

VI. 研究成果による特許権等の  
知的財産権の出願・登録状況

研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

種 類	受付（識別）番号	出願日
国外特許	<p>発明名称：骨髄細胞の採取装置及び骨髄針</p> <p>発明人：中村修二、足立庄一、池原進、青木正人、沼澤正明</p> <p>国：マレーシア、特許取得日：2009.1.30、特許番号：MY-137309-A</p> <p>国：台湾、特許取得日：2004.1.1、特許番号：568765</p> <p>国：オーストラリア、特許取得日：2008.5.22、特許番号：2002323915</p> <p>国：中国、特許取得日：2004.10.27、特許番号：1541079</p> <p>国：韓国、特許取得日：2006.4.7、特許番号：10-0571180</p> <p>国：フィリピン、特許取得日：2007.8.22、特許番号：1-2004-500107</p> <p>国：ロシア、特許取得日：2005.7.6、特許番号：2410-12932RU</p> <p>国：香港、特許取得日：2007.3.16、特許番号：HK1067028</p> <p>国：シンガポール、特許取得日：2005.3.31、特許番号：101874</p> <p>特許実施権：株式会社 JIMRO</p>	
国外特許	<p>発明の名称：造血幹細胞移植用剤</p> <p>発明人：池原 進、稲葉宗夫、竹内賢治、串田剛俊</p> <p>国：米国、特許取得日：2002.5.7、特許番号：US63338333481</p> <p>特許実施権：株式会社 JIMRO</p>	
国外特許	<p>発明の名称：悪性腫瘍の治療法</p> <p>発明人：池原 進、足立 靖、鈴木康弘</p> <p>国：米国、特許取得日：2009.6.2、特許番号：US7541025</p> <p>特許実施権：株式会社 JIMRO</p>	2004.2.26
国内特許	<p>A Method of Inducing Immunological Tolerance</p> <p>特開 2001-172188</p> <p>特願 09-531891</p>	2000.3.21
国内特許	<p>骨髄液採取セット及び骨髄針</p> <p>特願 2001-241586</p>	2001.8.9
国内特許	<p>悪性腫瘍の治療方法</p> <p>特願 2003-49198</p>	2004.2.26
国内特許	<p>骨髄ドリル</p> <p>特願 2007-12791</p>	2008.1.17
国際特許	<p>Immunotolerance Inducer</p> <p>PCT/JP98/00909</p>	1998.3.4

## VII. 研 究 事 業 報 告

**平成22年度 造血幹細胞移植合同班会議 総合プログラム**

**平成22年度 厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)**  
加藤班・谷口班・大島班・宮村班・池原班・森島班

**平成22年度 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)**  
福田班・森班・鵜池班

**平成22年度 医療技術実用化総合研究事業**  
谷口班

**日時 : 平成22年7月3日(土)・4日(日)**  
**場所 : 愛知県がんセンター国際医学交流センター**  
**名古屋市千種区鹿子殿1-1**  
**TEL 052-762-6111**

7月3日(土)

(大ホール) 午後2時~6時

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 (H22-がん臨床一般-032)

研究代表者 福田 隆浩 (国立がん研究センター中央病院)

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 (H22-がん臨床一般)

研究代表者 森 慎一郎 (国立がん研究センター中央病院)

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)

研究代表者 大島 久美 (自治医科大学附属さいたま医療センター)

(大会議室) 午後2時~6時

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ (H22-免疫一般-009) 研究代表者 池原 進

(関西医科大学共同研究講座幹細胞異常症学)

組織適合性に基づく非血縁同種造血幹細胞移植の成績向上に関する研究 (H20-免疫一般-014)

研究代表者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター中央病院)

成人T細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究(H22-がん臨床一般-028)

研究代表者 鶴池 直邦 (国立病院機構九州がんセンター)

7月4日(日)

(大ホール) 午前9時~12時

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 (H20-免疫一般-015)

研究代表者 加藤 俊一 (東海大学医学部再生医療科学)

(大会議室) 午前10時~12時

同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究 (H20-免疫一般-017)

研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院)

(大ホール) 午後1時~4時

同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントのQOLを視野に入れた成績向上に関する研究 (H20-免疫一般-016)

研究代表者 谷口 修一 (虎の門病院)

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 (医療技術実用化総合研究事業)

研究代表者 谷口 修一 (虎の門病院)

以上

7月3日(土)

午後

メインホール

**第1日目**：平成22年7月3日（土）午後

愛知県がんセンター 国際医学交流センター <大ホール>

14：00～14：40 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-Q29）

①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（5分）  
大島久美／自治医科大学附属さいたま医療センター

②発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法（10分）  
佐藤美樹／自治医科大学附属さいたま医療センター

③Campath-1Hの医師主導治験の進捗状況（5分）  
神田善伸／自治医科大学附属さいたま医療センター

④フルダラビンと全身放射線照射を前処置に用いた同種造血幹細胞移植の第I/II相試験（10分）  
皆川健太郎／神戸大学

⑤非血縁者間同種造血幹細胞移植後の生着不全症例に対する再移植法に関する後方視的研究（10分）  
畑中一生／和歌山医科大学

14：40～15：50 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」  
（H22-がん臨床一般-018）

1. 本研究班の取り組む課題と今後の方向性（5分）

国立がん研究センター中央病院 森 慎一郎

2. 臨床薬剤学研究室の紹介（取り組んだ課題、ならびの今後の研究の方向性）（10分）

同志社女子大学薬学部 臨床薬剤学研究室 松元 加奈

3. Busulfanに関するPharmacogeneticsについて（10分）

日本医科大学 第三内科血液内科 山口 博樹

4. ivBusulfan 一日一回投与の安全性と有効性に関する研究（15分）

都立駒込病院 山下 卓也

5. ATG (サイモグロブリン) を用いたミニ移植研究の提案 (10 分)

島根県立中央病院血液腫瘍科 吾郷 浩厚

6. フル移植における ATG (サイモグロブリン) の用量設定研究の提案 (10 分)

国立がん研究センター中央病院 森 慎一郎

7. Flu/Bu16 前処置法による ivBu 投与時の薬物動態解析 protocol の進捗状況 (5 分)

国家公務員共済虎の門病院 内田 直之

8. タクロリムス経口徐放製剤臨床研究の進捗状況 (5 分)

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 矢野 真吾

【 休憩時間 : 15 : 50 ~ 16 : 20 】

16 : 20 ~ 17 : 50 福田班 (厚生労働科学研究 がん臨床研究事業)

「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」  
(H22-がん臨床一般-032)

# 1 班研究の進行状況について (5 分)

福田 隆浩 / 国立がん研究センター中央病院

# 2 同種造血細胞移植後 HHV-6 再活性化の病原性に関する検討

緒方 正男 / 大分大学 (10 分)

# 3 「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」進捗状況 (5-10 分)

神田 善伸 / 自治医科大学附属さいたま医療センター

# 4 「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」進捗状況 (5-10 分)

福田 隆浩 / 国立がんセンター中央病院

# 5 「血縁および非血縁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  
移植片対宿主病予防効果 (有効性と安全性) に対する多施設共同第 II 相臨床試験」進捗状況 (15 分)

中根 孝彦、中前 博久、日野 雅之 / 大阪市立大学

# 6 造血幹細胞移植における栄養管理に関する前向き臨床試験 : 進捗状況 (5-10 分)

金 成元 / 国立がんセンター中央病院



# 7 阪和地区における造血幹細胞移植時の栄養及び微量元素に関するアンケート (5分)  
松井 敬子、藤 重夫、畑中 一生／大阪大学、Wuerzburg 大学、和歌山県立医科大学

# 8 同種造血幹細胞移植後の Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS)に対する治療・予後：全国調査案 (5-10分)  
薬師神 公和、福田 隆浩／神戸大学、国立がんセンター中央病院

# 9 rTM の Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS) に対する治療：FBMTG における使用経験 (10分)  
加藤 光次、宮本 敏浩、豊嶋 崇徳／九州大学

# 10 小児急性白血病に対する RIST の成績 (10分)  
井上雅美、河 敬世／大阪府立母子保健総合医療センター

## 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

大島久美 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)

### 【背景】

薬物治療モニタリング(TDM)は、個々の患者の血中薬物濃度を測定することにより、治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う方法である。近年、薬物血中濃度測定的重要性が認識され、多くの薬剤でTDMが一般的になっているが、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、投与方法や有効治療濃度の評価が定まっていない。同種造血幹細胞移植では、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存が多いこと、多数の薬剤を併用することから薬物体内動態が影響を受け易いこと、副作用が重篤な薬剤や有効治療濃度域が狭いと考えられる薬剤を多く使用することから、TDMを導入することによる利益が特に大きい。

### 【目的】

本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にして薬剤の血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討し、移植成績の向上を目指す。

### 【研究テーマと進捗状況】

現在実施中、検討中のテーマとその一部の進捗状況を下記に示す。

- ① 目標血中濃度を500 ng/mlに設定したシクロスポリン (CsA) 持続静注の安全性と有効性の検討  
…当院の26症例について検討した結果、週2-3回のCsA血中濃度測定を行うことで、500ng/ml前後に血中濃度のコントロールが可能であり、II -IV度の急性GVHD発症が19.2%、慢性GVHDの発症が31.6%と有効性に問題なく、腎障害・肝障害・TMAの発症ともこれまでと同等で安全性にも問題なかった。さらに症例を蓄積中である。
- ② 目標血中濃度を15 ng/mlに設定したタクロリムス持続静注の安全性と有効性の検討
- ③ 持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討  
…12症例の検討を行った結果、経口薬としてCsAのマイクロエマルジョン製剤であるネオオーラルを使用した場合、大部分の患者では1:2の用量変換比が適切であることを確認した。しかし、ポリコナゾール内服によりネオオーラルのバイオアベイラビリティは有意に増加し(中央値 0.87 vs. 0.54,  $P=0.017$ )、より低い変換比が妥当と考えられたためポリコナゾール投与中の症例での検討を継続中である。

#### ④ 消化管粘膜障害時のイトラコナゾール内用液の血中濃度

…主に自家造血幹細胞移植症例において、イトラコナゾール内用液200mg/日を用いて真菌感染症予防を行い、これまで10症例に週1回イトラコナゾール血中濃度測定を行った結果、予防内服2週目の最も粘膜障害が著しいと考えられる時期に、血中濃度が低くなる傾向があり、血中濃度低下時に、好中球減少症時の侵襲性肺アスペルギルス症予防に必要な血中濃度としては、十分でない未変化体+活性代謝物の濃度で1ug/ml以下というレベルまで低下している症例があることが判明した。更なる検討が必要である。

#### ⑤ アムピゾーム血中濃度モニタリング

#### ⑥ CMV感染に対する早期治療におけるガンシクロビルの投与後4時間値と治療効果及び毒性との関連性の検討

…13症例の検討を行った結果、ガンシクロビルの投与後4時間の血中濃度は中央値2.57 (1.62-4.38) mg/mlとばらつきがあり、現時点では、血中濃度と1週後、2週後のCMV antigenemia改善率との明らかな相関は認めていない。症例登録を継続中である。

#### ⑦ 腸管GVHDに対する経口ベクロメタゾン投与

#### ⑧ 発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法

…Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD)によると、時間依存的な殺菌作用を示すβラクタム系薬の効果は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の血中濃度を保っている時間 (Time above MIC) と最も相関することが知られている。今回の研究では Time above MIC を増加させる工夫として1回あたりの点滴時間を延長させ、造血器腫瘍に対する化学療法及び自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植後の好中球減少期間中の発熱に対する、βラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果を検討する。βラクタム系薬はCFPM/MEPM/DRPMのいずれかを用い、1回3時間、投与間隔は12±3時間として、1日2回投与する。治療効果は、最初に投与した抗生剤の投与開始後、薬剤の変更なしで72時間以内に解熱するかどうかで評価する。

今回の班会議では、新規検討中のプロトコールとして、主に⑧の紹介をさせていただく。

#### 【まとめ】

本研究により、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投与方法が適正化されると考えられる。適正化により、GVHD発症率の低下や真菌感染症・ウイルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善がもたらされ、薬剤投与による毒性が軽減される可能性があり、結果として移植成績の向上につながる事が期待できる。上記、各研究テーマを遂行中である。

#### 【旧神田班研究】

平成19年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業「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」班 (研究代表者 神田善伸)で行っていた「Campath-1Hの医師主導治験」「フルダラビンと全身放射線照射を前処置に用いた同種造血幹細胞移植の第I/II相試験」「非血縁者間同種造血幹細胞移植後の生着不全症例に対する再移植法に関する後方視的研究」について、進捗状況を報告する。

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:  
H22-がん臨床-一般-032

主任研究者:  
福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)

分担研究者:  
谷口 修一(虎の門病院) 中前 博久(大阪市立大学)  
松井 利充(神戸大学) 池亀 和博(兵庫医科大学)  
高見 昭良(金沢大学) 森 毅彦(慶応大学)  
鈴木 律朗(名古屋大学) 緒方 正男(大分大学)  
豊嶋 崇徳(九州大学) 金 成元(国立がん研究C)  
神田 善伸(自治さいたま医療C) 山口 拓洋(東北大学)

造血細胞移植領域の特徴

- オーファン領域 (年間<3000件) \* 疾患が様々 \* 疾患再発のリスク
- 治療実施が困難 \* 移植法が様々 (ドナー・幹細胞・前処置)
- 無作為化比較試験の実施が困難 \* 併用薬が多い \* 合併症が非常に多い (移植関連死亡2~3割) \* しかし治療が期待できる

造血細胞移植領域はドラッグ・ラグが大きい  
→適応外使用が増えている

適応拡大を行う上での問題点

- (1)厚生労働省・PMDA(医薬品医療機器総合機構)  
海外承認・無作為化比較試験を重視
- (2)製薬企業  
利益が少ない、人員が足りない→社会貢献
- (3)学会・骨髄バンク・臍帯血バンク  
企業の利益のためデータを利用してよいか  
→適応拡大を望んでいるのは患者・主治医

医学薬学上公知とは?

- 海外での承認 (海外のエビデンス)
  - 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
  - 国内での使用実績に関するエビデンス
- 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

ホスカルネットナトリウム水和物(FCN)

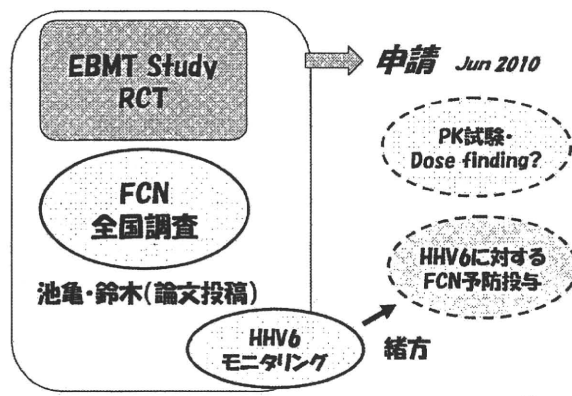
現在の適応: AIDS患者におけるCMV網膜炎  
↓  
(追加)造血幹細胞移植時のCMV感染症の治療

<EBMT Study>

Preemptive therapy for CMV infection			
●FCN 60 mg/kg q12h VS ●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

(Reusser, Blood 2002)

ホスカルネットナトリウム水和物(FCN)



### ミコフェノール酸モフェティル(MMF)

現在の適応: 臓器移植における拒絶の抑制

↓

(追加)造血幹細胞移植時のGVHDの抑制(予防・治療)

<Bolwell's Study>

造血器腫瘍  
Bu/Cy, HLA-MRD BMT  
GVHD予防(CSP-based)

- MMF 500 mg tid (N=21)  
Day +1 ~ +100
- VS
- MTX 5 mg/m<sup>2</sup> (N=19)  
Day +1, +3, +6, +11

口内炎 (OMAS scale)

aGVHD (II-IV), cGVHDは同程度 (Bolwell, BMT 2004)

### MMF(セルセプト):HCT時のGVHD抑制: 2010年1月 対面助言時

- 海外承認 → なし(公的保険償還あり海外年間3000人以上使用)
- 無作為化比較試験で有効性が証明  
→ 海外で2報(MTXと比較)、aGVHD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  
→ 厚労省研究全国調査

### ミコフェノール酸モフェティル(MMF)

対面助言 Jan 2010

RCT 予防(Bolwell, Florida) 治療(BMT-CTN) → MMF 予防試験(血縁・U-BM)

MMF 全国調査(血縁) 中根・中前・日野

MMF 全国調査(U-BM, CB)

神戸大MMF PK予防試験 岡村・松井(論文公表)

MMF予防 脐帯血ミニ移植 内田・谷口(論文作成中)

MMF 治療試験 高見

### 抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン (ATG-F:ゼットズリン)

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の抑制

非血縁フル移植, CSP/MTX ± ATG-F (20 mg/kg x3)

(Finke, Lancet Oncol 2009)

### 抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン (ATG-F:ゼットズリン)

Finke's Study RCT 海外承認? → PMDA 事前面談 Jan 2010

ATG-F 全国調査 榎中・熱田・鈴木

ATG-F 非血縁骨髄ミニ移植 福田

### 移植関連合併症・死亡を減らすには

造血細胞移植学会 ← DB登録 → 血液移植医 患者

①全国調査 FCN, MMF, ATG

福田班

②臨床試験 ATG, MMF, VRCZ, ITCZ

③エビデンスレポート

製薬企業 → 適応拡大申請 → 厚労省 PMDA

\*栄養・血糖管理  
\*SOSに対する治療薬  
\*小児領域

平成 22 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議 2010. 7. 3 名古屋

「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」(H22-がん臨床-一般-032)」

### 「同種造血細胞移植後 HHV-6 再活性化の病原性に関する検討」

緒方正男: 大分大学医学部附属病院 血液内科

**【緒言】** 同種造血細胞移植後の高度の HHV-6 再活性化は脳炎をはじめとする移植後合併症と関連する。臍帯血移植において HHV-6 脳炎は有意かつ重大な合併症と認識されるようになってきた。しかし臍帯血移植後 HHV-6 脳炎以外の HHV-6 関連合併症については、その意義など移植医の間での認識は共通していない。

**【大分グループでの検討結果】** 大分大学附属病院と大分県立病院での移植症例 111 例について血漿 HHV-6 DNA の測定を週 1 回移植後より退院時まで行った。HHV-6 DNA $\geq 10^4$  copies/ml を来した 24 例中 8 例 (33%) で再活性化のピークに一致して中枢神経症状を発症した。8 例中臍帯血移植は 2 例で他は非血縁 (5 例) 及び血縁骨髄 (1 例) であった。HHV-6 DNA $\geq 10^4$  copies/ml を来した症例において CNS 症状発症例と非発症例を比較したところ、脳炎発症例では CRP がより高値であり、また再活性化のピークに先行して血漿 IL-6 が上昇していた。脳炎以外では、HHV-6 の高度の再活性化に一致して間質性肺炎 (血縁 BM) や肝炎 (臍帯血) を来した例も確認された。以上より i) HHV-6 脳炎は臍帯血移植以外でも重要, ii) 生着前の炎症状態や高サイトカイン血症が HHV-6 脳炎発症と関連している可能性があり iii) HHV-6 は脳炎以外にも移植初期の多彩な合併症と関連している可能性がある, iv) 血漿 HHV-6 DNA は移植後 HHV-6 感染症の評価に有用で、主治医が HHV-6 関連合併症を認識する有用な補助になる、と考えられた。しかし、これらは単グループでの観察結果よりの考察である。

**【多施設による疫学的検討計画】** 今後 HHV-6 脳炎をはじめとする感染症に対する予防法を開発するためにも HHV-6 の再活性化とその病原性について多施設で検証を行うことが重要と考えられた。現在、福田班の枠組みの中での HHV-6 再活性化を評価する多施設疫学的検討を計画している。国立がん研究センター中央病院とのシミュレーションで問題がないことを確認しており、今後参加施設を募る予定である。

「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」進捗状況

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 神田 善伸

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有する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。一方ボリコナゾール (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。

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 200 mg 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。

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17施設で承認を得たため、臨床試験を開始した。平成22年6月20日までに27症例（41%）が登録されている。

IRB通過施設	登録患者数
大阪市立大学医学部附属病院	10
国立がん研究センター中央病院	5
東京都立駒込病院	5
神奈川県立がんセンター	3
国立病院機構熊本医療センター	1
佐世保市立総合病院	1
東京慈恵会医科大学附属病院	1
愛知県厚生農業協同組合連合会 江南厚生病院	1
松下記念病院	0
島根県立中央病院	0
名鉄病院	0
信州大学医学部附属病院	0
北海道大学病院	0
金沢大学附属病院	0
自治医科大学さいたま医療センター	0
日本赤十字社和歌山医療センター	0
和歌山県立医科大学附属病院	0
合計	27



合同研究会 July 3, 2010 (Nagoya)

厚生労働科学研究 がん臨床研究事業  
「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」  
(H22-がん臨床一般-032)

**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**

福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)

<効果安全性委員>  
池亀和博先生(兵庫医科大学)  
塚田信弘先生(東京大学医科学研究所病院)

**背景**

● 海外の非血縁者間移植におけるATG

\*サイモグロリン (Bacigalupo, Blood 2001, BBMT 2005)

→Extensive cGVHD(特に肺障害)が少ない

\*ゼントリン(Finke, Lancet Oncol 2009)

→重症aGVHD、慢性extensive GVHDが少ない  
再発、非再発死亡、全生存に差はない

● 日本では、非血縁者ドナーから骨髄採取のみ

\*生着不全のリスクを避けるため当初は4Gy TBI を追加 (CSP)

→GVHD・感染症に関連したTRMが多かった

\*ATG-F 5-10 mg/kgを加えることでGVHD関連TRMが減少

**本試験の目的・意義**

●クラドリピン、経口ブスルファン、4 Gy TBIを用いた非血縁骨髄ミニ移植(RIST0305)試験と比較して、フルダラビン、静注ブスルファン、低用量ATGを用いた前処置により、治療関連死亡を減らすことが可能かどうか、日本人でのエビデンスを集積する

●本邦におけるATGの造血細胞移植領域での効能申請時の参考資料として利用

●非血縁PBSCTが可能となった場合(宮村班)  
慢性Extensive GVHDの高リスク→ATGを併用  
ATGを用いたミニ移植でも生着不全のリスクが減少

**本試験の概要(1)**

- 同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者
- 通常の骨髄破壊的前処置が適応外 (年齢50歳以上、臓器障害、自家移植の既往)
- HLA適合もしくは1抗原不適合血縁ドナーがいない



- 各施設における骨髄バンク登録手続き  
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座以内 (6/8以上適合)



**本試験の概要(2)**

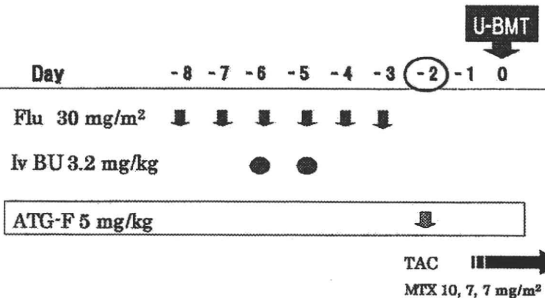
- 骨髄バンクにおけるドナーの最終同意取得
- 移植日程の決定

適格性判定・登録  
ATG-F支給

前処置・移植

移植後100日時点での生着生存

**移植前処置・GVHD予防**



### 患者選択基準

- AML(ハイリスクCR1、第2以降CR、再発・非寛解)  
→再発・非寛解では、登録前1ヶ月間に化学療法を施行せずに病勢の進行を認めない
- MDS(IPSS Int-2以上、輸血依存)、GML(CP2以上)  
→通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く
- Indolent lymphoma(CLL/SLも含む)  
→第一再発期以降で、前化学療法に対するの感受性は問わない
- Aggressive lymphoma(ATLは除く)  
→第一再発期以降で、前化学療法によりPR以上

### IRB通過施設

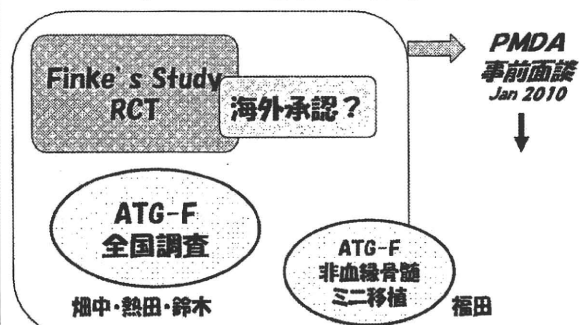
2010年6月30日現在:11施設 登録症例数

国立がん研究センター中央病院	8	目標症例数 27 登録症例数 17 (63%)
国立国際医療センター	2	
東京慈恵会医科大学	2	
東京都立駒込病院	1	
大阪市立大学	1	
国立熊本病院	1	
和歌山県立医科大学	1	
金沢大学	1	
横浜市立大学	0	
三重大学	0	
信州大学	0	

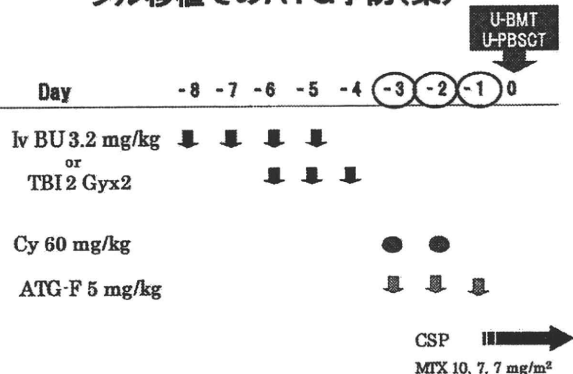
### ATG製剤の比較

	ゼットフィン (ATG-F)	サイモグロブリン (Thymoglobulin)
血清	ウサギ	ウサギ
免疫源	ヒトT細胞株(Jurkat)	ヒト胸腺細胞
T細胞抑制	中等度 <b>活性化T細胞中心</b>	強度 <b>全てのT細胞</b>
B細胞抑制	弱い	あり
半減期	10日 (Jurkat反応性抗体4日)	17日
副作用	少ない	多い

### 抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン (ATG-F:ゼットフィン)



### フル移植でのATG予防(案)



血縁および非血縁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第Ⅱ相臨床試験

—進捗状況—

大阪市立大学医学部大学院医学研究科 血液腫瘍制御学  
中根孝彦、中前博久、日野雅之

【背景】同種造血幹細胞移植において、カルシニューリン阻害剤に短期MTXを加えたGVHD予防が一般的であるが、MTX投与は重症消化管粘膜毒性の発生頻度が多く、生着遅延の可能性も示唆されている。また腹水・胸水等の体液貯留がある場合MTXの投与は困難である。近年こうした問題を背景にMMFを用いたGVHD予防が施行されるようになってきている。血縁・非血縁同種造血幹細胞移植におけるカルシニューリン阻害剤+MMFでのGVHD予防は海外・国内から多数報告されている。MMFの投与量・投与期間は報告により様々であるが、いずれも同種造血幹細胞移植におけるMMF投与の安全性を示しており、おおむね標準的な急性GVHD予防である短期MTX投与と同等の有効性があると結論している。

【目的】急性GVHD予防としてカルシニューリン阻害剤（血縁ではCsA、非血縁ではTac）+MMF投与（血縁では1500mg/day、非血縁では3000mg/day、いずれも分3投与）を行い、短期MTXを用いた標準的予防法と同等の急性GVHD予防効果を達成することが可能かを検討することを目的とする。最終的には本研究の成果が本邦におけるMMFの造血幹細胞移植分野におけるGVHD予防に対する適応拡大に寄与することが期待される。

【対象】16歳以上70歳未満の血液悪性疾患を有する初回同種造血幹細胞移植患者。疾患条件は、1) AML・ALL：any CR、非寛解（3ヶ月以内の増悪の可能性が低いと考えられる症例）、2) MDS：IPSS int-2以上、週2単位以上のRCC或いは週10単位以上のPC輸血を要する、3) CML：第2以降のCP、TKI failureでのCP1、AP、4) Indolent lymphoma：第1再発・再燃期以降、5) Aggressive lymphoma：第1再発期で化学療法非感受性症例、第2再発期以降或いは自家移植後再発（移植後3ヶ月以内の増悪の可能性が低いと考えられる症例）。ドナー条件は血縁ではHLA-A, B, DR抗原6/6座適合、非血縁ではHLA-A, B, DR血清型6/6一致ドナーが存在し、HLA-A, B, C, DRB1 alleleタイピングを施行して以下のいずれかの条件をみताす。1) 8/8 allele適合、2) C一座不適合（allele7/8一致であること。C一座不適合は血清1座不適合もallele1座不適合もどちらでも可、3) DRB1 allele一座不適合（allele7/8一致）（GVHD high risk mismatchesは除く）。前処置条件は、骨髄破壊的・非破壊的前処置共に許容するが、以下の条件は除外する。1) ATG

使用例、2) Cy 120 mg/kg+TBI 12GyまたはivBu 12.8 mg/kg+Cy 120 mg/kgを超える強度 (AraCやETPの追加など)、3) Seattle型のtruly mini (TBI2Gy+Flu90 mg/m<sup>2</sup>) 以下の強度。

### 【方法】

- 1) 主要評価項目は移植後100日以内でのgrade II-IVの急性GVHDの発症頻度。
- 2) 副次的評価項目は1) Grade III-IV、遅発性急性GVHDの発症頻度、2) 慢性GVHDの発症頻度、重症度、3) 口内炎重症度評価 (OMAS score<sup>1)</sup>)、4) 治療関連毒性 (CTCAE version 4.0)、5) 好中球、血小板生着までの期間、生着率、6) 移植後100日、1年の全生存、無増悪生存、非再発死亡割合、7) 感染症発症率(ウイルス、細菌、真菌)、8) 血漿中total Mycophenolic acid (MPA) 濃度測定および各パラメータ (Css、AUC、Ctrough、Cmaxなど) 解析 (同意が得られた症例のみ)。プロトコールは血縁・非血縁に分けて施行する。
- 3) GVHD予防法
  - 1) 血縁 MMF : 1500 mg/day (500mg×3回/day) で投与開始、GVHD発症がなければday30-40より減量開始しday60-100で中止。CsA : day-1より3mg/kg/dayで経静脈投与開始。原則として24時間持続投与ではtarget 250-400 ng/mlを目標、2回点滴投与ではトラフ200-300 ng/mlを目標。GVHD発症がなければday60で減量を開始し、day120-150での中止。
  - 2) 非血縁 MMF : 3g/day (1g×3回) で投与開始 (ただし体重50kg未満の患者では750mg×3回/day)。GVHD発症がなければday30-40より減量開始しday60-100で中止する。Tac : day-1より0.03mg/kg/day、24時間持続点滴時で開始。原則として血中濃度10-15ng/mlを目標に調整し、内服可能時より内服へ変更し、トラフ値5-12ng/mlを目安にコントロールする。GVHD発症がなければday100で減量を開始し、day150-180で中止。

【症例数設定・登録期間】血縁では目標登録数19例・最大登録数30例、非血縁では目標登録数28例・最大登録数45例とした。登録期間は2010年4月～2011年9月の1年半とした。

【中止基準】100日以内の治療関連死亡が50%を超える確率が80%を超えた場合には本研究を一時中止し、必要に応じて効果安全評価委員に諮問することとする。

【進捗状況】2010年4月、大阪市立大学医学部附属病院にてIRB承認、6月22日時点で血縁1例登録、非血縁1例登録。現在国立がんセンターにてIRB申請準備中。