

間葉系幹細胞を利用した造血促進に関する検討

研究分担者: 一戸 辰夫¹

¹佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科、

研究協力者: 三浦 康生²、八尾 尚幸³、吉岡 聡^{3,4}、前川 平⁵

²京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

³京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

⁴京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科

⁵京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

【はじめに】 骨髄内骨髄移植によって期待される間葉系幹細胞の造血促進効果が薬理的に増強されることを検討した。

【方法と結果】 エリスロポエチン、パラサイロイドホルモン、血小板由来成長因子でヒト骨髄由来間葉系幹細胞を刺激したのち、プラットフォーム(ハイドロキシアパタイト・リン酸カルシウム混和物)と共に免疫不全マウスの皮下へ移植すると、異所性の造血が促進することが確認された。エリスロポエチンおよびパラサイロイドホルモンで刺激を受けた間葉系幹細胞は共に CD146 (MUC-18)、CD166 (ALCAM) といった間葉系幹細胞マーカーの発現が増強していた。血小板由来成長因子で刺激を受けた間葉系幹細胞では N-cadherin の発現が増強していた。パラサイロイドホルモンで刺激を受けたヒト骨髄由来間葉系幹細胞とヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞を SCF、FLT3-ligand、TPO、IL-3 存在下に *in vitro* で共培養すると CD34 陽性細胞分画が約 24 倍に増加することが FACS 解析で確認された。またコロニーアッセイ法でもコロニー形成細胞が増加していた。

【結語】 *In vitro* で培養・活性化された間葉系幹細胞が CD34 陽性細胞の増幅を増強する可能性が示唆された。

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

「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)」班

平成24年1月8-9日 平成23年度第2回造血細胞移植合同班会議

於：東京医科歯科大学

「同種移植後の再発白血病の治療法開発」

赤塚美樹（藤田保健衛生大学血液内科、愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部）

研究協力者：廣澤友也（愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部）

【研究目的】同種造血細胞移植は白血病等の難治性造血器腫瘍の根治法として開発されてきた。しばしば致死的となる移植合併症のGVHDや生着不全を減らす目的で、骨髄内骨髄移植が現在検討されている。しかしGVHDと移植後の再発は裏腹の関係にあることから、骨髄内骨髄移植で十分な抗白血病効果が得られるかはまだ明らかではない。そこで我々は移植後再発予防および治療を行うペプチドワクチンの臨床試験を実施してきたが、骨髄腫の1例にSDが得られたものの、*in vitro*解析では十分な免疫反応を誘導することはできなかった。これは移植後1年以上経過した症例が多く、アロ反応性のT細胞前駆体がすでに消失したか、寛容に陥っているためと考えられた。それ以外にも、IFAなどの抗体産生用アジュバントではT細胞反応は得がたいこと、誘導されたCTLが十分なAvidityを持たず、傷害は外来性ペプチドパルス依存性、本来の腫瘍細胞を傷害しないことなども問題点もあり、体外で増幅したマイナー抗原反応性のT細胞の養子免疫細胞療法の開発を開始した。本年度はまず、我々が同定したACC-1^Y（全移植例の約11%が適応）を認識するT細胞受容体（TCR）をエフェクター細胞にRetroviral vectorにて遺伝子導入し、遺伝子導入効率、細胞傷害性、*in vitro*における機能発揮について研究を行ってきた。

【方法】我々が血液細胞特異的マイナー抗原（ACC-1Y）として同定した *BCL2A1* 遺伝子産物に反応性、HLA-A*24:02 拘束性のCTLクローン1B3からT細胞受容体（TCR） α 鎖、 β 鎖cDNAを得た。これをそれぞれLZRSpBMNベクターに組み込み、Phoenix-GALVパッケージング細胞でレトロウイルスを産生させ、TCR β 鎖欠損・CD8導入T細胞株Jurkat/MA、健康人末梢血T細胞に1～2回感染させ、その発現、特異性についてフローサイトメトリーと細胞傷害性試験で検討した。次いで、同一T細胞で確実に α 鎖、 β 鎖双方を発現させるために、2つのcDNAを1つのベクターに組み込み、それぞれをIRESで結合するか、LRTと内部のPGKプロモーターでそれぞれ発現（bicistronic）させ、必要に応じて感染細胞をポジティブセレクションで濃縮できるようにNGFRを結合したレトロウイルスベクターによる遺伝子導入効率を検討した。

【結果と考察】1B3-CTLの α 鎖はTRAV14、 β 鎖はTRBV4-1であった。まずJurkat/MA株にウイルスを1～2回感染し、CD8抗体、TCR- β 7.1抗体およびHLA-A24/ACC-1Yテトラマーで解析したところ、別々のベクターでもIRES bicistronicベクターでも40～60%の細胞でテトラマー陽性細胞が得られた。TV β 7.1抗体ではさらに20%ほど多くの細胞が陽性となった。しかし別に作成したTCRに対するshRNA配列含有、PGKプロモーター結合 α ・ β 鎖ウイルスの単回感染では10～18%前後のJurkat/MA細胞がテトラマー陽性となったが、これにNGFRをつけるとテトラマー陽性細胞は0.5～5%に低下した。未感染のJurkat/MAの大部分はCD3が陰性であるが、TCRを導入するとCD3陽性になり、この分画の方がCD3陰性分画よりテトラマーが強く染色された。またCD3陽性細胞をポジティブセレクションすることにより、テトラマー陽性細胞を60%まで濃縮できた。以上よりベクターにPGKプロモーター、NGFRなどの遺伝子を搭載するほど感染効率が落ちることが

判明し、ベクターのデザインは必要最小限にすべきと考えられた。

次いで、末梢血 T 細胞を PHA と IL-2 で刺激後 3、4 日目に IRES bicistronic ベクターで感染したところ、V β 7.1 抗体陽性分画は CD8 陽性だけでなく CD8 陰性分画でも得られたが、テトラマー陽性細胞は CD8 陽性分画のみで得られた。他方、CD8 陽性・テトラマー陽性細胞数は CD8 陽性・V β 7.1 抗体陽性細胞数の半分程度しか得られなかった。これらの遺伝子導入 bulk T 細胞、CD8 分画、CD4 分画について細胞傷害性試験を行ったところ CD8 分画で 40%程度の活性が認められた。これに対して、別に作成した TCR に対する shRNA 配列含有、PGK プロモーター結合 $\alpha \cdot \beta$ 鎖ウイルスの 2 回感染ではわずか 0.2%前後の bulk T 細胞 (CD3 刺激 T 細胞) しかテトラマー陽性とならなかった。しかし自己 B-LCL に ACC-1Y ペプチドを 0.1 μ M でパルスしたもので刺激を反復すると、1 回刺激後 6%、2 回刺激で 10%の細胞がテトラマー陽性となった。以上のことより、正常 T 細胞への遺伝子導入効率は高くないこと、感染後の抗原刺激でテトラマー陽性細胞が増幅できることが明らかとなった。この増幅が遺伝子導入細胞の選択的増幅によるか、単に遺伝子導入されていたが抗原刺激がなかったため TCR 発現が低くテトラマーに染まらなかったかは、今後の検討課題である。

【結論】 TCR 遺伝子導入にて ACC-1Y マイナー抗原への特異反応性が、抗原未感作の健常人 T 細胞へ付与可能であったが、ポジティブセレクションのために細胞膜型 NGFR (約 800bp) を付加するとウイルス titer は 1/5 程度に低下した。これはレトロウイルスベクターに組み込める遺伝子の長さの制約によると考えられ、なるべくシンプルで短い挿入 cDNA デザインが必要であると分かった。また内在性 TCR の発現を抑える shRNA も 500bp 程の長さがあるためか、これを付加すると titer は低下する可能性がある。

ウイルス titer や内在性 TCR 抑制効率など改善の余地はあるが、TCR 遺伝子導入メモリー T 細胞はマイナー抗原陽性の白血病細胞を駆逐する養子細胞免疫療法のリソースとなると考えられた。また骨髄はメモリー T 細胞の niche として知られており、骨髄内骨髄移植時にあわせて投与することで、より少ない数の遺伝子導入 T 細胞でも十分な免疫再構築がえられないか検討する必要がある。

難治性ウイルス感染症に対するウイルス抗原特異的細胞障害性 T 細胞(CTL)の体外増幅法の開発と臨床第1相試験

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋義行、小島勢二

【目的】造血幹細胞移植後の患者におけるウイルス感染症は、移植前処置に ATG を用いた場合や GVHD の治療中など強い免疫抑制下で重篤化しやすく、そのコントロールは移植を成功させるために重要である。現在わが国では抗ウイルス薬による治療が行われているが、抗ウイルス薬耐性の症例や、抗ウイルス剤による副作用などの問題がある。欧米の一部の施設では造血幹細胞移植後難治性ウイルス感染症に対してウイルス抗原特異的 CTL の臨床応用が行われ優れた効果が報告されている。我々はウイルス既感染の健常人ドナーより CMV, EBV 特異的 CTL の体外増幅法を開発し臨床第1相試験を行っている。

【方法】同意が得られた造血細胞移植 HLA-A2 または A24 陽性ドナーの末梢血 50ml から単核球を分離し、ウイルス特異的ペプチドで刺激後、IL-2 添加培地で 1 週間培養し、その後我々の開発した方法にもとづき CD3 で刺激した T 細胞に抗原ペプチドをパルスしたものを抗原提示細胞とし T 細胞に加え閉鎖培養無菌バッグにより培養した。増幅した CTL の細胞数、MHC-tetramer 陽性細胞の濃度により、投与基準を満たしたものを凍結保存し、培養上清を用いて細菌培養、真菌・ウイルス検出試験を行ったあと対象患者に CTL を輸注した。

【結果】ウイルス特異的 CTL 培養は CMV が 6 名、EBV が 17 名で行い、それぞれ 4 名、8 名で初回投与基準を満たす細胞数の増殖が得られた。ガンシクロビル耐性 CMV 感染症を起こした患者 3 名に対し CMV-CTL の投与を行った。いずれも投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、他に重篤な合併症も認めなかった。1 例めの患者で投与後 CMV-DNA の低下、消失を認めた。別の 1 例では 3 回の CTL 投与後にウイルス DNA の減少が見られなかったため、ホスカビルの投与を行い CMV-DNA は消失した。3 例めは 3 回までの CTL 投与が終了し、現在のところ急性反応の副作用は認めていない。CMV-DNA は CTL2 回目投与後に、CMV 抗原血症は CTL3 回目の投与後に改善している。今後、合併症、効果について引き続き観察予定である。

【結論】臨床第 1,2 相試験が開始され、ウイルス特異的 CTL は計 3 例に投与された。今後さらに CTL 培養条件を改善し、症例数を増やす必要があるものの、現在までのところいずれも安全に投与可能であり、明らかな効果の見られた症例も認めている。培養に 3-4 週間かかること、投与基準をみたす CTL が得られる確率が低いことから、誘導可能なペプチドのレパートリーを増やすことによる誘導効率の向上、リスクの高い移植患者ではあらかじめドナーより培養し凍結しておくことなどが必要である。海外ではウイルス特異的 CTL 療法による予防投与や、ウイルス特異的 CTL をあらかじめ培養凍結しておく CTL バンクの有用性もすでに報告されている。わが国においてもウイルス特異的 CTL バンクを含めた細胞療法の整備が必要である。

新しい造血幹細胞移植技術評価のための、移植後モニタリングシステムの開発に関する研究

研究分担者 森尾友宏 東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野

研究協力者 清水則夫 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ウイルス治療学

造血細胞移植においては、原疾患の再発に加えて、早期・晩期拒絶、混合キメリズム、GVHD、感染症、長期的免疫不全症、晩期合併症など様々な問題が発生する。本研究班にて検証を進める骨髄内造血細胞移植などの新しい造血幹細胞移植技術は、これらの問題を解決し、より効果的かつ安全な移植方法を開発しようとするものであるが、その効果及び安全性を多角的にかつ科学的に検証するシステムが重要である。本研究では、骨髄内造血細胞移植における免疫学的再構築や移植後合併症の詳細かつ簡便な解析法を開発することを目的とした。

対象は 2011 年までに東京医科歯科大学及び協力施設にて行われた造血細胞移植検体である。微生物測定は HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8, BKV, JCV, ParvovirusB19, Adenovirus, 16SrRNA (細菌共通), 18SrRNA (真菌共通) などを対象とし、全自動化への試みを行った。免疫モニタリングにおいては T 細胞新生能の指標としての T cell receptor excision circles (TRECs)、B 細胞新生能と B 細胞数の指標としての Kappa-deleting recombination excision circles (KRECs) を中心に解析を行った (東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会承認研究)。微生物モニタリングシステムについては、固相化 96 穴プレートを用いた realtime PCR 系を用い、記載した微生物及びスクリーニング産物の同定がほぼ確実にできることを確認した。一部のヘルペス属ウイルスについては 10^3 copy/ μ gDNA レベルで検出不能の検体を認めた。本システムについては核酸抽出から結果解析まで行う「全自動化」への移行を検討した。KRECs, TRECs では標準化に取り組み、1細胞に1コピーとなる plasmid が組み込まれた細胞株を用いて (Erasmus 大学 van Dongen 博士供与)、標準曲線を作成した。その他 multiparameter FACS による少量検体を用いた免疫担当サブセット解析の確立のため、蛍光色素標識抗体の選定に着手した。

微生物、B/T 細胞新生能、微少残存腫瘍などを 1 つの platform で解析するシステムや、免疫担当サブセットとキメリズム解析を同時解析する FACS システムなどへの展開が可能である。これらの手法を用いることにより、骨髄内造血細胞移植の利点と問題点を明らかにすることができることが期待される。

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

研究課題名「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」(池原班)

分担研究者：村田 誠

2012年1月8日 於：東京医科歯科大学

「骨髄内臍帯血移植療法の開発」

名古屋大学医学部附属病院 血液内科

村田 誠

臍帯血移植における生着率の向上を目指して、移植片中に含まれる幹細胞を *ex vivo* で増幅し輸注する方法、複数ユニットを同時に輸注する方法、そして一つのユニットを骨髄内に輸注する方法の3つの移植法が国内外で試みられている。この中で、骨髄内輸注による移植法は手技が簡便でかつ費用が安価なこと、先行する海外の試験で良好な生着率が得られていることなどから期待されている。

我々は、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の適応でありながら、骨髄または末梢血幹細胞提供ドナーが得られない成人血液悪性疾患患者を対象として、骨髄内臍帯血移植の臨床試験を実施している。当初は単施設で開始したが、厚生労働省から本試験は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の対象には該当しないとの判断を得て、現在は多施設共同で研究を遂行している。これまでのところ、骨髄内輸注に伴う重篤な合併症は1件も発生していない。

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の問題点と今後の計画

相馬俊裕、小川 啓恭（兵庫医科大学 内科学 血液内科）

A. 研究目的

関西医科大学、池原らによって考案された「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」は、膨大な量の動物実験データより、その有効性が示唆されている。たとえば、灌流法による骨髄細胞の採取は、1) 末梢血の混入が少なく、その結果、移植片対宿主病(graft-versus-host disease=GVHD)を惹起しやすい T 細胞の混入が少ない、2) 通常の吸引法に比べて、赤血球の混入が少なく、遠心法のみで骨髄細胞浮遊液の容積を大幅に減らすことができること、また、骨髄内への移植は、静脈内への移植に比して、3) 造血幹細胞が高率に骨髄への生着が期待されること、4) 骨髄は、免疫抑制的な環境にあるため、GVHD が少なく、MHC 不適合移植片が許容されることなどの有用性が示されている。しかし、ヒトでの安全性および有用性は不明である。したがって、本研究は、この新規移植法のヒトにおける安全性と有効性を検討することを目的にしている。

B. 方法

対象患者は、慢性骨髄性白血病（第 2 慢性期以降）、急性骨髄性白血病（初回寛解期を除く）、急性リンパ性白血病（初回寛解期を除く）、骨髄異形成症候群（IPSS で intermediate-II または high）、悪性リンパ腫（治療抵抗性も低悪性度リンパ腫、化学療法抵抗性の中等度リンパ腫、初回寛解期を除いた高悪性度リンパ腫）とした。ただし、白血病においては、芽球 30%以下の症例を対象とした。患者年齢は、12 歳以上 65 歳以下とした。患者の performance status は、ECOG の基準で 0-1 とした。ドナーは、血縁ドナーとし、HLA 適合または、GVH 方向 3 抗原不適合までのドナーとした。関西医科大学で、灌流法による骨髄採取を行い、それを兵庫医科大学に運び、患者に移植を行うこととした。

試験の主要評価項目は、「灌流法による骨髄採取に伴う安全性」とした。

C. 結果

灌流法による骨髄採取を 2 例施行した。骨髄細胞の採取に際しては、左右の腸骨で、採取される細胞成分に関して、灌流法による骨髄採取と通常の吸引

法による骨髄採取を比較検討した。その結果、CD34 陽性細胞率、T 細胞の混入率において、両者の間で差を認めなかった。さらに、灌流法による骨髄採取においては、赤血球の混入が多く、プロトコールに記載されているように、遠心分離法による血球成分の濃縮だけでは、骨髄内移植に用いることができなかった。このため、同時並行で、前処置を行っていた患者に対しては、吸引法で採取した骨髄を、通常の方法に準じて、静脈内へ輸注することにより、移植を行った。

D. 問題点

2 例の灌流法による骨髄採取の経験から、採取される細胞成分において、灌流法と吸引法とで、差を認めなかったことから、灌流法による骨髄採取の手技において、改良を加える必要があることが判明した。また、赤血球の混入が多いことから、灌流法で採取した後、赤血球を除去する行程が必要なことが判明した。骨髄内に移植した骨髄移植を、骨髄腔内に留め置くためには、両側腸骨の 4 か所に、注入するとして、1 か所当たり、5-6 ml の volume に抑える必要がある。したがって、容量として、20-24 ml 以内に採取した骨髄細胞を濃縮する必要がある。

E. 今後の計画

上記の問題点を解決するため、1) 灌流法による骨髄採取の手技を改善すること、2) 幹細胞を失うことなく、赤血球を除去する方法の開発を合わせて進める必要がある。灌流法による骨髄採取法が完成した暁には、スムーズに骨髄内骨髄移植ができるように、我々は、通常吸引法で採取した骨髄細胞を濃縮し、それを骨髄内へ移植する部分の開発を行う。さらに、灌流法で採取した骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植法の有用性を証明するためには、吸引法で採取した骨髄細胞と比較する必要がある、そのためにも、この研究は重要である。

—整形外科医からみた“灌流法の実際”—

関西医科大学 整形外科学講座
血液呼吸器膠原病内科講座
共同研究講座幹細胞異常症学

串田剛俊、飯田寛和
森眞一郎、野村昌作
池原 進

【目的】

従来の骨髄採取方法（吸引法）はドナーの腸骨を100回以上穿刺するため負担が多い。また、採取された骨髄細胞には末梢血中リンパ球の混入が多くみとめられ、処理が必要となる。これに対し、池原らが開発した灌流法は長管骨または扁平骨に骨髄穿刺針を2本穿刺し、一方より生理食塩水を加え、他方より骨髄液を採取する方法である。この方法では穿刺数が少なく、末梢血の混入も抑制することが可能な方法である^{1,2)}。今回、整形外科医からみた骨髄内への穿刺方法や、より安全に挿入するための手術器具などの点から灌流法について検討した。

【骨膜刺激症状】

腸骨を覆う骨膜には血管と知覚神経が豊富にある。整形外科手術において腸骨からの採骨後に局所疼痛が長期にわたり残存することがある。吸引法は多数回の腸骨への穿刺を行うため、骨膜周囲の血腫や知覚神経損傷をきたす可能性がある。一方、灌流法では穿刺回数が少なく、ドナーの負担が軽減される。

【穿刺の方向と深さ】

1) 吸引法と灌流法の穿刺針の深さの違い

吸引法において、骨髄穿刺針は骨髄腔内にわずかに入れれば(5-10mm程度)、骨髄の採取可能である(図1)。一方、灌流法においては、髄腔内を灌流液で灌流するため、骨髄穿刺針はある程度の深さ(20-30mm程度)が必要ではないかと考えられる(図2)。

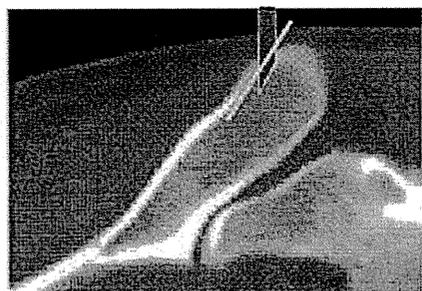


図1 吸引法の穿刺針の深さ

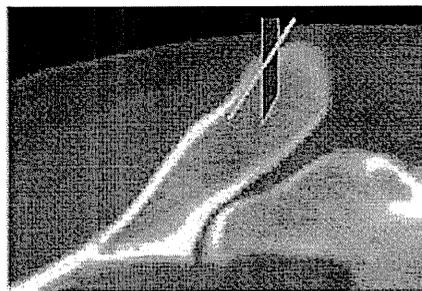


図2 灌流法の穿刺針の深さ

2) 吸引法と灌流法の穿刺針の穿刺方向の違い

ドナーが腹臥位になった際、腸骨稜内の傾きは水平面に対し、約 60 度傾いており、髓腔内に 2-3cm 挿入使用とした際、穿刺する部位により骨髓穿刺針を傾ける必要がある (図 3、4)。



図 3 腸骨翼の傾き

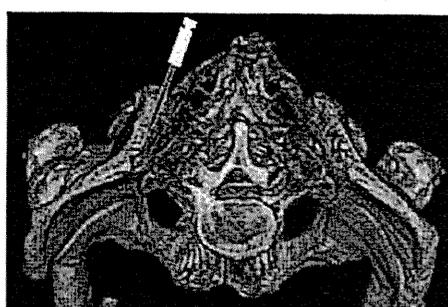


図 4 骨髓穿刺針の傾き

【様々な装置を用いた穿刺方法】

1) ポータブル透視装置

主に骨折の手術に用いる透視装置である。X線により骨折の整復および固定状況がリアルタイムに把握できる。利点として、ポータブルタイプのため様々な場所に移動が可能であり、透視装置の角度を変えることにより被写体を動かすことなく 360 度回転が可能である。

腸骨への骨髓穿刺針の刺入時、肥満な症例や筋肉質の症例では腸骨翼の角度が把握しにくいいため、腸骨骨髓内への針刺入が困難な場合がある。ポータブル透視装置を用いれば、針刺入の角度や刺入距離など正確に把握できる。

2) CT ガイド

CT ガイド下に脊椎内や骨盤内の骨生検査を行っている。また、脊椎圧迫骨折時に CT ガイド下に椎体内に骨セメントを注入している。いずれも清潔操作で行っており、腸骨への骨髓穿刺にも応用が可能である。ポータブル透視装置より、正確に骨髓腔内に穿刺が可能である。

3) ナビゲーションシステム

ポータブル透視装置や CT は術中に放射線を使用するデメリットがある。これに対し、ナビゲーションシステムは赤外線を利用して、リアルタイムでモニター上に表示することが可能な装置である。特に、脳外科の手術で多く用いられているが、整形外科分野では脊椎後方固定時にスクリューの挿入に用いられる。

この方法は、骨髓採取においてドナーの放射線被曝が無く、また、安全に骨髓穿刺針を骨盤内に刺入することが可能であり、利用効果が高いと考えられる。

【結語】

整形外科分野では骨・骨髓への穿刺・挿入方法において、様々な工夫がなされている。骨盤への骨髓穿刺においても、従来の穿刺方法に改良を加えることにより、骨髓腔を利用した灌流法が、より簡便かつ確実に行うことが可能と考えられる。

参考文献

- 1) Kushida T, Ikehara S, et al: A new method for bone marrow cell harvesting. *Stem Cells*. 18. 453-456, 2000.
- 2) Kushida T, Ikehara S, et al: Comparison of bone marrow cells harvested from various bones of cynomolgus monkeys at various ages by perfusion or aspiration methods: a preclinical study for human BMT. *Stem Cells*. 20. 155-162. 2002.

第1日目：平成24年1月8日（日）午後

プログラム（がん臨床・福田班）

16：30～18：00 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

福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

2 造血幹細胞移植後の HHV6 モニタリング試験・ホスカルネット予防投与試験について

緒方 正男／大分大学

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」

神田 善伸／自治医科大学附属さいたま医療センター

4 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

金 成元／国立がん研究センター中央病院

5 「非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量 ATG による

骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験」および今後の方針

福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

6 造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大について：進捗状況

福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

7 「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

中根 孝彦、中前 博久／大阪市立大学

8 非血縁移植における MMF 使用全国調査

飯田 美奈子、鈴木 律朗／愛知医科大学、名古屋大学

9 造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群 (SOS) に対する治療薬の保険適応へ向けて：進捗状況

薬師神 公和、福田 隆浩／神戸大学、国立がん研究センター中央病院

平成23年度第二回合同班会議 Jan 8, 2012 (Tokyo)

**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) |
| 片山 義雄(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) | 山口 拓洋(東北大学) |
| 神田 善伸(自治さいたま医療C) | 金 成元(国立がん研究C) |

造血細胞移植領域の現状(日本)

海外では標準的に用いられているGVHD・感染症治療薬・前処置薬が造血幹細胞移植領域では適応がない(あるいは国内未承認)。

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

GVHD・ウイルス感染症治療薬

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| ○ CSP(シクロスポリン) | * ベクロメサミン |
| ○ TAC(タクロリムス) | * Alemtuzumab |
| ● MTX(メソトレキセート) | * Sirolimus |
| ● LCV(ロイコボリン) | * Basiliximab |
| ● ステロイド | * ECP |
| ● MMF(セルセプト) | ○ ACV(アシクロビル) |
| ● ATG-F(セツプリン) | ○ GCV(テノシン) |
| ○ ATG-S(サイモグロフィン) | ● FCN(ホスカビル) |
| ● Rituximab(リツキサン) | ○ Val-GCV(バジキサ) |
| ● Infliximab / Etanercept | * Cidofovir |

○適応あり ●適応外 *国内未承認

造血細胞移植領域(日本)

<現状>
海外では標準的に用いられているGVHD・感染症治療薬・前処置薬が造血幹細胞移植領域では適応がない(あるいは国内未承認)。



<将来>
移植治療に必要な薬剤(少なくとも欧米と同程度の薬剤)が自由に使えるようにしたい!

「適応拡大」を目指す

造血幹細胞移植領域では適応外

薬剤	海外	国内適応
✓セルセプト(MMF)	GVHD予防・治療	臓器移植
✓セツプリン(ATG)	GVHD予防・治療	再生不良性貧血
✓ホスカビル(FCN)	移植後CMV感染	CMV網膜炎(AIDS患者)
✓ブイフェンド(VRCZ)	予防(ハイリスク患者)	真菌感染症治療
✓イトリゾール(ITCZ)	予防(ハイリスク患者)	真菌感染症治療

本研究班の目的

- >日本人における至適用法・用量や安全性・有効性のエビデンスを集積する
- >造血幹細胞移植分野での適応拡大を目指す

適応承認・適応拡大のためには

- 企業主導臨床治験治験(GCP)
- 医師主導臨床治験(GCP)

保険の弾力的運用が理想的?...

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

↓
公知申請

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

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

- 次に掲げる場合、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、その適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、承認の可否の判断が可能であることがある。

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

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

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

医学薬学上公知とは？

海外のエビデンス

- 海外での承認(保険償還)
- 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

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)
膨大な資料、海外承認・無作為化比較試験を重視
→審査プロセスの簡略化(未承認・適応外薬検討会議)

(2) 製薬企業
利益が少ない、人員が足りない
→社会貢献として？医学専門家としてサポート

(3) 学会・骨髄バンク・臍帯血バンク
公平性・一部の企業への協力は問題？
→適応拡大を望んでいるのは患者・主治医

ホスカルネットナトリウム水和物(FCN)
以前の適応: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 RCT 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)

FCN(ホスカビル)全国調査

抗CMV効果はGCVと同等
国内適応:AIDS患者のCMV網膜炎

In J Hematol (2010) 92:351-359
DOI 10.1007/s12185-010-0657-y

ORIGINAL ARTICLE

Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor

Maiho Asakura · Kazuhiro Ikegame · Satoshi Yoshihara · Shuichi Taniguchi · Takeliko Mori · Tetsuya Itoh · Akiyoshi Takami · Takashi Yoshida · Takahiro Fukuda · Kazuo Hatanaka · Heiwa Kanumori · Toshiaki Yujiri · Yoshiko Atsuta · Hisashi Sakamaki · Ritsuro Suzuki · Hiroyasu Ogawa

(Asakura, Ikegame, Suzuki, et al. IJH 92: 351-359, 2010)

FCN(ホスカビル)全国調査

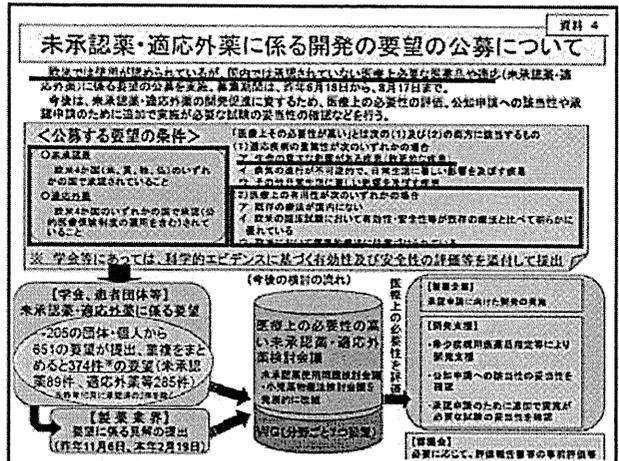
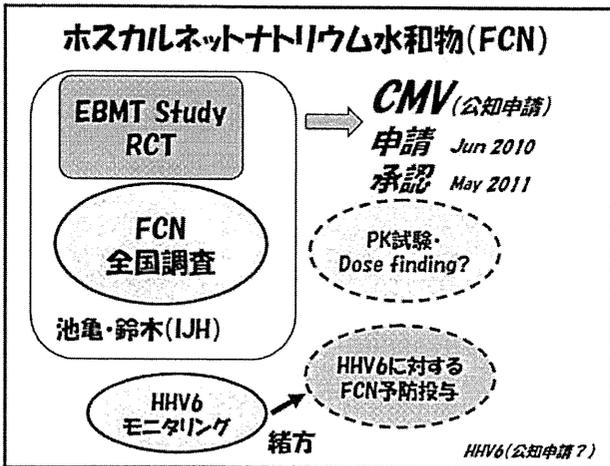
抗CMV効果はGCVと同等
国内適応:AIDS患者のCMV網膜炎

CMV感染 320例
(血縁者同移植例)

FCN初期投与量

・早期投与を中心に適応外使用が増えている
・「造血能が不十分」が投与理由の半数以上

(Asakura, Ikegame, Suzuki, et al. IJH 92: 351-359, 2010)



審査報告書 平成23年4月11日
 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

ホスカルネット(ホスカビル)

【特徴・効果】
 ◎先天性免疫不全症群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス感染及び造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染及びサイトメガロウイルス感染

申請者は、薬学学会と連携の上、製造販売元の臨床研究、日本造血細胞移植学会による造血幹細胞移植患者フォローアッププログラム (TRUMP) (臨床治験 2007-48-1462-1465) を通じて、本剤の有効性及び安全性評価を収集すること、また、日本造血細胞移植学会の協力を得て、本剤の臨床的有効性・副作用等の主な副作用及び用法用量を検討した冊子を作成し、臨床現場に情報提供を行うべく旨を認めた。

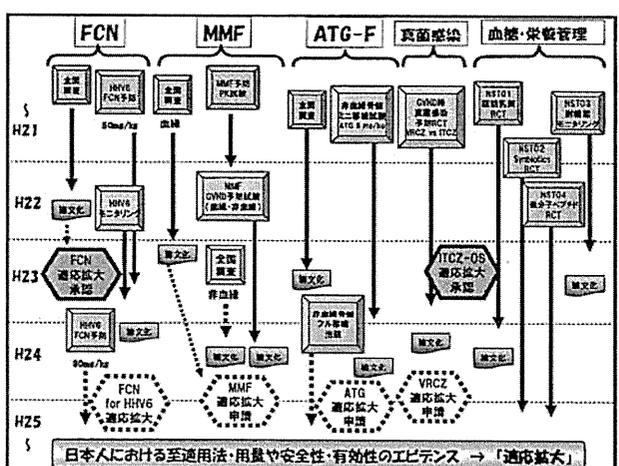
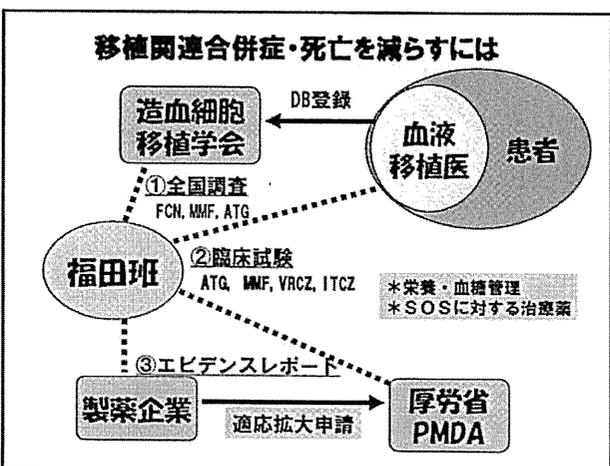
- 製造販売後の臨床研究
 CMV抗原血症に対するFCN preemptive治療
 60mg/kg, 1日2回 vs 90mg/kg, 1日1回
- 一元化データ(TRUMP)を用いた合併症WG研究
 FCN適応拡大後のCMV感染(症)に対する治療
- 造血細胞移植におけるFCN投与に関する冊子
 日本造血細胞移植学会の監修

造血幹細胞移植におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対するホスカルネットの使用について

アムラベネ株式会社
 日本造血細胞移植学会

新たに承認された効能・効果

【特徴・効果】
 ◎造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
 <効能・効果に際する留意点の記載>
 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、発熱の増悪が頻りに発生し、重症化をきたす場合があることと、発熱の増悪が頻りに発生し、重症化をきたす場合があることと、



1. 同種造血細胞移植後HHV-6感染の多施設共同前向き疫学的検討 (モニタリング試験)

2. HHV-6脳炎予防を目的とした少量ホスカルネット投与

大分大学医学部血液内科
緒方正男

同種造血細胞移植後HHV-6感染症の疫学的検討

平成22年度厚生労働科学研究補助がん臨床研究事業
「造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための深層のエビデンスの確立に関する研究」分指研究

HHV-6感染症、特にHHV-6脳炎発症にフォーカスした多施設共同前向き疫学的検討。週二回血漿HHV-6 DNAを評価し、リアルタイムに各施設に報告

2010/7の班会議にて参加募集をアナウンス

参加施設 国立がん研究センター附属病院 富山県立中央病院
埼玉医療センター 大阪赤十字病院
長野赤十字病院 松下記念病院
久留米大学病院 佐賀大学病院
浜の町病院

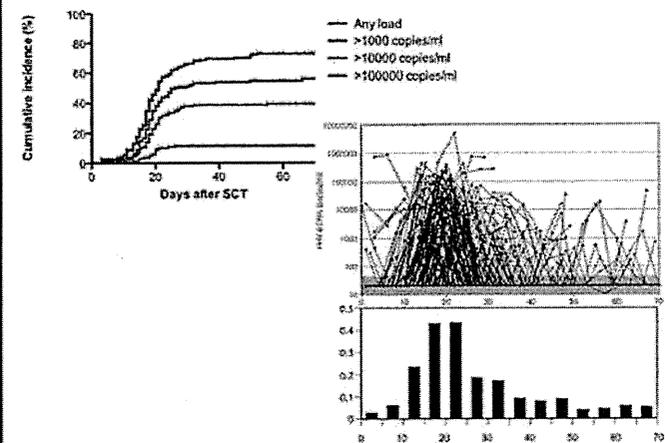
2011/12/31患者登録終了予定

以下、2011/12/10時点での解析結果

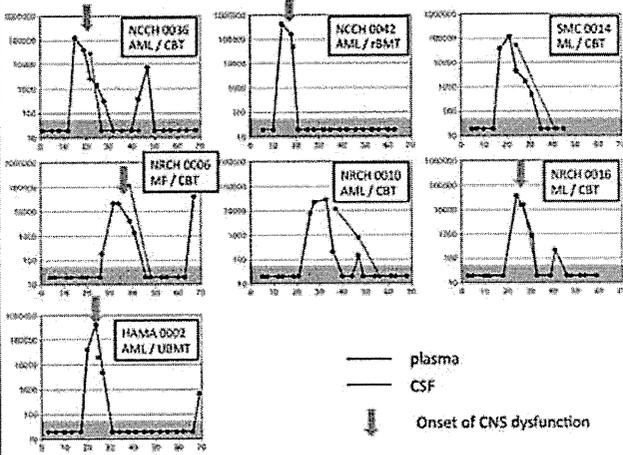
患者背景 (n=226)

Variables	
Age, y, median (range)	49 (15 - 71)
Male, n (%)	132 (58.4)
Underlying disease, n (%)	
Acute leukemia	145 (64.2)
CML, MDS, MPN	21 (9.3)
Malignant lymphoma, ATL	37 (16.4)
AA	8 (3.5)
Others	10 (4.4)
Unknown	5 (2.2)
Transplant type, n (%)	
Related BM	65 (27.5)
Unrelated BM	103 (43.6)
Cord blood	62 (26.3)
Unknown	6 (2.5)

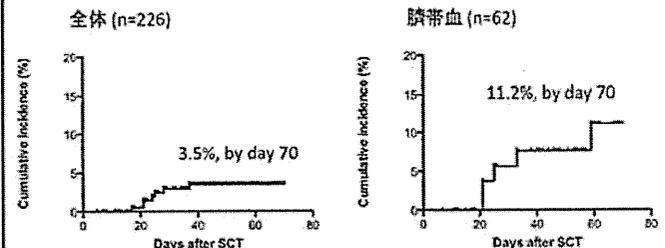
登録症例における血漿HHV-6 DNA陽性化の累積頻度、動態(中間)



HHV-6脳炎発症例における血漿、髄液HHV-6 DNAの動態



HHV-6脳炎発症率



少量ホスカルネットによる予防投与

WBC

Preconditioning

SCT

Foscarnet 50 mg/kg iv for 10 days
生着あるいはday 18のいずれか早期より開始する。

Times from SCT

主要観察項目
高レベルHHV-6 再活性化 ($\geq 10^4$ copies/ml plasma)の頻度

IRB 承認 (Oct 12, 2006)
HLA一致同種移植以外 (非血縁、臍帯血レシビエント) を適応

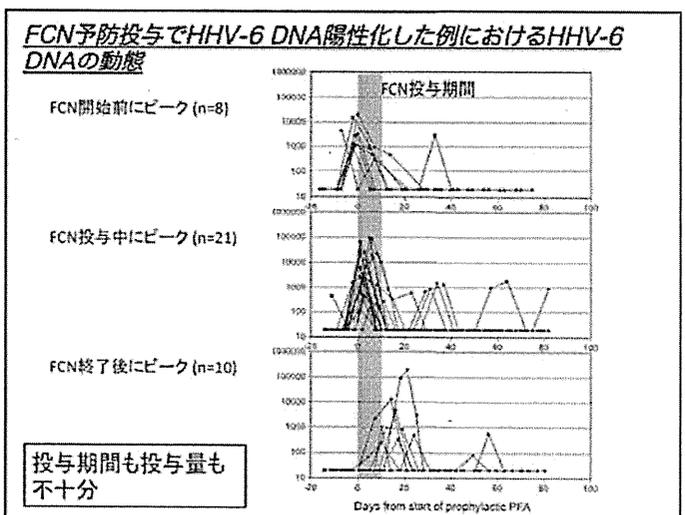
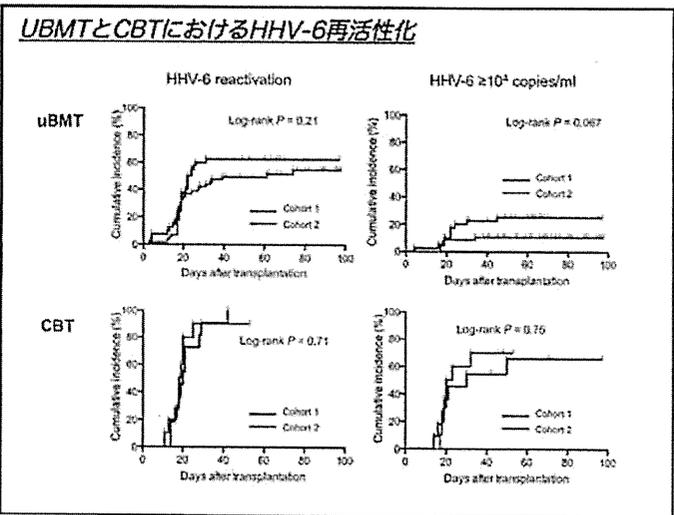
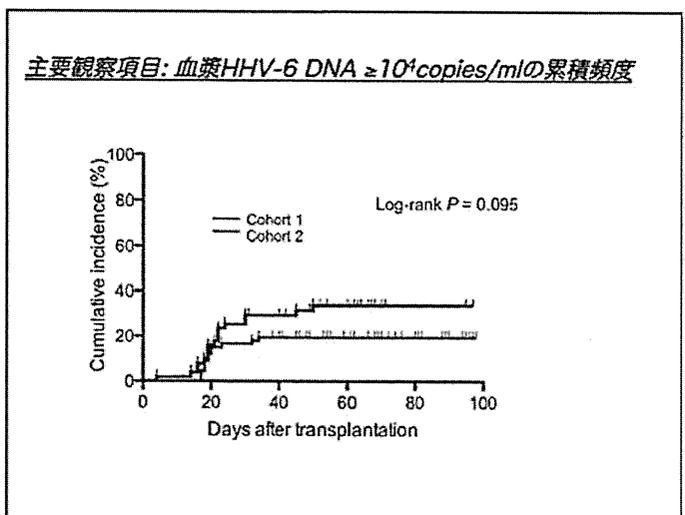
2011年8月31日試験終了

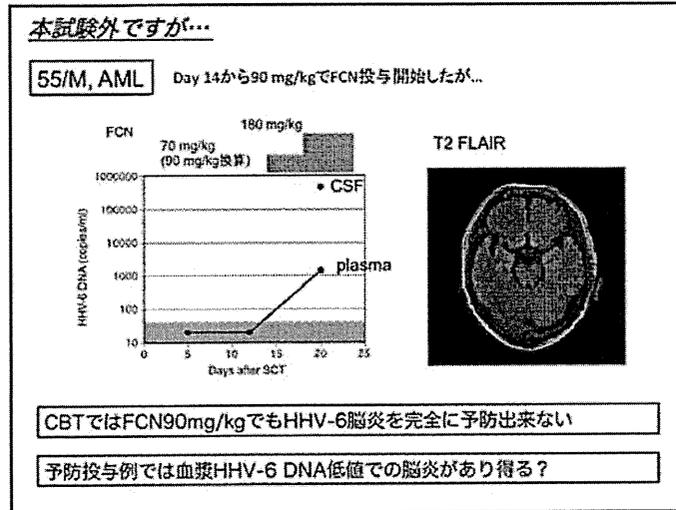
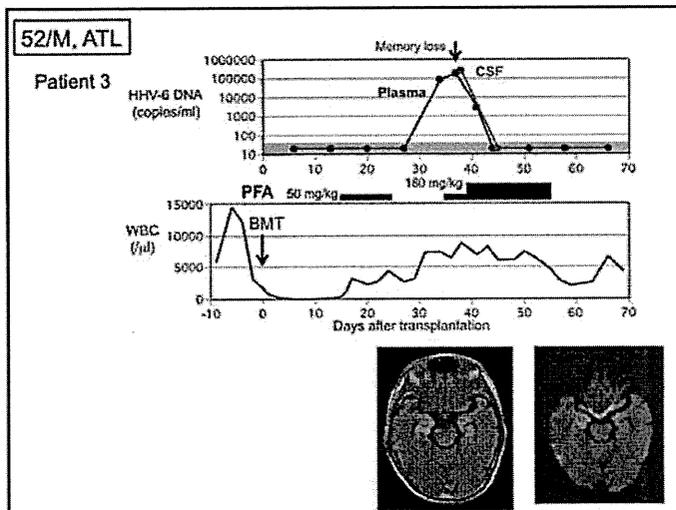
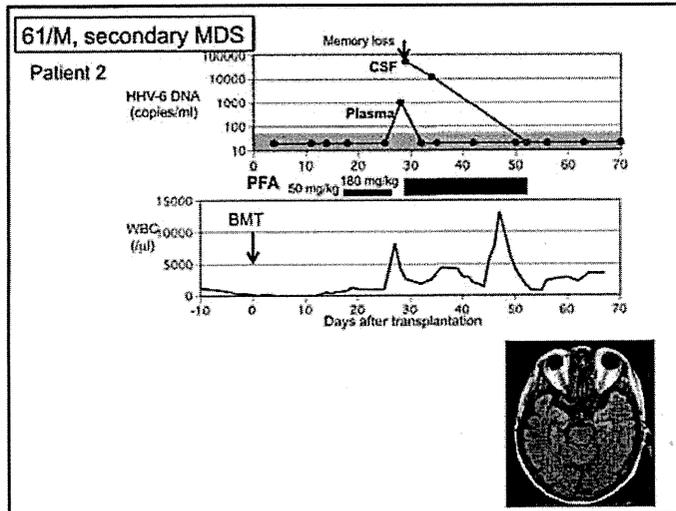
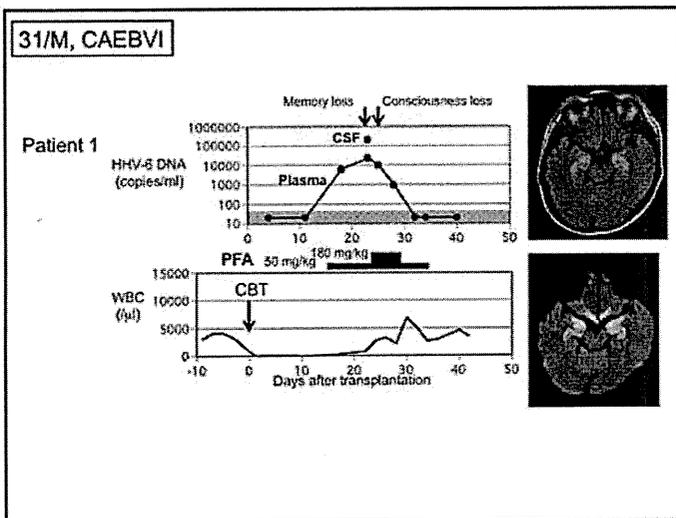
患者背景

	対照 (n = 51)	FCN群 (n = 67)	P
Age, median (range)	46 (17 - 57)	52 (17-69)	<0.01
Underlying disease			
Acute leukemia	18 (35%)	27 (40.3%)	
CML, MDS	14 (27%)	11 (16.4%)	
ATL	12 (24%)	16 (23.9%)	
Malignant lymphoma	7 (14%)	10 (14.9%)	
Multiple myeloma	0 (0%)	3 (4.5%)	
Non-early phase at transplant	36 (71%)	48 (72%)	>0.99
Myeloablative SCT	39 (77%)	25 (37.5%)	<0.0001
Transplant type			
Unrelated BM	40 (78%)	57 (85.1%)	0.47
Cord blood	11 (22%)	10 (14.9%)	

FCN投与群における有害事象

有害事象	grade	N (%)
Cr上昇	grade 1	3 (4.5%)
	grade 2	0
	\geq grade 3	0
消化器 悪心	grade 1	16 (28.4%)
	grade 2	8 (11.9%)
	grade 3	13 (19.4%)
	\geq grade 4	0
	grade 1	7 (10.4%)
嘔吐	grade 2	7 (10.4%)
	grade 3	2 (3.0%)
	\geq grade 4	0
	grade 1	12 (17.9%)
電解質異常 Mg低下	grade 2	4 (6.0)
	\geq grade 3	0
	grade 1	6 (9.0%)
Ca低下	grade 2	3 (4.5)
	\geq grade 3	0
	grade 1	12 (17.9%)
K低下	grade 2	4 (6.0%)
	\geq grade 3	0
	grade 1	0





まとめ: 多施設共同研究前向き疫学的検討

2月末に測定終了、データ固定予定。
まだ十分な解析は行っていませんが...

移植後のHHV-6再活性化の動態には過去の報告と同様。
(過半数にみられ、day 20ごろに集中し、多くは一過性で短期間)

226例中7例でHHV-6脳炎を発症した。Kaplan-Meier法によるDay 70での累積発症率は3.5%、CBTのみでは11.2%であった。

HHV-6脳炎発症例は全例血漿HHV-6 DNA高値 (≥10 000 copies/ml) のピークに一致して発症していた。

HHV-6脳炎発症例において、ウイルス量の動態は短期間大きく変動していた (予測不能)。また、血漿と髄液のウイルス量に大きな差はなかった。

CBTではHHV-6脳炎は稀でなく、今後対策を確立する必要がある。

まとめ: FCNによる予防投与試験

FCN 50mg/day, 10days投与の主な副作用は吐気、嘔吐であった。危険される腎機能障害や電解質異常は全て≤grade 2であった。

しかし本設定でのHHV-6再活性化の抑制効果は明らかに不十分だった。

HHV-6 DNAの動態では、18例はFCN投与の前後にウイルス量がピークに達し、20例は投与期間中にピークに達した。投与期間、投与量ともに不十分であると考えられる。

予防投与で67例中3例でHHV-6脳炎のbreakthroughを来した。

今後よりFCNを増量し、長期間投与と設定した試験が考えられる。しかし、おそらく少なくない症例で吐気嘔吐が投与を制限すると考えられる。さらにCBTではFCN予防投与自体、十分な効果が望めないのかもしれない。

他の薬剤による予防も将来的に検討する必要がある (CMX001など)。

「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」

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

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

2012. 1. 8

スライド使い直し回数: 15回目
PowerPoint 2011の新機能により使い直しが10回を超えると自動的に警告が表示されます

試験の目的・意義 2

- HSCT後GVHD発症患者におけるVRCZまたはITCZの真菌症予防効果(有効性・安全性)に関する日本人でのエビデンスを収集する
- アスペルギルスなどの深在性真菌症のハイリスク患者に対して、予防的抗真菌薬が60日間、無償供与される

試験の概要(1) 3

```

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

試験の概要(2) 4

```

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

主要評価項目 5

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

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

患者選択基準の注意点(1) 6

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

患者除外基準の注意点 7

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

試験薬投与量 8

＞ポリコナゾール

経口：体重40 kg以上→1回200 mgを1日2回食間投与
 体重40 kg未満→1回100 mgを1日2回食間投与

注射：1回 4 mg/kgを1日2回点滴静注
 *ローディングドーズは行わない

＞イトラコナゾール

経口：1回 2.5 mg/kgを1日2回空腹時に投与
 →添付文書と異なる。ITCZの計量容器は検附中

注射：1日1回 200 mgを点滴静注
 *ローディングドーズは行わない

2.登録時背景(登録症例66症例について) 12

GVHD	急性	54
	慢性	12

性別	男性	48
	女性	18

年齢	16歳以上20歳未満	3
	20歳以上30歳未満	7
	30歳以上40歳未満	6
	40歳以上50歳未満	20
	50歳以上60歳未満	21
	60歳以上	9

3.有害事象 13

有害事象G3	件数
ALT上昇	6
好中球減少	6
白血球減少	6
ヘモグロビン減少	4
血小板減少	4
肝機能障害	2
腸管出血	2
DKC	1
T-Bil上昇	1
けいれん	1
ステロイドミオパチー	1
ステロイド糖尿病	1
悪疽	1
胃潰瘍	1
下腹痛・腰痛	1
下痢	1
高カリウム血症	1
消化管出血	1
腸管炎	1
低カリウム血症	1
低ナトリウム血症	1
疲労(倦怠感・増悪)	1
腹水	1
発熱	1
総計	47

有害事象G4	件数
血小板減少	10
白血球減少	8
好中球減少	4
ヘモグロビン減少	3
死亡(原疾患AML/2の再発による)	1
低カリウム血症	1
二次性生着不全	1
貧血	1
総計	27

(回収CRF 41症例)

4.異常反応(登録時以外の感染症) 14

異常な真菌感染以外の感染症	件数(例数)
サイトメガロウイルス抗原血症	31 (20)
出血性膀胱炎	5
敗血症疑い	5
肺炎	4
原因不明の発熱	3 (2)
発熱性好中球減少症	2
FN、肺炎性ショック	1
G3-4の好中球減少を伴う感染	1
Septic shock	1
右腋窩下腫瘍	1
腸炎性腸炎	1
気管支炎	1
肺炎	1
腸炎	1
腸出血	1
左上肺野肺炎	1
細菌性肺炎	1
細菌性肺炎	1
帯状疱疹	1
腸管炎	1
敗血症性ショック	1
肺炎 副鼻膜炎	1
肺炎	1
肺炎	1
肺炎	1
総計	67

起因菌・ウイルス	件数
サイトメガロウイルス	31
BKウイルス	5
RSウイルス	1
VZV	1
staphylococcus aureus	2
Branhamella catarrhalis	1
Enterobacter cloacae	1
Listeria monocytogenes MASA	1
staphylococcus epidermidis(MRCNS)	1
stentrophomonas maltophilia	1
ニューモシスチス・カリニ疑い/ウイルス疑い/原菌疑い	1
大腸菌	1
不明	20
総計	67

(回収CRF 41症例)

平成23年度第2回造血細胞移植合同班会議(東京)
 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, 福田班)

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

金 成元
 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
 skim@ncc.go.jp

Nutrition Support in HSCT

栄養管理の臨床試験

NST 01	脂肪乳剤	ランダム化第II相 (多施設)	血縁・非血縁フル移植 BM/PB	進行中 78/81
NST 02	Synbiotics (バイオフェルミン® + GFO®)	ランダム化第II相 (多施設)	自家移植	進行中 32/76
NST 03	IRI, Cペプチド	モニタリング (NCCH)	同種移植 自家移植	論文執筆中 92
NST 04	低分子ペプチド (ペプチノー®)	ランダム化第II相 (多施設)	非血縁者間 ミニ移植 BM/CB/PB	進行中 16/76

Nutrition Support in HSCT

同種造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する多施設共同研究 血糖厳格管理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

- 厳格血糖管理は感染症を減少させた(当院データ: Fuji, et al. Transplantation 2007; Fuji, et al. BMT 2009)
- 脂肪乳剤がほとんど使われてこなかった(国内アンケート: 神谷ら. 静脈経腸栄養 2008)
- 脂肪乳剤使用増加に伴う感染症発症増加は認めなかった(当院データ: 小井土ら, 日本造血細胞移植学会総会2011)
- 脂肪乳剤(総投与カロリーの20-30%, 投与速度0.11 g/kg/h以下)を用いた血糖管理の妥当性について、多施設共同にて前向きに検証する
- 主要評価項目: day 100までの感染症発症割合

Nutrition Support in HSCT

同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者 骨髄破壊的前処置を施行可能 18歳以上60歳以下、PS 0または1

※脾帯血移植は登録できません

脂肪乳剤投与の有無のランダム割付 疾患リスク、施設、年齢、TBIの有無

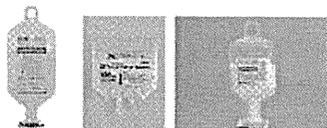
A群: 血糖厳格管理

B群: 血糖厳格管理
 +
 脂肪乳剤投与

Nutrition Support in HSCT

NST01の進捗状況

- 登録症例数78例/81例(2007/8/13~2011/12/23現在)
- 参加施設: 国立がん研究センター中央病院 66例
 大阪市立大学、横浜市立大学 各3例
 東北大学、神戸大学 各1例
- 現時点で、脂肪乳剤使用および低血糖に関連した重篤な有害事象の報告なし
- 重篤な有害事象報告: 生着不全2例(A群, B群)、PD2例(A群, B群)、肺・消化管出血G4(A群)、アレルギー反応/過敏症 G2(B群)、急性GVHD grade IV(B群)、MOF(B群)、同意撤回(B群)



Nutrition Support in HSCT

血糖管理の臨床第III相試験の準備

- [2010/10] APBMT「アジア・太平洋地域における造血幹細胞移植時の栄養管理の実践」(Fuji S, et al.)
- [2010/10] 1st Meeting of Nutritional Support WG
 同種移植時の血糖管理に関する第III相試験を提案
- [2011/10] APBMT Symposium 'Exploring the role of nutritional support after HSCT' (Fuji S)
- [2011/10] 2nd Meeting of Nutritional Support WG
 同種移植時の血糖管理に関する第III相試験を再度提案
- [2012/1 or 2] NST01の新規症例登録終了
- [2012~2013] NST01の結果を学会発表・論文投稿
- [2013 or 2014] 第III相試験開始 (APBMT study)
 血糖80~180 mg/dL vs 血糖80~110 mg/dL
 (両群とも脂肪乳剤を使用)

Nutrition Support in HSCT