

201119055A

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 23 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 24 年 (2012 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22ーがん臨床ー一般ー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 23 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 24 年 (2012 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』
- P8～11 片山 義雄 / 神戸大学医学部附属病院
『急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立に関する研究』
- P12～13 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
「IL-17 プロモーター遺伝子多型は IL-17 発現に通じ同種骨髄移植予後に影響する」』
- P14～16 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)』
- P17～18 鈴木 律朗 / 名古屋大学
『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
『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
『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』

- III. 研究成果 (論文発表) の刊行一覧 P 31～54

- IV. 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 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かった。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。平成 23 年 5 月に造血幹細胞移植後の CMV 感染に対する FCN の適応が承認され、平成 25 年度中に MMF の適応拡大申請を目指している。

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、本研究成果と共に、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: 福田・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作成し、登録完了または登録中である。

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) の症例登録を完了した。

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・有用性に関する報告を行った (分担: 谷口)。薬物動態検査 (分担: 松井・片山) 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) ボリコナゾール(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) の症例登録を完了した。

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」, 「同種造血幹細胞移植後 HHV-6 感染症の疫学的研究」(分担: 緒方) の症例登録が完了した。

(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「造血幹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・福田)。「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)」、「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・福田) は症例登録中である。

(4) その他の研究

1) 造血幹細胞移植後の慢性 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)。5) 「肝類洞閉塞症候群 (SOS) の発症割合、リスク因子、ならびに治療法に関する研究 (分担: 福田)」を開始し、平成 24 年度に Defibrotide や Thrombomodulin などの治療薬の SOS に対する適応取得を目指した臨床研究を行う。

<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」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。対象患者の同意を得る際に、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、かつ個人情報保護を厳守することも説明する。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」、日本癌治療学会・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報告した (Asakura et al. Int J Hematol 92 (2): 351-359, 2010)。本調査結果を参考資料として、平成 22 年 6 月に当該企業が厚労省・PMDA へ適応拡大申請を行い、平成 23 年 5 月に造血幹細胞移植後の CMV

感染に対する FCN の適応が承認された。

「HHV-6 による脳炎予防のための少量 FCN 投与試験」へ登録された 67 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 例よりも少なかったが(19.4% vs 33.8%)、HHV-6 脳炎の発症は有意差を認めなかった(予防投与群 3 例: 4.5%、control 5 例: 9.9%、 $P=0.24$)。「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 12 月までに 248 例が登録され、172 例の時点で中間解析を行った。HHV-6 再活性化率は 73.1%、高レベル HHV-6 再活性化のピークに一致して HHV-6 脳炎は 7 例にみられ(3.5%)、臍帯血移植での HHV-6 脳炎発症は 9.6%と高率であった。

【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報告した (Iida et al. *Int J Hematol* 93 (4): 523-531, 2011)。本邦の非血縁者間移植における MMF 使用例についても同様の全国調査を行っており、平成 24 年 1 月の解析では 877 例に MMF が使用されていた。投与目的別では、GVHD 予防が 463 例、急性 GVHD 治療が 242 例、慢性 GVHD 治療が 111 例、その他の混合目的が 45 例と幅広い目的で使用されていた。

単施設で行われた臍帯血ミニ移植において、MMF 予防群では好中球生着達成率が有意に高く(90% vs 69%)、移植後 30 日以内の非再発死亡率が有意に低く(0% vs 21%)、重症 Pre-engraftment immune reaction (PER)が少ないことを論文報告した (Uchida et al. *Transplantation* 92(3): 366-371, 2011)。

造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大について PMDA との対面助言結果を基にして、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」を開始した。平成 24 年 2 月時点で、血縁者間同種移植に関する臨床試験は 17 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 21 例(予定登録数: 29 例)が登録されている。MMF は比較的安全に使用できており、プロトコール中止基準に抵触するような重篤な合併症の出現は見られていない。

【3】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」は平成 24 年 3 月に計 27 例の症例登録が完了した。

ATG-F の、同種移植後 GVHD 予防薬としての適応拡大について PMDA との対面助言を行った結果、企業治験を行う方針となった。

【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」は平成 23 年 10 月に各群 33 例、計 66 例の症例登録が完了した。

【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)」は平成 24 年 3 月に各群 40 例、計 80 例の症例登録が完了した。

「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 35 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 20 例が平成 24 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)」に登録された 92 例の解析の結果、同種移植前に糖尿病の既往がない患者においても、移植後にインスリン抵抗性が有意に増加することを明らかにした (Yakushijin, *EBMT* 2012)。

H. 考察

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、本研究班の調査が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。FCN の適応拡大について厚労省・PMDA と計 5 回面談を行った結果、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 月に承認された。

同種造血幹細胞移植後の重症 HHV-6 脳炎の報告が近年増加している。本研究班では、初めて前方視的疫学的研究を行い、7 割以上の症例で HHV-6 再活性化を認め、特に臍帯血移植症例での HHV-6 脳炎発症率は 9.6%と高率であることを明らかにした。FCN は、HHV-6 感染症に対する有効性が報告されているが、われわれが行った少量 FCN 投与による HHV-6 脳炎予防試験の結果、50 mg/kg x10 日間の効果不十分と結論した。現在、FCN の投与量・投与期間の見直した臨床試験を計画しており、HHV-6 感染症に対する FCN の適応拡大を目指している。

血縁者間移植後における MMF 使用 314 例の全国調査結果を行い、有害事象は極めて軽微で、高い有効性と安全性について論文報告した。解析中の非血縁者間移植における MMF 使用例の全国調査には、877 例が登録されており、MMF は本邦の造血細胞移植領域で高いニーズがあることが判明した。また海外でも MMF の使用頻度が高い臍帯血ミニ移植において、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論文報告した。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（血縁者間および非血縁者間移植の 2 試験）を施行後に適応拡大申請を行う方針となった。両臨床試験とも症例登録は順調に行われており、平成 24 年度中に解析を開始し、平成 25 年度に適応拡大申請を行う予定である。

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幹細胞移植後にインスリン抵抗性が増加すること、および同種移植後の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た。

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、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

れていたが、我が国では対象患者が年間数千人と少ないため造血幹細胞移植領域での適応拡大が行われる見込みはなかった。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。300 例以上の血縁者間移植において、MMF の高い安全性と GVHD 予防・治療効果を報告したが、今年度は 800 例以上の非血縁者間移植においても同様の調査を行っている。

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 とも計 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 月に承認された。

平成 23 年度までに「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」、

「VRCZ または ITCZ を用いた深在性真菌症発症予防試験」、「HHV-6 による脳炎予防のための少量 FCN 投与試験」、「同種造血幹細胞移植後 HHV-6 感染症の疫学的研究」、「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)」の 5 試験は症例登録が完了し、平成 24 年度中に詳細な解析を行う予定である。また血縁者間および非血縁者間移植における「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」は現在も症例登録中であり、造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大につながる重要な臨床試験であると考えている。

本研究班では、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

研究協力者 内田 直之 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院／血液内科 医長

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。しかしながら、MMFを加えることで再発率が上昇し、全生存率の改善には至っていない。そこで今回は、MMFの体重当たり使用量と移植成績の関連について、後方視的解析を行った。その結果、MMFが $\geq 30\text{mg/kg/日}$ の群は $< 30\text{mg/kg/日}$ の群と比べてPIRの累積発症頻度は高いものの、重症PIRの頻度に有意差は無く、非再発死亡率、再発率、無イベント生存率、全生存率は両群間で有意な差を認めなかった。以上より、MMF投与量は、現在欧米で使用されている 30mg/kg/日 よりもさらに減らせる可能性が示唆された。

A. 研究目的

臍帯血ミニ移植は、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。すでに年間の国内の臍帯血移植件数は、欧州、米国の年間実施件数を上回り、我が国は世界で最も臍帯血移植件数の多い国となっている。しかしながら、移植後早期の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による生着達成前死亡や生着不全の割合が高いことが問題となっている。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、我々はこれまで55歳以上の高齢者に対して、GVHD予防にカルシニューリン阻害剤に加えてMMFを使用し、高い生着達成率と少ない非再発死亡率を報告してきた。しかしながら、MMFを加えることで再発率が上昇し、結果的に全生存率の改善には至っていない。そこで本研究では、虎の門病院でtacrolimus (TAC) + MMFによるGVHD予防で行った臍帯血移植を後方視的に解析し、MMFの体重当たりの使用量が移植後のアウト

カムに与える影響について検討した。

B. 研究方法

2005年12月から2011年4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55歳以上の造血器疾患患者について、MMF投与量 $\geq 30\text{mg/kg/日}$ (MMF high)群と $< 30\text{mg/kg/日}$ (MMF low)群とに群分けし、両群間の①累積非再発死亡率、②累積再発率、③総PIR累積発症率、④重症PIR累積発症率、⑤無イベント生存率、⑥全生存率について後方視的に検討した。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、多発性骨髄腫と診断された人は除外した。

<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

研究対象期間に 134 名が臍帯血移植を受け、うち 27 名が上記の基準から除外されて、107 名が解析対象となった。生存者の観察期間中央値は 514 (範囲 111-1847) 日であった。男性 57 名、年齢中央値は 62 (55-82) 歳、AML/MDS が 87 名、悪性リンパ腫が 11 名、他 CML、ALL、SAA であった。疾患高リスク例が 86 名で、ECOG PS は 0; 8 名、1; 64 名、2; 29 名、3; 6 名であった。MMF high 群は 82 名、MMF low 群は 25 名であった。

①累積非再発死亡率:MMF high 群 24.4% (day 100)、27.3% (1 年)、MMF low 群 20% (day 100)、40.7% (1 年)(P=0.57)。

②累積再発率:MMF high 群 37.2% (1 年)、MMF low 群 37.9% (P=0.58)

③総 PIR 累積発症率 : MMF high 群 51.2%、MMF low 群 76% (P=0.009)

④重症 PIR 累積発症率 : MMF high 群 9.8%、MMF low 群 8.0% (P=0.83)

⑤無イベント生存率 : MMF high 群 34.5% (1 年)、MMF low 群 21.4% (P=0.38)

⑥全生存率 : MMF high 群 50.8% (1 年)、MMF low 群 34.7% (1 年) (P=0.60)

D. 考察

高齢者に対する臍帯血移植の GVHD 予防に、TAC+MMF が用いられた場合、MMF の体重当たりの投与量が $\geq 30\text{mg/kg/日}$ の群は、 $<30\text{mg/kg/日}$ の群と比べて、PIR の総累積発症率は低下しており、PIR が MMF により制御されていることが明らかになった。また、 $<30\text{mg/kg/日}$ 群でも、重症 PIR の発症頻度は増加しておらず、今回のコホートで使用された MMF は、体重当たりの量が少なめであっても重症 PIR の頻度を抑えるに十分であったと考えられた。一方で、MMF high 群でも重症 PIR が約 10%観察された。重症 PIR 発症のリスク因子解析とその制御が課題である。また、MMF low 群で、総 PIR の累積発症頻度が高かったものの、累積非再発死亡率の上昇は認めず、low dose であっても非再発死亡率を抑えるに十分であった可能性も示唆された。今回 MMF low 群で累積再発率の低下は示

されなかったが、より多数例の検討から PIR が再発を抑えるとの報告もあり、今後特に疾患が再発ハイリスクの患者群に対して、試みられるべき治療方法と考えられた。

E. 結論

PIR の制御に MMF が有効であり、その投与量の最適化によって、高齢者の臍帯血移植成績がさらに改善する可能性が示唆された。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

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. "Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone." *Transplantation* 92:366-371, 2011.
2. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 2011;117(11):3240-3242.
3. Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi

S. What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):619-620.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし

『 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 片山 義雄 神戸大学医学部附属病院／血液内科 講師

松井 利充 小野市民病院／血液内科

研究要旨

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)薬物動態(PK)解析を中心とした研究の蓄積により、骨髄・臍帯血の移植ソースにより GVHD 予防目的での MMF の至適投与法が異なることが明らかとなった。この概念と血中濃度の個体間格差が大きい事実から、薬剤血中モニタリング(TDM)が GVHD 発症予測に有用であり、最もその有用性を享受できる患者の抽出と、そうでない群への他の免疫抑制剤の追加などの早期対応を含め、MMF 至適投与のアルゴリズムを提唱した。また、従来用いられてきたメソトレキセート(MTX)との文献的比較により、世界的にも TDM に基づく患者個別治療を行わないことが一般的である現状でも、MMF の GVHD 予防効果は少なくとも MTX と同等であることが明らかとなり、アルゴリズムの使用により、今後 MTX の成績を凌駕する可能性が見えてきた。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、短期メソトレキセート(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(Css)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。そこで昨年度から今年度にかけて、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論文化し、それに基づく MMF 至適投与のアルゴリズムを提唱した。また、MMF を用いた移植の現状と MTX との比較、さらには MTX 不使用の移植の文献的評価を行った。

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 3 g) または 8 時間毎に 1 回 1 g (1 日 3 g) 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、患者集団としていずれの 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が増加でも 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 (r²=0.657, P<0.0001)、Day16 単独の C_{2h} においても (r²=0.641, P<0.0001) 有意な相関を認め、AUC_{0-24h} 中央値 30 mg・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 mg・h/ml 以上の高濃度のグループと 30 mg・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。

4) MMF による毒性

grade III-IV の口内炎は発症しなかった。58%の患者で grade III 以上の下痢を認めたが、血中濃度の高低で発症率に差はなかった。殆どの症例で下痢は一時的で MMF を中止する理由にはならなかった。CMV 再活性化は比較的多くみられたが、CMV 抗原血症の段階での治療により多くはコントロール可能であり、CMV 感染症として発症する症例の増加はみられなかった。

(Wakahashi K. *et al.* Int J Hematol 2011)。

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}; 2.5μg/ml 以上あるいはトラフ値; 1.0μg/ml 以上) に達する症例はおおよそ半数でしかなかった。MMF1 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、比較的安全に行えたが、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 30μg・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 30μg・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り、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 (図 1 に MMF 至適投与のアルゴリズムを示す)。

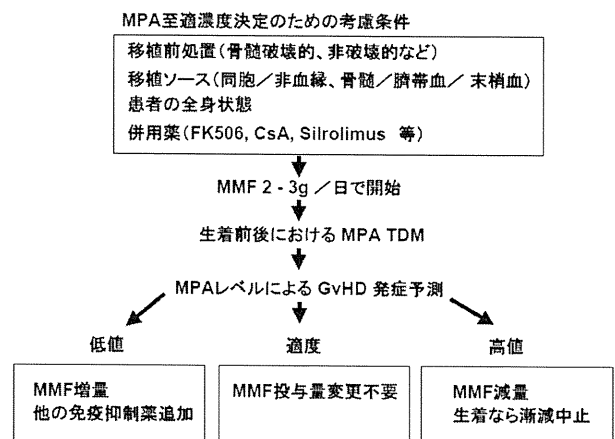


図1. MMF至適投与のアルゴリズム

MTXを使わない免疫抑制という考え方:

骨髄破壊的前処置移植では約75%の症例で重症口内炎が発症し、移植後早期死亡をもたらす合併症の誘因にもなりうる。MTXを用いたGVHD予防では、前処置治療によって誘発された粘膜障害からの再生過程が障害されることと、骨髄抑制による生着遅延といった弊害が考えられる。高齢者に対する骨非破壊的前処置移植においても、MTXにかわる免疫抑制法は、口内炎や移植後早期死亡を減らしたり生着の促進といった効果を

望め、より安全な移植を目指すための有用な手段である。この“MTX-free immunosuppression”の候補として mTOR 阻害剤の Sirolimus の報告が Dana-Faber Cancer Institute から多くなされている。同施設による一連の研究により、MTX を使用せず FK506 と Sirolimus にて急性 GVHD 抑制効果は強く、同時に口内炎と CMV 再活性化は少ないことが明らかとなった (Cutler C, *et al.* BBMT 2004, 2005 他)。しかし、Sirolimus では前処置の条件によっては類洞閉塞症候群や血栓性微小血管障害などの合併症リスクが高いことも報告されている (Cutler C, *et al.* Blood 2008 他)。MMF ではこれらのリスク上昇は認められないこと、TDM を用いない場合でも、少なくとも MTX と GVHD 予防効果は同等であり、口内炎がおこりにくく生着が速やかであるという点から、MTX にかわる免疫抑制療法として期待が大きく、前述のアルゴリズムによる至適投与により、MTX の成績を凌駕する可能性が見えてきた (Minagawa K, *et al.* review article 投稿中)。

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、生着前後における 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
「IL-17 プロモーター遺伝子多型は IL-17 発現に通じ同種骨髄移植後に影響する」』

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

IL-17 プロモーター塩基多型(SNP, rs2275913, G197A)の移植免疫上の役割を明らかにするため、同種骨髄移植への臨床的検討と機能解析を行った。多変量解析上 197A/A または 197A/G 陽性ドナーから移植を受けた患者の II-IV 度急性移植片対宿主病(GVHD)発症率は有意に高かった。健常人 197A アリル陽性 T リンパ球は、197A アリル陰性 T リンパ球に比べ、IL-17 発現が亢進していた。さらに、転写因子 NFAT との結合性をレポーター遺伝子解析とゲルシフト解析で検討したところ、197A アリルは 197G アリルより、プロモーター活性と親和性が高かった。以上から、IL-17 プロモーター SNP は機能的な SNP で、転写因子との結合性により IL-17 遺伝子発現を調整し、GVHD 発症に影響していると考えられた。

A. 研究目的

IL-17 はヘルパー T 細胞サブセットの一つである Th17 から産生される調整性サイトカインである。先天・獲得免疫の媒介や感染防御、自己免疫性疾患発症、臓器移植拒絶など多彩な調整機能を有している。IL-17 はさらに複数の動物実験により、同種造血幹細胞移植後移植片対宿主病(GVHD)の病態への関与が示唆されている。ただし、GVHD 発症の誘導または抑制に影響するという相反する結果が報告されている。また、IL-17 の発現は主に、転写因子 NFAT がプロモーターに結合することにより調整されている。この結合部位には 1 塩基多型 SNP (rs2275913)があり、関節リウマチや潰瘍性大腸炎との関連が示唆されている。移植片対宿主病(GVHD)は腸管や皮膚、関節などに発症し、自己免疫疾患と同様の症状を生じることが知られている。そこでこの SNP が同種造血幹細胞移植後免疫病態に関連する可能性を考慮し、臨床的・機能的に解析を行った。

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438 組を対象に解析した。多変量

解析において、IL-17 遺伝子多型に加え、単変量解析上、 $P \leq 0.1$ 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 54 名(男性 30 名・女性 24 名、20 歳から 56 歳、中央値 32 歳)から末梢血単核球を採取し、IL-17 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。

【IL-17 産生能測定】

末梢血リンパ球を PHA、CD3 抗体、CD28 抗体、IL-2 の組み合わせにより刺激し、培養上清の IL-17 と細胞内 IL-17 mRNA 量をそれぞれ ELISA 法と定量的 RT-PCR 法で測定した。

【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。IL-17 197A アリルまたは 197G アリル配列を持つ IL-17 プロモーター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。これを活性化 T 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、IL-17 プロモーター SNP の機能を調べた。

【ゲルシフト解析】

IL-17 プロモーターSNP と転写因子 NFAT の結合性を検討するため、標識した IL-17 アリルプローブと NFAT 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

臨床解析において、多変量解析上、IL-17 197A 陽性ドナーから移植を受けた患者の II-IV 度急性 GVHD 発症率は有意に低かった(ハザード比 1.46、95%信頼域 1.00-2.13、 $P=0.05$)。実験的検証として、IL-17 197A 陽性ドナーと 197A 陰性ドナーの IL-17 発現を比較したところ、197A 陽性 T 細胞は、197A 陰性 T 細胞より IL-17 産生能・mRNA 発現量ともに高かった。レポーター遺伝子解析により、IL-17 197A アリルは、197G アリルよりプロモーター活性が亢進していた。さらに、転写因子 NFAT との結合性をゲルシフト解析で検証したところ、197A アリルは 197G より高い親和性を示した。以上から、IL-17 プロモーターSNP 197A アリルは、NFAT との親和性、プロモーター活性、IL-17 発現量において、いずれも 197G アリルより高いことがわかった。

D. 考察

血液がん患者への HLA 完全一致非血縁者間同種骨髄移植において、IL-17 プロモーターSNP (rs2275913, G197A) 197A 陽性ドナーは急性 GVHD 発症の独立した予測因子であった。機能解析上、(1)197A 陽性 T 細胞は 197A 陰性 T 細胞より IL-17 誘導能が高いこと、(2)197A アリルは 197G アリルより IL-17 プロモーター活性が高いこと、(3)197A アリルは 197G アリルより転写因子 NFAT との親和性が高いことがわかった。以上から、IL-17 プロモーターSNP は機能的な SNP で、転写因子 NFAT との親和性により、IL-17 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、IL-17 遺伝子多型が急性 GVHD 発症率に影響していると考えられた。IL-17 高誘導能の 197A 陽性ドナーからの移植後急性 GVHD が起こりやすいことから、IL-17 は急性

GVHD 発症促進に作用している可能性が考えられた。

E. 結論

移植前 SNP 解析で IL-17 197A 陰性ドナーを回避すれば、急性 GVHD 発症の危険性を下げられるかもしれない。さらに、IL-17 や転写因子 NFAT、IL-17 プロモーターSNP を標的とした特異的 GVHD 予防・治療法開発への応用も考えられる。したがって、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 年度からプロトコルを作成し、H20 年に臨床試験を開始した。H23 年 10 月に目標症例数(66 症例)に到達し、登録を終了した。現在、症例報告書の回収作業をデータの確認を行っている。

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命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 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。

<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。H23 年 10 月に目標症例数(66 症例)に到達し、登録を終了した。現在、症例報告書の回収作業をデータの確認を行っている。

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、H23 年 10 月に目標症例数に到達した。データの固定が完了したら統計解析を行う。

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 年度中に登録が終了し、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. 研究発表

【論文発表】

1. Kimura S, Wada H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Tanaka Y, Tanihara A, Nishida J, **Kanda Y**. “L-index as a novel index to evaluate both the intensity and duration of lymphopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.” Transplantation Infectious Disease (in press)
2. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, **Kanda Y**. “Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective