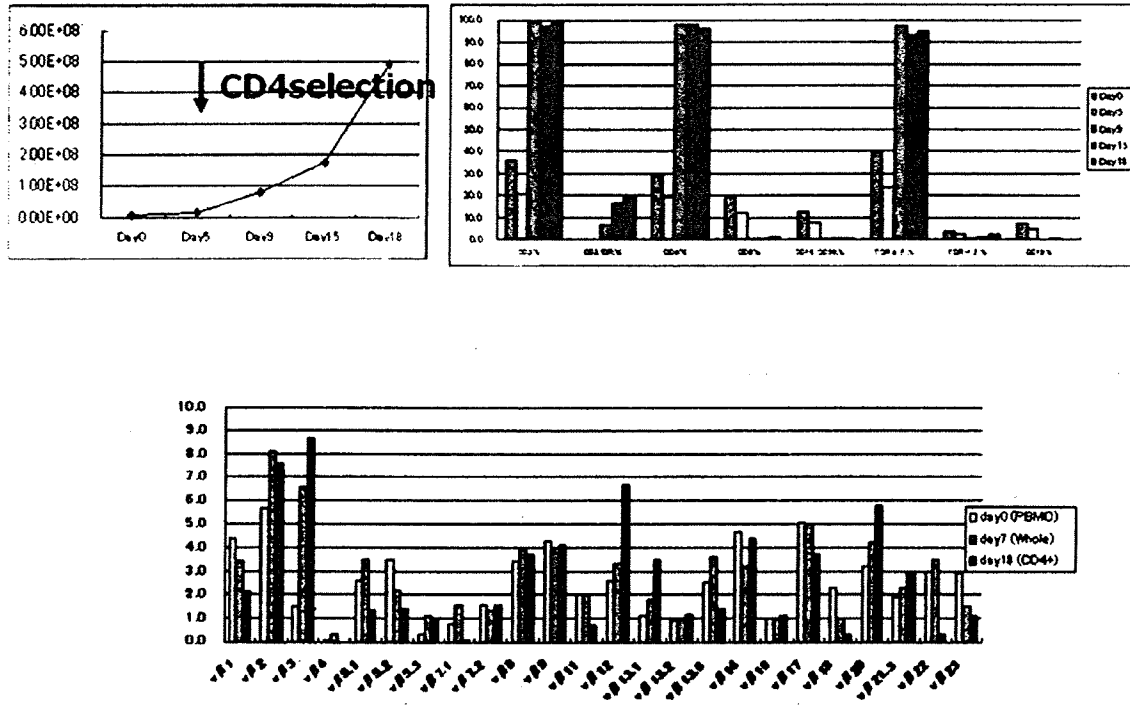


図1 臍帯血からの CD4T 細胞培養

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と
安全性確保に関する研究」班班会報告資料

小児臍帯血移植に関する研究

平成20年6月6日

磯山 恵一
昭和大学薬が丘病院小児科

検討課題

- 1 小児さい帯血移植に対するリン酸フルダラピンを用いた前処置法の確立
- 2 リン酸フルダラピンの移植前処置薬としての適応拡大申請について
- 3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績
初回移植としての臍帯血移植成績
再移植として臍帯血移植を使用した場合の成績

検討課題

- 1 小児さい帯血移植に対するリン酸フルダラピンを用いた前処置法の確立
- 2 リン酸フルダラピンの移植前処置薬としての適応拡大申請について
- 3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績
初回移植としての臍帯血移植成績
再移植として臍帯血移植を使用した場合の成績

2 リン酸フルダラピンの移植前処置薬としての 適応拡大の承認について

- ・ 成人領域と同時に小児領域の移植前処置としての適応拡大申請への協力を行なった。
- ・ 日本小児血液学会のデータベースから、リン酸フルダラピンを使用した造血幹細胞移植の実態調査を行ない資料として提出
- ・ 日本シューリング社が医薬品総合機構へ申請
- ・ 結果
適応疾患: AML, MDS, CML, CLL, ML, MM
小児への使用制限はない
ALL, SAA, 先天性免疫不全症、先天性代謝異常疾患などに
対する移植前処置薬としては承認

3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績

初回移植としての臍帯血移植について:BJHへ投稿中
Title: Long-term Outcome of Cord Blood Transplantation
From Unrelated Donors as an Initial Transplantation Procedure
for Children with Acute Myeloid Leukemia in Japan

小児急性骨髄性白血病140例の臍帯血移植後6年の成績
初回寛解期ではDFS 67.7%、OS 70.4%であった。
移植CD34陽性細胞数 1.35×10^5 以上では生着率が高い。
GVHD予防としてMTXの未使用は成績を低下させる。

3 小児急性骨髄性白血病に対する臍帯血移植成績

再移植として臍帯血移植を使用した成績
:Bone Marrow Transplantationへ投稿中
Title: Survival after Cord Blood Transplantation from
Unrelated Donor as a Second Hematopoietic
Stem Cell Transplantation for Recurrent Pediatric
Acute Myeloid Leukemia

小児AML:再移植としての臍帯血移植成績

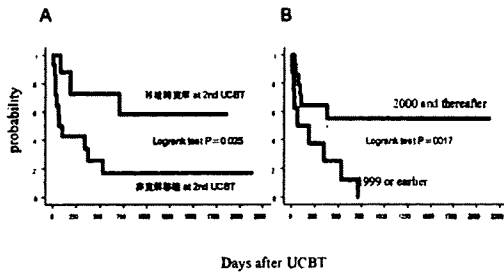
- 期間:1997-2008年
- 症例数:22例
- 年齢:2-14歳
- 性別:女児12例、男児10例
- 初回移植の種類
- 自家移植 8例
- 非血縁臍帯血移植 7例
- 非血縁骨髓血移植 7例
- 移植時の状態
- 移植時状態 CR/NCR=8/14(例)
- 再移植時の前処置
- RIC(reduced intensity conditioning) 12例
- MAC(myeloablative conditioning) 10例

小児AML:再移植としての臍帯血移植成績

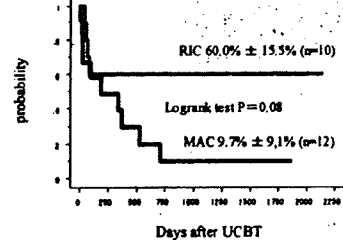
Table 2. Profile of CR1 at 4 Months (2007)

Case #	Gender	Age at UCBT	Stage at UCBT	CR1 at 4 months	CR1 at 8 months	CR1 at 12 months	CR1 at 18 months	CR1 at 24 months	CR1 at 30 months	CR1 at 36 months	CR1 at 42 months	CR1 at 48 months	CR1 at 54 months	CR1 at 60 months	CR1 at 66 months	CR1 at 72 months	CR1 at 78 months	CR1 at 84 months	CR1 at 90 months	CR1 at 96 months	CR1 at 102 months	CR1 at 108 months	CR1 at 114 months	CR1 at 120 months	CR1 at 126 months	CR1 at 132 months	CR1 at 138 months	CR1 at 144 months	CR1 at 150 months	CR1 at 156 months	CR1 at 162 months	CR1 at 168 months	CR1 at 174 months	CR1 at 180 months	CR1 at 186 months	CR1 at 192 months	CR1 at 198 months	CR1 at 204 months	CR1 at 210 months	CR1 at 216 months	CR1 at 222 months	CR1 at 228 months	CR1 at 234 months	CR1 at 240 months	CR1 at 246 months	CR1 at 252 months	CR1 at 258 months	CR1 at 264 months	CR1 at 270 months	CR1 at 276 months	CR1 at 282 months	CR1 at 288 months	CR1 at 294 months	CR1 at 300 months	CR1 at 306 months	CR1 at 312 months	CR1 at 318 months	CR1 at 324 months	CR1 at 330 months	CR1 at 336 months	CR1 at 342 months	CR1 at 348 months	CR1 at 354 months	CR1 at 360 months	CR1 at 366 months	CR1 at 372 months	CR1 at 378 months	CR1 at 384 months	CR1 at 390 months	CR1 at 396 months	CR1 at 402 months	CR1 at 408 months	CR1 at 414 months	CR1 at 420 months	CR1 at 426 months	CR1 at 432 months	CR1 at 438 months	CR1 at 444 months	CR1 at 450 months	CR1 at 456 months	CR1 at 462 months	CR1 at 468 months	CR1 at 474 months	CR1 at 480 months	CR1 at 486 months	CR1 at 492 months	CR1 at 498 months	CR1 at 504 months	CR1 at 510 months	CR1 at 516 months	CR1 at 522 months	CR1 at 528 months	CR1 at 534 months	CR1 at 540 months	CR1 at 546 months	CR1 at 552 months	CR1 at 558 months	CR1 at 564 months	CR1 at 570 months	CR1 at 576 months	CR1 at 582 months	CR1 at 588 months	CR1 at 594 months	CR1 at 600 months	CR1 at 606 months	CR1 at 612 months	CR1 at 618 months	CR1 at 624 months	CR1 at 630 months	CR1 at 636 months	CR1 at 642 months	CR1 at 648 months	CR1 at 654 months	CR1 at 660 months	CR1 at 666 months	CR1 at 672 months	CR1 at 678 months	CR1 at 684 months	CR1 at 690 months	CR1 at 696 months	CR1 at 702 months	CR1 at 708 months	CR1 at 714 months	CR1 at 720 months	CR1 at 726 months	CR1 at 732 months	CR1 at 738 months	CR1 at 744 months	CR1 at 750 months	CR1 at 756 months	CR1 at 762 months	CR1 at 768 months	CR1 at 774 months	CR1 at 780 months	CR1 at 786 months	CR1 at 792 months	CR1 at 798 months	CR1 at 804 months	CR1 at 810 months	CR1 at 816 months	CR1 at 822 months	CR1 at 828 months	CR1 at 834 months	CR1 at 840 months	CR1 at 846 months	CR1 at 852 months	CR1 at 858 months	CR1 at 864 months	CR1 at 870 months	CR1 at 876 months	CR1 at 882 months	CR1 at 888 months	CR1 at 894 months	CR1 at 900 months	CR1 at 906 months	CR1 at 912 months	CR1 at 918 months	CR1 at 924 months	CR1 at 930 months	CR1 at 936 months	CR1 at 942 months	CR1 at 948 months	CR1 at 954 months	CR1 at 960 months	CR1 at 966 months	CR1 at 972 months	CR1 at 978 months	CR1 at 984 months	CR1 at 990 months	CR1 at 996 months	CR1 at 1002 months	CR1 at 1008 months	CR1 at 1014 months	CR1 at 1020 months	CR1 at 1026 months	CR1 at 1032 months	CR1 at 1038 months	CR1 at 1044 months	CR1 at 1050 months	CR1 at 1056 months	CR1 at 1062 months	CR1 at 1068 months	CR1 at 1074 months	CR1 at 1080 months	CR1 at 1086 months	CR1 at 1092 months	CR1 at 1098 months	CR1 at 1104 months	CR1 at 1110 months	CR1 at 1116 months	CR1 at 1122 months	CR1 at 1128 months	CR1 at 1134 months	CR1 at 1140 months	CR1 at 1146 months	CR1 at 1152 months	CR1 at 1158 months	CR1 at 1164 months	CR1 at 1170 months	CR1 at 1176 months	CR1 at 1182 months	CR1 at 1188 months	CR1 at 1194 months	CR1 at 1200 months	CR1 at 1206 months	CR1 at 1212 months	CR1 at 1218 months	CR1 at 1224 months	CR1 at 1230 months	CR1 at 1236 months	CR1 at 1242 months	CR1 at 1248 months	CR1 at 1254 months	CR1 at 1260 months	CR1 at 1266 months	CR1 at 1272 months	CR1 at 1278 months	CR1 at 1284 months	CR1 at 1290 months	CR1 at 1296 months	CR1 at 1302 months	CR1 at 1308 months	CR1 at 1314 months	CR1 at 1320 months	CR1 at 1326 months	CR1 at 1332 months	CR1 at 1338 months	CR1 at 1344 months	CR1 at 1350 months	CR1 at 1356 months	CR1 at 1362 months	CR1 at 1368 months	CR1 at 1374 months	CR1 at 1380 months	CR1 at 1386 months	CR1 at 1392 months	CR1 at 1398 months	CR1 at 1404 months	CR1 at 1410 months	CR1 at 1416 months	CR1 at 1422 months	CR1 at 1428 months	CR1 at 1434 months	CR1 at 1440 months	CR1 at 1446 months	CR1 at 1452 months	CR1 at 1458 months	CR1 at 1464 months	CR1 at 1470 months	CR1 at 1476 months	CR1 at 1482 months	CR1 at 1488 months	CR1 at 1494 months	CR1 at 1500 months	CR1 at 1506 months	CR1 at 1512 months	CR1 at 1518 months	CR1 at 1524 months	CR1 at 1530 months	CR1 at 1536 months	CR1 at 1542 months	CR1 at 1548 months	CR1 at 1554 months	CR1 at 1560 months	CR1 at 1566 months	CR1 at 1572 months	CR1 at 1578 months	CR1 at 1584 months	CR1 at 1590 months	CR1 at 1596 months	CR1 at 1602 months	CR1 at 1608 months	CR1 at 1614 months	CR1 at 1620 months	CR1 at 1626 months	CR1 at 1632 months	CR1 at 1638 months	CR1 at 1644 months	CR1 at 1650 months	CR1 at 1656 months	CR1 at 1662 months	CR1 at 1668 months	CR1 at 1674 months	CR1 at 1680 months	CR1 at 1686 months	CR1 at 1692 months	CR1 at 1698 months	CR1 at 1704 months	CR1 at 1710 months	CR1 at 1716 months	CR1 at 1722 months	CR1 at 1728 months	CR1 at 1734 months	CR1 at 1740 months	CR1 at 1746 months	CR1 at 1752 months	CR1 at 1758 months	CR1 at 1764 months	CR1 at 1770 months	CR1 at 1776 months	CR1 at 1782 months	CR1 at 1788 months	CR1 at 1794 months	CR1 at 1800 months	CR1 at 1806 months	CR1 at 1812 months	CR1 at 1818 months	CR1 at 1824 months	CR1 at 1830 months	CR1 at 1836 months	CR1 at 1842 months	CR1 at 1848 months	CR1 at 1854 months	CR1 at 1860 months	CR1 at 1866 months	CR1 at 1872 months	CR1 at 1878 months	CR1 at 1884 months	CR1 at 1890 months	CR1 at 1896 months	CR1 at 1902 months	CR1 at 1908 months	CR1 at 1914 months	CR1 at 1920 months	CR1 at 1926 months	CR1 at 1932 months	CR1 at 1938 months	CR1 at 1944 months	CR1 at 1950 months	CR1 at 1956 months	CR1 at 1962 months	CR1 at 1968 months	CR1 at 1974 months	CR1 at 1980 months	CR1 at 1986 months	CR1 at 1992 months	CR1 at 1998 months	CR1 at 2004 months	CR1 at 2010 months	CR1 at 2016 months	CR1 at 2022 months	CR1 at 2028 months	CR1 at 2034 months	CR1 at 2040 months	CR1 at 2046 months	CR1 at 2052 months	CR1 at 2058 months	CR1 at 2064 months	CR1 at 2070 months	CR1 at 2076 months	CR1 at 2082 months	CR1 at 2088 months	CR1 at 2094 months	CR1 at 2100 months	CR1 at 2106 months	CR1 at 2112 months	CR1 at 2118 months	CR1 at 2124 months	CR1 at 2130 months	CR1 at 2136 months	CR1 at 2142 months	CR1 at 2148 months	CR1 at 2154 months	CR1 at 2160 months	CR1 at 2166 months	CR1 at 2172 months	CR1 at 2178 months	CR1 at 2184 months	CR1 at 2190 months	CR1 at 2196 months	CR1 at 2202 months	CR1 at 2208 months	CR1 at 2214 months	CR1 at 2220 months	CR1 at 2226 months	CR1 at 2232 months	CR1 at 2238 months	CR1 at 2244 months	CR1 at 2250 months	CR1 at 2256 months	CR1 at 2262 months	CR1 at 2268 months	CR1 at 2274 months	CR1 at 2280 months	CR1 at 2286 months	CR1 at 2292 months	CR1 at 2298 months	CR1 at 2304 months	CR1 at 2310 months	CR1 at 2316 months	CR1 at 2322 months	CR1 at 2328 months	CR1 at 2334 months	CR1 at 2340 months	CR1 at 2346 months	CR1 at 2352 months	CR1 at 2358 months	CR1 at 2364 months	CR1 at 2370 months	CR1 at 2376 months	CR1 at 2382 months	CR1 at 2388 months	CR1 at 2394 months	CR1 at 2400 months	CR1 at 2406 months	CR1 at 2412 months	CR1 at 2418 months	CR1 at 2424 months	CR1 at 2430 months	CR1 at 2436 months	CR1 at 2442 months	CR1 at 2448 months	CR1 at 2454 months	CR1 at 2460 months	CR1 at 2466 months	CR1 at 2472 months	CR1 at 2478 months	CR1 at 2484 months	CR1 at 2490 months	CR1 at 2496 months	CR1 at 2502 months	CR1 at 2508 months	CR1 at 2514 months	CR1 at 2520 months	CR1 at 2526 months	CR1 at 2532 months	CR1 at 2538 months	CR1 at 2544 months	CR1 at 2550 months	CR1 at 2556 months	CR1 at 2562 months	CR1 at 2568 months	CR1 at 2574 months	CR1 at 2580 months	CR1 at 2586 months	CR1 at 2592 months	CR1 at 2598 months	CR1 at 2604 months	CR1 at 2610 months	CR1 at 2616 months	CR1 at 2622 months	CR1 at 2628 months	CR1 at 2634 months	CR1 at 2640 months	CR1 at 2646 months	CR1 at 2652 months	CR1 at 2658 months	CR1 at 2664 months	CR1 at 2670 months	CR1 at 2676 months	CR1 at 2682 months	CR1 at 2688 months	CR1 at 2694 months	CR1 at 2700 months	CR1 at 2706 months	CR1 at 2712 months	CR1 at 2718 months	CR1 at 2724 months	CR1 at 2730 months	CR1 at 2736 months	CR1 at 2742 months	CR1 at 2748 months	CR1 at 2754 months	CR1 at 2760 months	CR1 at 2766 months	CR1 at 2772 months	CR1 at 2778 months	CR1 at 2784 months	CR1 at 2790 months	CR1 at 2796 months	CR1 at 2802 months	CR1 at 2808 months	CR1 at 2814 months	CR1 at 2820 months	CR1 at 2826 months	CR1 at 2832 months	CR1 at 2838 months	CR1 at 2844 months	CR1 at 2850 months	CR1 at 2856 months	CR1 at 2862 months	CR1 at 2868 months	CR1 at 2874 months	CR1 at 2880 months	CR1 at 2886 months	CR1 at 2892 months	CR1 at 2898 months	CR1 at 2904 months	CR1 at 2910 months	CR1 at 2916 months	CR1 at 2922 months	CR1 at 2928 months	CR1 at 2934 months	CR1 at 2940 months	CR1 at 2946 months	CR1 at 2952 months	CR1 at 2958 months	CR1 at 2964 months	CR1 at 2970 months	CR1 at 2976 months	CR1 at 2982 months	CR1 at 2988 months	CR1 at 2994 months	CR1 at 3000 months
--------	--------	-------------	---------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

小児AML:再移植としての臍帯血移植成績



小児AML:再移植としての臍帯血移植成績



小児臍帯血移植におけるシクロスポリン至適使用法の検討 (2時間点滴のTDM)

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
足立壮一, 松原 央, 中畑龍俊

【背景】

日本造血幹細胞移植学会の「造血幹移植ガイドライン GVHDの診断と治療に関するガイドライン」では、各施設に一任されており、シクロスポリンの目標血中濃度、至適使用量および点滴静注時間等の方法は、各施設の経験に基づき行なわれている。我が国では、24時間持続点滴、1日2回点滴（2または3時間）、1日1回点滴（4時間または10時間）などがおこなわれているが、薬物体内動態について検討されているのは1日2回3時間点滴法だけである。また、海外からの報告は1日2回2時間点滴法で、その有効性やC2値について検討したものである。

【目的】

小児臍帯血移植において、シクロスポリン注射液を1.5mg/kgの2時間点滴を1日2回行ない、投与前値(トラフ値：C0)を目標値としてCyA使用量を調節して、急性GVHDの抑制効果を検討し、CyAの標準的な使い方を確立する。また、CyAの血中濃度の定期的な6ポイントモニタリングを実施し、急性GVHDの抑制効果に適切な血中濃度を検討する。

【方法】

- 1) 前処置法は、各施設に一任する。
- 2) GVHD予防のためにシクロスポリンをDay-1より1.5 mg/kgの2時間点滴を1日2回行う。MTXは、原則として、10mg/m²をDay1に7mg/m²をDay3、6に併用する。
- 3) 点滴静注は、原則移植後4週までとし、5週目以降は経口摂取が可能となった場合、すみやかにCyA-MEPCによる経口摂取に切り替え治療を行う。切り替えの目安は、点滴静注時の2倍量とする。
- 4) 用量調節について CyA-IV、あるいは、CyA-MEPC投与開始後、約3日後に、血中濃度を測定し、C0値(トラフ値)が150~250ng/mLを目安に維持する。
- 5) 減量・中止について 移植後50日までは目標血中濃度を維持する。移植後50日からは各施設のregimenに従って減量を開始する。また、GVHDがなければ、6ヵ月を目安に減量・中止する。
- 6) シクロスポリン血中濃度値の測定について 移植後約3日後にC0値を測定する。また、CyA開始後から移植後42日まで1週間に2回、C0値を測定する。それ以降についても、可能な限り1週間に1回C0値を測定する。また、移植後、7日目、14日目、21日目、28日目、内服に切り替え後1週目に、C0値、C1値、C2値、C4値、C6値、C12値の6ポイントを測定する。

成人における骨髄破壊的前処置による非血縁者間臍帯血移植の移植方法に関する研究（東京大学医科学研究所附属病院の移植法を用いた多施設第Ⅱ相臨床試験）の進捗状況

研究分担者 国立がんセンター中央病院 田野崎隆二

プロトコール概要

【目的】

東京大学医科学研究所附属病院の方法を用いて、同種造血幹細胞移植の適応となる成人造血器悪性腫瘍患者に対する骨髄破壊的非血縁者間同種臍帯血移植の有効性と安全性を評価する。

【対象】

同種造血幹細胞移植の適応があり、HLA 適合または 1 抗原不適合の血縁者ドナーが存在せず、本研究の適応基準を満たす以下の 20～54 歳の造血器悪性腫瘍患者

- 1) 初回寛解期でない de novo 急性骨髄性白血病
- 2) 急性リンパ性白血病; 第 2 回目以降の寛解期
- 3) 予後不良な初回寛解期の急性白血病
- 4) 慢性骨髄性白血病; 第 2 回目以降の慢性期、および移行期
- 5) 骨髄異形成症候群 (RAEB-1、RAEB-2 および輸血依存性が高いあるいは高リスク染色体異常を有する RA) および骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病

登録

☆登録後は研究調整医師と連絡を取り、原則として医科研の方法を再現するように努めて移植を施行する。

【臍帯血移植】 移植至適時期に遅滞なく移植

day		-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI	12 Gy	↓	↓	↓						
G-CSF*	5 μ g/kg				←	→				
Ara-C	3 g/m ²				↓	↓	↓	↓		
CPA	60 mg/kg							↓	↓	
臍帯血移植										×
シクロスポリン	3 mg/kg 10 時間点滴									
MTX**										

*骨髄系造血器腫瘍に対しては、G-CSF 5 μ g/kg/day をシタラビン開始 12 時間前より持続投与。終了は 2 日目 2 回目のシタラビンの投与終了時刻とする。

移植後 100 日 プロトコール治療終了
移植後 1 年 観察終了

予定被験者数および研究実施期間

計 28 例

登録期間は第 1 例目登録から 3 年間。追跡調査期間は最終登録例の移植後 1 年まで。

進捗状況(平成 20 年 5 月 30 日現在)

No	参加施設名	IRB 承認日*	患者登録数
1	札幌北榆病院	2007/10/29	0
2	北海道大学	2008/2/8	0
3	岩手医科大学附属病院	承認済	0
4	秋田大学医学部	未	0
5	新潟大学医学部	2008/4/23	0
6	金沢大学医学部附属病院	未	0
7	東京都立府中病院	未	0
8	帝京大学医学部	承認済	0
9	日本医科大学附属病院	2008/1/23	0
10	東京慈恵会医科大学附属柏病院	未	0
11	虎の門病院	未	0
12	国立がんセンター中央病院	2007/12/19	0
13	名古屋市立大学病院	2008/1/9	0
14	京都大学医学部	未	0
15	神戸市立医療センター中央市民病院	未	0
16	大阪大学医学部附属病院	未	0
17	大阪府立成人病センター	未	0
18	大阪市立大学医学部附属病院	2007/10/25	0
19	岡山大学病院	2008/5/8	0
20	愛媛大学医学部附属病院	未	0
21	九州大学医学部	2008/1/7	0
22	久留米大学医学部	2007/11/5	0

※書類送付がされていない場合は日付を記載していない。

参加施設数*	22
IRB 承認施設数	12
登録患者数	0

※参加辞退 1 施設

高齢造血器疾患患者の背景

- 進行期や化学療法不応例が多い
化学療法だけでは治癒が困難
- 併存疾患を有する
大量化学療法が困難、移植関連合併症の増加？
- 血縁ドナーが得にくい
比較的短期間に入手可能な移植細胞が必要

↓

臍帯血ミニ移植は上記条件を満たす可能性がある。

2008.8.6 全国腎臓学会

患者背景

2002年7月から2005年10月までに虎の門病院で臍帯血ミニ移植を施行した55歳以上の造血器疾患患者

解析患者総数 : 70		HCT-GI	
男	45 (64%)	0	24 (34%)
女	25 (36%)	1	25 (36%)
年齢		2	11 (16%)
中央値: 61 (55-79)		3<	10 (14%)
診断名		疾患リスク	
AML/MDS	31 (44%)	標準*	15 (21%)
ALL	11 (11%)	高**	55 (79%)
ML	8 (11%)	*標準リスク: CR1, CR2, untreated MDS, and SAA	
ATL	12 (17%)	**高リスク: 標準リスク以外	
CML	4 (6%)		
Others	4 (6%)		

2008.8.6 全国腎臓学会

患者背景

移植前処置		No.	%
Flu / Mel / TBI		65	93
Flu / Bu / TBI		4	6
Others		1	1
GVHD予防		No.	%
Ciclosporin A		37	53
Tacrolimus		33	47
移植臍帯血とのHLA適合度		No.	%
5 / 6		9	13
4 / 6		61	87
移植臍帯血との性別一致度		No.	%
一致		19	27
不一致		51	73

2008.8.6 全国腎臓学会

血球回復

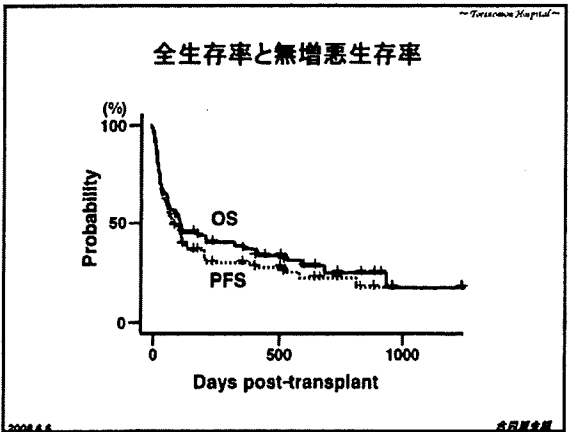
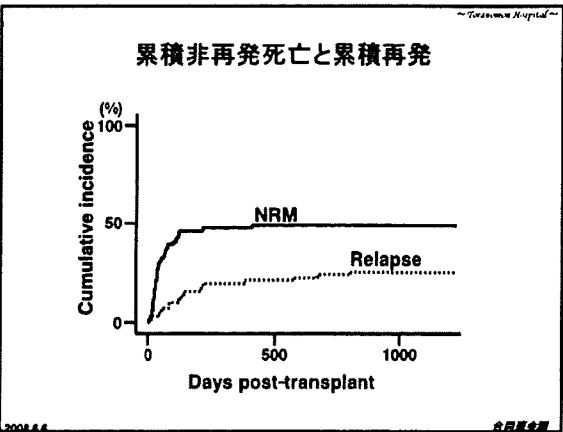
累積好中球生着率: 92%
生着までの期間: 中央値 18日 (11-53日)

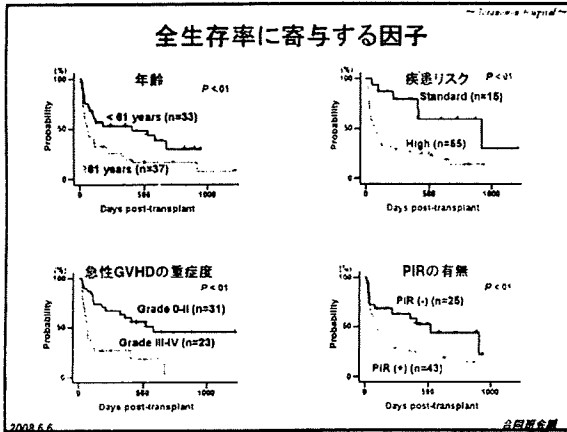
解析可能例: 60名

10名は、感染症(7)、CNS合併症(2)、原病悪化(1)による移植後28日以内の早期死亡の為、解析対象外となった。

10名中移植後12、15、20日の時点でキメラズム検査を実施し得た3名は全て>90%の完全ドナー型キメラを達成していた。

2008.8.6 全国腎臓学会





多変量解析結果

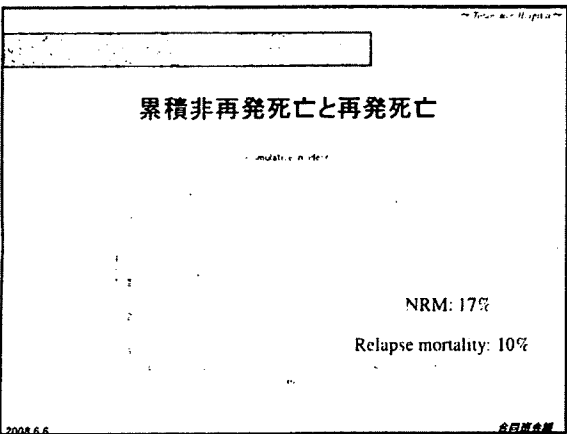
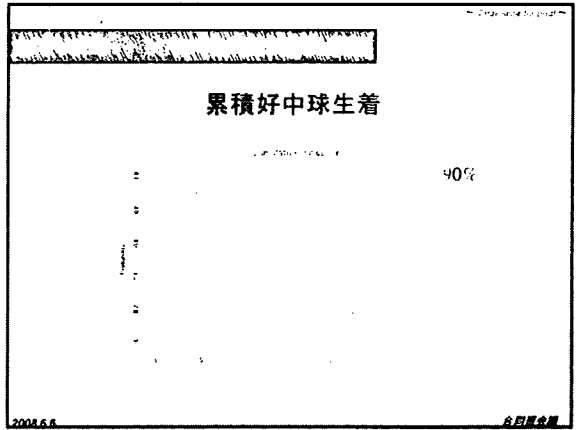
因子	HR	95%CI	P
OS			
年齢	<61	1.0	
	≥61	3.3	1.39-8.33 .006
疾患リスク	標準	1.0	
	高	3.3	1.01-8.33 .049
PIR	無	1.0	
	有	2.5	1.14-6.25 .023
急性GVHD	0-II度	1.0	
	III-IV度	2.5	1.28-5.88 .0002
NRM			
GVHD予防	CsA	3.9	1.3-11.6 .01
	Tac	1.0	
急性GVHD	0-II度	1.0	
	III-IV度	5.7	2.1-15.7 .001

2008.6.6 全日研会報

死因

死因 (Total 50)	No.
非再発死亡	37 (53%)
感染症	19 (27%)
GVHD	9 (12%)
IP	4 (6%)
TMA	3 (4%)
その他	2 (3%)
再発死亡	13 (19%)

2008.6.6 全日研会報



6月6日(金)
午後
ホール

造血細胞移植合同班会議 プログラム

平成20年6月6日(金)午後/ホールの部

◆ ご挨拶 13:00~13:10 「フルダラの適応拡大について」 高上 洋一/国立がんセンター中央病院

【第1部】 13:10~15:50 福田班 (厚生労働科学研究 がん臨床研究事業)

「治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」
(H19-がん臨床-一般-019)

1 班研究の方向性・高度医療評価制度について (p.1)

13:10~13:20 福田 隆浩/国立がんセンター中央病院

2 造血細胞移植における foscarnet 使用実態の全国調査 進捗状況~ (p.4)

13:20~13:30 池亀 和博、吉原 哲、朝倉 舞子、鈴木 律朗/兵庫医科大学、名古屋大学医学部

3 造血幹細胞移植後 GVHD 発症患者における VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症
予防効果 (有効性と安全性) を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験 (p.6)

13:30~13:50 神田 善伸/自治医科大学附属さいたま医療センター

4 移植片対宿主病 (GVHD) の新たな診断・治療基準に基づいた臨床試験の経験: 慢性 GVHD に
対するリツキシマブ療法の安全性及び有効性の評価を目的とした臨床第II相試験 (p.9)

13:50~14:10 豊嶋 崇徳/九州大学病院

5 非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量 ATG による
骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験 (p.12)

14:10~14:30 福田 隆浩/国立がんセンター中央病院

6 MMF の造血細胞移植領域での適応拡大のためには (p.16)

14:30~14:35 福田 隆浩/国立がんセンター中央病院

7 1) PK study に基づいた MMF 分3 投与の必要性 (p.17)

2) 予防的治療を兼ねた day30 以降 MMF 漸減投与の有用 (p.20)

14:35~14:50 岡村 篤夫、松井 利充/神戸大学大学院

8 高齢者に対する Tacrolimus+MMF による GVHD 予防を用いた臍帯血ミニ移植 (p.22)

14:50~15:00 内田 直之、谷口 修一/虎の門病院

9 同種骨髄破壊的移植におけるミコフェノール酸モフェチル (MMF) または短期メソトレキセー
ト (sMTX) 投与の急性移植片対宿主病 (aGVHD) 予防効果 (有効性と安全性) に対する多施
設共同無作為化非盲検臨床試験 (p.24)

15:00~15:20 中根 孝彦、日野 雅之/大阪市立大学大学院

#10 ステロイド抵抗性移植片対宿主病(GVHD)に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検第II相臨床試験 (p.26)

15:20~15:35 高見 昭良/金沢大学医学部附属病院

#11 造血幹細胞移植患者の長期フォローに関する実態調査 (p.29)

15:35~15:40 萩原 将太郎/国立国際医療センター

#12 造血幹細胞移植患者に対する栄養管理前向き臨床試験 (p.31)

15:40~15:50 藤 重夫、金 成元/国立がんセンター中央病院

<休憩時間: 15:50~16:00>

【第2部】 16:00~16:30 森班 (厚生労働科学研究 がん臨床研究事業)

「再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究」(H19-がん臨床-一般-026)

#13 班研究の方向性と今後の研究課題について

16:00~16:30 森 慎一郎/国立がんセンター中央病院

【第3部】 16:30~16:40 大島班 (厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」(H20-免疫-若手-029)

#14 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究 (p.33)

16:30~16:40 大島 久美/自治医科大学附属さいたま医療センター

【第4部】 16:40~17:20 神田班 (厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

16:40~17:20 谷口班 (厚生労働科学研究 医療技術実用化総合研究事業)

「アテムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」(H19-免疫-一般-011)

「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究」(H20-臨床研究-一般-007)

#15 アテムツズマブに関わる医師主導治験の背景、進捗状況 (p.36)

16:40~17:10 神田 善伸/自治医科大学附属さいたま医療センター

#16 CMV ワクチンの現状 (p.44)

17:10~17:20 浜口 功/国立感染症研究所血液・安全性研究部

【第5部】 17:20~17:50 金班 (厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

「造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究」(H19-免疫-若手-002)

#17 血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーコーディネートの多角的検証について (p.45)

17:20~17:50 金 成元/国立がんセンター中央病院

#1 福田班(福田イントロ)

**治療関連併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究:
H19-がん臨床一般-019**

主任研究者:
福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
tafukuda@ncc.go.jp

分担研究者:

谷口 修一(虎の門病院)	豊嶋 崇徳(九州大学)
松井 利充(神戸大学)	日野 雅之(大阪市立大学)
高見 昭良(金沢大学)	池亀 利博(兵庫医科大学)
神田 善伸(自治大宮医療C)	萩原 将太郎(国庫医療C)
鈴木 律朗(名古屋大学)	畑中 一生(りんくう医療C)

難治性造血器腫瘍に対する同種移植の問題点

抗がん剤治療 → 同種造血幹細胞移植 (NCCJ. 2000-2008, N=584)

日本ではGVHDや感染症に対する治療薬の選択肢が少ない
移植の適用枠が限られる

移植片対宿主病 (GVHD)
感染症

GVL効果
ドナーの免疫能力

<平成19年度厚生労働科学研究:がん臨床研究事業>
治療関連併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

本研究班の目的

GVHD予防・治療薬および感染症治療薬の
適応拡大

適応承認・適応拡大のためには

- 企業主導臨床治験治験 (GCP)
- 医師主導臨床治験 (GCP)

●医学薬学上公知 + 医師主導臨床試験 (Non-GCP)
●医学薬学上公知

↓

適応外使用(混合診療の問題)

「高度医療」と保険上の取り扱い <現状>

適応外・未承認薬 | その他の医療費

●患者負担
●研究費
●企業寄付

保険の利用 不可

●混合診療の問題(特に臨床試験の場合)

「高度医療」と保険上の取り扱い <高度医療として実施>

適応外・未承認薬 | その他の医療費

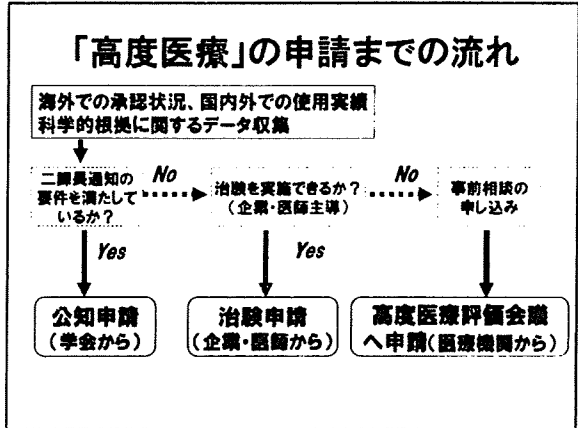
●患者負担
●研究費
●企業寄付

保険の利用 可

●承認申請等につながる科学的評価が可能なデータの収集を迅速化
●医政局研究開発振興課で審査を行う

高度医療評価制度を実施する 医療機関の要件

- 1) 医療法に規定する特定機能病院またはその他高度医療を実施するにあたり必要な次の体制を有する病院
 - 緊急時の対応が可能な体制(当直体制など)
 - 医療安全対策に必要な体制
- 2) 臨床研究に関する倫理指針に適合する臨床研究の実施体制を有すること
- 3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品の入手方法等が適切であること(利益相反)
- 4) 機関の長は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保



「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」 (平成11年2月1日付研第4号・医薬第104号通知)

○ 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について医薬学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められた場合、承認事項一部変更承認申請を考慮する。

- 次に掲げる場合、臨床試験の企画又は一従を断たに実施することなく、その適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、承認の可否の判断が可能であることがある。

(1) 外国(本邦と同等の本準にあると認められる承認の制度を有している国(例えば、米蘭))において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その承認当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合

(2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された論文等がある場合

(3) 公的立憲機関の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

医学薬学上公知とは？

海外のエビデンス

- 海外での承認
- 無作為化比較試験で有効性が証明
- Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
- 国際的な診療ガイドライン
- 国際的標準教科書に記載

海外のエビデンスを日本でBridgingが可能か？

用法・用量、安全性情報
人種、医療環境、システム

※ 医療上の必要性、学会からの要望書

造血細胞移植領域ではどうか？

＜海外＞	＜日本＞
RCTのエビデンスが少ない 造血細胞移植領域での適応は少ない	治験は困難 RCTなし 適応外・未承認薬剤が多い
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> ● オープン領域 ● 疾患が様々 ● Practiceが様々 ● 有害事象が多い </div>	
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; display: inline-block;"> 保険の弾力的運用で使用可能 </div>	

ホスカルネットナトリウム水和物 (FCN、ホスカビル)

現在の適応: AIDS患者におけるCMV網膜炎

↓

(追加)造血幹細胞移植時のCMV感染症の治療

利点: 骨髄抑制が少ない(GCVと比較して)
GCV耐性CMV感染症に対しても有効

欠点: 腎障害(Hydrationが必要)
電解質異常(モニタリングが必要)

#1 福田班(福田イントロ)

無作為化比較試験のエビデンス(FCN)

(Reusser, Blood 2002)

<EBMT study>

CMV antigenemia/PCR-based
Preemptive therapy(計213例)
●FCN 60 mg/kg q12h
●GCV 5 mg/kg q12h

	FCN (n=110)	GCV (n=103)	P value
CMV disease	4.5%	4.9%	NS
ANC (<500)	4%	11%	0.04
腎障害	5%	2%	NS

FCN (ホスカビル):HCT後のCMV感染症

- 海外承認 → なし(予定もなし)
- 無作為化比較試験で有効性が証明
→ 海外で213例の試験 (Pivotal trial)
- Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
→ 海外
- 国際的な診療ガイドライン → CDC、ドイツ、日本
- 国際的標準教科書に記載
→ オックスホード、ハリソンほか多数
- 国内での使用実績に関するエビデンス
→ 使用状況の全国調査(池亀・鈴木)

ネオラル:重症筋無力症

- 海外承認 → なし
- 無作為化比較試験で有効性が証明
→ 二重盲検プラセボ対照比較試験あり
- Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
→ 海外6
- 国際的な診療ガイドライン → 海外1、日本1
- 国際的標準教科書に記載 → ハリソン他2
- 国内での使用実績に関するエビデンス
→ MR調査(27施設、46症例)
班研究(後ろ向き詳細調査10例)
国内から6報

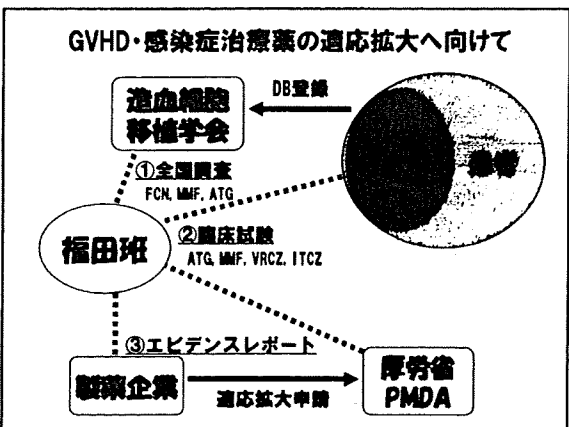
造血細胞移植分野で適応がない GVHD・感染症治療薬

- ✓セルセプト(MMF):GVHD抑制
- ✓ゼットプリン(ATG):GVHD抑制
- ✓ホスカビル(FCN):CMV感染治療
- ✓ブイフェンド(VRCZ):真菌感染予防
- ✓イトリゾール(ITCZ):真菌感染予防

海外では標準治療
日本でも適応外使用が増加
移植はオープン領域
(2005年初回同種移植:2340件)
↓
企業治験は困難

本研究班の目的

- 日本人における至適用法・用量
- 安全性・有効性のエビデンス
- 造血細胞移植分野での適応拡大



<平成19年度厚生労働省研究:がん臨床研究事業>
治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

本研究班の目的

適応拡大

ご協力よろしく申し上げます

#2 福田班(池亀・吉原・朝倉・鈴木)

平成20年度厚生労働科学研究 福田班
「治療適合性を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の創製研究」

造血細胞移植における foscarnet 使用実態の全国調査 ～進捗状況～

兵庫医科大学 血液内科 池亀和博、吉原哲
名古屋大学 造血細胞移植情報管理学 朝倉舞子、鈴木徳朗

研究の目的

- 本邦における同種造血幹細胞移植後CMV感染症に対する foscarnet の安全性・有効性を明らかにする
- 上記データをもとに、foscarnet の本邦での保険適応承認を目指す

「新薬の承認前の臨床研究として用いられた国内データを学会が掌握し、その安全性と有効性即ち有用性が“公知”であることを、学会が責任を持って表明すること……」

「日本造血細胞移植学会下設11年度第2回学術委員会承認事項」
1. 新薬承認に当たっての学会側取組の特質対応について」
より抜粋

研究の方法

1次調査: foscarnet使用症例数
2次調査: foscarnet投与の理由(必要性)
foscarnet投与による有害事象(安全性)
foscarnet投与による治療効果(有効性)

2008年8月

上記をもとに、本邦での至適用法・容量について、標準的治療法作成のための検討を行う

同種造血幹細胞移植後のCMV感染症に対する foscarnetの保険適応承認申請を行う

進捗状況(1次調査の結果)

1次調査表回収施設数	169施設 / 227施設
FCV使用「有」施設数	67施設
FCV使用症例数	369症例

TRUMP上でFCV使用歴「有」となっているにも関わらず、使用歴「無」と回答のあった施設7施設と、1次調査の回収ができていないが、TRUMP上でFCV使用歴「有」と把握できている施設7施設に2次調査を発送予定(25症例分)

2次調査の内容(ポイント)

投与の理由(必要性)を明らかにする
Ganciclovirで効果が不十分
Ganciclovirで有害事象
造血能が不十分

投与による有害事象(安全性)を検討する
電解質異常(低カルシウム血症、低マグネシウム血症)
腎機能障害
骨髄抑制(少ないはず)

治療効果(有効性)を検討する
症状
画像所見
抗原血症

Foscarnetの使用状況をお知らせください

- 問1. 投与理由をご記入ください。
- 問2. 投与開始時の末梢血データをご記入ください。
- 問3. 総投与期間をご記入ください。
- 問4. 投与量および投与期間をご記入ください。
- 問5. Foscarnet投与時の併用薬 (免疫抑制薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬)
- 問6. 治療効果はどうでしたか?
- 問7. Foscarnetによる有害事象があればご記入ください。
- 問8. 腎機能検査の推移をご記入ください。
- 問9. Pharmacokineticsのデータがあればご記入もしくは添付してください。

#2 福田班(池亀・吉原・朝倉・鈴木)

Foscarnet投与前のCMV治療についてお知らせください

- 問1. Foscarnet使用前にCMVに対する治療をされて
いましたか？
問2. (問1で“YES”と回答された方のみ) それはどのような
治療ですか？
問3. 投与量および投与期間をご記入ください。
問4. その結果、どのような治療効果が得られましたか？
問5. 前治療薬の有害事象があればご記入ください。

アンケートより多く依頼いたします。

(MMF, ATG についても、何卒ご協力お願いいたします)



「平成19年度厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業」

HSCT後GVHD患者におけるVRCZまたはITCZ投与時の深在性真菌症発症予防効果を検討する多施設共同臨床試験

研究代表者: 福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
 試験責任者: 神田 善伸(自治医大さいたま医療センター)

2008. 6. 6

試験の概要(1) 2

```

    graph TD
      A[16歳以上でHSCT施行予定の患者] --> B[GVHD発症時の試験参加につき同意取得  
(前処置開始前の取得も可能)]
      B --> C[HSCT後にGVHDを発症  
・急性GVHD...Grade II~IV  
・慢性GVHD...PSL換算で0.3 mg/kg/day以上のステロイド投与]
      C --> D[患者の適格性と同意撤回がないことを確認]
    
```

試験の概要(2) 3

```

    graph TD
      A[患者登録・無作為割付] --> B[VRCZ 投与]
      A --> C[ITCZ 投与]
      B --> D[60日後に予防成功率を評価  
・深在性真菌症(EORTC基準 probable以上)を発症しない  
・生存している  
・60日目まで抗真菌剤予防投与が継続可能  
(治療完成率: 80% (48日)以上を継続とみなす)]
      C --> D
    
```

試験の目的・意義 4

- HSCT後GVHD発症患者におけるVRCZまたはITCZの真菌症予防効果(有効性・安全性)に関する日本人でのエビデンスを収集する
- 試験終了後に公開された成績は、本邦におけるVRCZおよびITCZの予防効能申請時の参考資料として利用されるため、高度医療評価制度(混合診療が可能)に基づいて行われる
- アスペルギルスなどの深在性真菌症のハイリスク患者に対して、予防的抗真菌薬が60日間、無償供与される

患者選択基準の注意点(1) 5

- 16歳以上の同種HSCT施行患者
 - 疾患、幹細胞ソース、前処置、ドナーの血縁・非血縁、ドナーリンパ球輸注の有無を問わない
- 急性GVHD (Grade II~IV)または慢性GVHD(PSL換算で0.3 mg/kg/dayのステロイド投与)を発症
 - 「60日間予防投与を継続」が評価項目の一つ
- 深在性真菌症(EORTC基準: Proven, Probable)がない
 - 登録前1週間以内に胸部CT、ガラクトマンナン抗原検査、BDQ検査は必須(特に既往がある例は注意)

患者選択基準の注意点(2) 6

- 好中球数: 500/ μ l以上
- 総ビリルビンが2.5 mg/dl以下
- ALTが施設正常上限値の5倍以下
- Cockcroft&Gaultの計算式により求めたクレアチニンクリアランスが30 ml/min以上
- 消化管障害: 特に制限は設けない
 - 経口剤の服用が困難な例にあっては、試験薬の剤形は注射剤を選択する

患者除外基準の注意点 7

- 本登録前7日以内にVRZまたはITCZを投与されている患者。但しフルコナゾール、ミカファンギンなどは、本登録日までに投与中止すればOK
- 移植後、悪疾患の悪化または増悪(progressive disease)と診断された患者
- 慢性GVHDでステロイドを早期に中止・減量予定の患者
→登録後のステロイドの中止・減量の制限はない
- 60日以内に転院、転居予定
- 試験薬の併用禁忌薬剤を投与している患者

主要評価項目 8

投与開始後60日目における深在性真菌症発症予防成功率。ただし発症予防の成功は、下記基準を全て満たす場合とする

- 深在性真菌症の発症を来さないこと。(EORTC基準の provenあるいはprobableを深在性真菌症の発症とする)
- 生存していること
- 60日間、試験薬の投与が継続されていること
(治療完遂率80%(48日)以上を継続とみなす)

登録症例数の設定根拠・集積見込み 9

- 一剤の深在性真菌症発症予防成功率を70%、もう一剤の場合を80%と仮定
- SimonのRandomized Phase II selection designを用いて有効な治療群を正しく判定する確率を80%と設定すると、各群27、両群で54例が必要
- 20%の脱落を見込んで、目標登録症例数を各群33、両群で66例とした
- 四種移植患者が年間200例、登録基準を満たすGVHD合併患者が半数の100例、そのうち3分の1が実際に登録したと仮定すると、2年間で終了予定

登録手順・試験薬剤の供給 10

- 同意取得は、できれば移植前のIC時に同時に行っておく
→各薬剤を1名分ずつJCRSUより購もって発送・保管
- 登録票をFAX(事前連絡が望ましい)
- 胸部CT、ガラクトマンナン(OD Index)、BDG検査を登録前1週間でチェック。投与量計算は登録時の体重を用いる
- 適格性判定後、施設、急性/慢性GVHDを層別因子として無作為化割付(FAX連絡)
- 試験薬発送の手順書、各施設での受け取り、管理方法、返却方法についての覚書をJCRSUで作成予定

試験薬投与量 11

▶ ポリコナゾール
経口: 体重40 kg以上→1回200 mgを1日2回食間投与
体重40 kg未満→1回100 mgを1日2回食間投与
注射: 1回 4 mg/kgを1日2回点滴静注
*ローディングドーズは行わない!

▶ イトラコナゾール
経口: 1回 2.5 mg/kgを1日2回空腹時に投与
→添付文書と異なる。ITCZの計量容器は検討中
注射: 1日1回 200 mgを点滴静注
*ローディングドーズは行わない!

プロトコール治療時の注意点 12

- 登録後7日以内に治療開始を原則とする
- 原則として経口剤により治療開始するが、経口投与が不可、または静注が適切と判断された患者は注射剤により治療を開始する(理由を記録)
- 注射剤を投与した患者では、2週間以内に経口剤への切り替えにつとめる(腎毒性を考慮)
- 試験薬開始後は、シクロスポリン・タクロリムスの血中濃度が急速に上昇する可能性があり、頻回の血中濃度モニタリングを行い調整する
→上昇の程度やタイミングは個人差が非常に大きい
→血中濃度を頻回に測定できない場合は、シクロスポリン・タクロリムスを3分の2~半量へ減量してもよい(?)

試験薬の中止基準(1) 13

- EORTC基準でprovenまたはprobableの深在性真菌感染症を発症した場合(その後の治療は自由とし、試験薬剤の提供は中止する)
- 深在性真菌症を疑った場合は胸部CT、血清診断は必須
- possibleの深在性真菌感染症(臨床的基準か、真菌学的基準:ガラクトマンナン検査やBDG検査陽性のどちらかを満たさない場合)では中止とせず、AMPH製剤またはMCFGの追加投与を行ってもよい(但し14日以内を限度とする)
- 抗真菌薬併用療法を14日以内に中止できない場合、または2度目の併用療法が必要と判断された場合

試験薬の中止基準(2) 14

- クレアチニンクリアランスが30 ml/min未満で、経口薬の投与が不可能な場合
- CTCAE v3.0でgrade 4の非肝臓または非血液有害事象が発現した場合
- 試験薬に不耐容で、試験薬を減量しても投与継続困難と主治医が判断し、休薬期間が合計して12日以上となった場合
- *有害事象による試験薬休止後は、他剤による予防的な抗真菌剤投与は行わない
- 原疾患の再発や生着不全に対して、再移植や化学療法を行った場合

中止連絡票は中止決定から3日以内に送付

試験薬の減量 15

- 試験薬の減量は基準に抵触した症例に一律に行うものではなく、有害事象進展の速さ、試験薬投与前の症状・検査値などを考慮して総合的に判断する
- <肝機能悪化による減量>
- 総ビリルビンが5.0 mg/dl以上、またはALTが施設正常上限値の10倍以上に達した場合
- <その他の有害事象による減量>
- CTCAE v3.0のgrade 3に達した場合で、試験薬による有害事象が疑われる場合に考慮
- 減量に際しては、有害事象にともなう薬物血中濃度測定を行うことが望ましい

試験薬の血中濃度測定 16

- 一部の施設で薬物動態解析のため試験薬の血中濃度測定を行う
- プロトコールは別途作成する
- 血中濃度測定の結果による投与量の調節は行わない(濃度測定実施の有無による施設間のバイアス避けるため)
- 試験の一環として行われた血中濃度測定による投与量調節は行わないが、有害事象発現に応じた血中濃度測定は全施設で可能、減量または一時休薬も可能

評価項目(CRF) 17

- ガラクトマンナン抗原(プラテリア)検査は2週間に1回の施行を必須とする。BDG検査(同一患者では同一方法を用いる)も可能であれば2週間に1回の施行が望ましい
- 真菌感染が疑われた時は両検査とも必須
- 深在性真菌症を疑う臨床症状があり、かつ血清マーカーが陽性となった場合には速やかに胸部CTまたは対象臓器に応じた部位のCT検査を実施する
- CTCAE v3.0にてgrade 3以上の有害事象を記入する
- 定期評価日(入院では7日おき、外来では14日おき)の前後3日までのずれは許容範囲
- 60日目で終了時の検査は、56日目の検査結果をもってあてておくことを可能とする

緊急報告の対象となる有害事象 18

- プロトコール治療施行中の死亡(ただし明らかな原疾患による死亡は該当しない)
- Grade 4に該当する血液系以外の有害事象で、かつ予期せぬものであった場合

有害事象発生緊急報告書は72時間以内にFAXする

<データレビュー委員・効果安全性委員>

吉田稔先生(帝京大学医学部附属清洲病院・第4内科)
高田徹先生(福岡大学病院・腫瘍・血液・感染症内科学)