

**研究課題：**治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

**課題番号：**H19-がん臨床-一般-019

**主任研究者：**国立がんセンター中央病院 医長 福田 隆浩

## 1. 本年度の研究成果

移植片対宿主病 (GVHD) と感染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。以下の薬剤は、海外では標準治療として広く用いられているが、国内では造血幹細胞移植分野における保険適応がない。

- 1) 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG) : GVHD 予防・治療
- 2) ミコフェノール酸モフェチル (MMF) : GVHD 予防・治療
- 3) ホスカルネットナトリウム水和物 (FCN) : サイトメガロウイルス感染症治療
- 4) ポリコナゾール (VRCZ)、イトラコナゾール (ITCZ) : 真菌感染症治療

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明らかにし、効能追加に直結する厳正な臨床研究により日本人におけるエビデンスを確立する。

先行する研究班 (高上洋一班長) にて実施した RIST0305 試験において、非血縁者間骨髄ミニ移植後の1年非再発死亡率が58%と高いことを明らかにした。本年度は、HLA 一座位不一致血縁ドナーからのミニ移植 (RIST0303) 試験および非血縁者間骨髄ミニ移植のパイロット試験の計43例の経験により、欧米と比較して4分の1以下の低用量ATGをGVHD予防として用いることで、非再発死亡率が0-12%へ減少することを確認した。

本研究組織で得られた様々な成果を基にした下記の三試験について、課題毎に参加予定施設を召集した班会議を各々3-5回開催して協議を重ね、臨床統計家の関与のもとに厳正な多施設共同臨床試験プロトコールを作成した。

- (a) 非血縁者間同種骨髄移植における Fludarabine, iv Busulfan および低用量 ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する多施設共同研究
- (b) 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を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験
- (c) ステロイド抵抗性 GVHD に対する MMF の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検第 II 相臨床試験

また我が国における MMF、FCN、ATG に関する適応外使用の現状および実際の用法・用量や安全性・有効性に関する全国調査研究計画を企画し、既に各施設の IRB 承認を得ている。既に当該企業との協議も重ね、各薬剤に関する科学的根拠が収集された場合には、当該企業が承認申請を行う意思を確認し、申請準備を開始した。

## 2. 前年までの研究成果

初年度のため該当せず。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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り、海外のエビデンスを日本人にそのまま当てはめるのは困難である。本研究により日本人における至適用法・用量や安全性・有効性に関するエビデンスが確立される。

さらに、当該企業、行政、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。これらの薬剤の同種移植領域での適応が拡大されれば、GVHD や感染症などの治療関連合併症を減少させることが可能となり、同種造血幹細胞移植後の生存率が向上する。ひいては治癒をもたらす可能性のある移植治療の適用枠が急速に拡大する。

### 4. 倫理面への配慮

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言や「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する。患者の安全性の確保と、十分な説明同意文書を用いた自由意志による同意の取得を行う。また個人情報保護と研究の第三者的監視を行う。既に実施されている臨床試験と同様に、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。

### 5. 発表論文

1. Morita-Hoshi Y, Fukuda T, et al. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Nov 19 [Epub ahead of print].
2. Fuji S, Fukuda T, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 84:814-820, 2007.
3. Maruyama D, Fukuda T, et al. Comparable antileukemia/lymphoma effects in nonremission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13:932-941, 2007.
4. Onishi Y, Fukuda T, et al. Unrelated-donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan, and 4 Gy total body irradiation. *Int J Hematol*. 85:256-263, 2007.
5. Fukuda T, et al. Dog leukocyte antigen-haploidentical stem cell allografts after anti-CD44 therapy and nonmyeloablative conditioning in a preclinical canine model. *Transplantation*. 82:332-339, 2006.
6. Martino R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pre-transplant conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the infectious diseases working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Blood*. 108:2928-2936, 2006.
7. Kim SW, Fukuda T, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*. 108:382-389, 2006.

8. Morita Y, Fukuda T, et al. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Cancer. 119:1360-1367, 2006.
9. Numata A, Fukuda T, et al. Non-myeloablative allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of metastatic invasive thymoma. Lancet Oncol. 6:626-628, 2005.
10. Fukuda T, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. Biol Blood Marrow Transplant. 10:494-503, 2004.
11. Fukuda T, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. Blood. 102:827-833, 2003.
12. Fukuda T, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative compared to conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 102:2777-2785, 2003.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属研究機関における職名
福田 隆浩	治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究（研究の総括）	九州大学・平成元年卒・医博	国立がんセンター 中央病院 幹細胞移植科	医長
谷口 修一	臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究	九州大学・昭和59年卒・医博	国家公務員共済組合 虎の門病院 血液科	部長
松井 利充	急性GVHD治療薬MMFの至適投与法確立に関する研究	神戸大学大学院・昭和61年卒・医博	神戸大学大学院 血液内科	准教授
高見 昭良	重症または難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチル療法	金沢大学・平成3年卒・医博	金沢大学医学部附属病院 血液内科・輸血部	准教授
神田 善伸	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）	東京大学大学院・平成9年卒・医博	自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科	教授
鈴木 律朗	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	名古屋大学・平成元年卒・医博	名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学	准教授
豊嶋 崇徳	慢性GVHDに関する基礎的研究	九州大学・昭和61年卒・医博	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	准教授
日野 雅之	移植片対宿主病に対する免疫抑制剤の効果の解析	大阪市立大学・昭和60年卒・医博	大阪市立大学 血液内科	教授
池亀 和博	同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対するホスカルネットの安全性と有用性に関する検討	大阪大学・平成6年卒・医博	兵庫医科大学 血液内科	講師
萩原 将太郎	慢性移植片対宿主病治療を含む同種移植後の長期フォローアップシステムの実態調査	Newcastle Univ.・平成17年卒・医博	国立国際医療センター 血液内科	医長
畑中 一生	骨髄破壊の前処置を用いた同種移植時の低用量ATGを組み合わせたGVHD予防法の検討	札幌医科大学・平成6年卒	りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院 内科	医長