

201221031A

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 24 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 25 年 (2013 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 24 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 25 年 (2013 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

- P5～6 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』
- P7～10 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』
- P11～14 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  
「同種骨髄移植における NLRP3 遺伝子多型の機能的役割」』
- P 15～17 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)』
- P 18～20 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』
- P 21 豊嶋 崇徳 / 北海道大学  
『慢性GVHDに関する基礎的研究』
- P 22～24 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』
- P 25～26 池亀 和博 / 兵庫医科大学  
『G-CSF を併用した顆粒球輸血の安全性と有用性に関する検討』
- P 27～28 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』
- P 29～30 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』
- P 31～34 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 35～55

- 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／造血幹細胞移植科 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：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前方視的臨床試験を作成し、症例登録を完了した。

### a) 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)。

### b) MMF

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)。

### c) 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)。

### d) 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)。

## (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) 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予防法に関する検討(分担:谷口)、2) 造血細胞移植後の慢性 GVHD に関する基礎的研究(分担:豊嶋)、3) 免疫調整遺伝子多型の解析(分担:高見)、4) 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)、5) 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)、6) G-CSF を併用した顆粒球輸血の安全性と有用性に関する検討、7) 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)。

## <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, Int J Hematol, 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。

「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 260 例が登録され、適格例 230 例の解析を行った。移植後 70 日までの HHV-6 再活性化率は 72.2%、 $1 \times 10^4$  copies/ml 以上の

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 例にみられた(3.0%)。臍帯血移植後の HHV-6 脳炎発症は、他の移植法として有意に高率であった(7.9% vs 1.2%、 $P=0.008$ )。

「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 例の解析結果を平成 24 年度に論文化した (Ogata, Bone Marrow Transplant, 2012)。 $1 \times 10^4$  copies/ml 以上の高レベル 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%、 $P=0.095$ )、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%、 $P=0.24$ )。本試験の結果に基づき、FCN 予防投与量を増量し、予防期間を延長した前方視的臨床試験を作成している。

## 【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, Int J Hematol, 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たところ、895 例に MMF が使用されていた。16 歳以上の成人における 754 例について詳細な解析を行った。GVHD 予防として 450 例に使用され、grade II-IV 急性 GVHD 発症率は 38%であった。急性 GVHD 治療として 247 例、慢性 GVHD 治療として 99 例に使用され、改善率はそれぞれ 65%、66%であった。主な有害事象は感染症(10.9%)、下痢(6.9%)、好中球減少(3.3%)、血小板減少(3.1%)であった。

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, Transplantation, 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」を行った。平成 24 年 9 月末時点で予定通り症例登録を完了し、血縁者間同種移植に関する臨床試験は 20 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 31 例 (予定登録数：29 例) が登録された。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は認め

なかった。

## 【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

致命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。平成 24 年度にデータの固定をほぼ完了した。

## 【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。「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)。「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 44 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 33 例が平成 25 年 3 月時点で登録された。

## 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、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、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7.9%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・投与期間を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例の全国調査と比較して、非血縁移植において3倍近くの症例でMMFが使用されており、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。非血縁移植においてもMMFの有害事象は極めて軽微で、高い有効性と安全性を確認した。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。両臨床試験とも平成24年9月末に予定通り症例登録を完了し、症例追跡期間に入った。平成25年度に解析を開始し、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結果を確認した。

FCN投与による腎障害の頻度は少なく、GCVとは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24年度までに「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」、「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」、「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）」、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」の7試験は症例登録が完了した。

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、臨床上、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

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業  
分担研究報告書

『 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、移植後早期の同種免疫反応（生着前免疫反応、PIR）に起因する高い非再発死亡が問題である。我々は、これまでの班研究で報告したタクロリムス（TAC）とミコフェノール酸モフェチル（MMF）による GVHD 予防法の開発などの進歩の結果を確認するため、当院での臍帯血移植の成績を後方視的に解析した。その結果、特に 55 歳未満の若年者で近年全生存率の改善がみられること、その理由の一つとして FK+MMF による GVHD 予防の改善が考えられたが、疾患背景などのさらに詳細な分類などを追加して検討する必要がある。

A. 研究目的

臍帯血ミニ移植は、難治性造血器疾患患者に治癒をもたらさう有望な治療法であり、特に日本での実施件数は依然上昇の一途をたどり、年間・累積実施件数共に現在世界一である。移植後早期の生着前免疫反応（PIR）や、生着不全に伴う生着達成前死亡の割合が高いことが問題であった。これまで我々は ciclosporine を tacrolimus (Tac)へ、さらにそれに MMF を加え、GVHD 予防法を強化することにより、良好に PIR が制御でき、特に高齢者で生存率が改善する可能性を示してきた。本研究では、虎の門病院で Tac 単独、及び TAC+MMF による GVHD 予防法を用いた臍帯血移植患者を後方視的に解析し、生存率の推移とアウトカムに影響する因子を検討した。

B. 研究方法

2004年1月から2011年7月までの間に、Tac単独、あるいは 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悪性疾患患者で、アウトカムについて 55歳未満・以上の2群に分けて後方視的に解析した。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

対象は 339 名であった。生存者の観察期間中央値は 1511 (範囲 49-3273) 日であった。女性 72 名、年齢中央値は 58 (17-82) 歳、AML、ALL、MDS、悪性リンパ腫を含んだ。疾患高リスク例が 298 名で、ECOG PS2 以上を 92 名含んだ。

(1) 55 歳未満

-全体の OS は 42.1 +/- 4.4 % (4 年)であった。

-年代別：2004 年 1 月～2008 年 6 月まで(Period 1)と 2008 年 7 月～2011 年 7 月(Period 2)では、それぞれ 36.1 +/- 5.6 %、49.7 +/- 7.0 %で、Period 2 で有意に OS が改善していた(P<0.05)。

-GVHD 予防法別：Tac 単独群が 35.3 +/- 5.4 %、Tac+MMF 群が 54.5 +/- 7.5 %と、有意に後者で良好であった(P<0.05)。

-累積再発率は Tac 単独群で 41.9 (95%CI : 30.9-52.5)%、Tac+MMF 群で 20.9 (19.2-34.3)%であった。

-累積非再発死亡率は Tac 単独群で 22.8 (14.4-32.3)%、Tac+MMF 群で 34.9 (21.0-49.2)%であった。

(2) 55 歳以上

-全体の OS は 26.5 +/- 3.2 % (4 年)であった。  
-年代別 : Period 1 で 24.0 +/- 4.2%、Period 2 で 28.1 +/- 4.9 %で、有意差は無かった。  
-GVHD 予防法別 : Tac 単独群が 24.2 +/- 5.3 %、Tac+MMF 群が 27.5 +/- 4.0 %で、有意差は無かった。  
-累積再発率は Tac 単独群で 44.1 (35.9-52.1)%、Tac+MMF 群で 34.7 (27.8-41.7)%であった。  
-累積非再発死亡率は Tac 単独群で 28.7 (21.7-36.1)%、Tac+MMF 群で 35.5 (28.5-42.6)%であった。

#### D. 考察

55 歳未満の若年層において、最近の CBT の方が以前よりも移植成績の向上が見られた。また、Tac+MMF 群で OS が改善していた。我々は以前 MMF の追加による移植後早期の PIR などの免疫関連合併症の重症度が軽減されることを報告した (Uchida N. et al. Transplantation 2011)が、成績向上に MMF によるより intensive な GVHD 予防が奏功した可能性がある。一方、再発率も Tac+MMF 群で低下傾向にあり、患者背景やステロイドなど他の免疫抑制剤の使用状況など、さらに詳細な検討が必要である。

55 歳以上の患者群では、年代による成績の改善は有意ではなかった。FK+MMF 群は OS が良い傾向にあるものの有意差は得られていない。さらに詳細な患者背景の検討と、失敗例の原因の丹念な追究が依然必要である。

#### E. 結論

臍帯血移植成績は、特に 55 歳未満の若年者において、向上していた。MMF を始めとする未承認の薬剤の承認が望まれる。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Takagi S, Taniguchi S, et al.

Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. *Blood*. 2012;119(12):2768-2777.

2. Matsuno N, Taniguchi S, et al. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. *Br J Haematol*. 2012. Prepublished on 2012/11/03 as DOI 10.1111/bjh.12097.
3. Araoka H, Taniguchi S, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):355-363.

#### 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

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人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。

(Minagawa K, Yamamori M, Katayama Y, Matsui T. Mycophenolate mofetile: fully utilizing its benefits for GvHD prophylaxis. *Int J Hematol.* 96: 10-25, 2012, 添付資料)

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 血中濃度の個人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<sub>0-24h</sub> は 1 日 2 回または 3 回投与群の Day2,9,16 の平均 AUC<sub>0-12h</sub> および AUC<sub>0-8h</sub> 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<sub>0-24h</sub> と Day16 における C<sub>2h</sub> (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<sub>0-24h</sub> と C<sub>2h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 中央値は 30.4 mg・h/ml であった。

2) MPA-AUC<sub>0-24h</sub> は MMF 投与 2 時間後の血中濃度 (C<sub>2h</sub>) と相関する

MPA-AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>2h</sub>) 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<sub>2h</sub> においても (r<sup>2</sup>=0.657, P<0.0001)、Day16 単独の C<sub>2h</sub> においても (r<sup>2</sup>=0.641, P<0.0001) 有意な相関を認め、AUC<sub>0-24h</sub> 中央値 30 mg・h/ml に相当する C<sub>2h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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<sub>2h</sub> 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<sub>0-24h</sub> および C<sub>2h</sub> 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<sub>ss</sub>; 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、比較的に行えたが、より少ない投与量の患者においても MPA-AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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<sub>2h</sub>)を AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>2h</sub> 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<sub>2h</sub> 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)。

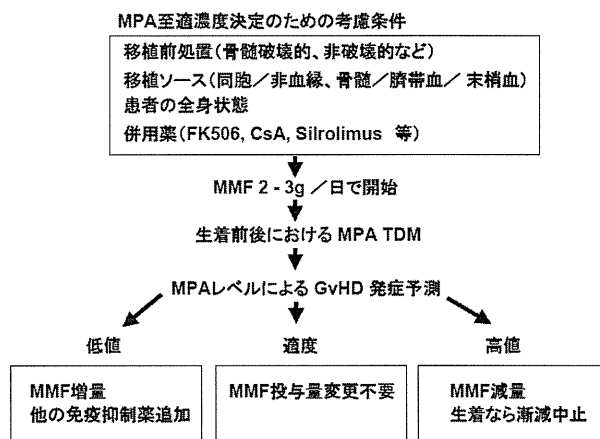


図1. MMF至適投与のアルゴリズム

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。

## 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がぎり、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<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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<sub>2h</sub>) は MPA-AUC<sub>0-24h</sub> と相関し、生着前後における C<sub>2h</sub> が AUC<sub>0-24h</sub> 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待つ必要がある。

## 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  
「同種骨髄移植における NLRP3 遺伝子多型の機能的役割」』  
研究分担者 高見 昭良 金沢大学附属病院／輸血部 准教授

### 研究要旨

NLRP3 は、IL-1b など炎症性サイトカイン発現を制御する免疫調整遺伝子で、感染防御やアポトーシス誘導に関与している。NLRP3 遺伝子の下流非翻訳領域 (3'UTR) には 1 塩基多型 (SNP) があり、自己免疫疾患や、アレルギー反応の疾患感受性との関連が報告されている。IL-1b は同種造血幹細胞移植後急性移植片対宿主病 (GVHD) 発症にかかわっている。そこで、本 SNP と同種造血幹細胞移植後転帰の関連を検証するため、臨床および機能解析を行った。NLRP3 (C>G) 遺伝子多型頻度は、患者が C/C 31%・C/G 50%・G/G 19%、ドナーが C/C 32%・C/G 49%・G/G 18%。C/G または G/G ドナーからの移植は、III-IV 度急性 GVHD 発症率が高く (15% vs. 7%;  $P=0.04$ )、多変量解析でも有意な危険因子であった (ハザード比[HR]=2.18; 95%信頼域[CI]1.22-3.90;  $P=0.009$ )。II-IV 度急性 GVHD に対しても、それぞれ  $P=0.06$ 、 $P=0.09$  と強い影響が示唆された。ただし、生存率や再発率、移植関連死亡率、慢性 GVHD に有意な影響はなかった。また、患者側の SNP は移植後転帰に影響しなかった。活性化リンパ球の IL-1b 産生能(ELISA)は、G/G>C/G>C/C であった。したがって、NLRP3 (C>G) は機能的 SNP で、IL-1b 誘導能の調整を通じ、急性 GVHD 発症に影響すると示唆された。本研究結果は、移植後合併症予測や、急性 GVHD への新規治療法開発に有用と考えられた。

### A. 研究目的

一塩基多型、(single nucleotide polymorphism; SNP)は 1 塩基配列の多様性を指す。免疫調整遺伝子には、免疫誘導能の強弱に影響する SNP が多い。そのような SNP が自己免疫疾患やがん・重症感染症の起こりやすさや治りやすさに影響することが、最近の研究から明らかとなってきた。NLRP3 は IL-18 など炎症性サイトカイン発現を制御する免疫調整遺伝子で、感染防御やアポトーシス誘導に関与している。細菌 RNA や食粒子状物質の刺激を受けると、NLRP3 を含む巨大なたんぱく質複合体(インフラマソーム)が細胞内に形成され、活性される。続いて、カスパーゼ 1 が活性化され、炎症性サイトカインの IL-18・IL-1b 発現が誘導され、炎症反応が惹起される。NLRP3 遺伝子の下流非翻訳領域 (3'UTR) には SNP (rs10754558) があり、自己免疫疾患や、アレルギー反応の疾患感受性との関連が報告されている。同種造血幹細胞移植後急性移植片対宿主病 (GVHD) は、同種造血幹細胞移植後移植した免疫担当細胞による拒絶反応である。皮疹や

下痢、肝障害などがみられ、ときには死にいたる重大な合併症である。最近の研究から、マクロファージや細胞傷害 T 細胞から放出される IL-18 が、急性 GVHD による組織障害やアポトーシスに関与していることがわかってきた。以上から、NLRP3 SNP が同種造血幹細胞移植後転帰に影響する可能性を考え、臨床および機能解析を行った。

### B. 研究方法

#### 検体と試料

臨床解析: 倫理審査承認後、日本骨髄移植推進財団、HLA-A/B/C/DRB1/DPB1/DQB1 アリル一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴のない血液がん患者とそのドナー659組の DNA と臨床情報の提供を受けた。患者年齢 1 - 70 歳 (中央値 35 歳)、ドナー年齢 20 - 57 歳 (中央値 34 歳)、疾患内訳は、急性骨髄性白血病 33%、急性リンパ性白血病 24%、慢性骨髄性白血病 16%、骨髄異形成症候群 15%、悪性リンパ腫 12%、多発性骨髄腫 1%。骨髄破壊の前処置移植は 578 例 (88%) を占めていた。



機能解析: 健常人 34 名(男性 10 名、女性 24 名、20 歳から 38 歳)からヘパリン添加末梢血を採取した。

#### SNP 解析

患者およびドナー、健常人の NLRP3 SNP (rs10754558、C>G) を TaqMan SNP 遺伝子多型解析法で決定した。

#### 統計解析

NLRP3 SNP と臨床転帰の関連を、EZR を用いて単変量・多変量解析を行った。

#### 機能解析

IL-18 誘導能を whole blood culture system 法で解析した。

#### <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

C/G または G/G ドナーからの移植は、III - IV 度急性 GVHD 発症率が高く (15% vs. 7%;  $P=0.004$ )、多変量解析でも有意な危険因子であった (ハザード比[HR]=2.18; 95%信頼域[CI] 1.22-3.90;  $P=0.009$ )。II-IV 度急性 GVHD に対しても、 $P=0.09$  と強い影響が示唆された。ただし、生存率や再発率、移植関連死亡率、慢性 GVHD に有意な影響はなかった。また、患者側の SNP は移植後転帰に影響しなかった。

#### 機能解析

健常人 34 名から末梢血を採取し、whole blood culture system 法を用いて機能解析を行った。NLRP3 (C>G) 遺伝子多型頻度は、C/C=10 名、C/G=16 名、G/G=7 名であった。活性化リンパ球の IL-18 産生能を ELISA で測定したところ、G/G>C/G ( $P=0.04$ )、G/G>C/C ( $P=0.03$ ) であった。

### 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、NLRP3 SNP (C>G) G アリル陽性 (C/G または G/G) ドナーからの移植は、C

アリル陰性(C/C)ドナーからの移植に比べ、重症急性 GVHD が起こりやすいことがわかった。さらに、機能解析上 G アリル陽性リンパ球は、IL-18 産生能が高いことが示された。今後、別のコホート研究(骨髄非破壊的前処置移植など)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

NLRP3 SNP (C>G) は機能的 SNP で、IL-18 誘導能の調整を通じ、急性 GVHD 発症に影響すると示唆された。本研究結果は、移植後合併症予測や、急性 GVHD への新規治療法開発に有用と考えられた。

### F. 健康危険情報

該当無し

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, Saito C, Sugimori N, Takami A, et al. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica*. 2013 Feb 12. PubMed PMID: 23403320. Epub 2013/02/14. Eng.

2. Quoc Trung L, Espinoza JL, Takami A, Nakao S. Resveratrol Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Malignant NK Cells via JAK2/STAT3 Pathway Inhibition. *PLoS One*. 2013;8(1):e55183. PubMed PMID: 23372833. Pubmed Central PMCID: 3555980. Epub 2013/02/02. eng.

3. Nakata K, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, et al. The

- recipient CXCL10 +1642C>G variation predicts survival outcomes after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation. *Clin Immunol.* 2013 Feb;146(2):104-11. PubMed PMID: 23291247. Epub 2013/01/08. eng.
4. Takami A, Ohtake S, Morishita E, Terasaki Y, Fukushima T, Kurokawa T, et al. Late response to low-dose imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2012 Sep;96(3):357-63. PubMed PMID: 22893108. Epub 2012/08/16. eng.
  5. Takami A. [Agranulocytosis (neutropenia)]. *Nihon Rinsho.* 2012 Aug;70 Suppl 6:443-6. PubMed PMID: 23156547. Epub 2012/11/20. jpn.
  6. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, et al. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia.* 2012 Jun;26(6):1416-9. PubMed PMID: 22157737. Epub 2011/12/14. eng.
  7. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. *Leukemia.* 2012 Mar;26(3):461-4. PubMed PMID: 21869835. Epub 2011/08/27. eng.
  8. Ishiyama K, Okumura H, Yamazaki H, Kondo Y, Waseda Y, Takami A, et al. Intensive chemotherapy for a relapsed ALL patient who received living-donor lobar lung transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jan;47(1):135-6. PubMed PMID: 21297671. Epub 2011/02/08. eng.
  9. Ishiyama K, Katagiri T, Ohata K, Hosokawa K, Kondo Y, Takami A, et al. Safety of pre-engraftment prophylactic foscarnet administration after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012 Feb;14(1):33-9. PubMed PMID: 21794043. Epub 2011/07/29. eng.
  10. Hosokawa K, Yamazaki H, Nishitsuji M, Kobayashi S, Takami A, Fujimura M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease following reduced-intensity allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Intern Med.* 2012;51(2):195-8. PubMed PMID: 22246490. Epub 2012/01/17. eng.
  11. Hosokawa K, Yamazaki H, Mochizuki K, Ohata K, Ishiyama K, Takami A, et al. Successful treatment of Trichosporon fungemia in a patient with refractory acute myeloid leukemia using voriconazole combined with liposomal amphotericin B. *Transpl Infect Dis.* 2012 Apr;14(2):184-7. PubMed PMID: 22093149. Epub 2011/11/19. eng.
  12. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, et al. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *Int J Hematol.* 2012 Dec;96(6):773-80. PubMed PMID: 23132596. Epub 2012/11/08. eng.
  13. Espinoza JL, Takami A, Yoshioka K, Nakata K, Sato T, Kasahara Y, et al. Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D-mediated functions. *Haematologica.* 2012 Sep;97(9):1295-303. PubMed PMID: 22491735. Pubmed Central PMCID: 3436229. Epub 2012/04/12. eng.
  14. Espinoza JL, Takami A, Trung LQ, Kato S, Nakao S. Resveratrol prevents EBV transformation and inhibits the outgrowth of EBV-immortalized human B cells. *PLoS One.* 2012;7(12):e51306. PubMed PMID: 23251493. Pubmed Central PMCID: 3519585. Epub 2012/12/20. eng.
  15. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, et al. Recipient PTPN22 -1123 C/C Genotype Predicts Acute Graft-versus-Host Disease after HLA Fully Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Sep 28. PubMed PMID: 23025987. Epub 2012/10/03. Eng.

## 2. 学会発表

1. Kanamori H, Takami A, et al. Outcome and Prognostic Index for Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (RIST) for Elderly Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML): A Study From the AML Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). ASH Annual Meeting Abstracts. 2012 November 16, 2012;120(21):1918-.

2. Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Kashiwase K, et al. Association of Functional Single Nucleotide Variation in the NLRP3 Gene with Survival Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2012 November 16, 2012;120(21):3140-.

3. Trung LQ, Takami A, et al. Resveratrol Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Malignant NK Cells Via JAK2/STAT3 Pathway Inhibition. ASH Annual Meeting Abstracts. 2012 November 16, 2012;120(21):1343-.

4. Yamashita T, Takami A, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Is Comparable to TBI-Based Regimen in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recipients with Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study From the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2012 November 16, 2012;120(21):1922-.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

『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)』

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 10 月に目標症例数(66 症例)に到達し、登録を終了した。H24 年度に症例報告書の回収作業を行い、データの固定をほぼ完了した。

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。日本国内でも 2011 年に予防投与の適応が追加承認された。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。

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