

201020073A

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-032

<研究課題名>

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤の
エビデンスの確立に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 隆浩

国立がん研究センター中央病院

平成 23 年 (2011 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-032

<研究課題名>

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤の
エビデンスの確立に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 隆浩

国立がん研究センター中央病院

平成 22 年 (2011 年) 3 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

- P1~4 福田 隆浩 / 国立がん研究センター中央病院
『造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究』

II. 分担研究報告

- P5~7 谷口 修一 / 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
『臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究』
- P8~10 松井 利充 / 神戸大学大学院
『急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立に関する研究』
- P11~13 高見 昭良 / 金沢大学医学部附属病院
『免疫調整遺伝子多型解析を利用した移植後合併症予防に関する臨床的検討』
- P14~15 神田 善伸 / 自治医科大学附属さいたま医療センター
『造血幹細胞移植後の真菌感染症予防対策
(ボリコナゾールとイトラコナゾールの無作為割付比較試験)』
- P16~18 鈴木 律朗 / 名古屋大学医学部
『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』
- P19 豊嶋 崇徳 / 九州大学病院
『慢性GVHDに関する基礎的研究』
- P20~22 中前 博久 / 大阪市立大学
『同種造血幹細胞移植におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)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 phase II 臨床試験』
- P23~24 池亀 和博 / 兵庫医科大学
『HLA 不適合造血細胞移植の発展に向けた治療関連合併症対策および
今後の新規薬剤導入の方向性』
- P25~26 山口 拓洋 / 東北大学大学院
『造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析』
- P27~28 森 毅彦 / 慶應義塾大学医学部
『Tacrolimus を用いた非血縁者骨髄移植後の効果的な移植片対宿主病予防法の確立』
- P29~30 緒方 正男 / 大分大学医学部附属病院
『HHV-6 脳炎の克服を目的とした抗ウイルス療法の検討』
- P31~35 金 成元 / 国立がん研究センター中央病院
『造血幹細胞移植関連合併症を軽減させるための栄養管理に関する研究』

III. 研究成果 (論文発表) の刊行一覧 P 36~49

IV. 学会発表一覧 P 50~60

V. 研究成果の刊行物 (論文別刷)

I. 総括研究報告

『造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究』

研究代表者 福田 隆浩 独立行政法人国立がん研究センター中央病院/
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD) や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。GVHD 治療薬である抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG-F) やミコフェノール酸モフェチル(MMF)、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症治療薬であるホスカルネットナトリウム水和物 (FCN) などの薬剤は、海外では標準治療として広く用いられているが、国内では造血細胞移植分野における保険適応がない。本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、我が国独自のエビデンスを確立することにより適応拡大を目指す。

A. 研究目的

GVHD や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。海外では、GVHD の予防・治療薬として ATG-F や MMF が、また CMV 感染症に対しては FCN が標準治療薬の一環として広く用いられており、安全性・有効性に係るランダム化比較試験のエビデンスが蓄積されている。国内では、これらの薬剤の造血細胞移植分野における保険適応はないものの、重症の GVHD や感染症に対して適応外使用される頻度が増加し、適応拡大への要望が患者団体や移植医の間からも高まっている。しかし我が国では、対象患者が年間数千人と少なく当該企業のメリットも小さいため、治験による適応拡大が行われる見込みはない。

そこで本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、日本人におけるエビデンスを確立することで適応拡大を図る。さらに、当該企業、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究結果と共に、国内外での使用状況と海外論文などの客観的データを総括し、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を得るための申請データ作成を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。

抗がん剤を始めとする薬剤承認においては、標準的治療薬の根拠を海外データに頼ることも多いが、GVHD などの同種免疫反応や薬物代謝のパターンは人種により大きく異なることが知られており、海外の臨床試験結果を日本人にそのまま当てはめるのは困難である。薬物動態検査も含めた本研究の詳細な解析は、これらの薬剤の我が国における至適用法・用量や安全性・有効性に関する貴重なエビデンスとなる独創的なものである。また造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究は、日本では今までほとんど行われておらず、移植後の治療関連合併症を減少させる画期的な方法と考える。

本研究で行われる臨床研究のエビデンスを基盤にして、企業、行政、日本造血細胞移植学会が一体となり、これらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を促進する新たなシステムのモデルを構築することは画期的と考える。

B. 研究方法

(1) 薬剤使用状況全国調査

日本における MMF (分担：鈴木)、FCN (分担：池亀・鈴木)、ATG-F (分担：畑中・鈴木) の適応外使用の現状および実際の用法・用量や安全性・有効性に関する情報を、造血細胞移植学会データベースを基盤とし全国アンケート調査を行った。

(2) GVHD・感染症に関する臨床試験

臨床統計家(分担:山口)の関与のもとに下記の臨床試験を行っている。

a) ATG-F

「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-F による骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する多施設共同研究」(分担:福田)を作成し症例登録中である。

b) MMF

高齢者における非血縁者間臍帯血ミニ移植後のタクロリムス(TAC)+MMFによるGVHD予防法の安全性・有用性に関する検討を行った(分担:谷口)。薬物動態検査(分担:松井)も含めた血縁者間同種移植および非血縁者間骨髄移植における「MMF投与の急性GVHD予防効果に関する多施設共同第II相試験」(分担:中前)を作成し症例登録中である。

c) ポリコナゾール(VRCZ), イトラコナゾール(ITCZ)

「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」(分担:神田)を作成し症例登録中である。

d) ホスカルネット(FCN)

「ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)脳炎の克服を目標とした抗ウイルス療法の検討」に加えて、「同種造血幹細胞移植後HHV-6感染症の疫学的研究」を作成し(分担:緒方)、症例登録中である。

(3) 造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究

厳格血糖管理(IGC)と栄養療法の意義について後方視的に解析した結果を基にした「IGC下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験(NST01試験)」および「自家移植患者におけるsynbiotics非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験(NST02試験)」(分担:金)へ症例登録中である。「造血細胞移植後の耐糖能に関する前方視的モニタリング研究(NST03試験)」は症例登録が完了した(分担:金)。「非血縁骨髄ミニ移植患者における低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験(NST04試験)」(分担:金)を作成し、症例登録中である。

(4) その他の研究

1) 造血細胞移植後の慢性GVHDに関する基礎的研究(分担:豊嶋)、2) 免疫調整遺伝子多型の解析(分担:高見)、3) TACを用いた非血縁骨髄移植後の効果的なGVHD予防に関する研究(分担:森)、4) 同種造血幹細胞移植における治療関連死亡の年次推移・原因およびリスク因子に関する研究(分担:黒澤・山口・福田)。

<倫理面への配慮>

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示)にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。説明同意文書を二部作製して対象患者本人に渡したうえで、内容を極力分かり易い言葉で説明し文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でもいつでもやめられること、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守することも説明する。既に実施されている臨床試験と同様に、綿密な治療計画に基づいてICH-GCPの精神に準拠した研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て臨床試験登録を完了させた後に行うこととする。

また「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」および日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会による「がん臨床研究の利益相反に関する指針」の規定を遵守し、「被験者が不当な不利益を被らないこと」を第一に考え、客観性や公平性を損なうという印象を社会へ与えることがないように管理を行う。

C. 研究結果

【1】FCN

血縁者間移植後にCMV感染を合併してFCN投与を受けた320例について詳細に解析し論文化した(Asakura et al. Int J Hematol 92 (2): 351-359, 2010)。CMV抗原血症に対するFCN早期投与を受けた248例中77%で消失し、CMV感染症のbreakthroughは認めなかった。Grade 3以上の有害事象は電解質異常や血球減少が主なもので、腎機能障害は3%に認めるのみであった。

本調査結果を参考資料として、厚労省および

PMDA との面談結果を基にして、当該企業が平成 22 年 6 月に適応拡大申請を行った。平成 23 年 5 月に適応拡大が承認される見込みである。

また「HHV-6 による脳炎予防のための少量 FCN 投与試験」で予防投与を受けた 52 例の解析の結果、 $>1 \times 10^4$ copies/ml の高レベル HHV-6 再活性化は Historical control 51 例よりも有意に少なく (16.2% vs 33.8%)、FCN 投与群では中枢神経症状は認めなかった (0% vs 11.8%)。「同種造血幹細胞移植後 HHV-6 感染症の疫学的研究」は平成 23 年 3 月時点で 70 例が登録された。

【2】MMF

血縁者間移植後に MMF 投与を受けた 314 例について詳細に解析し論文化した (Iida et al. Int J Hematol 93 (4): 523-531, 2011)。約半数が GVHD 予防として MMF が投与され、II 度以上の急性 GVHD は 29% と低く抑えられた。約半数が GVHD 発症後の二次治療として MMF が投与され、急性 GVHD の改善度は約 5 割と良好な成績であった。有害事象は好中球減少、血小板減少、感染症がそれぞれ 14% に認められ、下痢が 10%、悪心が 6% で、重篤な有害事象は認めなかった。

虎の門病院における過去 5 年間の解析の結果、225 件の臍帯血ミニ移植において GVHD 予防として MMF が用いられていた。Historical control と比較して、MMF 予防群では好中球生着達成率が有意に高く (81% vs 66%)、移植後 30 日以内の非再発死亡率が有意に低かった (5% vs 21%)。

造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大について厚労省研究開発振興課および PMDA と事前面談を行った結果を基にして、薬物動態検査も含めた「MMF 投与の急性 GVHD 予防効果に関する多施設共同第 II 相試験」を作成し、平成 23 年 2 月時点で血縁者間同種移植に関する臨床試験は 10 例 (予定登録数: 19 例)、非血縁者間骨髄移植に関する臨床試験は 7 例 (予定登録数: 29 例) が登録されている。

【3】ATG-F

血縁および非血縁者間移植時に ATG-F を使用した 177 例について全国調査を行った。ATG-F の投与量は海外の報告と比較して少量にも関わらず、非血縁骨髄移植 87 例での重症急性 GVHD は 8.8% と低

率であった。

「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-F による骨髄非破壊の前処置の安全性・有効性に関する多施設共同研究」は 11 施設で IRB 承認を受け、平成 23 年 3 月時点で 24 例が登録された (予定登録数: 27 例)。

ATG-F は同種移植後の GVHD 予防として欧州で適応拡大が承認されたところであり、その際の審査資料と国内での調査結果を基に PMDA と面談を行った。

【4】真菌感染予防薬

致死的な真菌感染症のリスクが極めて高い GVHD 合併患者を対象とした「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無作為化非盲検臨床試験」は、20 施設で IRB 承認を受け、平成 23 年 3 月時点で 48 例が登録されている (予定登録数: 各群 33 例、計 66 例)。

【5】造血幹細胞移植患者に対する IGC・栄養管理に関する研究

「IGC 下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST01)」は予定登録数の 80 例中 71 例が、「自家移植患者における synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST02)」は予定登録数の 76 例中 28 例が、また「非血縁骨髄ミニ移植患者における低分子ペプチド非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験 (NST04)」は予定登録数の 76 例中 13 例が平成 23 年 3 月時点で登録された。「造血細胞移植後の耐糖能に関する前方視的モニタリング研究 (NST03)」は予定通り 92 例の登録が終了し、現在、解析中である。

H. 考察

MMF と FCN の薬剤使用状況全国調査は血縁者間移植を対象としていたことを考慮すると、国内の造血細胞移植患者での推定使用例数は各 1000 例以上と予想された。両薬剤とも有害事象は極めて軽微で、高い有効性と安全性が明らかになった。MMF の一日投与量は様々であったが、急性 GVHD 予防効果や GVHD に対する二次治療として用いた場合の改善率とも欧米と比較して遜色のない結果であった。また海外でも MMF の使用頻度が高い臍帯血ミニ移植に

において、MMF を用いた GVHD 予防が移植後早期の非再発死亡を減少させ生着率を高めるという有望な結果を得た。予想以上に多くの症例に対して MMF 予防が行われており、早期の保険収載が強く望まれる。本来は治験の枠組みでしか行われなかった PMDA との対面助言を平成 22 年 1 月に行った結果、薬物動態検査も含めた MMF 予防に関する多施設共同臨床試験を施行後に適応拡大申請を行う方針となった。

CMV 感染に対する第一選択薬はガンシクロビル (GCV) であるが、GCV と同等の抗ウイルス効果を持ち造血抑制の副作用が少ない FCN は海外では GCV の代替治療薬として標準的に用いられている。近年、FCN の適応外使用例が国内で急増しており、既に造血能が不十分であったり、GCV 投与後の骨髄抑制が主な投与理由であった。特に造血回復が遅延しやすい臍帯血移植では FCN の必要性が高く、移植領域での適応拡大が望まれる。FCN の適応拡大について厚労省・PMDA と計 5 回面談を行い、治験や臨床試験は行わず、平成 22 年 6 月に適応拡大の申請を行い、平成 23 年 5 月に承認される見込みである。

ICU 領域では厳格血糖管理により感染症が減少するというエビデンスがあるが、本研究により同種造血細胞移植後も厳格血糖管理により感染症や GVHD のリスクが減少することを明らかにし、多施設共同ランダム化比較第 II 相試験として 3 試験が進行中である。

本研究により、同種移植後の GVHD や感染症に関する我が国独自のエビデンスを確立し、オーファン領域における薬剤の適応拡大承認を促進する新たなモデルシステムを構築することは極めて重要である。

E. 結論

GVHD や感染症などの治療関連合併症は、同種造血細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。海外では、ATG, MMF, FCN などの薬剤が GVHD や感染症に対する標準治療として広く用いられているが、我が国では対象患者が年間数千人と少ないため造血細胞移植領域での適応拡大が行われる見込みはない。そこで本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、日本人におけるエビデンスを確立

することで適応拡大を図る。

日本における MMF、FCN、ATG-F の使用状況全国調査を行ったところ、予想以上に多くの症例で適応外使用されていた。血縁者間移植のみで 300 例以上の MMF に関するデータを収集し、海外の報告と遜色のない GVHD 予防・治療効果と高い安全性を確認した。高齢者に対する臍帯血ミニ移植では、MMF を用いた GVHD 予防により早期非再発死亡の減少と高い生着率が可能となった。FCN 投与量は様々であったが、特徴的な腎障害の頻度は少なく、GCV とほぼ同等の有効性が明らかになった。既に厚労省・PMDA と計 5 回面談を行い、本調査結果と海外のエビデンスを基に FCN の移植領域での適応拡大の申請を行い、平成 23 年 5 月に承認される見込みである。

ICU 領域では厳格血糖管理により感染症が減少するというエビデンスがあるが、本研究により同種造血細胞移植後も厳格血糖管理により感染症や GVHD が減少することを明らかにした。栄養管理に関する 3 つの臨床試験が進行中である。

「非血縁者間同種骨髄移植における低用量 ATG-F を併用したミニ移植試験」と「VRCZ または ITCZ を用いた深在性真菌症発症予防試験」は現在も症例登録中であるが、造血幹細胞移植をより安全に行うために重要な臨床試験であると考えている。

本研究では、同種造血幹細胞移植後の GVHD や感染症に関する我が国独自の薬剤のエビデンスを確立することにより、临床上、重要な薬剤の適応拡大を行い、造血幹細胞移植の有効性と安全性向上を目指す。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

II. 分担研究報告

『 臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究 』

研究分担者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院／血液内科 部長

研究要旨

臍帯血ミニ移植は、血縁・非血縁の骨髄・末梢血幹細胞ドナーからの移植と比べて移植後早期の非再発死亡が高頻度であることが問題である。その原因のひとつとして、臍帯血移植特有の移植後早期の重篤な同種免疫反応（生着前免疫反応、PIR）があり、その制御が必須である。我々は、これまでの班研究でタクロリムス（TAC）とミコフェノール酸モフェチル（MMF）による GVHD 予防により、PIR の制御と移植後早期死亡の低下を報告してきた。今回は、TAC+MMF による GVHD 予防を用いたさらに多数例の後方視的解析を行った。その結果、累積生着達成率は 81.3%、移植後 30 日以内の非再発死亡率は 5.3%、100 日以内は 22.7%と、TAC 単独のヒストリカルコントロールよりも改善することが示された。MMF は依然国内では保険未収載である一方、虎の門病院内のデータや、臍帯血バンクネットワークのデータから既に MMF が相当数使用されていることが示されており、移植現場で必要な薬剤であることが明らかである。

A. 研究目的

臍帯血ミニ移植は、従来の骨髄破壊的移植療法が実施不可能であり、血縁・非血縁の適切なドナーが得られない難治性造血器疾患の患者さんのほとんど全てに適応でき、治癒をもたらさうる治療法として有望であり、近年実施件数が飛躍的に増加している。しかしながら、移植後早期の重篤な合併症による早期死亡が多く、生着達成前死亡や生着不全の割合が高いことが問題である。特に臍帯血特有の生着前免疫反応（PIR）や、免疫不全状態から引き起こる感染症の制御が重要である。PIR はGVHD 予防法の強化によって制御できる可能性が示唆されており、多くの臍帯血移植の報告でカルシニューリン阻害剤に MMF が併用され、少ない非再発死亡率が報告されている。そこで本研究では、まず MMF 使用状況を虎の門病院のデータで検討し、さらに虎の門病院で実施された臍帯血ミニ移植データを後方視的に TAC+MMF 群と TAC 群の matched pair 間で解析し、MMF の有効性と安全性について検討することとした。

B. 研究方法

1) 国内の MMF を用いた臨床試験の進行状況

①国内で MMF を含む GVHD 予防法を用いた前向き臨床試験について、電話による聞き取り調査を行った。

②虎の門病院の院内移植患者データベースから、2005 年 12 月～2010 年 12 月の間に MMF を用いて臍帯血移植を行った患者数と移植件数を検討した。

2) 虎の門病院における MMF を含む GVHD 予防を用いた臍帯血移植成績の後方視的検討

2005 年 12 月から 2010 年 9 月までの間に、TAC+MMF による GVHD 予防を用いた臍帯血移植を施行した造血器疾患患者について、後方視的に①生着達成率、②累積再発率・累積非再発死亡率、③全生存率・無イベント生存率について検討した。対象患者のうち、造血幹細胞移植歴を有する人、移植前治療開始時点から移植当日までに活動性感染症を有する人、移植時の PS が 4 以上の人は除外した。

<倫理面への配慮>

解析対象例の個人情報、情報収集後に直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳重に管理された。

C. 研究結果

1) 国内の MMF を用いた臨床試験の進行状況

①国内の MMF を含む GVHD 予防法を用いた前向き臨床試験

多施設共同研究として、以下の臨床試験が進行中、もしくは終了していた。

i) JSCT 研究会「高齢者造血器疾患に対する、リン酸フルダラビンと静注ブスルファンによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植の安全性と有効性の検討-JSCT FB09-」→2010年8月で予定登録終了(全38名登録、うちMMFを用いた臍帯血移植は14名)、経過観察中。

ii) 福岡 BMT グループ「FBMTG-002 骨髄非破壊的前治療による臍帯血移植-CsA/MMF による GVHD 予防」→これまで17名の登録あり、現在進行中。

iii) JSCT 研究会「高齢者造血器疾患に対する、リン酸フルダラビンと静注ブスルファンによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植の有効性の検討-JSCT FB10-」→2010年9月より症例登録開始。現在進行中。

②虎の門病院でのこれまでの TAC+MMF を用いた臍帯血移植実施状況

院内移植患者データベースから、2005年12月～2010年12月の間にMMFを用いて臍帯血移植を行った患者数と移植件数を検討したところ、199名に対して、のべ225回の臍帯血移植が成されていた。

2) 虎の門病院における MMF を含む GVHD 予防法を用いた臍帯血移植成績の後方視的検討

上記199名、のべ225回の移植のうち、造血幹細胞移植歴を有する人、移植前治療開始時点から移植当日までに活動性感染症を有する人、移植時のPSが4以上の人を除外した計150名を対象とした。

① 好中球生着達成率：

好中球数 $\geq 500/\mu\text{l}$ を3回続けて達成した最初の日を好中球生着達成日とし、生着累積達成率は81.3%であった。生着までの日数の中央値は20(範囲12-52)日であった。

② 累積再発率・累積非再発死亡率

移植後100日までの累積再発率は15.7%、累積非再発死亡率は22.8%であった。移植後2年時点ではそれぞれ37.0%、31.6%であった。移植後30日までで見ると、それぞれ6%、5.3%で、前回の研究で行ったTAC単独による臍帯血移植の非再発死亡率が30日で21%、100日で35%であったことと比べて、患者数が増えても良好であることが示された。

③ 全生存率・無イベント生存率

1年全生存率は49.5%、1年非増悪生存率は38.1%であった。

D. 考察

虎の門病院内で、5年間の間にすでに225回ものMMFを使用した臍帯血移植が成されていた。国内でも複数の研究グループが、MMFを含むGVHD予防法を前向き試験として実施しており、健康保険未収載の薬剤でありながら、その有効性と安全性を実地移植医が認めていることを示していると考えられる。現場と承認状況のアンバランス化が更に進んでおり、患者負担や有害事象発症時の救済処置、使用可能・不可能な地域や施設間の格差など、問題が深刻になる前に保険収載が強く望まれる。

虎の門病院での150名の後方視的検討では、全身状態不良例や疾患の進行例を含む解析でありながら、30日以内の再発によらない早期死亡が5.3%にまで低下していた。移植直後の骨髄抑制期の重篤なPIRの発症が抑えられた結果、この期間を安全に乗り切ることができたためと考えられる。内服薬のみであるが、コンプライアンスも良好であり、既存の薬剤であるメソトレキセートと比べて認容性に勝る可能性が示唆された。

E. 結論

MMFの使用が、移植後超早期の非再発死亡を低下させ、臍帯血ミニ移植の安全性を高めるために極めて有効な方法であることが、多数例において示された。MMFは国内で繁用されるmethotrexate C.

よりも粘膜毒性が少なく、認容性に優れると同時に、粘膜障害に起因する感染症の合併を抑えることも期待され、高齢者や全身状態不良例の安全性を高める有望な薬剤と考えられた。全国的な前向き試験でも、保険未承認薬である MMF が、既に GVHD 予防目的に使用されている現状も明らかとなった。MMF の一刻も早い保険適応収載と、今後同様の薬剤を速やかに臨床現場使えるような保険上の制度の構築が必要であると考えられた。

F. 健康危機情報

該当事項ナシ

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項ナシ

『 急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立に関する研究 』

研究分担者 松井 利充 神戸大学大学院医学研究科/内科学講座・血液内科学分野 准教授

研究要旨

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)薬物動態(PK)解析により、非血縁者骨髄移植において MPA-AUC_{0-24h} が 30 μ g \cdot h/ml 以上となるような症例では GVHD 予防効果が高く、臍帯血移植では 30 μ g \cdot h/ml 以下でも GVHD の発症は十分に抑えられることが明らかとなった。再発のリスクから考えると、臍帯血移植においては、日本人は比較的低用量の MMF 投与で対応すべきと考える。MPA 血中濃度の個体間格差は大きい、各個人の PK は安定しており、AUC_{0-24h} の代用マーカーとして MMF 投与 2hr 後の血中濃度(C_{2h})の薬物血中濃度モニタリング(TDM)が、GVHD 発症予測に有用である。AUC_{0-24h} あるいは C_{2h} が同程度でも移植ソースにより GVHD 発症頻度は異なり、非血縁者間骨髄移植ではこれらが低ければ免疫抑制剤の早期追加を、臍帯血移植ではこれらが高ければ MMF 減量あるいは day30 以降の早期中止を計画することが望ましい。MMF TDM に基づく至適投与法の確立は、同種移植成績のさらなる向上につながるものと期待される。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後急性 GVHD は、移植後の予後や QOL を左右する重要な移植関連合併症の一つで、その予防法としてカルシニューリン阻害剤をベースに、短期メトトレキサート(MTX)の併用が一般的に多く実施されてきた。近年短期 MTX の代替薬としてその強力な免疫抑制効果と副作用が少ない事などから、MMF の併用が国内外において注目されている。

MMF は、消化管粘膜・肝臓・血液などでミコフェノール酸(MPA)に加水分解された後、選択的にリンパ球増殖を抑えることにより、免疫抑制効果を発揮する薬剤で、従来使用されていた短期 MTX と比較し、急性 GVHD に対する予防効果は同等であるが、口腔粘膜障害が有意に少なく、移植片生着までの期間を短縮させる可能性も報告されている。我々は、臍帯血移植(CBT)後の生着不全症例に、MMF を用いた救済 CBT を行ったところ、全例に生着が得られたことを報告した (Kawamori Y. *et al.* Transplantation 2007)。

このような臨床的背景のもと、我々は急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立をめざし、MMF の薬物動態 (PK) 解析に基づく臨床研究を行ってきた。MMF の活性本体である MPA 血中濃度を高く維持することにより、より高い臨床効果が期待できると予想されるが (Giaccone *et al.* Blood 2005, Maris *et al.* BBMT 2006)、造血幹細胞移植患者における MMF 薬物動態は臓器移

植のそれとは異なる (Shaw *et al.* Ther Drug Monit 2001, Okamura A. *et al.* Int J Hematol 2008)。例えば、1 日投与量の増量試験(倫理委員会承認番号: 第 400 号)において 1 日 2 回投与法では、臓器移植において推奨される血中濃度には至らないことが明らかとなった。また、欧米における標準投与量 1 日 3g の分 3 投与(倫理委員会承認番号第 180035 号) が日本人においても比較的安全に行う事ができ、過去の短期 MTX と同等の急性 GVHD 予防効果が期待できる事を報告してきた (Okamura A. *et al.* Int J Hematol 2008)。また、移植後 30 日以降の MMF 投与方法についてはこれまでの臨床研究では規定されていない事が多かったが、後方視的解析により、GVHD リスクファクターを有する症例では、MMF の継続・漸減投与が重篤な急性 GVHD への進展を有意に抑制する、すなわち Day30 以降の pre-emptive 治療の臨床的有用性についても明らかにした (Nishikawa S *et al.* Transpl Proc 2009)。

臓器移植患者における MPA 血中濃度の個体間格差が大きいことが古くから知られている。また我々の研究では、MMF 1 日 3g 分 3 投与においても高い平均血中濃度(C_{ss})を得ることはできるのは造血幹細胞移植患者の半数のみで、MMF 1 日 30mg/kg という比較的低用量投与患者と比較しても有意な AUC 上昇を確認する事ができなかった。そこで今年度は、造血幹細胞移植患者における MPA の血中濃度の個体間格差を明ら

かにし、MPA 血中濃度の高低による臨床的アウトカムの相異ならびのその予測に有用な MPA PK パラメーターの特定を試みた。

B. 研究方法

MPA PK パラメーターの解析対象患者は、2005 年 5 月から 2009 年 1 月までに、神戸大学医学部附属病院血液内科において、MPA 薬物動態解析試験に登録された同種造血幹細胞移植患者 50 名。うち、血縁末梢血幹細胞移植が 8 名、血縁者間骨髄移植が 2 名、非血縁者間骨髄移植が 17 名、臍帯血移植が 23 名であった。移植後 2・9・16 日目の MMF 投与 0,1,2,4,8 および 12 時間後に EDTA 採血を行い、血漿 MPA 濃度を既報の逆相 HPLC 法にて測定し、MPA-AUC_{0-24h} は 1 日 2 回または 3 回投与群の Day2,9,16 の平均 AUC_{0-12h} および AUC_{0-8h} をそれぞれ 2, 3 倍する事により算出した。移植症例は 69 歳以下、ECOG PS2 以下で、以下の MMF 適応基準を 1 つ以上満たす。①MTX 投与による口腔粘膜障害により重篤な感染症の発症が予想されるあるいは MRSA を保菌する臍帯血移植患者②第 1 再発期以降の高リスク急性白血病および骨髄異形成症候群 (RAEB) ③移行期以降の慢性骨髄性白血病④化学療法抵抗性造血器悪性腫瘍患者。また、血清クレアチニン 2.0mg/dl 以上、総ビリルビン 2mg/dl 以上の肝機能障害、心拍手量 (EF) 50%未満、HIV 感染患者は除外した。これらの対象患者のうち、すべての非血縁者間骨髄移植ならびに臍帯血移植患者の、急性 GVHD および慢性 GVHD 累積発症率 (SOS ならびに生着前重症感染症による早期死亡の各 1 例と以下の生存率解析非対象症例を除く)、生存率 (生着不全により救済移植を行ったあるいは自家骨髄回復をきたした骨髄移植 1 症例、脳症による FK506 中止例の各 1 例、生着不全により救済移植を行った臍帯血移植 2 症例を除く)、再発率 (再生不良性貧血 1 例を除く) と MPA-AUC_{0-24h} と Day16 における C_{2h} (MMF 投与 2 時間後のピーク血清 MPA 濃度) との関連を Kaplan-Meier 法で解析し、ログランクテストで比較した。MPA-AUC_{0-24h} と C_{2h} の相関は Spearman's 法で解析した。

移植後免疫抑制剤として全例において 1 日 0.03mg/kg の FK506 持続静注が Day-1 より開始され、生着後可能な限り速やかに経口剤に切り替え、トラフ値 5-15ng/ml に維持された。また、幹細胞移植 4-6 時間後より MMF の内服を開始、12 時間毎に 1 回 15-25mg/kg (最高 1 日 3g) または 8 時間毎に 1 回 1g (1 日 3g)

投与した。MMF 内服は移植後 30 日で中止を原則としたが、移植片対宿主反応(予測因子) (Nishikawa S. *et al.* Transpl Proc 2009)を指標として、Day30 以降も一部の症例で継続し、その後可及的速やかに漸減・中止した。MMF 投与の安全性については、NCI-CTCAE ver.3.0 による Grade3 以上の重篤な口腔粘膜障害および消化管毒性の発症やサイトメガロウイルス(CMV)の再活性化について評価した。

<倫理面への配慮>

MMFは現在、同種造血幹細胞移植後急性GVHD予防薬としては、保険未承認の薬剤である。従って、その使用に当たっては、当施設における機関審査委員会 (IRB) で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明のもと、患者の自由意志による MMF使用についての同意を、文書にて得た上で実施した。またデータ収集を行い文章化する際には、患者個人が特定されないよう十分な配慮を行った。

C. 研究結果

1) 造血幹細胞移植患者における血漿 MPA 濃度の個体間格差は大きい

MMF の体内での活性本体である MPA の血中濃度は、造血幹細胞移植患者においても、臓器移植患者同様に個体間格差が非常に大きい (10~50 倍差) ことが明らかになった。一方、各個人の Day2,9 および 16 における血中 MPA 濃度変動、すなわち各個人における血中 MPA 濃度のばらつきはさほど見られない。一回投与量の増量にても、患者集団としていづれの PK パラメーターにおいても、統計学的に有意な上昇が検出できなかった理由の 1 つは MPA 血中濃度の個体間格差に由来すると考えられた。AUC_{0-24h} についても個体間格差は非常に大きく、1 日投与量のみならず投与回数の増加でも AUC_{0-24h} を統計学的に有意に上昇させることはできなかった。解析症例全例の AUC_{0-24h} 中央値は 30.4 mg・h/ml であった。

2) MPA-AUC_{0-24h} は MMF 投与 2 時間後の血中濃度 (C_{2h}) と相関する

MPA-AUC_{0-24h} とおおむね MPA ピーク値となる MMF 投与 2 時間後の血中濃度 (C_{2h}) の相関を検討したところ、両者の間に有意な相関を認めた。

Day2,9 および 16 の 3 日間の平均 C_{2h} においても ($r^2=0.657, P<0.0001$)、Day16 単独の C_{2h} においても ($r^2=0.641, P<0.0001$) 有意な相関を認め、 AUC_{0-24h} 中央値 $30 \text{ mg} \cdot \text{h/ml}$ に相当する C_{2h} 値は 2.5 mg/ml であった。

3) 高濃度および低濃度 MPA-PK パラメーターの臨床的意義

上記解析結果をうけ、MPA- AUC_{0-24h} $30 \text{ mg} \cdot \text{h/ml}$ 以上の高濃度のグループと $30 \text{ mg} \cdot \text{h/ml}$ 未満の低濃度のグループの臨床的アウトカムに相異があるかどうかを検討してみた。また、Day16 の C_{2h} が 2.5 mg/ml 以上または未満の臨床的意義についても同時に検討した。非血縁者間骨髄移植では、 AUC_{0-24h} および C_{2h} いずれを指標にしても、高濃度群では Grade II-IV の急性 GVHD がしっかりと抑えられていたが、低濃度群では GVHD 発症が多かった。臍帯血移植では MPA 血中濃度が高い低いいずれのグループでも急性 GVHD 発症は低く、低濃度グループでも十分に GVHD が抑えられていることが明らかとなった。慢性 GVHD については、非血縁者間骨髄移植では急性 GVHD と同様に高濃度群では発症が抑えられていたが、低濃度群では増加した。臍帯血移植では、両グループいずれにおいても慢性 GVHD 発症は見られなかった。

D. 考察

短期 MTX の代替薬として用いた MMF による急性 GVHD 予防効果を十分に発揮させるため、高い MPA 血中濃度をめざし、MMF の 1 回投与量や 1 日投与回数の増加を試みてきた。しかし 1 日 3 g 分 3 投与においても、これまで推奨されてきた PK パラメーター目標値 (C_{ss} ; $2.5 \mu\text{g/ml}$ 以上あるいはトラフ値; $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上) に達する症例はおよそ半数でしかなかった。MMF 1 日 3 g 分 3 投与は日本人にとっても安全であり、Day30 以降の継続的な MMF の内服も、重篤な消化管毒性等の合併症を増加させることなく、比較的安に行えたが、より少ない投与量の患者においても MPA- AUC_{0-24h} が高くなる症例も存在する。非血縁者骨髄移植において AUC_{0-24h} が $30 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 以上となるような症例では GVHD 予防効果が高く、臍帯血移植においては $30 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 以下でも GVHD の発症は十分に抑えられた。同様の GVHD 予防効果は MMF 投与 2hr 後の

血中濃度(C_{2h})を AUC_{0-24h} の代用マーカーとして解析してみても認められた。臍帯血移植においては再発のリスクを考えると、低い AUC に保つ方がよいと思われる。一方、非血縁者間骨髄移植では C_{2h} が低ければ免疫抑制剤の早期追加等を検討する必要がある、臍帯血移植では C_{2h} が高ければ MMF 減量あるいは day30 以降の早期中止を検討する必要がある。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防薬 MMF は、重篤な副作用の少ない、適切に使えば比較的安全な薬剤である。本邦において使用可能な MMF の剤型は経口薬であるため、全身状態の悪化等による内服の中断が移植医にとって懸念となっていたが、短期 MTX 併用に比し移植前処置等に基づく口腔粘膜障害が極めて少なく、極めて重篤な移植関連合併症が生じないかぎり、移植片生着に至るまで内服を継続させることが可能であった。非血縁者間骨髄移植では MPA- AUC_{0-24h} 高濃度群では急性および慢性 GVHD は顕著に抑制されていた。また、生存率、無病生存率、再発率に有意差はなかったが、高濃度群のほうが優れている傾向にあった。臍帯血移植では AUC_{0-24h} 低濃度群でも高濃度群同様に GVHD の発症率が低かったが、高濃度群が無病生存率、再発率において劣っていた。MPA- AUC_{0-24h} の高低は、生着や毒性に影響する事はなかった。MMF 投与 2hr 後の血中濃度 (C_{2h}) は MPA- AUC_{0-24h} と相関し、Day16 における C_{2h} が AUC_{0-24h} の代用マーカーとして移植ソース別 GVHD

発症予測や早期の GVHD 対策立案に有用かどうか、多施設共同試験による検証を早期に実施する価値がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『免疫調整遺伝子多型解析を利用した移植後合併症予防に関する臨床的検討
「NKG2D 3'非翻訳領域遺伝子多型は NKG2D 発現を調整し同種骨髄移植予後に影響する」』

研究分担者 高見 昭良 金沢大学医学部附属病院／輸血部 准教授

研究要旨

NKG2D 一塩基多型(SNP)の移植免疫上の役割を明らかにするため、同種骨髄移植に対する影響を検証し、機能解析を行った。多変量解析上 HNK1 陽性ドナーから移植を受けた患者(標準リスク)の移植関連死亡率は有意に低かった。健常人 HNK1 陽性 NK 細胞は、CMV 感染細胞・NKG2D-L 誘導骨髄性白血病細胞に、高い細胞傷害活性を示した。HNK1 陽性活性化NK 細胞はNKG2D を高発現していた。NKG2D SNP がNKG2D 3'非翻訳領域(3'UTR)にあることを考慮し、NK 細胞内NKG2D mRNA に対する影響をレポーター遺伝子解析とゲルシフト解析で検討した。NKG2D 3'UTR SNP は機能的な SNP で、核内の抑制因子と結合することにより、NKG2D 遺伝子発現を調整している可能性が示唆された。これにより、NKG2D 遺伝子多型が移植予後に影響していると考えられた。

A. 研究目的

先天免疫や炎症性サイトカイン、免疫機能にかかわる免疫調整遺伝子には、免疫誘導能の強弱に影響する1塩基多型(SNP)がしばしば認められる。そのような遺伝子多型が、自己病やがん・重症感染症の起こりやすさ(疾患感受性)や治りやすさ(治療感受性)、臓器移植の成否に影響することが、最近の研究から明らかとなってきた。同種造血細胞移植は、血液腫瘍に対する免疫療法と位置づけられる。同種造血細胞移植成績を低下させる主因は、重症移植片対宿主病(GVHD)および致死性の感染症である。したがって、がん監視機構・自己免疫疾患発症・感染免疫に影響する免疫調整遺伝子多型が、同種造血細胞移植にも何らかの形でかかわっている可能性は十分に考えられる。

NK 細胞は、活性化レセプターNKG2D を通じ微生物感染細胞やがん化細胞を排除する。これは重要な生体防御機構である。NKG2D は、遺伝子多型により、高NK 活性型(HNK1)と低NK 活性型(LNK1)がある。HNK1 陽性ドナーは、骨髄移植における有意な予後良好因子であった(Espinoza JL, Takami A: Haematologica 2009)。新規コホート解析での検証に加え、NK 細胞の機能解析を行い、NKG2D 遺伝子多型の移植免疫における役割を明らかにした。

B. 研究方法

臨床的解析の対象と方法

HLA-A/B/C/DRB1/DPB1/DQB1 一致非血縁者間骨髄破壊的前処置骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とそのドナー360組を対象に解析した。多変量解析において、NKG2D 遺伝子多型に加え、単変量解析上、 $P < 0.2$ のものを多変量解析のコファクターとした。

実験的解析の対象と方法

健常人47名(男性26名・女性21名、20歳から40歳、中央値32歳)から末梢血単核球を採取し、ドナーNKG2D 遺伝子多型が移植成績に影響する機序を、実験的に検証した。

NK 活性測定

活性化NK 細胞を固層化MICA で刺激し、NK 細胞が放出するTNF- α をELISA法で測定して行った。

抗ウイルス活性

NKG2D 遺伝子多型と抗ウイルス活性の関連を検討するため、サイトメガロウイルス感染細胞を標的として、クロミウム放出試験を行った。また、抗NKG2D 抗体を加えて、NKG2D 特異性を検証した。

抗白血病活性

NKG2D 遺伝子多型と抗白血病活性の関連を検討するため、バルプロ酸 (VPA) により NKG2D リガンド発現を誘導した白血病細胞株 OUN-1 細胞を標的として、クロミウム放出試験を行った。抗 NKG2D 抗体を加え、NKG2D 特異性も検証した。

NK 細胞上 NKG2D 表出量の定量

NKG2D 遺伝子多型と NKG2D 発現量の関連を、フローサイトメトリー法と定量的リアルタイム PCR 法を用いて検討した。

NKG2D mRNA 定量

定量的 RT-PCR を用いて、メッセンジャーRNA レベルで検証した。

ルシフェラーゼ活性測定

ルシフェラーゼ レポーターアッセイを用いた。HNK1 遺伝子または LNK1 遺伝子配列を持つ 3'UTR の上流にレポーターとしてルシフェラーゼ遺伝子を接続、それが組み込まれたプラスミドを作成する。これを NK 細胞に導入し、レポーターのルシフェラーゼを測定することにより、NKG2D SNP の機能を調べた。

ゲルシフト解析

核内に、NKG2D 3'UTR に対する抑制因子が存在する可能性を考え、標識した NKG2D アリルプローブと核内抽出物との反応を、EMSA 法によるゲルシフト解析で検討した。

<倫理面への配慮>

本研究は、患者・ドナーの同意と、日本骨髄バンクおよび金沢大学医学系研究科の倫理委員会の審査・承認を得た上で実施された。

C. 研究結果

臨床的解析として、多変量解析上、標準リスク血液がん患者において、HNK1 陽性ドナーから移植を受けた患者は移植関連死亡を有意に低下させ、生存率を向上させることが、検証コホートにより裏付けられた。続いて実験的検証として、HNK1 陽性ドナーと HNK1 陰性ドナーの NK 活性を比較したところ、HNK1 陽性ドナー由来の NK 細胞は、HNK1 陰性細胞由来の NK 細胞より NK 活性が高いことが示された。サイトメガロウイルス感染細胞を標的に抗ウイ

ルス活性をみたところ、HNK1 陽性者は、陰性者に比べ、高い細胞傷害活性を示した。抗 NKG2D 抗体添加により、細胞傷害活性の差は完全に打ち消されたことから、NKG2D 遺伝子多型と抗サイトメガロウイルス活性の関連は、NKG2D 特異的であることが示された。抗白血病活性検証において、HNK1 陽性 NK 細胞は、VPN 処理 OUN-1 細胞に対し、より高い細胞傷害活性を示した。活性化 NK 細胞の NKG2D 発現量を調べたところ、HNK1 陽性 NK 細胞はタンパク・RNA レベルで有意に多く発現していることがわかった。ル NKG2D SNP が NKG2D 3'非翻訳領域(3'UTR)にあることを考慮し、NK 細胞内 NKG2D mRNA に対する影響をレポーター遺伝子解析で検討した。NKG2D 3'UTR 挿入後レポーター遺伝子発現は低下したが、LNK1 アリルの方が HNK1 アリルより、発現低下が顕著であった。ゲルシフト解析上、LNK1 アリルの方が、核内抽出物と高い結合性を示した。NKG2D 3'UTR SNP は機能的な SNP で、核内の抑制因子と結合することにより、NKG2D 遺伝子発現を調整している可能性が示唆された。

D. 考察

標準リスク血液がん患者において、NKG2D 陽性ドナーは有意な予後良好因子であることが検証コホートにより裏付けられた。また、健常人の HNK1 陽性 NK 細胞は抗サイトメガロウイルス・抗白血病活性が高く、HNK1 陽性 NK 細胞は NKG2D を高発現することがわかった。さらに、NKG2D 3'UTR LNK1 アリルは NKG2D 遺伝子発現の抑制作用が強く、核内抽出物との結合性が高いことが示された。以上から、NKG2D 3'UTR SNP は機能的な SNP で、核内の抑制因子と結合することにより、NKG2D 遺伝子発現を調整している可能性が示唆された。これにより、NKG2D 遺伝子多型が移植後に影響していると考えられた。今後、別のコホート研究(骨髄非破壊の前処置移植など)に加え、他の免疫調整遺伝子多型の解析も予定している。将来的に、患者・ドナーの遺伝子多型からイベント発現を予測し、適切な防御策を講じるなどの利点も考えられる。また、免疫調整遺伝子多型解析が理想のドナーを選択するための有益な情報となり、非血縁者間同種骨髄移植の治療成績向上が期待できると考えられる。このような、免疫調整遺伝子多型解析を利用した治療成績

向上の試みは、血縁者間移植やさい帯血移植、さらに今後開始予定の非血縁者間末梢血幹細胞移植にも応用可能と考えられる。

E. 結論

ドナー候補が複数見いだされる場合、HNK1 陽性ドナーを選ぶことにより、NK 細胞による生体防御・監視機構が円滑に作用し、移植後長期生存できる可能性が高まると考えられた。同種造血細胞移植患者・ドナーの免疫調整遺伝子多型解析により、移植後合併症を予測し、適切に対処できるようになる可能性が示唆された。免疫調整遺伝子多型解析は、HLA と並び、理想のドナーを選ぶ有力な基軸になる可能性がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『造血幹細胞移植後の真菌感染症予防対策 (ポリコナゾールとイトラコナゾールの無作為割付比較試験)』

研究分担者 神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター/血液科 教授

研究要旨

真菌感染症は同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症のひとつである。特に GVHD を発症した患者に対してステロイドを投与している患者にアスペルギルス症の発症頻度が高い。そこで、アスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。本研究では同種造血幹細胞移植後に GVHD を発症した患者を対象として深在性真菌感染症予防としての VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討することを目的とした無作為割付比較試験を実施する。H19 年度からプロトコールを作成し、H20 年に臨床試験を開始した。H23 年 2 月末現在で 47 症例が登録されている。H21 年度末までは進捗は予定よりも遅れていたが、H22 年度に多数の登録があり、目標症例数(66 症例)到達まで残り 19 例となった。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は、主に造血器疾患を対象として、大量の抗がん剤および放射線照射による骨髄破壊的前処置の後、多能性造血幹細胞を輸注して宿主造血能の再構築をはかる治療法である。造血幹細胞の提供者によって、自家移植と同種移植に分類されている。同種移植における免疫反応は宿主がドナー由来の移植片を拒絶する方向と、ドナー由来の移植片が宿主を攻撃する方向に働く可能性がある。後者の反応は移植片対宿主病(GVHD)と呼ばれ、同種移植後の最大の合併症である。GVHD は直接的に臓器障害を生じるだけではなく、GVHD 自体による、あるいは GVHD に対する免疫抑制剤の投与による易感染性がしばしば致死的な感染症を引き起こす。なかでも真菌感染症は頻度の高い移植後合併症である。カンジダ症はフルコナゾールの予防投与がルーチンに行われるようになって減少したが、現在最も問題になっているのはアスペルギルス症である。特に GVHD を発症した患者に対してステロイドを投与している患者にアスペルギルス症の発症頻度が高い。そこで、アスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。欧米ではイトラコナゾール (ITCZ) の静注用製剤および液剤が一定の効果をもつことが示されており、欧州の一部の国では予防投与の適応を取得している。一方ポリコナゾール(VRCZ)は 2002 年よ

り欧米で使用されている新規アゾール系抗真菌薬であり、従来の薬剤より幅広い抗真菌スペクトルと侵襲性アスペルギルス症に対する従来の標準的な治療法を上回る臨床効果が認められている。そこで、本研究では同種造血幹細胞移植後に GVHD を発症した患者を対象として深在性真菌感染症予防としての VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討することを目的とした無作為割付比較試験を実施する。

B. 研究方法

同種造血幹細胞移植(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)後に、グレード 2 以上の急性 GVHD あるいはプレドニゾロン換算で 0.3 mg /kg/day の副腎皮質ステロイドの投与を要する慢性 GVHD を発症した 16 歳以上の患者を対象とする。急性および慢性 GVHD の診断は臨床診断あるいは各施設で施行の病理診断に基づいて行う。登録時点では EORTC 基準で possible、probable、proven の活動性の深在性真菌症を有していないことを条件とする。

データセンターは登録された患者を ITCZ 群と VLCZ 群に無作為に割り付ける。いずれの群においても原則として経口剤による治療を開始するが、経口投与が不可能、または静注が適切と判断された患者については注射剤による治療を可能とする。ITCZ

の投与量は内用液の場合は1回2.5mg/kgを1日2回、静注の場合は1日1回200mgとする。VLCZの投与量は錠剤の場合は体重40kg以上の患者に対しては1回150mgまたは200mgを1日2回、体重40kg未満の患者に対しては1回100mgを1日2回とし、静注の場合は1回3mg/kgまたは4mg/kgを1日2回点滴静注とする。予防投与開始後60日を経過したときにプロトコール治療は完了とする。

主要評価項目は投与開始後60日目における深在性真菌症発症予防成功率とし、発症予防の成功の定義は、深在性真菌症の発症を来たさないこと（深在性真菌症の診断はEORTC基準を用い、provenあるいはprobable infectionを深在性真菌症の発症とする）、生存していること、60日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること（治療完遂率80%以上（治療日数48日以上）を継続とみなす）とする。Selection designにおいてITCZの深在性真菌症予防率を70%、VRCZを80%と仮定し、有効な治療群を正しく選択する確率を80%と設定すると、各群で27人が必要となる。そこで20%の脱落例を見込んで目標登録症例数を片群33例、両群で66例とした。

<倫理面への配慮>

本試験への参加については、本人から書面により同意が取得できることを条件とする。未成年者については本人および代諾者から書面による同意を取得する。

C. 研究結果

現在、上記のコンセプトに基づいて、プロトコール、説明同意文書、症例報告書を完成し、研究参加施設の倫理委員会の審査を行っている。すでに複数の施設で承認を得たため、臨床試験を開始した。平成22年末までに47症例が登録されている。

D. 考察

H20年度に参加各施設で倫理委員会の審査を受け、H20年度後半には臨床試験を開始した。対象患者がGVHD発症患者に限定されるため、症例の蓄積は容易ではないが、多施設共同試験として行うことにより、2年間での登録完遂を目標としたH21年度は登録数が少なく、その原因を解析したところ、急性GVHDの発症頻度は低く、登録を促進するためには

慢性GVHD発症例を外来でもれなく登録するよう努めることが重要であると考えた。平成22年度には各施設への連絡を頻回に行うなどの試みも加えた結果、1年間で30症例を超える登録があり、H22年度末現在で47症例と、目標の66症例まで残り19症例となった。

E. 結論

無作為割付比較試験によって同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症予防という重要な分野における新たなエビデンスを産み出すことを目的とし、H19年度からH20年度にかけてプロトコールの作成を行った。その過程においても各施設の代表者の意見を取り入れながら行うことによって、症例の登録が期待しやすいデザインとなっている。研究計画は順調に進行し、H20年に臨床試験を開始することができた。H23年度中の登録終了を予定しており、H24年度には解析に移行する予定である。造血幹細胞移植をより安全に行うために重要な臨床試験であると考えている。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし