

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）、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、各薬剤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。これらの研究により、移植治療の安全性と成績向上に寄与する。

1) 造血細胞移植学会データベースを基盤として、本邦における ATG、MMF、FCN の実際の用法・用量や安全性・有効性に関する全国調査を行った。二次調査が可能であった FCN 使用患者 192 例の解析では、電解質異常・血球減少・腎障害などの有害事象は許容範囲内で、CMV 抗原血症陰性化率は 7 割前後であった。この結果を参考資料として適応拡大申請を準備している。

2) MMF を用いた GVHD 予防試験において、GVHD ハイリスク群では Day 30 以降も MMF を継続・漸減する方法を用いると、Day 30 で一律に MMF を中止した場合と比較して有意に Grade II-IV 急性 GVHD が少なかった。臍帯血ミニ移植においても、MMF を併用することで従来のカルシニューリン阻害剤（CI）単独予防法と比較して早期の治療関連死亡率が 4 割前後から 2 割弱まで減少することを確認している。

3) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法を比較したところ、タクロリムス（TAC）群の方がシクロスポリン（CSP）群よりも Grade III-IV 急性 GVHD が有意に少なかった。先行する CI 単独の GVHD 予防法をランダム化比較した HLA 一致血縁者間ミニ移植試験の解析でも、TAC 群の方が CSP 群よりも Grade II-IV 急性 GVHD や非再発死亡が有意に少なかった。また詳細な分画キメリズム検査を行ったミニ移植患者 117 例の検討で、Day 28 時点で 60%以下のドナー T 細胞キメリズムが死亡の高リスクであることを報告した。

4) 「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 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」を作成し、9 施設で IRB の承認を得て、7 施設では審査中である。主要評価項目は移植後 100 日での生着生存割合で、27 例を予定登録症例数としている。またアスペルギルスなどの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」を作成し、8施設でIRBの承認を得て、11施設では審査中である。主要評価項目は試験薬投与開始後60日目における深在性真菌症発症予防成功率とし、各群33例、計66例を予定登録症例数としている。上記、2試験とも保険適応外の薬剤を用いるため、現在、高度医療評価制度で審査中の状態であり、平成21年度へ向けて迅速に症例登録を行う。

5) 日本ではほとんど行われていなかった造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究を行った。ICU領域では厳格血糖管理(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ことを明らかにした。この結果を基に、「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)」を作成し、予定登録症例数の80例中26例が既に登録されている。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)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)」の登録も開始している。

2. 前年までの研究成果

急性GVHDに対する治療法・予後を解析した結果、海外の報告と比較して、日本人においては急性GVHDに対する全身ステロイド投与量が少なくてもよい可能性が示唆された。急性GVHD発症後の予後不良因子は、代替ドナーからの移植、肝臓または下部消化管を含むGVHD、高齢者、初期治療に反応しないGVHDなどであった。

TBI 4 Gyを併用した非血縁者間骨髄ミニ移植後の1年非再発死亡率が5割以上と高いことを報告した。欧米と比較して4分の1以下の低用量ATGを併用することで、非血縁者間骨髄ミニ移植後の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、この結果を基に多施設共同臨床試験を作成した。

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経口投与方法により活性代謝産物のMPAは十分な血中濃度が得られ、消化管粘膜毒性は軽微であることが確認された。

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、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

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. Fuji S, Fukuda T, et al. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. **Bone Marrow Transplant.** *In press.*
2. 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.
3. Kakugawa Y, Fukuda T, et al. Small intestinal CMV disease detected by capsule endoscopy after allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant.** 42:283-284, 2008.
4. Fuji S, 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.
5. 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.
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.** *In press.*
7. Teshima T, et al. Chronic graft-versus-host disease: How can we release Prometheus? **Biol Blood Marrow Transplant.** 14:142-150, 2008.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Kawamori Y, Matsui T, et al. Successful engraftment in reduced-intensity cord blood transplantation (CBT) as a salvage therapy for graft failure after primary CBT in

- adults. **Transplantation**. 83:1281-1282, 2007.
14. Saito AM, Kanda Y, Suzuki R, Takami A, Taniguchi S, et al. Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. **Am J Hematol**. 82:873-880, 2007.
15. 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.
16. 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.

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
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