

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

研究代表者：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り、特に近年、増加傾向にある非血縁骨髄や臍帯血などの代替ドナーからの移植でリスクが高くなる。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）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）や、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、国内では造血幹細胞移植分野における保険適応がない。本研究により、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、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。既に当該企業との協議も重ね、FCN、MMF、ATG-Fに関する十分な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、申請準備にも着手している。

1) FCN

造血細胞移植学会データベースを基盤として全国調査を行い、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た。194 例では FCN 使用前にガンシクロビルが使用されていた。CMV 抗原血症に対する FCN 早期投与を受けた 248 例中、77%で消失、13%で改善を認め、CMV 感染症の outbreak は認めなかった。腸炎などの CMV 感染症に対して FCN が投与された 65 例中、52%で症状の改善を認めた。Grade 3 以上の有害事象は電解質異常や血球減少が主なもので、腎機能障害は 3%に認めるのみであった。本調査結果を参考資料として適応拡大申請を準備している（H21 年 12 月に最終申請前の PMDA 面談予定）。また「ヒトヘルペスウイルス 6 型による脳炎予防のための少量 FCN 投与試験」は既に 27 例が登録されている（予定登録数：30 例）。

2) MMF

血縁者間移植後に MMF 投与を受けた 301 例について全国調査を行った。約半数が GVHD 予防として MMF が投与され、従来の免疫抑制剤とほぼ同等の予防効果であった。約半数が GVHD 発症後の二次治療として MMF が投与され、急性 GVHD の改善度は約 5 割、慢性 GVHD の改善度は約 2 割であった。有害事象は好中球減少、血小板減少、感染症がそれぞれ 17%に認められ、下痢が 12%、悪心が 8%で、重篤な有害事象は認めなかった。また臍帯血を用いたミニ移植において、タクロリムス（TAC）+MMF と TAC 単独の GVHD 予防効果に関する Matched pair 解析を行った。TAC+MMF 群では有意に好中球生着達成率が高く（90% vs 66%）、移植後 30 日以内の非再発死亡率が低かった（0% vs 21%）。造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大について厚労省研究開発振興課および PMDA と面談し、「同種造血幹細胞移植における MMF 投与の急性 GVHD 予防効果（有効性と安全性）に関する多施設共同 Phase II 試験」（予

定登録数：30例) および「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」(予定登録数：43例)を作成した。2回目の相談結果(H22年1月)を基にプロトコールを確定し、IRB申請・症例登録を開始する予定である。

3) ATG-F

血縁および非血縁者間移植時にATG-Fを使用した177例について全国調査を行った。ATG-Fの投与量は海外の報告と比較して少量にも関わらず、非血縁骨髄移植87例での重症急性GVHDは8.8%と低率であった。「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10施設でIRB承認を受け、H21年12月1日時点で11例が登録されている(予定登録数：27例)。ATG-Fは同種移植後のGVHD予防として欧州で適応拡大の審査中であり、その申請資料と国内での調査結果を基にPMDAと面談の予定である。

4) 真菌感染予防薬

致死的な真菌感染症のリスクが極めて高いGVHD合併患者を対象とした「ポリコナゾールまたはイトラコナゾール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、14施設でIRB承認を受け、H21年12月1日時点で10例が登録されている(予定登録数：各群33例、計66例)。

5) 造血幹細胞移植患者に対する厳格血糖管理(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)」は予定登録数の80例中47例が、また「自家移植患者におけるsynbiotics非投与群と投与群のランダム化第II相臨床試験(NST02)」は予定登録数の76例中16例がH21年12月1日時点で登録されている。「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)」は予定通り92例の登録が終了し、次年度に解析予定である。

2. 前年までの研究成果

①日本人における急性GVHDの治療法・予後を解析した結果、発症臓器によっては海外の報告よりも少量の全身ステロイド投与でよい可能性が示唆された。

②非血縁者間骨髄移植で用いる前処置法を比較し、TBI 4 Gy併用群と比較して低用量ATG-Fを併用することで、Grade III-IV急性GVHDや非再発死亡を著明に減少させることを明らかにした。この結果を基に、前述の多施設共同臨床試験を開始した。

③薬物動態検査を基にしたMMFによる至適GVHD予防法確立に関する研究を行い、1日分3経口投与法により活性代謝産物のMPAは十分な血中濃度が得られることを確認した。

④ICU領域ではIGCにより予後が改善することが知られているが、経静脈栄養を要することが多い造血幹細胞移植患者においても、IGCにより感染症のリスクが減少する可能性について初めて報告した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究により、GVHDや感染症治療薬の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、本研究成果と共に、国内外での使用状況と海外論文などの客観的データを総括し、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。これらの薬剤の造血幹細胞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。

4. 倫理面への配慮

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。

5. 発表論文

1. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. **Bone Marrow Transplant.** 44:105-111, 2009.
2. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant.** *In press.*
3. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Am J Hematol.** 84:63-64, 2009.
4. Muta T, Fukuda T, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis in hematopoietic SCT recipients in Japan: a retrospective multicenter study. **Bone Marrow Transplant.** 43:583-585, 2009.
5. Ogata M, et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma interleukin-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplant.** *In press.*
6. Atsuta Y, Suzuki R, Taniguchi S, Fukuda T, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. **Blood.** 113:1631-1638, 2009.
7. Espinoza JL, Takami A, Fukuda T, et al. NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. **Hematologica.** 94:1427-1434, 2009.
8. Nishikawa S, Matsui T, et al. Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as pre-emptive therapy for severe graft-versus-host disease. **Transplantation Proc.** *In press.*
9. Saito B, Fukuda T, et al. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen. **Biol Blood Marrow Transplant.** 14:1148-1155, 2008.
10. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 14:510-517, 2008.
11. Kim SW, Fukuda T, Taniguchi S, Kanda Y, Teshima T, et al. Reduced-intensity unrelated donor bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Int J Hematol.** 88:324-330, 2008.
12. Teshima T, et al. Chronic graft-versus-host disease: How can we release Prometheus? **Biol Blood Marrow Transplant.** 14:142-150, 2008.
13. Uchida N, Taniguchi S, et al. Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. **Biol Blood Marrow Transplant.** 14:583-590, 2008.
14. Okamura A, Matsui T, et al. Pharmacokinetics-based optimal dose-exploration of mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Int. J. Hematol.** 88:104-110, 2008.
15. 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.

16. Fuji S, Kim SW, 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.
17. Onishi Y, Kim SW, 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.

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 |
| 森 毅彦 | 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 | 慶應義塾大学・平成5年卒・医博 | 慶應義塾大学 血液内科 | 講師 |
| 緒方 正男 | HHV-6脳炎の克服を目的とした抗ウイルス療法の検討 | 大分大学・平成元年卒・医博 | 大分大学医学部附属病院 輸血部/血液内科 | 講師 |
| 金 成元 | 造血幹細胞移植関連合併症を軽減するための栄養管理に関する研究 | 東海大学・平成8年卒・医博 | 国立がんセンター 中央病院・幹細胞移植科 | 医員 |
| 山口 拓洋 | 造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析 | 東京大学大学院・平成8年卒・保博 | 東京大学医学部附属病院 臨床試験データ管理学 | 客員准教授 |