

研究課題名：難治性造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の治療成績向上を
目指した未承認・適応外薬のエビデンス確立に関する研究

課題番号：H25ーがん臨床ー一般ー012

研究代表者：国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

科長 福田 隆浩

同種造血幹細胞移植後の非再発死亡率は近年、減少傾向にあるが(文献2, 5)、特に移植片対宿主病(GVHD)と感染症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)、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かった。本研究の目的は、これらの薬剤の適応外使用の現状を明らかにし、日本人における薬剤のエビデンスとなる臨床試験を行い、適応拡大を図ることである。

1. 本年度の研究成果

1) ホスカルネットナトリウム水和物(FCN)

血縁者間移植後の CMV 感染に対する FCN 投与の先行研究班の成果 (文献 20)を基にして公知申請を行い、平成 23 年に適応拡大が承認された。ヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV6)感染に対する FCN の適応拡大について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ申請したが、本薬剤のエビデンス不足と海外での適応がないため却下された。平成 25 年度に「前方視的 HHV6 モニタリング試験」を論文化した(文献 1)。登録した 230 例中 86 例(37%)で高レベルの HHV6 再活性化(≥ 1 万コピー/mL)を認め、うち 7 例が末梢血中の HHV6 DNA 量ピークに一致して HHV6 脳炎を発症した。臍帯血移植後の HHV6 脳炎発症率は他の幹細胞源と比較して有意に高率であった(7.9% vs 1.2% at day 70, $p=0.008$)。先行する研究班で行った FCN 50 mg/kg(10 日間)の予防投与試験(文献 4)では、高レベル HHV6 再活性化や HHV6 脳炎の予防効果が不十分であったため、HHV6 脳炎のリスクが高い臍帯血移植患者を対象に、FCN の投与量・投与期間を増やした「HHV6 脳炎予防のための中等量 FCN 投与試験(FCN 90 mg/kg, 21 日間)」を作成し、倫理審査中である。また日本造血細胞移植学会データベース(TRUMP)を用いて、非血縁移植後のウイルス感染症に関する検討(森・2013 日本血液学会)を行ったところ、臍帯血移植後は非血縁骨髄移植後と比較して HHV6 脳炎と帯状疱疹ウイルス感染症が有意に多かった。現在、HHV6 脳炎に関する詳細な情報も含めた二次調査を計画中である。

2) ミコフェノール酸モフェチル(MMF)

血縁者間移植における調査(文献 18)と同様に、MMF 投与が行われた臍帯血移植患者や非血縁骨髄移植患者に関する全国調査を行った(飯田・2013 日本造血細胞移植学会)。成人 754 例の解析では、約 6 割が GVHD 予防として MMF を投与されており、GVHD 予防効果や治療効果は従来の免疫抑制剤と比較してほぼ同等で、重篤な有害事象は認めなかった。造血幹細胞移植領域に

における MMF の適応拡大に関する 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(有効性と安全性)に関する多施設共同 Phase II 試験」を行い、血縁者間移植 20 例と非血縁骨髄移植 31 例の解析結果を報告した(Nakane, 2013 American Society of Hematology Meeting)。主要評価項目の Grade II-IV 急性 GVHD 発症率は、血縁群が 45.0%、非血縁群が 25.8%で、1 年非再発死亡率はそれぞれ 10%、7%であった。MMF 予防を用いることにより、好中球生着が早く(中央値: 12 日、13 日)、口腔粘膜障害は少なかった。これらの研究成果を基に、当該企業が本年度中に公知申請を行う予定である。

3) 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG-F)

非血縁骨髄ミニ移植における少量 ATG-F 併用の有用性について、平成 25 年度に論文報告した(文献 3)。ATG-F を併用した 33 例は、少量 TBI 併用群と比較して、急性・慢性 GVHD 発症率や非再発死亡率が有意に低かった。「非血縁骨髄ミニ移植における低用量 ATG-F の安全性・有効性に関する多施設共同研究」の解析結果を報告した(藤・2013 日本血液学会)。登録した 27 例の主要評価項目である移植後 100 日時点での生着生存割合は 83.3%、急性 GVHD 発症率は Grade II 37.0%、Grade III-IV は 1 例も認めなかった。1 年非再発死亡率は 3.7%、1 年全生存率は 77.8%と非常に良好な成績であった。ATG-F の適応拡大について PMDA と対面助言を行った結果、企業治験を行う方針となり、本年度中に症例登録を開始する予定である。

4) 真菌感染予防薬

GVHD 合併患者を対象とした「ポリコナゾール(VRCZ)またはイトラコナゾール(ITCZ-OS)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」の解析結果を報告した(林・2013 日本血液学会)。各群 33 例、計 66 例が登録され、主要評価項目である 60 日後の真菌感染予防成功率は両群とも非常に高く(VRCZ 群 88%、ITCZ 群 94%)、Proven/Probable 真菌感染症の発症は ITCZ 群の 1 例のみであった。本試験結果を参考資料として、VRCZ の真菌感染予防薬としての適応拡大を申請予定である。

5) 肝類洞閉塞症候群(SOS)治療薬

TRUMP データを基に SOS の診断・治療に関する二次調査結果を報告した(Yakushijin, 2013 American Society of Hematology Meeting)。同種造血幹細胞移植を行った 4290 例における SOS 累積発症率は 11.0%で、SOS 発症患者の移植後 100 日生存率は有意に低かった(Baltimore 基準 SOS: 30%、Seattle 基準 SOS: 46%、SOS 非発症: 76%, $p < 0.001$)。本研究結果を基にして、SOS に対する本邦未承認薬 defibrotide の医師主導治験プロトコールを作成した(菊田班)。また当該企業が米国 FDA へ defibrotide の承認申請を行う際の参考資料とする予定である。

2. 前年度までの研究成果

該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

造血幹細胞移植領域では、海外でも適応自体が取得されていない薬剤が多いため、適応拡大が

困難な状況であった。本研究を基盤として、当該企業・行政・日本造血細胞移植学会と協働して移植領域における薬剤のエビデンスを確立し適応拡大に取り組むことは、現時点で唯一の方法であり、臨床的・医療行政的に極めて意義が大きい。

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」・「疫学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. Ogata M, Fukuda T, et al. Human herpesvirus-6 reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. **Clin Infect Dis.** 57:671-81, 2013.
2. Kurosawa S, Yamaguchi T, Taniguchi S, Suzuki R, Fukuda T, et al. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. **Bone Marrow Transplant.** 48:1198-204, 2013.
3. Fuji S, Fukuda T, et al. Reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F for unrelated bone marrow transplant is associated with lower non-relapse mortality than a regimen with low-dose TBI: a single-center retrospective analysis of 103 cases. **Int J Hematol.** 98:608-14, 2013.
4. Ogata M, Fukuda T, et al. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. **Bone Marrow Transplant.** 48:257-64, 2013.
5. Kurosawa S, Yamaguchi T, Taniguchi S, Suzuki R, Fukuda T, et al. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. **Bone Marrow Transplant.** 48:529-36, 2013.
6. Atsuta Y, Suzuki R, Fukuda T, Taniguchi S, Ikegame K, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. **Annals of Oncology.** *In press.*
7. Kanda Y, Fukuda T, Mori T, et al. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. **Br J Haematol.** 161:566-77, 2013.
8. 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.** 160:255-8, 2013.
9. Nishimoto M, Nakamae H, et al. Risk factors affecting cardiac left-ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in the chronic phase of allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 48:581-6, 2013.
10. Kurosawa S, Yamaguchi T, Fukuda T, et al. Prognosis of core-binding factor acute myeloid leukemia after first relapse. **Haematologica.** 98:1525-31, 2013.
11. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Takami A, Suzuki R, Fukuda T, 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.** 96:773-80, 2012.
12. Kanda J, Fukuda T, Mori T, Suzuki R, Kanda Y, et al. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. **Blood.** 119:2409-16, 2012.
13. Minagawa K, Katayama Y, et al. Mycophenolate mofetil: fully utilizing its benefits for GvHD prophylaxis. **Int J Hematol.** 96:10-25, 2012.
14. Ikegame K, et al. Feasibility of unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using standard GVHD prophylaxis for HLA-homozygous patients. **Int J Hematol.** 96:101-8, 2012.

15. Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Fukuda T, et al. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. **Haematologica**. 97:915-8, 2012.
16. Mori T, et al. Effect of early posttransplantation tacrolimus concentration on the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. **Biol Blood Marrow Transplant**. 18:229-34, 2012.
17. Kurosawa S, Yamaguchi T, Kanda Y, Fukuda T, et al. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. **Blood**. 117:2113-20, 2011.
18. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, Taniguchi S, Takami A, Suzuki R, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. **Int J Hematol**. 93:523-31, 2011.
19. Uchida N, Taniguchi S, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. **Transplantation**. 92:366-71, 2011.
20. Asakura M, Ikegame K, Taniguchi S, Mori T, Takami A, Fukuda T, Suzuki R, et al. Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. **Int J Hematol**. 92:351-9, 2010.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	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	難治性造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の治療成績向上を目指した未承認・適応外薬のエビデンス確立に関する研究(研究の総括)	国立がん研究センター 中央病院 造血幹細胞移植科	科長
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	虎の門病院 血液内科	部長
片山 義雄	GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立に関する研究	神戸大学医学部附属病院 血液内科	講師
高見 昭良	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	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)	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 に関する基礎的臨床的研究	北海道大学医学部 血液内科学	教授
中前 博久	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 phase II 臨床試験	大阪市立大学 血液腫瘍制御学	准教授
池亀 和博	HLA 不適合造血細胞移植の発展に向けた治療関連合併症対策および今後の新規薬剤導入の方向性:特に顆粒球輸注について	兵庫医科大学 血液内科	講師
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 血液内科	講師
緒方 正男	国内における同種造血細胞移植後の HHV-6 感染症および HHV-6 脳炎の前向き調査・HHV-6 脳炎の克服を目的とした抗ウイルス療法の検討	大分大学医学部附属病院 輸血部/血液内科	講師
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	東北大学病院 医学統計学分野	教授