

## 移植後の結果

Case	年齢	性別	診断	病期	急性GVHD	発症	Outcome
1	57	M	AML	CR2	なし	なし	生存
2	65	M	MDS	overt	なし	なし	生存
3	42	M	AML	CR1	なし	なし	死亡
4	23	F	PTCL	PD	なし	なし	生存
5	42	M	AML	nonCR	Grade 1	なし	生存
6	33	M	MDS	RAEB-1	Grade 1	なし	生存
7	45	M	ALL	CR1	なし	なし	生存
8	38	F	AML	CR2	Grade 1	なし	生存
9	63	M	AML	CR2	Grade 2	なし	生存
10	57	F	AML	CR1	なし	あり	生存

## PK試験の考察

- 1人がグラセプターへ切替えた直後に、grade 2 (skin stage3)のGVHDを発症した。
- 臓器移植でもプログラフからグラセプターに切り替えると、血中濃度が有意に低下すると報告されている。  
(Transplantation 2011; 91: 566-9)
- TBIやMelを含む前処置を行った場合、グラセプターに切り替えた後7人中5人(71%)にグラセプターの増量を必要とした。粘膜障害もグラセプターの吸収に影響を与えている可能性が考えられる。

## PK試験の結果から

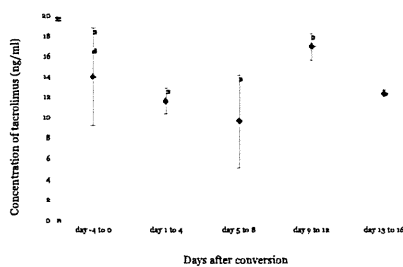
- グラセプターは、トラフ値が7.5ng/ml以上で十分なAUCが得られる。
- 点滴から経口製剤へ切り替える時、血中濃度が低下する。

## 切り替え時に工夫が必要

- 1) Tac iv 血中濃度 8-10ng/ml
- 2) Tac ivの4倍量のpo + Tac ivの1/2量のivを併用



## 切り替え時に併用投与



タクロリムス1日1回投与製剤を用いたGVHD予防とリンパ球の再構築

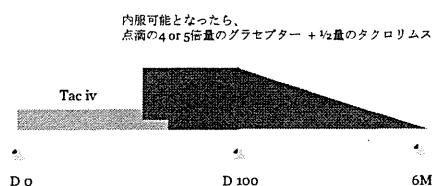
## 本試験の目的

- タクロリムスの点滴製剤から1日1回経口製剤へ安全に切り替える。
- タクロリムス1日1回経口製剤のGVHD予防効果を前向きに検討する。
- 同種移植後リンパ球(CD4, CD8, Treg, Tcon)の推移を解析し、患者やドナーの年齢、基礎疾患、移植前処置、急性GVHD、タクロリムスがリンパ球の回復に与える影響を検討する。

## 対象患者

- 同意取得時の年齢が16歳以上65歳以下
- HLA遺伝学的適合同胞間移植以外の同種造血幹細胞移植患者
- 疾患として、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫を有する患者
- ECOGの基準でperformance status (PS) 0-2
- 主要臓器機能が十分保持されている

## グラセプターの切替え方法



## 評価項目

- 主要評価項目：移植後100日時点でのグレードII-IV急性GVHD発症率
- 副次評価項目：臓器別慢性GVHD発症率、1年の時点での生存率、再発率

## リンパ球再構築の検討

移植後3M, 6M, 9M, 12M, 18M, 24Mに測定

- CD3, CD19, CD4, CD8陽性細胞
- IgG, IgA, IgM
- Treg細胞  
CD4<sup>+</sup>CD25<sup>med-hi</sup>CD127<sup>lo</sup>  
CD45RA or CD45RO (naïve, activated/memory)
- Tcon細胞  
CD4<sup>+</sup>CD25<sup>neg-lo</sup>CD127<sup>med-hi</sup>  
CD45RA or CD45RO (naïve, activated/memory)

この臨床試験に興味のある先生方は、以下までにご連絡下さい。お待ちしております。

yano@jikei.ac.jp

2012年7月7日  
 厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業  
 「再発等の難治性造血悪性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」(山下 昭)

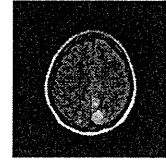
### 同種造血幹細胞移植時に合併する 可逆性後頭葉白質脳症の臨床的特徴の解析

日本医科大学 血液内科  
 山口博樹



### 研究の背景

- 可逆性後頭葉白質脳症：Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) とは、頭痛や悪寒などを伴う後頭葉白質を中心とした可逆性の脳症の総称である。
- PRESは、シクロスポリン (CyA)、タクロリムス (FK)、シスプラチン、メトトレキサート、シタラビンなどの薬剤が原因として考えられているため、造血幹細胞移植 (SCT) の合併症として注意が必要である。
- 発症メカニズムは、SCTによる血管内皮細胞の障害や血液脳関門の破綻に、血圧上昇が加わることで後頭葉白質を中心に血管源性浮腫が引き起こされることと推測されているが、詳細は明らかになっていない。
- 発症リスクや発症後の治療方針に関しても不明な点が多い。



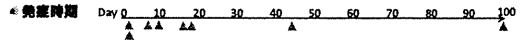
### これまでの報告

報告	例数	年齢	発症時期	結論
Pediatr Blood Cancer (2012)	11/211 (5.2%)	7歳 (1-17)	41日 (5-116)	72%の症例に症候が認められる
BBMT (2007)	22/302 (6.9%)	46歳 (18-71)	30日 (8-226)	PRES発症群は有意にOSが優い?
Am J Neuroradiol (2004)	21/290 (7.2%)	40歳 (17-65)	68日 (5-480)	Cy 4days+TBI 4daysが発症危険因子?
Br J Hematol (2003)	30/542 (5.5%)	47歳 (18-60)	43日 (5-717)	aGVHDの発症率を上昇させ、TRMを高くする?
Br J Hematol (2003)	10/642 (1.6%)	36歳 (19-57)	61日 (3-378)	FK投与SCT症例のみの検討
Eur J Haematol (2001)	6/129 (4.6%)	29歳 (5-50)	21日 (0-75)	後頭葉白質中心の病変

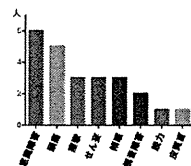
### 当院における造血幹細胞移植におけるPRESの臨床的特徴

第34回日本造血細胞移植学会総会、2012年2月、大阪

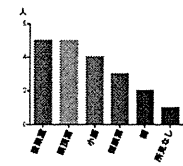
- 頻度 全造血幹細胞移植 7/280症例 (2.5%)  
 同種造血幹細胞移植 7/163症例 (4.3%)  
 PRESの再発頻度 1/7症例 (14.3%)



#### 臨床的症状



#### 画像所見



### 患者背景

第34回日本造血細胞移植学会総会、2012年2月、大阪

	PRES発症群 (n=7)	PRES非発症群 (n=43)	p
年齢	19-52 (37)	14-63 (43)	0.704
性別 (男/女)	4/3	24/19	0.948
原病			
AML	2	21	
ALL	1	11	0.494
HL	3	6	
その他	1	5	
移植時病期			
CR	0	17	
on disease	7	23	0.031
移植source			
rBMT	0	7	
rPBSCT	2	4	
uBMT	3	14	0.023
CBT	2	18	
移植回数			
初回	5	35	
2回目以上	2	8	0.374

### 患者背景 2

第34回日本造血細胞移植学会総会、2012年2月、大阪

	PRES発症群 (n=7)	PRES非発症群 (n=43)	p
前処置			
fL	5	23	
RE1	2	17	0.480
TBI	7	40	0.520
VP16	4	11	0.091
免疫抑制療法			
FK	6	29	
CyA	1	14	0.328
sMTX	4	30	0.666
aGVHD			
II-IV	4	10	0.085
III-IV	3	5	0.071

### これまで報告のあった発症リスク因子の解析

第34回日本造血細胞移植学会総会, 2012年2月, 大阪

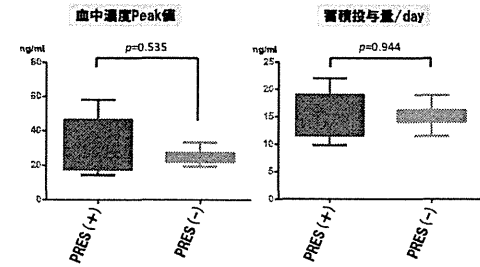
	PRES発症群 (n=7)	PRES非発症群 (n=43)	p
高血圧			
grade II	7	35	0.580
grade III	5	11	0.027
低Mg血症			
grade II-IV	3	13	0.357
grade III-IV	0	2	1.000
低コレステロール血症	2	20	0.444
腎機能障害			
grade II-IV	3	6	0.100
grade III-IV	2	6	0.310
肝機能障害			
grade II-IV	2	18	0.687
grade III-IV	2	10	1.000
TMA	3	8	0.170
低血糖	0	2	1.000
ステロイド併用	2	23	0.417

### FKの血中濃度高値は発症リスク因子となるのか?

第34回日本造血細胞移植学会総会, 2012年2月, 大阪

● FK投与法 24時間持続投与

● 蓄積投与量: 血中濃度の経日変化より台形公式を用いて近似値を計算した。



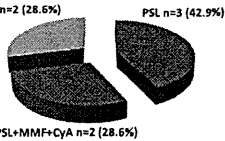
### PRES発症後の免疫抑制剤の投与とGVHDの発症率

第34回日本造血細胞移植学会総会, 2012年2月, 大阪

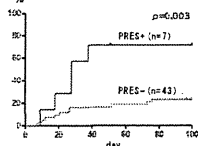
PRES発症直後の免疫抑制療法



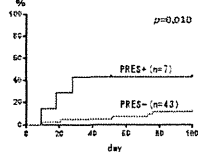
GVHD発症時の免疫抑制療法



GVHD発症率 (grade II-IV)



GVHD発症率 (grade III-IV)



### 研究内容

#### 研究目的

同種造血幹細胞移植時に合併する可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) の臨床的特徴、発症危険因子、PRES発症後の免疫抑制療法と移植片対宿主病 (GVHD) との関係明らかにする

#### 対象

本研究参加施設において成人の同種造血幹細胞移植を施行した症例で、1995年以降のPRES発症症例を対象とする。目標症例数は約50症例。

またPRES発症危険因子の抽出やPRES発症後の急性GVHDの発症率を比較するために、本研究参加施設におけるPRES非発症症例もついたケースコントロールstudyを行う予定である。目標対象症例数は約200症例。

→ ケースコントロールstudyを行う場合に、対象症例を集積することが可能かが問題である。コントロールの設定に関して現在検討中です。

### 研究内容

#### 方法

一次調査として、日本造血細胞移植学会に登録している認定施設に対して、造血幹細胞移植時にPRES発症症例の有無と本研究への協力の是非の調査を行う。

二次調査として、以下の臨床データの調査を行う。

年齢、性別、原疾患の診断名、移植時期、移植回数、移植ソース、前処置レジメン、免疫抑制剤投与量と投与方法、short term MTXの有無とその投与量、発症日、PRESの臨床症状、CT所見、MRI所見、入院時とPRES発症直前直後の血圧、血液データ (免疫抑制剤の血中濃度、GOT、GPT、T-Bil、Mg、血糖値、クレアチニン、総コレステロール、LDLコレステロール) (血液データは移植前処置前、PRES発症直前、免疫抑制剤の血中濃度に関しては投与時からPRES発症まで)、破砕赤血球の有無、発症後の免疫抑制療法に使用した薬剤とその投与量、GVHDのgradeと発症日、血栓性微小血管症 (Thrombotic microangiopathy: TMA)の有無、day100までに死亡した場合、その死因と死亡日。

→ 臨床データの中で、赤字の因子の集積が可能でしょうか?

### 研究内容

#### 評価項目

主要評価項目: PRES発症後の急性GVHDの発症率

副次的評価項目: 各臨床項目におけるPRES発症率

#### 研究組織

研究代表者 日本医科大学 血液内科 山口博樹

研究事務局および実施計画書作成担当者  
日本医科大学 血液内科 福永美子  
日本医科大学 血液内科 山口博樹

## 平成 24 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議

17:00～18:30 がん臨床・福田班

「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

# 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

(17:00～17:10)

# 2 HHV6 再活性化と HHV6 脳炎に関する多施設共同研究・ホスカルネットによる HHV6 脳炎発症予防  
緒方 正男／大分大学

(17:10～17:20)

# 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

(17:20～17:30)

# 4 低用量 ATG-F (ゼットブリン) を用いた GVHD 予防：保険適応拡大へ向けて

藤 重夫、福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

(17:30～17:40)

# 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

中根 孝彦、中前 博久／大阪市立大学

(17:40～17:50)

# 6 非血縁移植症例における MMF 使用実態全国調査

飯田 美奈子、鈴木 律朗／愛知医科大学、名古屋大学

(17:50～18:00)

# 7 顆粒球輸血における G-CSF の保険適応拡大に向けて

池亀 和博、池本 純子／兵庫医科大学

(18:00～18:10)

# 8 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

(18:10～18:20)

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(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>

移植治療で必要な薬剤(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

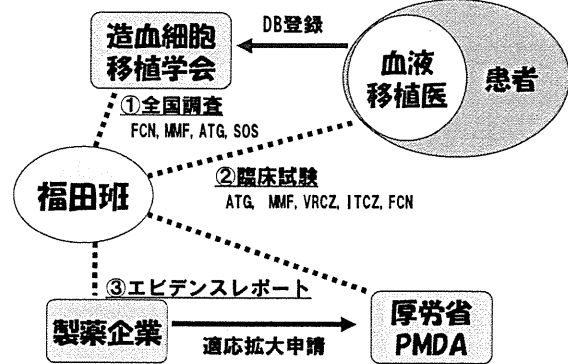
造血幹細胞移植領域では適応外

薬剤	海外	国内適応
✓セルセプト(MMF)	GVHD予防・治療	臓器移植
✓ゼットプリン(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

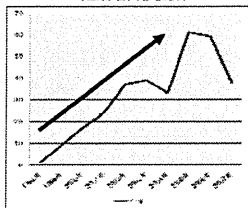
移植領域の薬剤のエビデンス→適応拡大



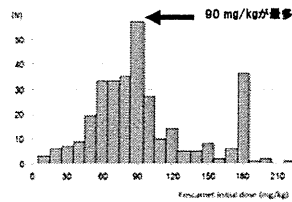
FCN(ホスカビル)全国調査

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  
(血腫者間移植例)



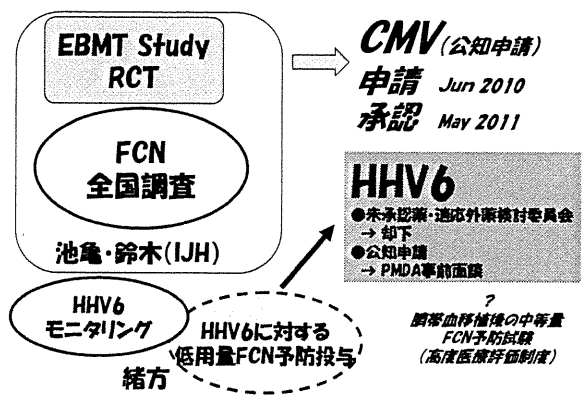
FCN初期投与量



- ・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, Ikegami, Suzuki, et al. IJH 92: 351-359, 2010)

ホスカビ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)**

口内炎 (OMAS scale) P=0.04

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

### MMF(セルセプト)全国調査

海外では同種移植の2割前後で使用  
国内適応: 臓器移植時の拒絶抑制

<有害事象>

MMF使用 314例  
(血縁者間移植例)

- 適応外使用が増えている
- 予防 (52%)
- 治療: 急性 (30%)  
慢性 (17%)

<1日投与量: 投与目的ごと>

<GVHD治療: 有効性>  
消失・改善は急性・慢性とも50%前後

<GVHD予防効果>  
急性GVHD II-IV 29%  
III-IV 19%  
慢性extensive GVHD 28%

(Iida, Suzuki, et al. IJH, 2011)

### 高齢者に対する臍帯血ミニ移植

FK+MMF vs FK, Matched Control Study

<好中球生着>

FK+MMF (90%)  
FK alone (66%)  
P=0.02

MMF予防で生着不全が少ない

<非再発死亡>

FK alone 35%  
FK+MMF 21%  
P=0.18

MMF予防で早期の非再発死亡が少ない

(Uchida et al. Transplantation 2011)

### ミコフェノール酸モフェティル(MMF)

RCT 予防(Bolwell, Florida) 治療(BMT-CTN) → 対面助言 Jan 2010

MMF 予防試験 (血縁・U-BM) 中根・中前・日野

MMF 全国調査 (血縁) 飯田・鈴木(IJH)

MMF 全国調査 (U-BM, CB) 飯田・鈴木

神戸大MMF PK予防試験

MMF予防 臍帯血ミニ移植

岡村・松井(IJH, Transpl Proc) 内田・谷口(Transplantation)

### 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  
フル移植: 20 mg/kg x3

海外承認

PMDA 対面助言 Nov 2011

Dose!

治験?

フル移植: 5 mg/kg x3

ミニ移植: 5 mg/kg x1

ATG-F 全国調査 畑中・藤・鈴木

ATG-F 非血縁骨髄ミニ移植 藤・福田

### 移植領域の薬剤のエビデンス→適応拡大

- FCN → CMV感染(承認取得: 公知申請)  
→ HHV6感染(適応拡大?)
- ITCZ → 真菌感染予防(適応取得: 企業)
- MMF → GVHD予防(公知申請 ~H25)
- ATG-F → GVHD予防(企業治験)
- 肝類洞閉塞症候群(SOS)治療薬(葉師神)  
一元化WG二次調査予定  
\* TM → 使用実態調査  
\* DF → 使用実態調査(医師主導治験?)
- G-CSF: 顆粒球採取(池島)  
→ 使用実態調査?

# 1. HHV-6再活性化とHHV-6脳炎に関する多施設共同研究

# 2. FCNによるHHV-6脳炎発症予防

大分大学医学部血液内科  
緒方正男

## HHV-6再活性化とHHV-6脳炎に関する多施設共同研究

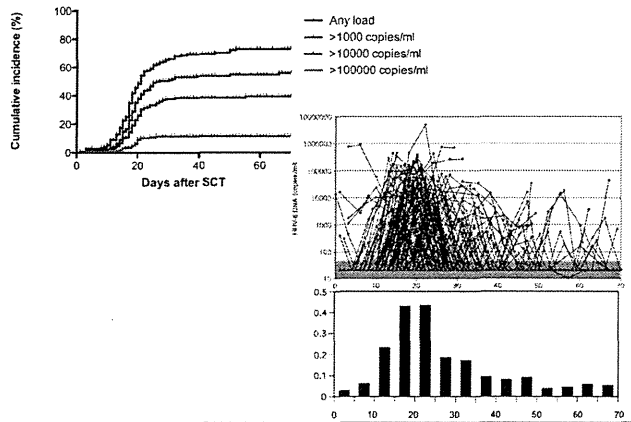
平成22年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業  
「造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究」分担研究

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2回血漿HHV-6 DNAを評価し、直ちに各施設に報告

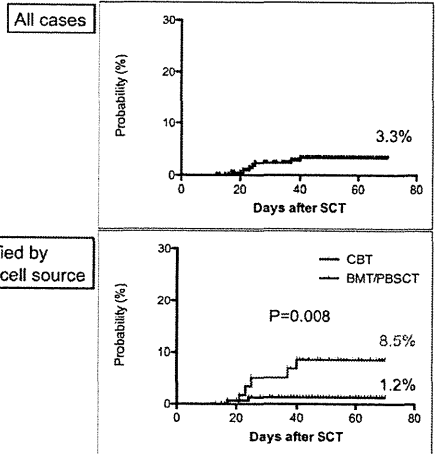
2010 / 7 参加募集  
2011 / 12 / 31 患者登録終了  
2012 / 2 / 28 測定終了、データ固定

参加施設 国立がん研究センター中央病院 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  
久米大学病院 佐賀大学病院  
浜の町病院

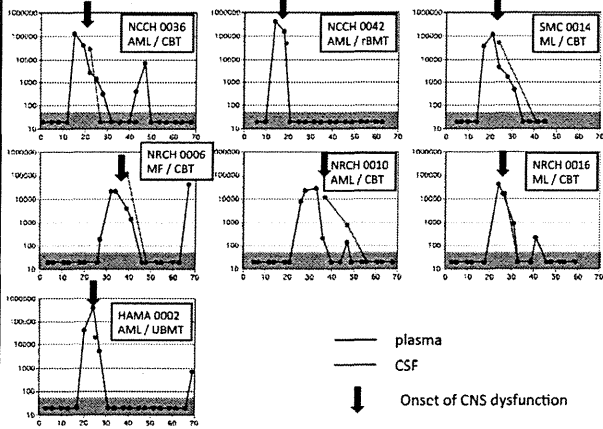
### HHV-6再活性化の累積頻度と動態 (n=231)



### HHV-6脳炎の累積頻度



### HHV-6脳炎発症例における血漿、髄液HHV-6の動態



### HHV-6 ≥10000 copies/mlの危険因子

Variables	Nc. of patients	HHV-6 DNA ≥ 10,000 copies/ml Probability by day 60 (%)	P <sup>1</sup>
Age, years			
<50 years	120	49.6	0.40
≥50 years	111	36.2	
Sex			
Male	135	45.5	0.01
Female	96	29.3	
Disease phase at transplantation (malignancies only)			
Early	89	38.6	0.83
Non-early	134	41.0	
Lineage of malignancies			
Myeloid	134	39.9	0.48
Lymphoid	64	37.1	
Type of transplanted cells			
BMT/PB	168	31.4	0.001
CORD blood	63	57.2	
Matching of HLA			
Allele match	96	29.6	0.055
Allele mismatch	135	44.5	
Antigen-match	131	31.9	0.06
Antigen-mismatch	100	46.7	
Conditioning regimen			
Myeloablative	94	48.0	0.002
Non-myeloablative	137	31.2	
ATG in conditioning			
yes	40	20.2	0.02
no	191	42.4	
GVHD grade 2			
yes	97	47.0	0.04
no	134	31.8	
Steroid administration after SCT			
yes	110	42.3	0.30
no	121	34.9	



### HHV-6 脳炎の危険因子

Variables	No. of patients	HHV-6 encephalitis Probability by Day 60 (%)	P*
Age, years			
<50 years	120	2.6	0.66
≥50 years	111	3.8	
Sex			
Male	135	3.4	0.97
Female	95	3.1	
Disease phase at transplantation (malignancies only)			
Early	80	2.3	0.52
Non-early	134	4.1	
Lineage of malignancies			
Myeloid	134	4.1	0.58
Lymphoid	84	2.5	
Type of transplanted cells			
BMT/PB	166	1.2	0.008
Card blood	69	9.5	
Matching of HLA			
Allele match	66	0.0	0.03
Allele mismatch	135	5.5	
Antigen-match	131	0.8	0.03
Antigen-mismatch	100	6.2	
Conditioning regimen			
Myeloablative	94	3.3	0.90
Non-myeloablative	137	3.2	
ATG in conditioning			
yes	40	0.0	0.22
no	191	4.0	
GVHD ≥grade 2			
yes	97	5.2	0.15
no	104	1.6	
Steroid administration after SCT			
yes	110	4.8	0.22
no	121	1.7	

臍帯血  
HLA mismatch  
ATG未使用  
GVHD≥G2  
Steroid 使用

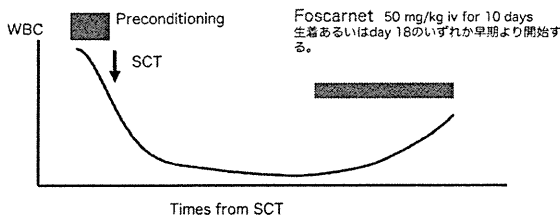
### 試験結果より

1. HHV-6再活性化の動態は過去の報告と同様  
→過半数にみられ、移植後3週間を中心とした10日間に集中
2. 髄液検査にて確定されたHHV-6脳炎は7例(3.3%)で、CNS合併症(16.5%)の最大の原因。CBTでのHHV-6脳炎発症率は8.5%。
3. HHV-6 $\geq 10^4$  copies/mlの危険因子は、男性、臍帯血移植、骨髄破壊的移植、GVHD $\geq 2$ 、ATG未使用。
4. HHV-6脳炎の危険因子はCBT、HLAミスマッチであり、ATG未使用、GVHD $\geq 2$ 、ステロイドとの関連が示唆された。
5. 本試験の結果より、次期HHV-6脳炎予防試験の対象はCBTとすることが妥当と考えられた。

### Limitation

1. 測定結果をガイドとしたpre-emptiveな対応  
→HHV-6脳炎を予防出来た症例が存在する可能性。
2. CNS症状発症時に全例で髄液検査が行われていない。  
→診断に至っていない症例が存在する可能性。  
(6例で症状出現時に一致して血漿HHV-6 DNA高値)

### FCNによる予防投与試験 (大分Study)



#### 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

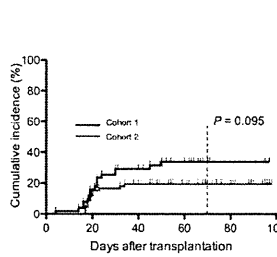
IRB 承認 (Oct 12, 2006)

HLA一致同腔間移植以外 (非血縁、臍帯血レシビエント) を適応

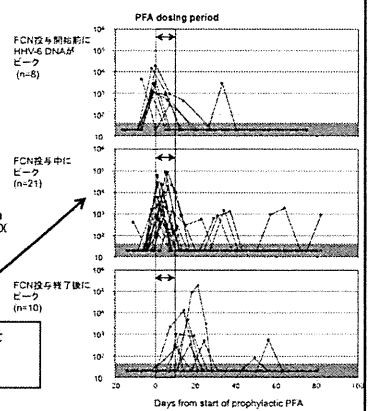
2011年8月31日試験終了



血漿HHV-6 DNA  $\geq 10^4$ copies/mlの累積頻度

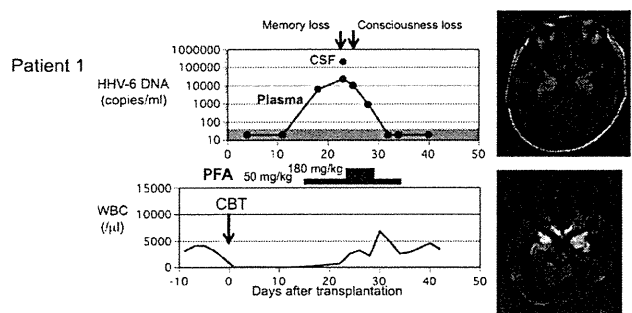


FCN予防投与を行ったにも関わらずHHV-6 再活性化を来した症例



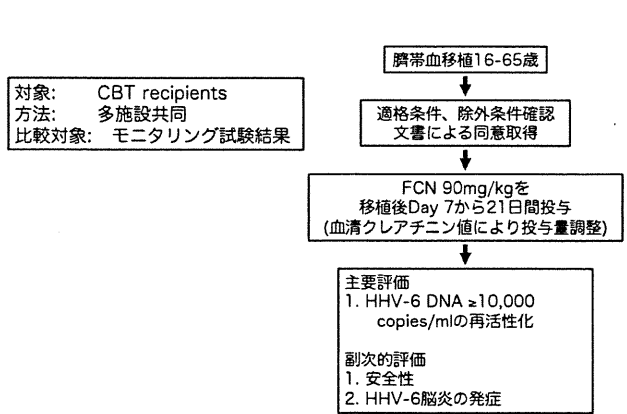
FCN投与中にHHV-6 再活性化を来す例が多い  
→投与量不足

### 31/M, CAEBVI



Ogata et al, Bone Marrow Transplant, in press

### 次期HHV-6脳炎発症予防試験案



対象: CBT recipients  
方法: 多施設共同  
比較対象: モニタリング試験結果

## 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血液科

同種造血幹細胞移植後にドナー由来の移植片が宿主を攻撃する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、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した。

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した。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、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 回点滴静注とした。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)とした。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。

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とデータの確認を行っている。データの固定が完了したら統計解析を行う。

平成23年度第2回合同班会議 July 7, 2012 (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)

## 低用量ATG-F(ゼットプリン)を用いた GVHD予防: 保険適応拡大へ向けて

藤 重夫・福田 隆浩  
(国立がん研究センター中央病院)

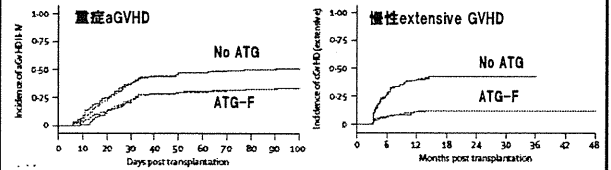
<データセンター>  
日本臨床研究支援ユニット(JCRSU)

<効果安全性委員>  
池亀和博(兵庫医科大学)  
塚田信弘(日本赤十字社医療センター)

## 背景(1)

### ● 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
  - \*ゼットプリン (Finke, Lancet Oncol 2009)  
→ 再発、非再発死亡、全生存に差はない
- 非血縁フル移植、CSP/MTX ± ATG-F (20 mg/kg x3)



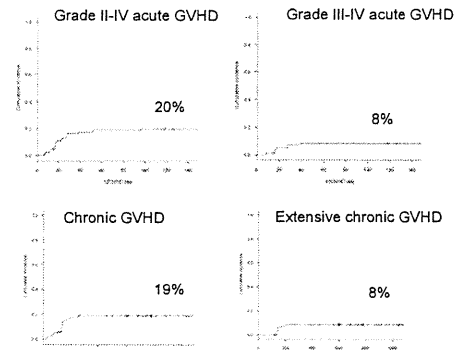
## 背景(2)

### ● 非血縁者骨髄移植(全国調査:ATG-F 86例)

	N (%)	Conditioning	N (%)
No. of patients	86	Myeloablative	
Age, median (range)	31.5 (1-58)	MEL+TBI	3 (3)
Sex (Male/Female)	54/32	BU+CY	2 (2)
Diagnosis		CY+TBI	2 (2)
SAA	45 (52.5)	Reduced-intensity	
AML/MDS	21 (24.5)	Flu+BU-based	28 (33)
NHL	9 (10)	Flu+MEL-based	5 (6)
MM	1 (1)	Non-myeloablative	
CML/MPD	4 (5)	Flu+CY-based	25 (29)
Primary Immunodeficiency	3 (3.5)	CY+TBI/TLI	20 (23)
Inherited Metabolic Diseases	3 (3.5)	CY alone	1 (1)
GVHD prophylaxis		HLA mismatch	
CSP ± MTX	17 (20)	None	44 (51)
TAC ± MTX	59 (69)	HLA antigen mismatch	
TAC+MTX+PSL	8 (9)	B	3
others	2 (2)	DR	10
		HLA allele mismatch	28 (29)*
		A	7
		B	7
		DRB1	15
		Unknown	1

Hatanaka K, Fuji S, et al.

### ● 非血縁者骨髄移植(全国調査:ATG-F 86例)

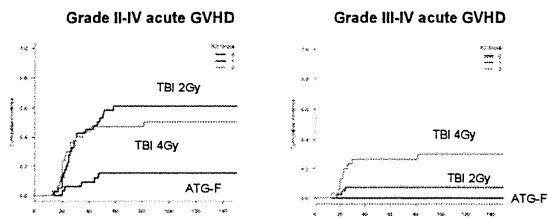


Hatanaka K, Fuji S, et al.

## 背景(3)

### ● 非血縁者骨髄ミニ移植(NCCH)

- \* 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



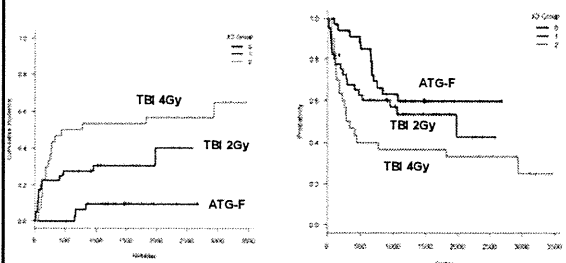
TBI 2Gy vs ATG-F P<0.001

(上野, 藤, 日本造血細胞移植学会2010, updated)

## 背景(3)

### ● 非血縁者骨髄ミニ移植(NCCH)

Non-relapse mortality Overall survival



TBI 2Gy vs ATG-F P=0.016

(上野, 藤, 日本造血細胞移植学会2010, updated)

### uRIST低用量ATG-F前向き試験の概要(1)

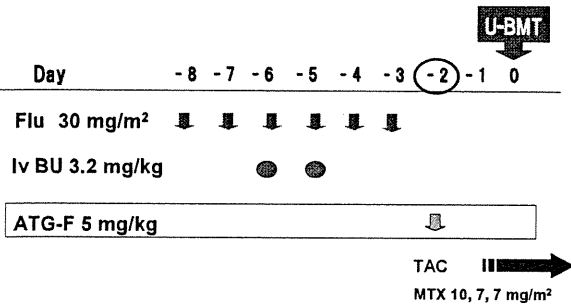
- 同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者
- 通常の骨髄破壊的前処置が適応外 (年齢50歳以上、臓器障害、自家移植の既往)
- HLA適合もしくは1抗原不適合血縁ドナーがいない

- 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)

前処置・移植

PE: 移植後100日時点での生着生存

### 移植前処置・GVHD予防



### ◆倫理審査委員会承認状況&登録状況 (2012年3月27例 登録完了)

目標: 27症例

施設名	科名	FIC通過日	登録数
1 国立がん研究センター中央病院	幹細胞移植科	2008/8/20	16
2 東京慈恵会医科大学附属病院	血液・腫瘍内科	承認済み	3
3 横浜市立大学附属病院	リウマチ・血液・感染症内科	承認済み	0
4 国立病院機構熊本医療センター	内科	2008/9/11	1
5 大阪府立大学医学部附属病院	血液内科・造血細胞移植科	2008/12/3	1
6 三重大学医学部附属病院	血液内科	承認済み	0
7 徳州大学医学部附属病院	血液内科	承認済み	1
8 国際医療センター戸山病院	血液内科	承認済み	2
9 東京都立駒込病院	血液内科	2008/7/23	1
10 金沢大学附属病院	輸血部・血液内科	2009/5/16	1
11 和歌山県立医科大学	輸血・血液疾患治療部(血液内科)	2009/3/3	1
12 浜松医科大学	第3内科	2010/12/28	0
合計(12施設)			12施設 27症例

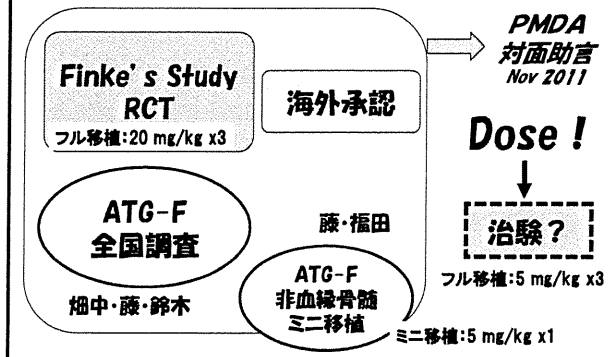
### SAE報告

- 1) 100日以内の全ての死亡
- 2) 100日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡
- 3) 一次性及び二次性生着不全 (ANC<500 x3, CD3+ <5% donor x2)

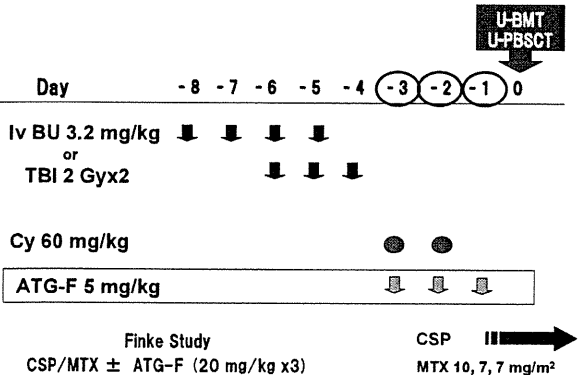
件数	登録番号	有害事象名	発現日	経過
1	01	二次性生着不全 (ドナー 0~4%)	Day 75	Day 136 原疾患再発死亡
2	03	一次性生着不全 (自己造血回復)	Day 35	Day 1091, CR生存
3	09	二次性生着不全 (ドナー100%)	Day 411	Day 452, 再移植 (+HLA-F-造血) Day 1042, CR生存
4	11	Day101以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡	Day438	呼吸不全 インフルエンザウイルス (A型)
5	16	Day100以内の死亡	Day 28	Idiopathic Pneumonia Syndrome

※効果安全性評価委員: 安全性に留意して試験継続。

### 抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン (ATG-F:ゼットズリン)



### フル移植でのATG予防(治験案)



**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  
一進捗状況一**

大阪市立大学・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

研究代表者:  
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  
福田隆浩

**血縁**

**主要評価項目**

✓ 移植後100日以内のgrade II-IV急性GVHDの発症頻度

**副次的評価項目**

- ✓ Grade III-IV、遅発性急性GVHDの頻度
- ✓ 慢性GVHDの頻度、重症度
- ✓ 口内炎重症度評価(OMAS score)
- ✓ 治療関連毒性 CTCAE version 4.0
- ✓ 好中球、血小板生着までの期間、生着率
- ✓ 移植後100日、1年の全生存、無増悪生存、非再発死亡割合
- ✓ 感染症発症率(ウイルス、細菌、真菌)
- ✓ 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(同意を得られた症例のみ)

**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
- ✓ ドナー条件  
血縁HLA-A, B, DR抗原適合(6/6)

**疾患**

- 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)。

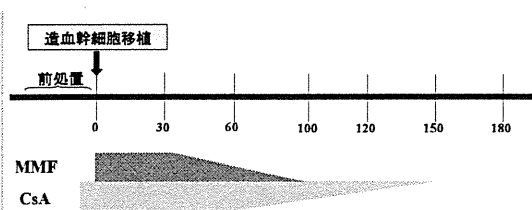
**移植前処置**

● 骨髄破壊的・非破壊的前処置共に登録可。

以下の条件は除外。

- ✓ ATG使用例
- ✓ 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)
- ✓ Seattle型のtruly mini(TBI2Gy + Flu90 mg/m<sup>2</sup>)以下の強度。

**血縁GVHD予防**



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 target 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。

**非血縁**

**主要評価項目・副次的評価項目**

**疾患・移植前処置**

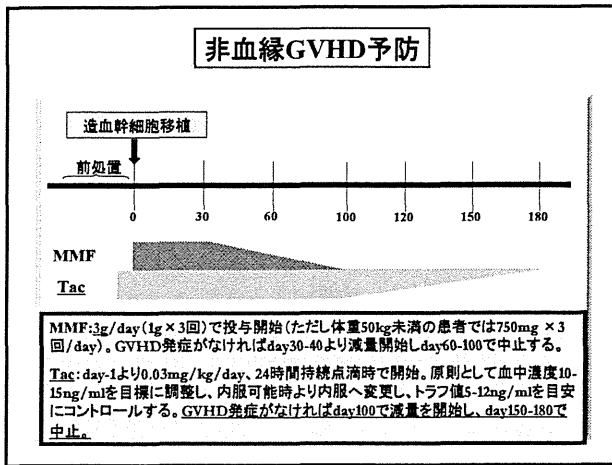
**血縁と同様**

**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

**✓ 骨髄バンクドナー条件**

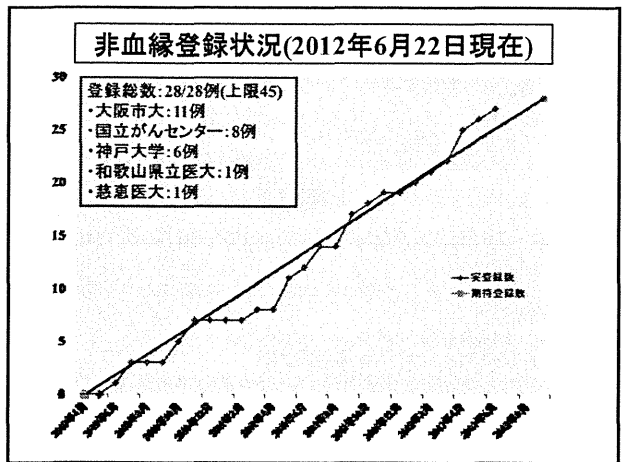
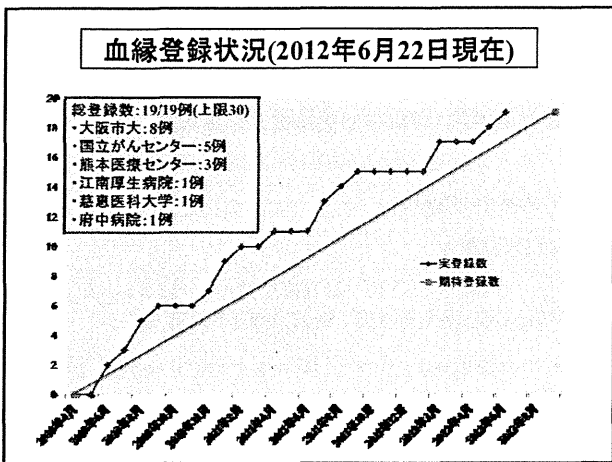
- HLA-A, B, DR血清型6/6一致ドナーが存在し、HLA-A, B, C, DRB1 allele タイピングを施行して以下のいずれかの条件をみたす(ただしGVHD high risk ミスマッチは除く)。
- \* 8/8 allele 適合
- \* C一座位不適合 (allele 7/8 一致であること。C一座位不適合は血清1座位不適合も allele 1座位不適合もどちらでも可)
- \* DRB1 allele一座位不適合 (allele 7/8 一致)



### 進捗状況

#### IRB通過施設

施設名	IRB承認日	
	血縁	非血縁
大阪市立大学医学部附属病院	2010/4/6	2010/4/6
国立がん研究センター	2010/9/2	2010/9/2
神戸大学医学部附属病院	2010/9/30	2010/9/30
熊本医療センター	2010/11/15	
群馬県済生会前橋病院		2011/2/16
和歌山県立医科大学	2011/4/20	2011/4/20
慈恵医科大学附属病院	2011/5/13	2011/5/13
江南厚生病院	2011/8/10	2011/8/10
府中病院	2012/1/25	



### 重篤な合併症報告(2012年6月22日現在)

血縁						
SAE No	登録番号	施設名	有害事象名(具体的内容)	発現日	day	試験継続可否の判定
SAE-03	MMF-R-06	大阪市大	生着不全(一二次性) (二次性生着不全、MMF中止により回復)	2010/12/11	65	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
非血縁						
SAE-01	MMF-U-02	大阪市大	生着不全(一二次性) (CLL非寛解移植後、CLL進行による拒絶、免疫抑制剤早期減量にてキメリズム回復)	2010/8/24	27	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
SAE-02	MMF-U-01	大阪市大	day100以内のすべての死亡 (急性GVHD 感染症による死亡)	2010/9/16	77	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
SAE-04	MMF-U-06	国立がんセンター	day100以内のすべての死亡 (SOS/MOFによる死亡)	2010/12/20	31	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
SAE-05	MMF-U-12	大阪市大	生着不全(一二次性) (二次性生着不全、MMFを含む他薬(ST-valGCV)中止・GCSF投与により回復)	2011/9/25	61	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
SAE-06	MMF-U-18	大阪市大	生着不全(一二次性) (二次性生着不全、MMFを含む他薬(PPI-valGCV等)中止・GCSF投与により回復)	2012/1/12	64	安全性に留意すれば試験継続に問題はない

2012年9月30日までは登録続行いたします。  
どうぞご協力の程お願い申し上げます。

連絡先:  
 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  
 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
 TEL: 03-3542-2511(代表)  
 E-mail: tafukuda@ncc.go.jp

試験責任者: 中前博久  
 大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学  
 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3  
 TEL 06-6645-3881  
 E-mail: hirohisa@msic.med.osaka-cu.ac.jp

## 非血縁移植症例における Mycophenolate Mofetil(MMF) 使用実態全国調査結果

愛知医科大学造血細胞移植振興寄附講座  
 飯田美奈子  
 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学  
 鈴木律朗

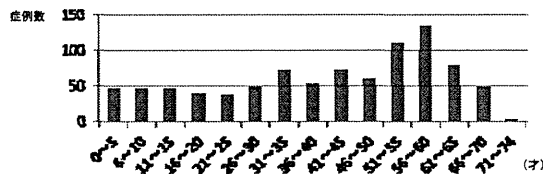
## アンケート集計結果

第1次調査 発送施設数	376
第1次アンケート回答 症例なし 施設数	143
第1次アンケート回答 症例あり 施設数	119
第2次アンケート 回答施設数	102
最終全登録症例数	895

### 全登録症例

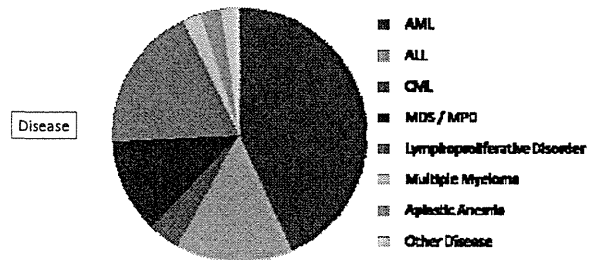
性別 男性 559例  
 女性 336例  
 年齢 0~74歳 (中央値45歳)  
 0~15歳: 141例  
 16歳以上: 754例

#### 年齢分布



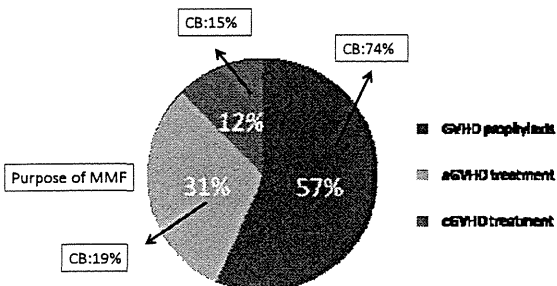
### Patient background 1 (以下成人のみ)

Patient number	754
Median age (range)	50 (16-74)
Male / Female	470 / 284



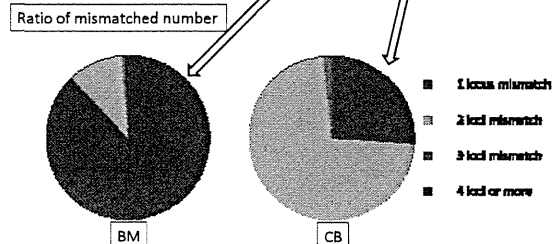
### Patient background 2

Graft source	Count
BM	340
CB	359

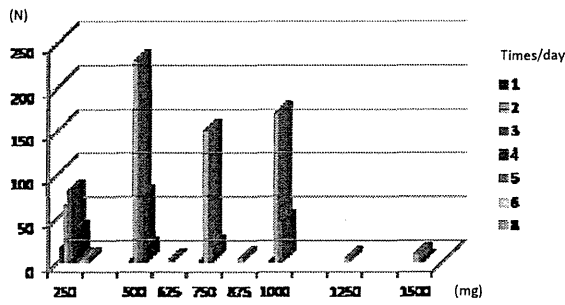


### Patient background 3

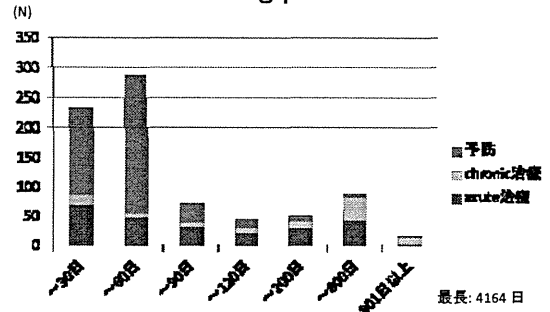
Donor type	Total	BM	CB
	Matched related	189	14
	Mismatched related	436	325
Unknown	129	9	75



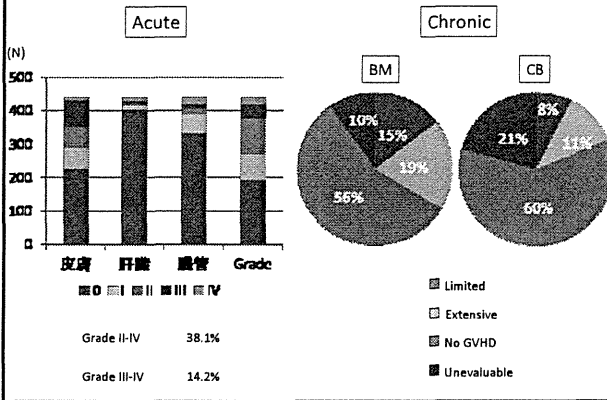
### Single dose and number of doses a day



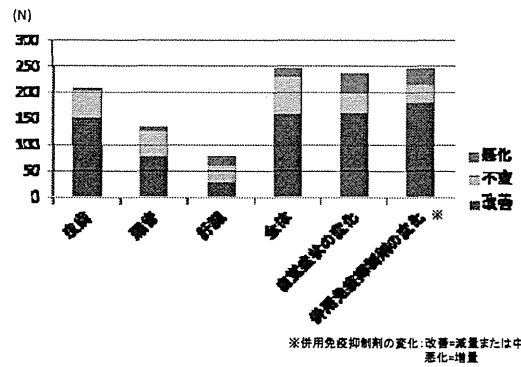
### Dosing period



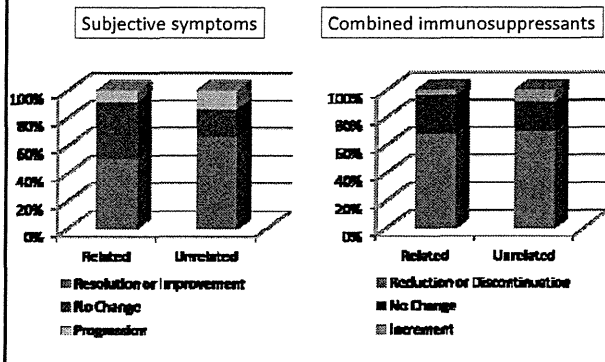
### Incidence of GVHD with prophylactic use (N=450)



### Response to aGVHD after treatment (N=247)



### Response to cGVHD after treatment (N=99)



### まとめ

- MMFは非血縁移植において、血縁移植よりさらに多数の症例に使用されていることが明らかとなった。特に臍帯血移植におけるGVHD予防として用いられる例が目立って多かった。
- MMFに関連したと考えられる有害事象は、その多くが適切な治療で改善/消失しているが、感染症に関しては重篤な経過をたどる例も多く、この薬剤を使用するにあたり最大限の注意を払う必要がある。
- 予防投与例のGrade II-IVのaGVHDの発症頻度は31.8%、III-IVは14.2%、cGVHDはBMで34%、CBで19%といずれも比較的良好な予防効果を示した。
- 治療効果についてはacute/chronicとも各調査項目において60%前後の改善度がみられ、従来の免疫抑制剤と比べても遜色のない結果であった。
- 今回の調査結果、および以前に報告された血縁移植での結果をもとに、今後は従来の免疫抑制剤との前向き比較試験が望まれる。



## 顆粒球輸血におけるG-CSFの 保険適応拡大に向けて

1. 顆粒球の動員・採取方法による採取成績の比較
2. 今後の方向性のご協力をお願い

兵庫医科大学 血液内科 池亀和博  
 輸血部 池本純子

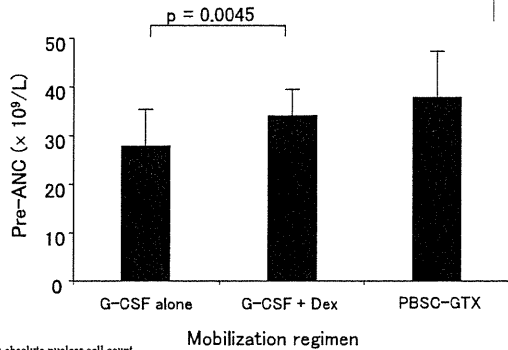
福田 2012/7/7

## 顆粒球動員方法

1. G-CSF皮下注射単独動員後採取
2. G-CSF皮下注射とステロイド内服併用動員後採取  
 G-CSFの投与量は5-10  $\mu$ g/kgまたは300-600  $\mu$ g/body  
 ステロイドはデキサメタゾン8mg内服  
 (いずれも採取の12-18時間前に投与)
3. PBSC採取後翌日の顆粒球採取

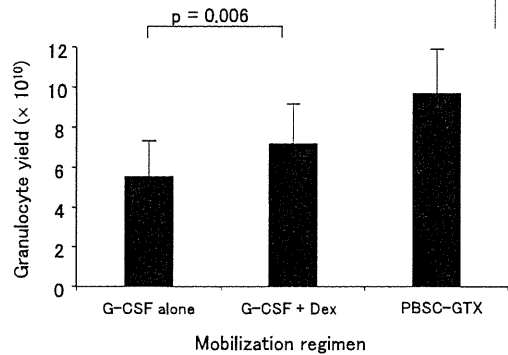
福田 2012/7/7

### 顆粒球動員方法による採取直前の ドナー末梢血中顆粒球数



福田 2012/7/7

### 顆粒球動員方法による顆粒球収量



福田 2012/7/7

## 顆粒球動員におけるステロイドの是非

ステロイドの併用は顆粒球の動員および採取量を増加させる  
 →顆粒球頻回提供ドナーにおいて、副作用発生の報告あり

G-CSF単独投与は末梢血幹細胞ドナーに対して保険適応  
 →安全性に関して多くのデータあり

当院では、ドナーの安全性という観点から、G-CSF単独による動員に変更

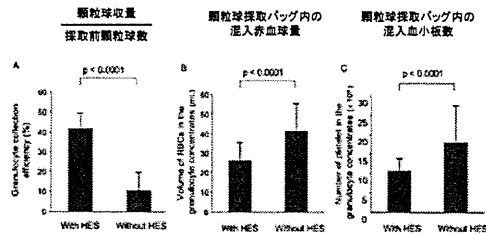
福田 2012/7/7

## HESの有無による採取効率の比較

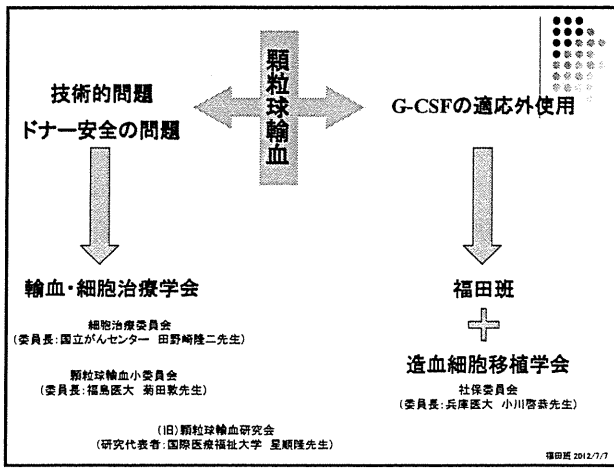
アフレーシス時に赤血球沈降剤として高分子のHESを用いる

赤血球と顆粒球の分離が促進され顆粒球の収量が増加  
 赤血球、血小板の混入が減少

顆粒球層



福田 2012/7/7



### (旧)顆粒球輸血研究会アンケート 2008年

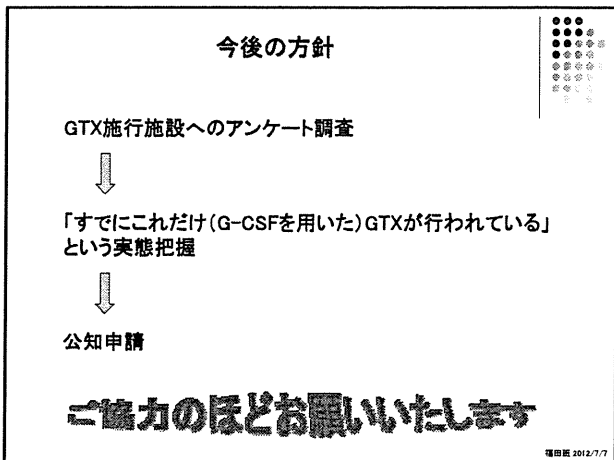
兵庫医大 甲斐教授先生よりご提供いただきました

リンパ球・顆粒球採取 (PBSC採取: 221施設)

採取方法	施設数
DLI	271
GTX	412
(-)	8

88施設で412件のGTX

福田班 2012/7/7



造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群に対する治療薬の保険適応へ向けて進捗状況

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科 薬師神 公和、

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 福田 隆浩

**課題1** 「同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群に対するデフィブロタイドおよびトロンボモジュリン $\alpha$ 製剤 使用経験に関する研究 (全国調査)」

【目的】未だ確立した治療法のない類洞閉塞症候群(SOS)に対する治療薬としてのデフィブロタイド (DF) ならびに遺伝子組み換えトロンボモジュリンアルファ (rTM, リコモジュリン®) の本邦での使用経験の実態調査を行い、安全かつ有効であるかを検討する。

【対象】1999年1月1日から2011年12月31日の期間に、造血幹細胞移植を行った患者でSOSの治療としてDFならびにrTMを使用した症例 (全年齢)

【主要評価項目】①SOSの治療薬としてDFならびにrTMの治療効果 (寛解率)

【副次的評価項目】①全生存割合 ②DF や r TM に起因する Grade 3-4 の有害事象 (CTCAE ver 4) ③急性移植片対宿主病の発症割合

【進捗状況】神戸大学倫理委員会承認済み、調査準備中

**課題2** 「同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の発症割合、リスク因子ならびに治療法に関する研究」

【目的】同種造血幹細胞移植後、診断基準 (Seattle 基準、Baltimore 基準) に基づいたSOSの発症頻度、SOSに対する治療法や転帰に関して二次調査を行い、SOSの発症リスク因子、死亡リスク因子などを抽出する。

【対象】1999年1月1月から2010年12月31日の期間に、急性白血病、慢性白血病、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの造血器疾患に対して同種造血幹細胞移植を行った全症例 (全年齢)。二次調査対象は一元化データにおいてSOSを発症した症例および死因がSOSであった症例。

【主要評価項目】①診断基準 (Seattle、Baltimore 基準) に基づいたSOSの発症割合

【副次的評価項目】①全生存割合 ②SOS発症のリスク因子 ③SOS発症例における死亡リスク因子 ④類洞閉塞症候群の治療とその転帰 (SOSの寛解割合) ⑤急性移植片対宿主病を含めた移植後合併症

【調査票】別紙

【進捗状況】

国立がん研究センター中央病院 倫理委員会→承認済 (2012年5月21日)

神戸大学 倫理委員会→承認済 (2012年6月6日)

JSHCT 倫理委員会 →「変更の勧告」→再審査中(6月23日現在)

# 症例調査票 症例 No. \_\_\_\_\_

GVHD 以外の合併症 WG

## 同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の発症割合、 リスク因子ならびに治療法に関する研究

### SOS 予防法

なし  UDCA  低分子ヘパリン  低分子ヘパリノイド (オルガラン®)  
 ヘパリン  FFP  Other ( \_\_\_\_\_ )

### SOS 診断日

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 (あるいは Day \_\_\_\_\_)

### 診断時所見

診断時 T-Bil \_\_\_\_\_mg/dl

最高 T-Bil \_\_\_\_\_mg/dl \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 (SOS との関連が否定できない T-Bil 上昇)

肝腫大  右上腹部痛  腹水  体重増加 ( 2%以上  5%以上)

診断基準 (複数回答可)  Seattle 基準  Baltimore 基準

#### Seattle の診断基準

移植後30日以内に下記の2つ以上の所見を認める

- ①黄疸 (T-Bil 2mg/dl 以上)
- ②肝腫大と右上腹部痛
- ③腹水あるいは原因不明の体重増加(2%以上)

#### Baltimore 診断基準

移植後3週間以内に2mg/dl以上の高ビリルビン血症を認め、以下のうち、2つ以上の所見を認める

- ①(有痛性)肝腫大
- ②腹水
- ③5%以上の体重増加

### 診断時合併症 (複数回答可)

なし

腎障害 (sCre が基準値の3倍以上)  透析あり

呼吸不全 (SpO<sub>2</sub> が90%未満, 酸素投与必要)  人工呼吸器使用あり

脳症  Other ( \_\_\_\_\_ )

### SOS に対する治療薬 (複数回答可)

なし  UDCA  低分子ヘパリン  低分子ヘパリノイド (オルガラン®)

ヘパリン  tPA  AT III  FFP  Defibrotide  トロンボモジュリン製剤

Other ( \_\_\_\_\_ )

### SOS の転帰

寛解 (寛解日 \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 (あるいは Day \_\_\_\_\_))  寛解ならず

寛解=診断基準の離脱+SOS 関連多臓器不全の消失 (sCre が基準値の2倍未満 or 透析からの離脱, 酸素投与からの離脱, 脳症の改善)

生存確認  生存  死亡

最終確認日 \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 (あるいは Day \_\_\_\_\_)

死因:  原病死  SOS に関連する  SOS に関連しない