

#4 福田班(豊嶋)

移植片対宿主病の新たな診断・治療基準に基づいた臨床試験の経験

九州大学病院 豊嶋崇徳

GVHD診断と治療に関するガイドライン(第2版)

目次

1. 目的
2. 急性GVHDと慢性GVHDの分類
3. 急性GVHDの診断
4. 急性GVHDの重症度
5. 慢性GVHDの診断
6. 慢性GVHDの重症度分類
7. GVHD予防
8. 急性GVHDの治療
9. 慢性GVHDの治療

JHSCTガイドライン委員会

急性GVHD vs 慢性GVHD

GVHDの分類

分類	亜分類	発症時期	急性GVHD症状	慢性GVHD症状
急性GVHD	古典的	100日以内	あり	なし
	持続型、高壇型、遷発型	100日以後	あり	なし
慢性GVHD	古典的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり

*参考あるいはドナーリンパ球輸注からの日数

JHSCTガイドライン委員会

ステロイド抵抗性急性GVHDに対する2次治療の適応基準

経験則

- 治療開始3日以降の悪化
- 治療開始7日目で不変（肝・腸でstage 3以上）
- 治療開始14日目で不変（肝・腸でstage 2）

↓

Martin: Blood 1991

エビデンス則

- 治療を3日間行っても悪化
- 治療を5日目行つても改善がみられない

治療開始5日目のステロイド応答性が予後と相關する
Van Lint: Blood 2006

JHSCTガイドライン委員会

慢性GVHDの診断基準・重症度分類

診断基準

- Diagnostic: 診断的項目 1つ
- Distinctive: 特徵的項目 1つ + 生検、検査による補助診断

重症度

- Limited, Extensive

↓

- 軽症、中等症、重症

JHSCTガイドライン委員会

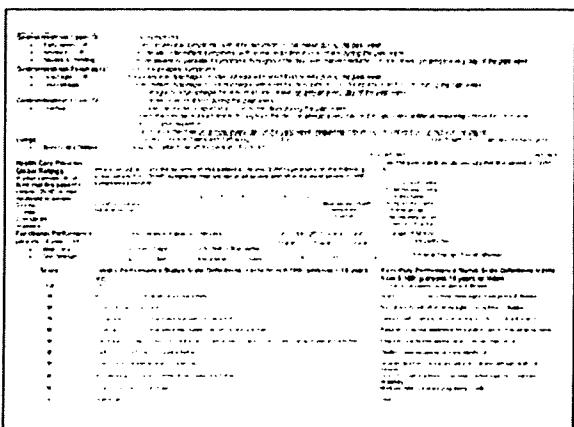
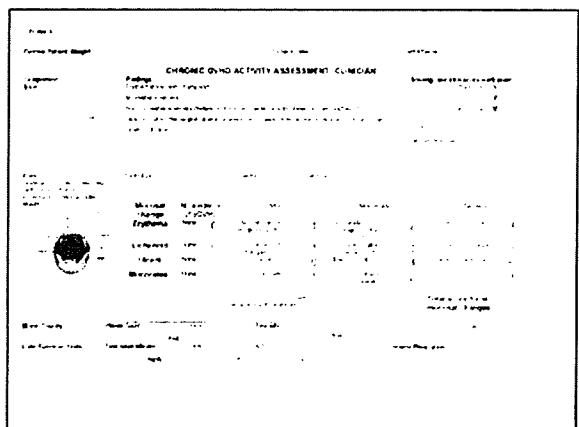
#4 福田班(豊嶋)

重症度			
軽症: スコア1 (1-2臓器)	中等症:スコア1 (23臓器)	スコア1 (肺病変)	スコア2
重症: スコア3以上 (肺はスコア2以上)			
スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
PS 1	2	3	4
皮膚			
口腔			
眼			
消化管			
肝			
肺			
関節・筋			
JHSCTガイドライン委員会			

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
PS 新成長 (ECOG 0, IPS 100%)	高度の症状があり、肉体的 的は制限を受けるが、歩行、 摂食や排泄はできる。 (ECOG 1, IPS 80-90%)	歩行や食の量のことではでき るが、特に少しお弱がいるこ ともある。日中の50%以上は 寝てている。(ECOG 2, IPS 60-70%)	歩行の量のある程度のこと はできるが、特に少しお弱がいるこ ともある。日中の50%以上は 寝ていている。(ECOG 3-4, IPS 40-50%)	歩行の量のある程度のこと はできるが、しばしば介助が必要で ある。日本の50%以上は肌脱皮 している。(ECOG 3-4, IPS <40%)
皮膚 無症状	<10% BSA, 優化無し	10-50% BSAあるいは強度優化 無し(つまりあれば)	10-50% BSAあるいは強度優化 無し(つまりあれば)	>50% BSAあるいは悪化性優化病 変(つまりあれば)
口腔 無症状	無症、歯口機能に影響なし	中等症、歯口機能が輕度障害 される	中等症、歯口機能が重度に障 害される	重度症、歯口機能が高度に障 害される
眼 無症状	腫瘍か yes, 日常生活に輕度 の影響なし(3日まで), あ るいは普通状の角膜混濁	中等症か yes, 日常生活に輕 度の影響あり(1日4回以上), あるいは普通状の角膜混濁	中等症か yes, 日常生活に重 度の影響あり(1日4回以上), あるいは普通状の角膜混濁	重度症か yes, 日常生活に重 度の影響あり(1日4回以上), あるいは普通状の角膜混濁
消化管 無症状	嚥下困難、食後嘔吐、嘔氣、 嘔吐頻度、下痢、たんじ め以上の体重減少を伴わ ない	5-15%の体重減少を伴う嘔 吐無症状	15%以上の体重減少を伴う嘔 吐無症状	15%以上の体重減少を伴う嘔 吐無症状
肝 無症状	SGT ALP AST ALTの正常上 限の2倍以内の上昇	SGT ALP AST ALTの正常上 限の2倍以上の上昇	SGT ALP AST ALTの正常上 限の2倍以上の上昇	SGT ALP AST ALTの正常上 限の2倍以上の上昇
肺 無症状 FEV1<40% or LFS<2	腫瘍周囲炎出現れ FEV1<40-70% or LFS 3-5	進行時異常 FEV1<40-45% or LFS 4-6	更呼吸急迫 FEV1<40% or LFS 10-12	更呼吸急迫
腎臓・膀胱 無症状	日常生活に影響しない腎臓 の腫瘍、可溶性蛋白質	日常生活に支障のある不溶性 可溶性蛋白質、高濃度による紅斑 等	日常生活に高浓度蛋白質をきたす腎 臓、可溶性蛋白質(尿管挙げ、ボタンが け、泡衣など不溶)	日常生活に高浓度蛋白質をきたす腎 臓、可溶性蛋白質(尿管挙げ、ボタンが け、泡衣など不溶)
性器 無症状	内部で程度異なるが毎日 不快感度で交換なし	内部で中等度交換あり、不快感 度あり	内部で高度交換あり、不快感 度あり	内部で高度交換あり、内部不応 性交換あり

同種造血細胞移植後の慢性移植片対宿主病(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相試験実施計画書

九州大学病院 血液・腫瘍内科



UPN X	主要評価項目 (score 2以上) (score 1)											マイナー項目 (score 2以上) (score 1)
	0W	1W	2W	3W	4W	6W	8W	12W	16W	28W	56W	
PS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
皮膚	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
口腔	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
眼	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
肝臓	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	PR
肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎臓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
関節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
性器	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血小板	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	CR

重症度 重 中 中 中 中 中 中 中 中 中 中 中 総合評価 PR

CR: すべての評価項目が改善
PR: 改善あり、複数項目なし
NR: 変化なし
PD: 悪化

#4 福田班(豊嶋)

問題点 (1)

- ステロイド無効の定義？
- 効果判定の指標？
- 不可逆性のsicca, sclerosis, 筋膜炎の効果判定？
- PRの判定基準(CRはありえない?)

	Rituximab (G大)	Rituximab (DFCI)	NIH consensus meeting
ステロイド無効の定義	0.5mg/kg 2w 減量中の再燃	0.5mg/kg 4w	1mg/kg 2w 0.5mg/kg 4-8w 0.5以下に減量不可
効果判定の指標？	重症度score	独自 (mucosal score, Preston measure)	Clinician Assess sheet
不可逆性の効果判定？	考慮せず	進行なければCR	有効性評価不可
PR？	改善	改善	50%以上改善

Rituximab studyにおけるPRの定義

Ratanatharathorn	BBMT 2003	改善	
Cunninga-van Dijk	Blood 2004	改善	
Cutler	Blood 2006	改善	70%
Okamoto	Leukemia 2006	改善	
Zaja	BMT 2007	50%改善	65%
Mohty	BMT 2008	改善	66%

問題点 (2)

- 腔水症などscoreの存在しない病変をどう評価するか？
- 血小板、肝障害など数値での評価をどうするか？
- NIH Consensusを用いるなら、トレーニング必要

「平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業」

非血縁者間同種骨髓移植におけるフルダラン、静注ブスルファンおよび低用量ATGによる骨髓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

研究代表者:福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
プロトコール作成:藤 重夫(国立がんセンター中央病院)

2008. 6. 6

背景

- 末梢血幹細胞を用いることで血縁者間ミニ移植の前処置はほぼ確立した: フルダラン+ブスルファン(またはメルファラン)
- 日本では、非血縁者ドナーからの幹細胞採取は骨髓しか認められていない
*IBMTxの報告では、非血縁者間ミニ移植において、BMよりPBの方が有意に予後が良好
- 生着不全のリスクを避けるためTBI 4 Gyを追加
→ RIST O305試験(非再発死亡が50%以上)

**抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン
(ATG-F、ゼットプリン)**

現在の適応: 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法

↓
(追加)造血幹細胞移植時のGVHD抑制

利点: GVHD抑制効果が強力(用量依存性)

欠点: 原疾患再発のリスクが高い

感染症(特にウイルス・真菌)のリスクが高い

*欧米では非血縁者間移植での使用頻度が高い

*Horse ATG, Thymoglobulinとは免疫源が異なり、

免疫抑制効果や副作用が異なる

無作為化比較試験のエビデンス (Thymoglobulin)

(Bacigalupo. Blood 2001. BBMT 2007)

- 造血器難癥(計108例)
- HLA一致非血縁者間BMT, TBI+CY
- GVHD予防(CSP+MTX +ATG-S)
Thymoglobulin 7.5-15 mg/kg
- Grade III-IV: ATG 15 mg/kgで減少
- TRM, OSは差なし

長期フォロー時の慢性肺障害
KPS >90 at 4 yrs:
ATG 89% vs No-ATG 57%

無作為化比較試験のエビデンス (ATG-F)

- 計200例: 登録終了→ASH2008で発表予定
- CSP+MTX ±ATG-F (20 mg/kg × 3 days)
- HLA一致非血縁ドナー(8/8, allele-matched), TBI+CY or Bu+CY
- PE: Early treatment failure (grade III-IV aGVHD or death w/i 100 days)

ATG-F(ゼットプリン): HCT時のGVHD抑制

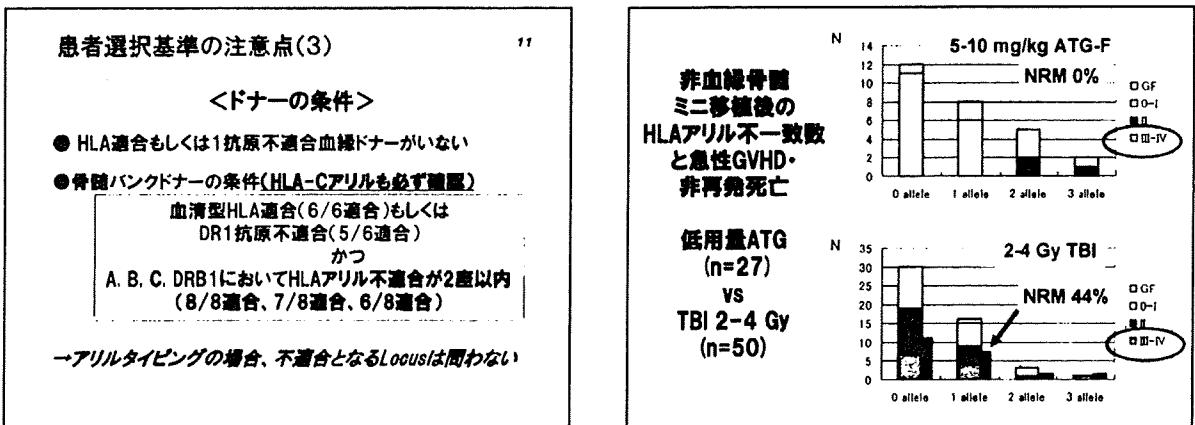
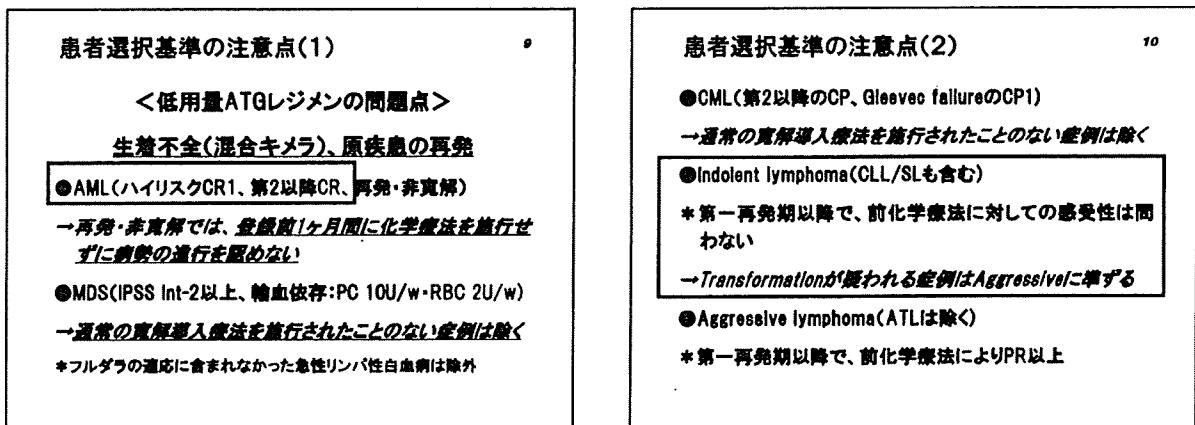
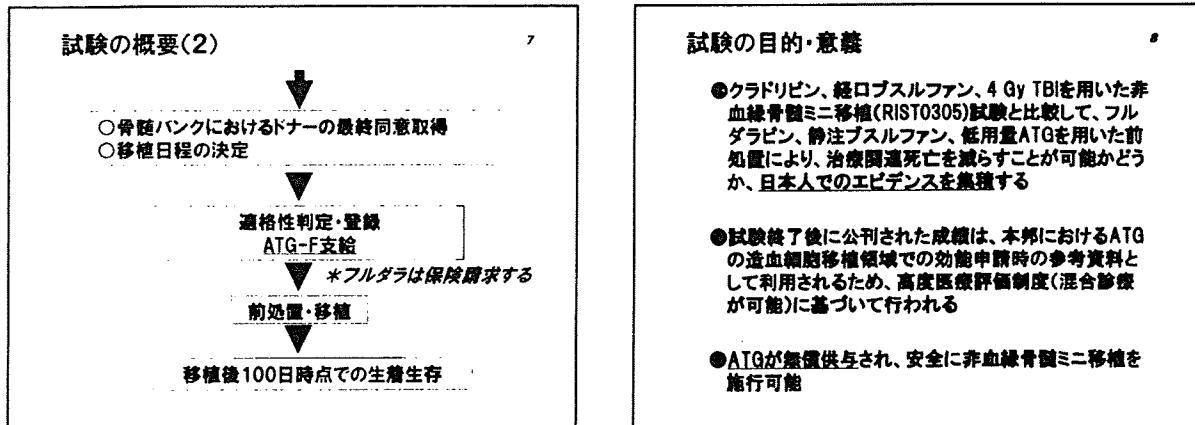
- 海外承認 → ポルトガル、ドイツで取得見込み
- 無作為化比較試験で有効性が証明
 - 正州で試験終了、同効薬も既報告あり
- Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
 - 海外(GVHDの総説の一部)
- 國際的な診療ガイドライン → 海外、日本(第2版)
- 國際的標準教科書に記載
 - ハリソンほか(GVHDの総説の一部)
- 国内での使用実績に関するエビデンス
 - 使用状況の全国調査(予定: 番中)
前向き試験(非血縁骨髓ミニ移植)

試験の概要(1)

- 同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患者
- 通常の骨髓破壊的前処置が適応外
(年齢50歳以上、臓器障害、2回目以降の移植)
- HLA適合もしくは1抗原不適合ドナーがない

- 各施設における骨髓バンク登録手続き
血清型HLA適合もしくはDR1抗原不適合ドナー
かつ
A, B, C, DRB1においてHLAアリル不適合が2箇所以内

#5 福田班(福田ATG)



患者選択基準の注意点(4) 13

- 登録時の年齢が16歳以上、65歳以下
- PSがECOG scoreで0または1
- 骨髄破壊的前処置が適応とならない以下の基準を満たす
 - (A) 登録時の年齢が50歳以上
 - (B) 登録前28日以内の検査で機器機能障害あり
EF 40-50%, NVC 30-40%, FEV1.0% 40-50%, PaO2 50-90 mmHg
S-Cre 1.5-2.0 mg/dl, T-bil 1.5-2.0 mg/dl, ALT x2-3 施設値上限
 - (C)大量化学放射線療法歴：
腫瘍移植症例は除く。過去6ヶ月以内の自家移植例は除く

患者除外基準の注意点 14

- 下記の機器機能障害
EF 40%未満, NVC 30%未満, FEV1.0% 40%未満,
PaO2 50 mmHg未満(要ABG)
S-Cre 2.0 mg/dlを超える, T-bil 2.0 mg/dlを超える,
ALT x3 施設値上限を超える
- 慢性活動性肝炎や肝硬変を有する
- コントロール不良の高血圧を有する
- コントロール不良の活動性の感染症
- コントロール不良の中枢神経浸潤を有する

主要評価項目 15

移植後100日時点での生着生存割合

- 一次性生着不全:Day 28までに3ポイント連続して好中球 $500/\mu\text{l}$ 以上を確認できない場合
- 二次性生着不全:一旦、生着が確認された後、原病の増悪を除く何らかの理由によって、好中球が3ポイント連続してサイド $500/\mu\text{l}$ 以下となった場合
- 末梢血T細胞キメリズム検査で、ドナー由来の細胞が
5%未満の場合も生着不全とする

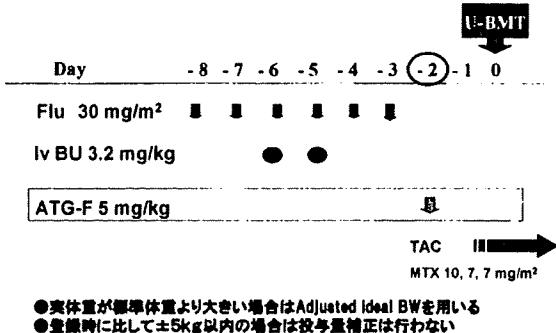
登録症例数の設定根拠・集積見込み 16

- RIST0305試験では、移植後100日目の生着生存割合は80%
- 期待成功率为90%、閾値成功率为70%として、 α エラーを5%(片側)、検出力を80%とした場合の必要サンプルサイズは24例
- 登録後の評価不能例を10%見込んで、目標登録症例数は27例
- 非血縁同種移植患者が参加施設を合わせて年間100例、骨髄非破壊的前処置を用いるのが約30-40例、そのうち半数が登録基準を満たし実際に登録したと仮定すると年間15-20例登録、2年内で終了予定

登録手順・試験薬剤の供給 17

- 移植日程が決定後、患者適格性を確認し、同意取得
- 登録票をFAX(事前連絡が望ましい)
- 適格性判定後、ATGを国立がんセンター中央病院から発送する(冷蔵保存)
- 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
- 登録後14日以内に前処置開始(Day -22以降に登録)
→登録後からDay 100までは、追加の抗がん剤治療(リツキサンやグリベックも含む)は許容されないので注意

試験薬投与量(1) 18



#5 福田班(福田ATG)

プロトコール治療時の注意点

19

- プスルファンは4分割投与(10時、16時、22時、翌朝4時)
- ATGは生全500mlに溶解し12時間かけて点滴
→mPSL 2 mg/kgを4分割してATG投与前より開始
- タクロリムス血中濃度は、持続投与時は8-15 ng/ml、経口投与時はトラフを5-10 ng/mlを目標とし、原則としてDay 60まではタクロリムスの減量を開始せず、原病の明らかな再発の場合を除いて急速減量は行わない
- 末梢血T細胞キメリズムは、必ずDay 28±7、Day 56±7、Day 81±10で行う
→リンパ球数が少ない時は、採血量を30ml以上へ増やす
→ドナー細胞70%以下の時は2週間ごとにキメリズム再検

プロトコール治療の中止基準

20

- 有害事象によりプロトコール治療継続ができない場合
 - (A) Grade 4の非血液毒性十主治医の判断
 - (B) 一次性および二次性生着不全
- 移植後100日までに原病の増悪・再発が認められた場合
(その後の治療は各施設の判断)
- プロトコール治療中の死亡

*主要評価項目は「有効性評価可能患者(全治療患者のうち、移植後100日目までに再移植、DLI、化学療法を受けない全患者)」を分母として、移植後100日時点での生着かつ生存している患者の割合を求める

評価項目(CRF)

21

- レジメン耐適毒性:
Day 28まではGrade 2以上、移植後28日以降はGrade 3以上
- 原病の評価:
白血病・MDSは骨髄検査、染色体検査(Day 28, 56, 91, 182, 365)
悪性リンパ腫はPET/CTまたは造影CT、MRI(Day 56, 91, 182, 365)
- 急性GVHD:
Day 28までは週に2回、Day 28以降は週に1回(原則として生検)
- 慢性GVHD:
1-2ヶ月に1回は記録(治療開始時は必須)
腫瘍細胞検査は移植前、Day 91, 182, 365に行う
- ATG血中濃度:
Day -5(±2)より(Day 0, +2, +7)にATG血中濃度を測定

緊急報告の対象となる有害事象

22

- プロトコール治療中(Day 100以内)の全ての死亡(プロトコール治療中止後30日以内も含む)
- Day 100以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡(明らかな原病死は該当しない)
- 一次性生着不全および二次性生着不全

*移植後100日までの生着不全あるいは早期死亡の発生割合が30%を超える確率が80%を超えた場合(10人中9人、15人中11人、20人中13人が不成功の場合)には、本研究を一時中止し、効果安全性評価委員に諮問する

<効果安全性委員>

池亀和博先生(兵庫医科大学・血液内科)

塙田信弘先生(東京大学医学研究所附属病院・血液腫瘍内科)

**ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の
造血細胞移植領域での
適応拡大のためには**

福田 隆浩
国立がんセンター中央病院

**ミコフェノール酸モフェチル
(MMF、セルセプト)**

現在の適応・臓器移植時の拒絶(治療・抑制)

活性体のミコフェノール酸(MPA)はde novo系の律連酵素であるイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼを選択的かつ可逆的に阻害し、T・Bリンパ球のDNA合成および増殖を阻止

利点:粘膜障害・骨髄抑制が少ない(MTXと比較して)
GVL効果を損なわない(?)、TMAが少ない(?)

欠点:HCT後は吸収が不安定(PKの必要性)
消化管毒性、日本では静注製剤が使えない
*GVHD抑制効果は同程度?(MTXと比較して)

日本におけるMMFの適応申請

1999年 腎移植後の難治性拒絶反応の治療薬として
薬価収載

2003年 心移植、肝移植、肺移植、脾移植における
適応拡大

*この申請時に造血細胞移植後のGVHD治療として申請
するも、有効性を認めることは困難と却下された
●ガイドライン等に示されたものが存在しない
●本邦での使用実績は乏しい(MR聞き取り調査のみ)
●同時対照比較試験の成績がない

MMFは臓器移植後の標準的な免疫抑制薬となり
日本人でも年間1000例以上の新規移植患者で使用

無作為化比較試験のエビデンス(MMF)
(Bolwell. BMT 2004)

造血器腫瘍	口内炎 (OMAS scale)		
AML 6-7割、高リスク 5-6割 Busulfan + Cyclophosphamide HLA一致者間BMT GVHD予防(CSP-based)	-		
●MMF 500 mg tid (Day +1 ~ +100) ●MTX 5 mg/m ² (Day +1, +3, +6, +11)	-		
	MMF/CSP MTX/CSP P value		
	(n=21) (n=19)		
Engraftment	day 11	day 18	<0.001
aGVHD (II-IV)	48%	37%	0.49
cGVHD	63%	64%	NS

海外でのMMF使用状況概算

<EBMT>	<CBMTR>
年間8,333例 (2004-2006)	年間18,440例 (2005)
↓ *詳細なデータは問い合わせ中	↓
登録例の18%がMMF使用	登録例の1/3がミニ移植 ミニ移植例の1/3がMMF使用
↓	↓
約1,500例/年 (予防8割、治療2割)	約2,000例/年 (治療例は含まず)
フル移植後のPhase I/II試験(Nash, aGVHDは同等) ミニ移植後のPKも含めた試験(Maris, Giaccone, 1日3回投与)	

MMF(セルセプト):HCT時のGVHD抑制

- 海外承認 → なし(予定なし)
- 無作為化比較試験で有効性が証明
 - 海外で1報(MTXと比較)、cGVHD治療(進行中)
- Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
 - 海外(GVHDの総説の一部)
- 国際的な診療ガイドライン → EBMT、日本(第2版)
- 国際的標準教科書に記載
 - ハリソンほか(GVHDの総説の一部)
- 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(飯田・鈴木)
- 前向き試験(ランダム化比較試験)が要求される??

#7 福田班(岡村・松井)

PK studyに基づいた MMF分3投与の必要性

神戸大学医学部附属病院 血液内科
岡村篤夫 松井利充

高齢腫瘍患者腎移植を行つたアシストにおけるMMFの力学解説

MMF投与法

投与量: 1回15mg/kg、12時間毎に内服
投与期間: Day0の21時からDay30の21時まで

MPA血中濃度測定

移植後2、9、16±1日目の内服前(トラフ値: 9時)、内服1、2、4、8、12時間後に。

同様腫瘍患者腎移植を行つたアシストにおけるPK 解析に基づくMMFの增量実験

MMF新投与法

初回投与量は1回15mg/kg、12時間毎に内服

各測定日(Day2~9~16)において、

AUC₀₋₁₂: 30μg·hr/ml以上を目標に1回250mg単位で投与量を増量
ただし1回最大投与量は、投与限度量である1500mgまで

投与期間: Day0の21時からDay30の21時まで

対象

No. of case	disease	status	source	regimen	prophylaxis
8	ATLL	PR	related PB 2-miss	FluBu+ATG	CyA
9	MDS	RAEB	v-BM	TBI+CY	FK506
10	CML	CR2	v-BM	TBI+CY	FK506
11	AML(MDS)	RAEB	v-BM	TBI+CY	FK506
12	AML(M4)	CR1	v-BM	TBI+CY	FK506
13	AML(M3)	PR	v-BM	FluBu	FK506
14	ALL(L2)	CR1	v-BM	TBI+CY	FK506
15	ALL(L2)	CR1	related PB(2-miss)	TBI+CY+ATG	FK506
16	MDS	PAEBII	v-BM	TBI+CY	FK506
17	ALL(L2)	CR2	CB-1-miss	TBI+CY	FK506
18	AML(MDS)	RA	CB(M4)	TBI+CY	FK506
19	AML(MDS)	RA	CB-3-miss	FluBu+TBI	FK506
20	ALL(L2)	CR1	v-BM	TBI+CY	FK506
21	AML(MDS)	RAEB	CB-2-miss	FluBu+TBI	FK506
22	ALL(L2)	CR1	CB-2-miss	TBI+CY	FK506
23	AML(M1)	PR	CB-2-miss	FluBu+CY	FK506
24	MDS	RA	related PB(1-miss)	FluBu+TBI	FK506

当施設におけるMMF使用基準

以下の項目に該当する症例に対し、MMF投与を用いた。

1. 初回移植時生着不全をきたした臍帯血再移植時

2. 臍帯血移植

3. ハイリスク症例

① 口腔内感染症: MTXの使用により重篤な口腔内からの感染症が予想される以下の場合

- a. 前治療にて、≥Grade3(NCI-CTC ver.3.0)の口腔内炎発症があるもの
- b. 未処置の複数病巣を有するもの
- c. 移植前処置開始日より2週間以内に抜歯を行い、移植日変更不可のもの

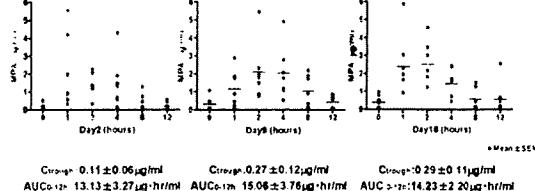
② MRSA保有者

③ 移植前処置開始時、抗真菌投与が必要な特徴性感染症を有するもの

④ 非実解剖の症例

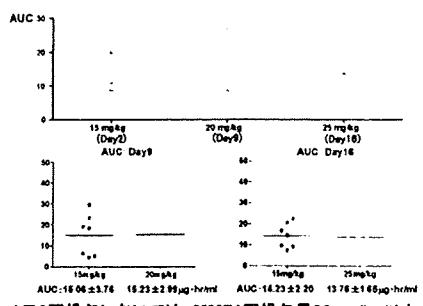
- a. AML/ ALL (ATLLを含む) の非実解剖
- b. MDS:RAEB

MMF投与量固定7症例におけるPK解析

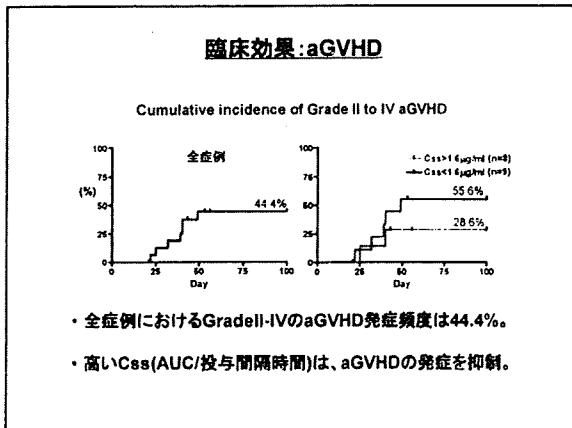


- MPAの血中濃度は個体差が大きく、トラフ値からAUCを推測出来ない。
- 平均AUC₀₋₁₂は、臍帯移植における推奨値(30-60 μg·hr/ml)の1/2~1/3。

各測定日における MMF固定量投与群と增量投与群とのAUC比較



- 1日2回投与においては、MMF1回投与量20mg/kg以上の增量効果は得られない。



- ### 前回の中間報告
- MMFは、sMTXの代替薬に十分なりえる。
 - 高い血中濃度を維持することにより、高い臨床効果が期待できる。
 - 自験例では、Cs>1.6μg/mlで難治なaGVHD発症率が低下。
• Ctrough<1.0μg/mlで、2GradeII/III GVHD発症のリスクが減少。
Biol Blood Marrow Transplant. 10: 246, 2004
Clin Pharmacol Ther. 78: 466, 2005
 - Cs>2.5μg/mlで、生着不全を回避。
Blood. 106: 4381, 2005
Biol Blood Marrow Transplant. 12: 454, 2006
 - 分2投与のままでは、1回投与量増量によるAUCの上昇効果は得られず、高い血中濃度を維持することは出来ない。
• 大の実験でも自験例と同様の結果。
Int J Hematol. 88, 2008, in press
 - Day30以降、漸減投与が推奨される。
 - 過去Day30まで2GradeII GVHDの発症、また発症時、MMFの再投与は有効。
⇒ 1回1000mg分3投与(+漸減投与)の必要性

MPA投与によるaGVHD予防

MMF投与法

投与量: 1回1000mg 1日3回 8時間毎に内服
投与期間: Day0の22時からDay30の22時まで。
Day31以降については、組織基準*を参考にしながら適宜漸減・中止。

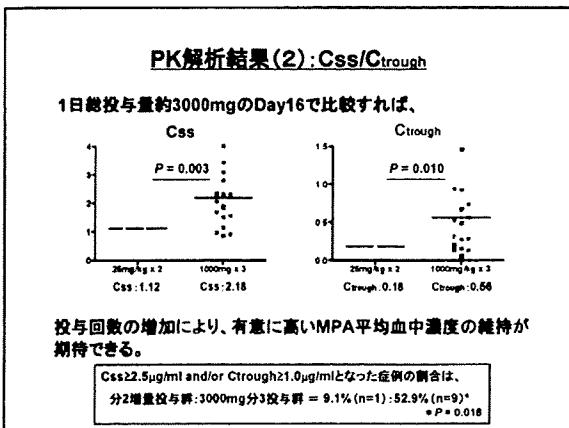
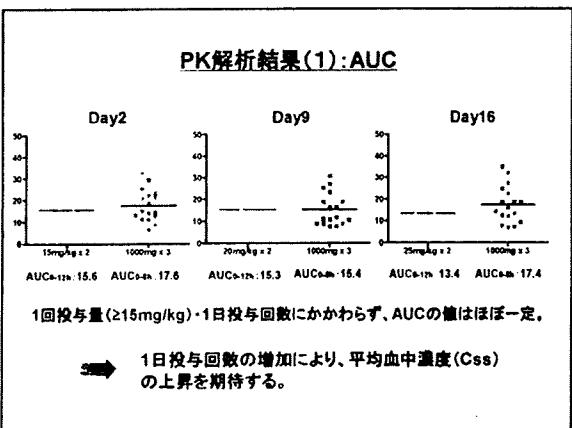
MPA血中濃度測定

移植後2、9、16±1日の内服前(トラフ値:6時)、内服1、2、4、8時間後に。
現在18例登録。17例について分2增量投与群(11例)と比較。

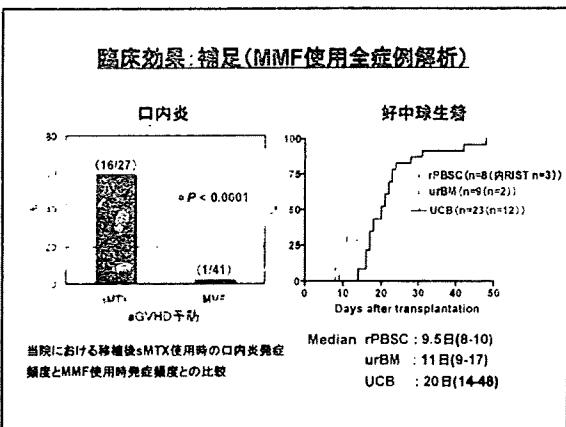
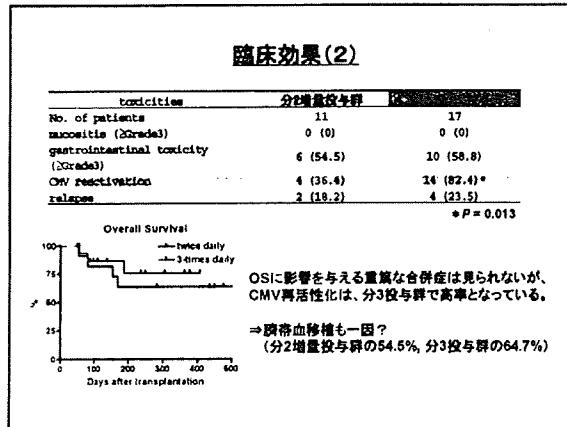
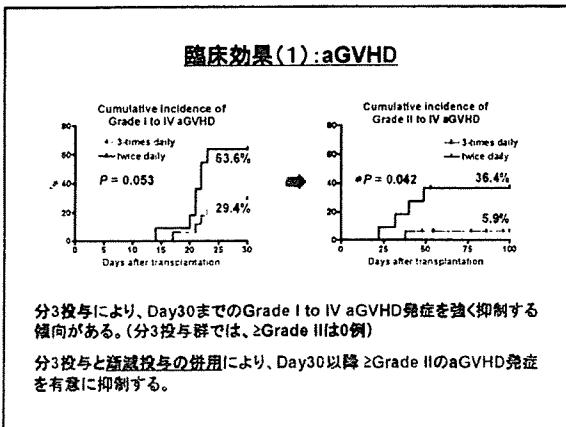
* 組織基準
Day30における、
1. 2 Grade I のaGVHD (stage1の皮膚GVHD より)
2. ≥37.5°Cの非感染性発熱の見られるもの
3. 血清血栓球蛋白と500μl/L等

対象

Variable	分2增量投与群	単回投与群
No. of patients	11	17
Median age, y (range)	53 (33-65)	52 (28-66)
Sex		
Male	5	6
Female	6	9
Diagnosis at alloSCT		
AML	2	2
ALL	4	6
CML	0	1
MDS	5	5
MEL	0	3
Donor type		
related PBSC	3	5
unrelated BM	1	1
unrelated UCB	6	11
Conditioning regimen		
Myeloablative		
with TBI	7	9
without TBI	1	0
Nonmyeloablative		
with TBI	1	0
without TBI	0	1



#7 福田班(岡村・松井)



まとめ(提言)

- 1回1000mg分3投与は、高いMPAの血中濃度を維持するために必要な投与法である。
- 高い血中濃度を維持することにより、aGVHD発症の抑制等高い臨床効果が期待される。
- 特にDay30以降、漸減投与併用することにより、重篤なaGVHDの発症・進展を阻止しうる。
- ただし、CMV再活性化は高率であり(特に臍帯血移植)、MMFの継続投与を行う際には注意が必要である。

Int J Hematol. 2008. In press

予防的治療を兼ねた day30以降MMF漸減投与の有用性

神戸大学医学部附属病院 血液内科
岡村篤夫 松井利充

漸減投与の実情

投与中止例

- Clin Pharmacol Ther. 78: 486, 2005
血縁・非血縁ミニ移植、15mg/kg × 2 day-3 - day30まで。
- Blood 110: 3064, 2007:
臍帯血ミニ移植、1g × 2 day-3 - day30まで。

投与継続例

- Bone Marrow Transplant. 34: 621, 2004:
血縁一致フル移植、500mg × 3 day100まで継続。
- Blood 106: 4381, 2005
非血縁一致ミニ移植、15mg/kg × 2 or 3 day40から10週の間で。
- Biol Blood Marrow Transplant. 12: 454, 2006
非血縁一致ミニ移植、15mg/kg × 3 day40 - 96でtapering。
等々... ➡ 未だ明確な漸減基準、投与期間、および有用性についての詳細は不明

当施設における解析報告

同種造血幹細胞移植後aGVHD予防のためMMF内服を行った患者において、

- 移植後day30に投与中止を行った群(A群)と、
- day30以降漸減投与を行った群(B群)とを、

後方視的に比較し、MMF漸減投与の安全性およびaGVHD予防に対する有用性について検討。

対象

2003年12月以降、当施設で移植後MMF投与を行い評価可能であった以下の41症例。

Variable	group A	group B
No. of patients	25	16
Median age, y (range)	43 (21-65)	53 (28-56)
Sex		
Male	9	6
Female	17	10
Diagnosis at allog SCT		
AML	4	3
ALL	9	4
ATL	1	2
CML	1	1
MDS	1	1
NHL	2	2
AA	1	1
Conditioning regimen		
Hypomethylative		
with TBI	15	8
without TBI	1	0
Nonmyeloablative		
with TBI	4	2
without TBI	5	1

Variable	group A	group B
No. of patients	25	16
Donor type & HLA typing		
related PBSC		
4/6	2	2
5/6	0	1
6/6	0	1
related BM		
1/1	0	0
unrelated BM		
5/6	2	1
5/5	6	6
unrelated PBSC		
1/6	3	2
4/6	8	6
5/6	3	0
6/6	1	0

いずれの群においても臍帯血移植の割合が多く、A群では60%、B群では50%。

MMF投与方法

MMF(セルセプト)の内服は、移植後30日間分2投与(9時+21時)あるいは分3投与(6時+14時+22時)いずれかの投与間隔で、1日最大投与量3000mgまでの間で行われた。

その後、
A群では、day30に内服中止。
B群では、移植後day60前後での中止を目安に、以下の指標を参考に漸減投与された。

- HLA DNA型1座以上不一致の末梢血・骨髄day30 (~day40)における、
- satge1皮膚GVHD(≥Grade I aGVHD)
- 末梢血好酸球数 ≥500/ μ l
- ≥37.5°Cの非感染性発熱

➡ 結果として、**投与期間中央値 64.5日(day50 - 94)**

#7 福田班(岡村・松井)

評価項目

MMF漸減投与の安全性

day30までの、およびday30以降における

- 口腔粘膜障害(Grade3)
- 消化管毒性(Grade3)
- CMV再活性化
- 原疾患の再発

急性GVHD予防に対するMMF漸減投与の有用性

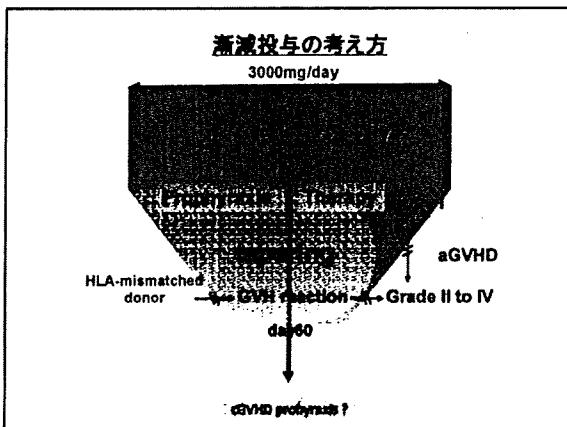
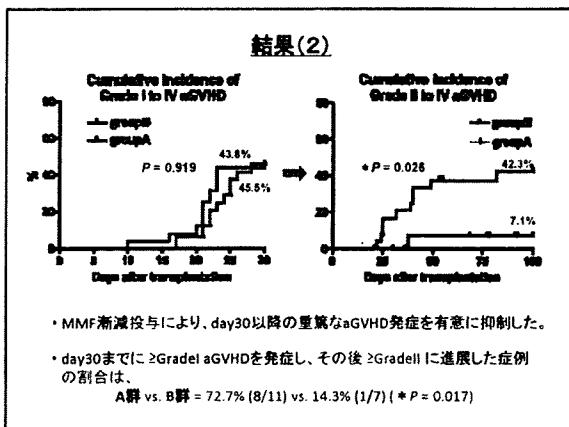
- day30までの、Grade I to IV aGVHD累積発症率
- day100までの、Grade II to IV aGVHD累積発症率

以上について、A群およびB群それぞれで評価し、比較・検討。

結果(1)

Toxicities	group A (%)	group B (%)
No. of patients	25	16
nausea (2grades)		
until day30	1 (4.0)	0 (0)
after day30	0 (0)	0 (0)
GI toxicities (2grades)		
until day30	11 (44.0)	10 (62.5)
after day30	0 (0)	0 (0)
CMV reactivation	19 (76.0)	12 (75.0)
relapse	5 (20.0)	2 (12.5)

day30以降のMMF継続内服に伴う、重篤な粘膜障害・消化管毒性の増加は見られなかった。
 現在までの所、明らかな再発リスクの上昇は見られない。
 CMV再活性化率は、いずれの群においても同様に高率であった。



まとめ(提言)

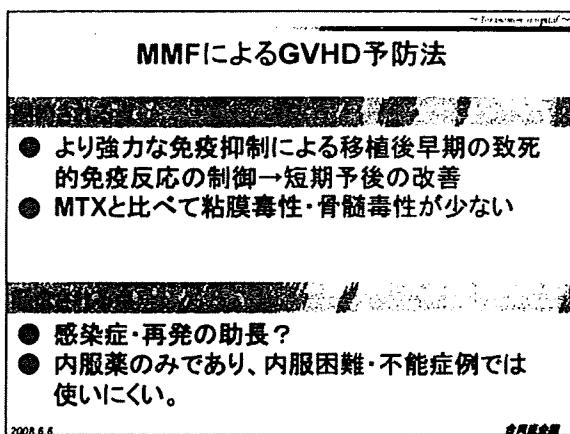
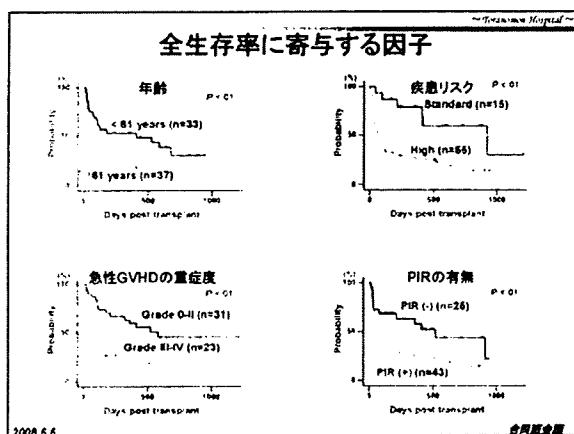
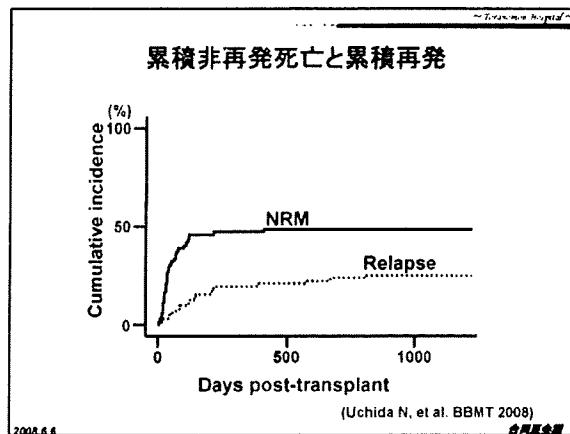
- day30以降のMMF継続内服は、重篤なaGVHDの発症予防および進展阻止にとって安全かつ有用な手段(治療)である。
- 継続投与の基準として、
 - 1. HLA DNA型1座以上不一致の末梢血・骨髄
day30(～day40)における。
 - 2. satge1皮膚GVHD(≥Grade1 aGVHD)
 - 3. 末梢血好酸球数 ≥500/ μ l
 - 4. 237.5°Cの非感染性発熱
- 漸減を導める、あるいは投与中止の基準として、
 - 1. 持続するCMV抗原血症(GCV抵抗性)
 - 2. MMF投与期間中の再発
- 投与期間の目安は、
まずはday60前後での中止を目標に、day60～90の間で。
 - *1 重篤なaGVHDの多くは、day50～60までに発症。
 - *2 CMV抗原血症を含めた感染症の増悪因子となりうる。

高齢者に対する臍帯血ミニ移植(RICBT)

ここまででわかつてきた事

- 比較的高齢者でも、臍帯血ミニ移植で治療・長期生存を達成できる場合がある。
(n=76)
- しかしながら、移植後早期に様々な合併症(免疫反応・感染症など)で死亡する割合が非常に高い。
- 臍帯血移植後に比較的特異的に見られる生着前の免疫反応(生着前免疫反応・PIR・day 9 fever)が、生存率を悪化させる重大な因子である。
- GVHD予防にTacrolimusを使用すると、cyclosporine Aに比べて予後が改善する可能性がある。

2008.6.6 会員登録



患者背景

2005年12月から2007年12月までに虎の門病院で臍帯血ミニ移植を施行した50歳以上の造血器疾患患者

解剖患者数	: 29
男	21 (72%)
女	8 (28%)
年齢	中央値: 62 (52 - 70)
診断名	AML 17 (59%) MDS 2 (7%) ALL 2 (7%) ML 5 (17%) AA 3 (10%)
HCT-CI	0 9 (31%) 1 13 (45%) 2 1 (3%) 3≤ 6 (21%)
ECOG-PS	0 0 1 22 (76%) 2 5 (17%) 3 2 (7%)

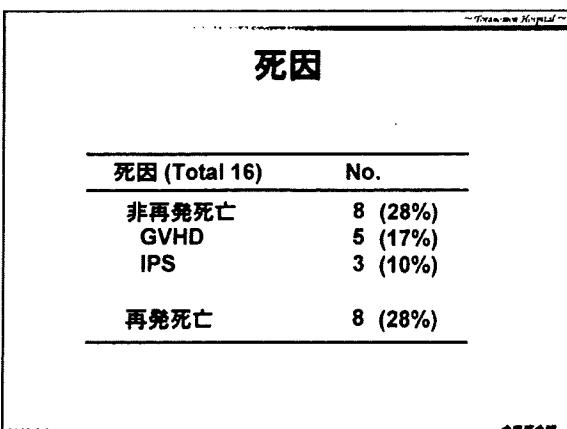
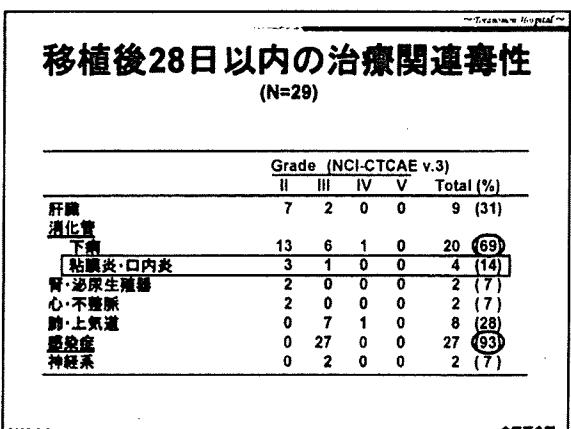
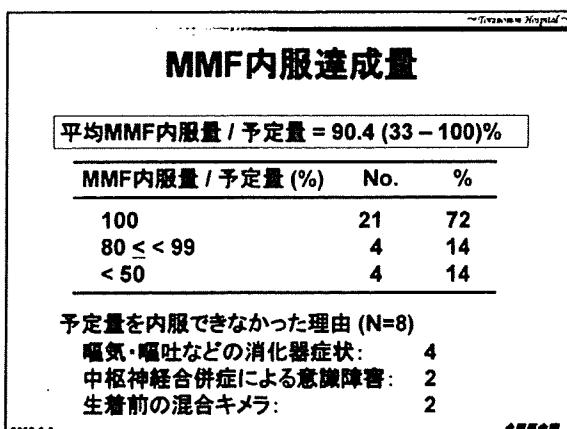
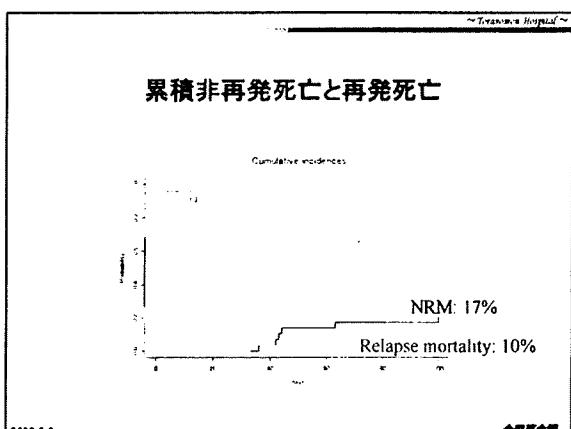
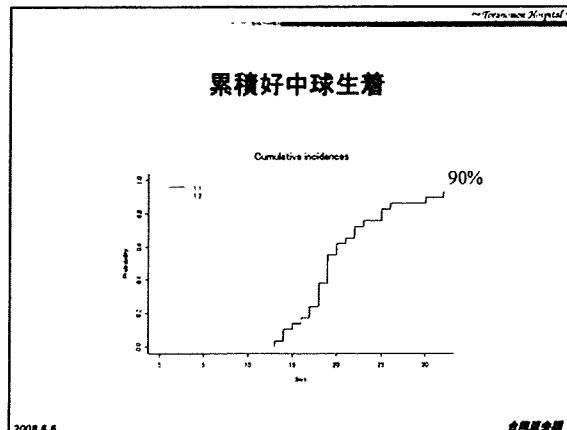
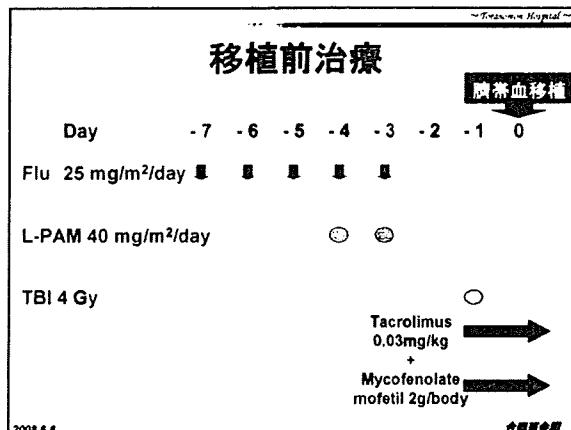
2008.6.6 会員登録

患者背景

疾患リスク	標準* 9 (31%) 高** 20 (69%)
〔標準リスク: CR1, CR2, untreated MDS, and SAA〕 〔高リスク: 標準リスク以外〕	
移植前配置	No. %
Flu / Mel / TBI	13 45
Flu / Mel / Bu	4 14
Flu / Mel	8 28
Flu / Bu / TBI	3 10
Flu / Bu / VP16	1 3

2008.6.6 会員登録

#8 福田班(内田・谷口)



平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
「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」(福田班)

**同種骨髓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**

大阪市立大学医学部付属病院 血液内科・造血幹細胞移植科
中根幸喜、日野雅之

**ミコフェノール酸モフェチル
(MMF、セルセプト)**

現在日本でも、臍帯血ミニ移植、ハプロ移植、GVHD治療など、同種造血幹細胞移植分野で国内需要実績は多い(使用状況調査中)。

現在の適応:臓器移植時の拒絶(治療・抑制)のみ
↓

本研究の目的
「造血幹細胞移植時のGVHD抑制(予防・治療)」としての保険適応の獲得を目指す。

無作為化比較試験のエビデンス(MMF)

(Bolwell, BMT 2004)

口内炎(OMAS scale)

	MMF CSP (n=21)	MTX/CSP (n=19)	P value
Engraftment	day 11	day 18	<0.001
aGVHD (II-IV)	48%	37%	0.49
cGVHD	63%	64%	NS

神戸大学でのMMF study(2008IJH in press)

GVHD予防(FK506 based)
Group A(11例): 15mg/kg × 2回/dayで投与開始し、targeting
Group B(9例): 1000mg/body × 3回/day(14.3-20.8mg/kg × 3回)で固定投与。

Total MPA

* grade III以上のoral mucositis, 0%
(MTXでは59.3%)
* B群の方がCMV抗原血症多い
(CMV diseaseなし)
* B群の投与法はfeasible

Primary endpointの設定

aGVHDの発症における、MMFのsMTXに対する非劣性を示そうとする。
grade II-IVの発症率を45%とした場合、660例
Grade III-IVの発症率を15%とした場合、430例
が必要であり、現実的には困難。
しかし保険適応の獲得を目指す上で、primary endpointにaGVHDが入っている方が望ましい。
↓
「grade III以上のaGVHDがなく、grade III以上の口腔粘膜障害がない」

当院での解析(2005年1月～2008年4月)

- * 計25例、年齢中央値37歳(16-52才)
- * 血縁一致:11人、バンク6/6一致:14人
- * aGVHD予防: CsA+sMTX(10,7,7)
- * CY+TBI:11人、Bu+Cy:14人
- ①grade III(NCIv2)以上の口腔粘膜障害: 60% (15人)
②grade III以上のaGVHD: 12% (3人)
- 「grade III以上のaGVHDがなく、grade III以上の口腔粘膜障害がない」という条件を満たしたのは、28% (7人)

#9 福田班(中根・日野)

主要評価項目	対象
<ul style="list-style-type: none"> ●移植後30日以内のGrade III-IVの口腔粘膜障害(NCI CTCver3)がないこと + ●移植後100日以内のgrade III-IVの急性GVHDの発症がないこと 	<p style="text-align: center;">患者条件</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 16歳以上55歳未満 ■ 初回同種造血幹細胞移植施行予定の患者 ■ 骨髓破壊的前処置(Cy+TBI12Gy/ivBu+Cy/AraC+Cy+TBI) ■ day-28以降に化学療法の追加を必要とするような活動性非寛解期腫瘍は除外(どこまで許容するかは予想される症例数との兼ね合い) ■ 移植前経口摂取不良例は除外(MMFは内服剤しかないため) ■ MTX投与時の口内炎予防としてロイコボリンレスキューは行わない
副次的評価項目	
<ul style="list-style-type: none"> ●好中球生着までの期間、生着不全 ●移植後100日、1年の非再発死亡、全生存率 ●移植後100日、1年までの再発率 ●II-IV急性GVHDおよび慢性GVHDの頻度・重症度 ●治療関連毒性(CTCAE ver 3.0) ●感染症発症率(ウイルス、細菌、真菌) 	

ドナー条件	GVHD予防法
<p>(III-IV aGVHDが20%以下になる範囲を想定して設定)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 血縁: HLA血清型6/6座適合 ■ 骨髄バンク: <ul style="list-style-type: none"> ・HLA allele 8/8適合 ・以下の7/8または6/8適合 <ul style="list-style-type: none"> HLA-C allele 1-2座不適合のみ(A・B・DR allele適合) HLA-DR allele 1座不適合のみ(A・B・C allele適合) ■ 腎蒂血: 血清型2/6座不一致以内 <p>登録後、①施設、②ドナーソース(血縁・バンク・腎蒂血)、③TBIの有無、を考慮してMMF群又はsMTX群に割付</p>	<p>GVHD予防法</p> <ul style="list-style-type: none"> * 血縁一致・腎蒂血: CsA+sMTX or MMF * 非血縁:tacrolimus+sMTX or MMF <p>CsA: 持続(250-400でtarget)または2回点滴投与(trough200-300)いずれも可(施設判断)。内服可能時より内服へ変更。GVHDなければday60-180で適宜漸減中止。</p> <p>Tacrolimus: 持続点滴時のtarget10-15、内服可能時より内服へ変更、trough5-15を目安。GVHDなければday60-180で適宜漸減中止。</p> <p>sMTX: 10 mg/m² (day 1), 7 mg/m² (days 3, 6, 11(非血縁のみ))</p> <p>MMF: 15-20mg/kg × 3回でday1より内服開始</p>

MMF投与法(神戸大の方法)	症例数設定
<ul style="list-style-type: none"> * 15-20mg/kg × 3回/dayで内服開始(day1-30) * aGVHD兆候/リスクを認めなければday31より減量しday60-90までで中止。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>aGVHD兆候/リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ①HLA allele不一致バンクドナー day30(-60)における ②stage I 皮膚GVHD(\geq Grade I aGVHD) ③末梢血好酸球500/μl以上 ④37.5°C以上の非感染性発熱 </div> <p>* total MPAのPK解析: 可能な症例でday30までで1回施行 (0・1・2・4・8h)</p>	<p>III-IV aGVHD発症率: 血縁、腎蒂血では10%程度、非血縁バンクでは10-20%と考えられる。</p> <p>III-IV 口内炎発症率: 神戸及び当科の結果よりsMTX群では60%。Bolwellおよび神戸の結果よりMMF群では20%以下と推測される。</p> <p>主要評価項目である、「Grade III-IVの口腔粘膜障害がないこと+grade III-IVの急性GVHDの発症がないこと」を達成する確率をsMTX群で30%、MMF群で70%とし、αエラーを5%、検出力を90%とした場合の必要サンプルサイズは各群36例。登録後の評価不能例を10%とすると、各群40例、計80例の登録が必要。</p>

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

研究代表者 福田 隆浩

試験責任者 高見 昭良

研究事務局 日本臨床研究支援ユニット

目的

- ステロイドが無効か減量困難なステロイド抵抗性急性または慢性移植片対宿主病(GVHD)患者を対象に、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)治療の有効性と安全性を検討する。

ステロイド抵抗性急性GVHD

- メチルプレドニゾロン2 mg/kgあるいは相当量のプレドニゾロン(2.5 mg/kg)治療開始3日目以降に悪化
- メチルプレドニゾロン2 mg/kgあるいは相当量のプレドニゾロン(2.5 mg/kg)治療開始5日目の時点で改善なし
- メチルプレドニゾロン2 mg/kg未満あるいは相当量のプレドニゾロン(2.5 mg/kg未満)で治療を開始したが、改善しないため、メチルプレドニゾロン2 mg/kg(プレドニゾロン2.5 mg/kg)へ增量。しかし3日目の時点で改善なし
- 上記3項目に該当しないが、ステロイド依存状態が改善しないため、プレドニゾロン0.5 mg/kg(あるいは相当量のステロイド)未満に減量できない

日本造血細胞移植学会GVHDガイドライン(案)に準拠

ステロイド抵抗性慢性GVHD

- プレドニゾロン1 mg/kg(または相当量のステロイド)を2週間投与しても増悪
- プレドニゾロン(または相当量のステロイド)0.5 mg/kg以上を4週間継続したが改善しない
- ステロイド依存状態が改善しないため、プレドニゾロン(または相当量のステロイド)0.5 mg/kg未満に減量できない

日本造血細胞移植学会GVHDガイドライン(案)に準拠

急性GVHDの主要評価項目

- MMF治療開始後6か月時点でMMF治療が失敗していない割合
- 急性GVHDに対するMMF治療失敗の定義(以下のいずれか)
 - 全身性GVHD治療を新たに追加
 - MMFによる毒性のためMMFを中止・または連続28日以上中断
 - 原病が再発・進行する前に死亡

急性GVHDの副次的有効性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
 - MMF治療開始後プレドニゾロン換算でのステロイド使用総量・期間
 - 全生存割合
 - 移植関連死亡割合
 - 原病が再発か進行した割合
 - 慢性GVHD発症割合
- MMF治療開始後6か月まで1か月ごとのGVHD治療反応性

急性GVHDの副次的安全性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
 - 毒性のためMMFを中止した割合
 - 細菌・真菌・ウイルス感染症割合
 - 治療関連毒性CTCAE ver.3.0

慢性GVHDの主要評価項目

- MMF治療開始後6か月時点でMMF治療が失敗していない割合
- 慢性GVHDに対するMMF治療失敗の定義(以下のいずれか)
 - 全身性GVHD治療を新たに追加
 - MMFによる毒性のためMMFを中止・または連続28日以上中断
 - 原病が再発・進行する前に死亡
 - 6か月時点で完全反応か部分反応でない

慢性GVHDの副次的有効性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
 - MMF治療開始後プレドニゾロン換算でのステロイド使用総量・期間
 - 全生存割合
 - 移植関連死亡割合
 - 原病が再発か進行した割合
- MMF治療開始直前・3か月後・6か月後のGVHD治療反応性

慢性GVHDの副次的安全性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
 - 毒性のためMMFを中止した割合
 - 細菌・真菌・ウイルス感染症割合
 - 治療関連毒性CTCAE ver.3.0

臨床的仮説と登録数設定根拠

- 2007年5月までステロイド抵抗性急性・慢性GVHD12例・10例が金沢大学病院でMMF治療を受けた。
- MMF治療開始後6か月時点でMMF治療が失敗していない割合は、急性・慢性GVHDそれぞれ67%・89%。
- ステロイド抵抗性急性・慢性GVHDに対する従来のサルベージ療法の成績は、それぞれ20%・40%程度
- したがって、ステロイド抵抗性急性・慢性GVHDの治療成績は、それぞれ20%から60%・40%から80%までの改善が期待できると考えられる。
- α (両側)=0.05, $\beta=0.20$ とすると、サンプルサイズは急性・慢性GVHDいずれも24例となる。
- 登録後の評価不能例を10%程度見込み、目標登録症例数は急性GVHD・慢性GVHD各27例とする。

患者選択基準(抜粋)

- 同種造血幹細胞移植(前処置、血縁・非血縁・幹細胞ソース、ドナーリンパ球輸注療法の有無は問わない)後に発症したステロイド抵抗性急性または慢性GVHD
- 同意取得時に16歳以上(上限は定めない)
- 好中球数の絶対値が1,500/ μ L以上
- 入院・外来は問わない

シクロスボリンまたはタクロリムス

- 原則としてMMF開始時に併用
- 血中濃度測定・用量調整・中断・中止・毒性に対する管理は、各移植施設・担当医の判断に委ねる。

ステロイド

- 原則としてMMF開始時に併用
- 用量調整・中断・中止・毒性に対する管理は、各移植施設・担当医の判断に委ねる。
- ただし、ステロイド長期使用に伴う感染症誘発・骨減少・無菌性骨壊死のリスクを減らすため、可能な限り減量。
- MMF追加でステロイドを効率よく減量し、ステロイドの毒性回避を期待

MMF初期投与量

- 1日2回12時間毎の食後経口投与で開始
- 患者体重50 kg以上の場合、原則としてMMFは1回750 mg(3カプセル)、1日2回で開始
- 患者体重40 kg以上50 kg未満の場合、原則としてMMFは朝3カプセル・夜2カプセルで開始
- 患者体重40 kg未満の場合、MMF 30 mg/kg/日を目安に減量して開始
- 消化管のGVHDや嘔気・嘔吐・下痢といった消化器症状を認める場合、MMF開始後症状が一時的に悪化し、その後の服薬コンプライアンスが著しく低下することがある。止痛剤や抗潰瘍薬など十分対症療法を講じた上、MMF開始量を1日500-1,000 mg程度へ減量して開始

MMF用量調整

- 症状・有効性・毒性に応じて適宜増減・中断・中止
- 初期投与量で有効性がみられなければ、2,000 mg/日(患者体重50 kg以上の場合)程度へ增量(上限は3,000 mg/日)
- 担当医が妥当と判断すれば、経過中1日3分割投与(毎食後経口投与)への変更も可能
- 原則として治療開始から6か月後の時点までMMFを継続
- 毒性のためMMFを中断した場合、1日500 mg/日程度の少量から再開し、適宜漸増

治療効果判定 急性GVHD

有効	慢性GVHDを発症せずステージが2低下
無効	慢性GVHDを発症せずステージが2増加
判定不能	慢性GVHDを発症
不変	上記以外
完全反応	慢性GVHDを発症せずグレードが0度
部分反応	完全反応ではないが、慢性GVHDを発症せずグレードが2-3度低下
無効	慢性GVHDを発症せずグレードが2-3度増加、またはグレードが4度
判定不能	慢性GVHDを発症
不変	上記以外

Martin PJ. Study design and endpoints in graft-versus-host disease. Best Practice & Research Clinical Haematology 21:357-372, 2008 に準拠

治療効果判定 慢性GVHD

- NIH基準を用いる?
- かなり難解
- 独自の基準を設ける?
- 国際的に受け入れられるか?