

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860346

研究課題名(和文)造血幹細胞移植領域のドラッグ・ラグ解消に向けたレジストリデータ活用法に関する研究

研究課題名(英文) Use of hematopoietic stem cell transplantation registry data to challenge the drug lag

研究代表者

鎌塚 八千代 (Kuwatsuka, Yachiyo)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：00720509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では前向き登録に基づいた造血幹細胞移植のレジストリデータを用いて未承認薬や適応外薬剤に関する使用状況の網羅的集計を行い、ドラッグラグが本邦の造血幹細胞移植治療に与える影響を明らかにすることを目的とした。(1)造血幹細胞移植で使用される抗がん剤、免疫抑制剤、抗感染症薬の承認に関する情報を収集した。同種移植39144症例を対象とし、薬剤情報の抽出とクリーニングおよび薬剤のコード化を行った。未承認・適応外使用状況の年次推移に関する知見を得た。(2)再生不良性貧血に対する臍帯血および非血縁者間骨髄移植データの解析を行い、生存率を含む移植成績を適応外薬の使用に関する使用の情報とともに報告した。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the use of the unapproved or off-label drugs for hematopoietic stem cell transplantation and analyzed the Japanese nation level registry data. (1) We retrospectively analyzed the data of 39144 patients who received allogeneic stem cell transplantation. Chemotherapeutic agent, immunosuppressive drugs, anti-infective drugs were extracted and coded. The annual trends in the number of patients who used each unapproved or off-label drugs were obtained. (2) We analyzed the data of umbilical cord blood transplant and unrelated bone marrow transplant in 272 adults with aplastic anemia, and reported the transplant outcomes with information of the use of the off-label drugs.

研究分野：疫学、血液内科学

キーワード：ドラッグラグ レジストリデータ 造血幹細胞移植 移植後合併症 難治性疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 同種造血幹細胞移植は、大量抗がん剤投与により骨髄機能を破壊させた後にドナーの造血幹細胞(骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血)を移植することにより、抗がん剤の効果と免疫反応を利用して難治血液疾患や悪性疾患の根治を目指す治療である。ドナーと患者のヒト白血球型抗原(Human Leukocyte Antigen; HLA)を完全に一致させても、移植細胞が患者の体を異物として認識して攻撃することによって生じる移植片対宿主病(Graft-versus-host Disease; GVHD)により重篤な状態になることがあり、予防のために免疫抑制剤が必須である。GVHD発症後に移植後長期にわたり免疫抑制剤投与が必要となることがあり、日和見感染が難治性となり移植後晩期の死亡原因となることもある。

(2) 移植前後に用いられる抗がん剤・免疫抑制剤・抗感染症薬には、未承認薬や適応外で使用される薬剤が多く存在し、ドラッグラグが日常臨床でも問題となっている。大量抗がん剤の使用、免疫不全状態といった造血幹細胞移植の特殊性から、用法・用量外または効能・効果外の使用をせざるを得ない薬剤も多い。GVHDなど同種造血幹細胞移植後の重篤・致死性の合併症は稀少疾患であり、市場規模が小さいために企業治験成立は困難なことが多い。当局による薬剤承認を目指して、研究者による使用調査研究や医師主導治験といった地道な努力がなされており(Iida et al. Int J Hematol, 2011)、ドラッグラグ解消による移植成績の改善が望まれる(図1)。

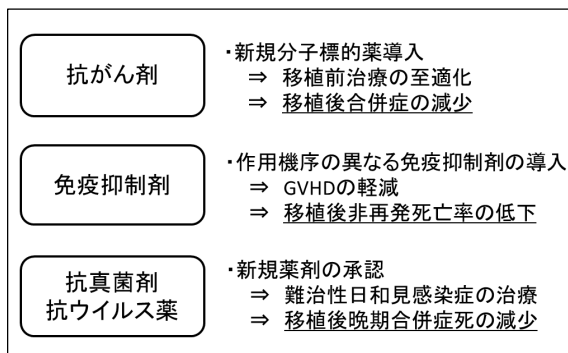


図1. 造血幹細胞移植領域におけるドラッグ・ラグ解消と期待される効果

(3) 造血幹細胞移植領域における臨床的エビデンスを得る方法としては、ドナー・患者間のHLAなど免疫学的組み合わせには再現性・ランダム化という手法が応用できないこともあり、各国で前向き登録に基づいたデータを後方視的に解析することが歴史的に移植成績を向上させてきた。本邦では1983年

から小児、続いて成人、非血縁者間骨髄、臍帯血の造血幹細胞移植の造血幹細胞移植登録調査が開始された。2006年にこれら複数のデータベースを統合した「移植登録一元管理プログラム(TRUMP)」が構築され、電子化登録が開始された(Atsuta et al. Int J Hematol, 2007)。TRUMPには造血幹細胞移植を実施する原因となった疾患、病期、移植細胞、使用薬剤、移植後合併症、感染症、生存情報等に関する1000項目を超える詳細情報が収集されており、これまでに65,000移植症例を超えるデータが蓄積されている。データベースには移植に用いられる約50の薬剤の使用情報が、未承認薬も含めて収集されているが、薬剤に関する未承認薬や適応外使用状況に関する網羅的な検討は行われていない。

2. 研究の目的

造血細胞移植分野で使用される抗がん剤、免疫抑制剤、抗感染症薬のドラッグラグの状況を、網羅的に調査する。さらにTRUMPによるレジストリデータを用いて未承認薬や適応外使用の状況を検討し、ドラッグラグが本邦の造血細胞移植前治療や移植後合併症治療に実際に与えている影響を明らかにする。以上の解析結果をドラッグラグ解消のためのサポートデータにするとともに、レギュラトリーサイエンスに活用させることを研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) 造血細胞移植で使用される抗がん剤、免疫抑制剤、抗感染症薬を対象として、造血細胞移植に関連した効能・効果、用法・用量、薬価、および規制当局による承認の有無や承認日の情報を医薬品医療機器総合機構(PMDA)・Drugs@FDA・Electronic Medicines Compendiumの各ウェブサイトを使用して収集した。

日本造血細胞移植学会のレジストリデータより2000年から2013年までに実施された造血細胞移植症例における抗がん剤、免疫抑制剤、抗感染症薬の薬剤情報を以上の情報に基づき対象とした。自由記載欄に収集された未承認薬・適応外使用薬を含めたデータに関するクリーニングを行った後に、薬剤名のコーディングと新規変数の作成を行った。選択肢形式で収集された薬剤も含めて、移植前後の薬剤の使用件数の年次推移を調査し、前述の承認状況や適応症との関連の有無を検討した。

(2) 16歳以上の成人再生不良性貧血に対して2002年から2012年までに実施された臍帯血移植とHLAアリル8/8、7/8、6/8一致非血

縁者間骨髄移植の成績を比較した。移植後全生存を主要評価項目、急性 GVHD と慢性 GVHD 発症率、好中球生着率を副次評価項目とした。データクリーニングを実施した上で、移植細胞の種類（骨髄、臍帯血）と骨髄移植の HLA 一致度、および使用された移植前治療薬や免疫抑制剤の種類等背景因子による移植成績に対する影響について、多変量解析による検討を行った。生存率、GVHD の発症率の算出と死因の分類を行った。

（倫理面への配慮）

日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会、日本骨髄バンクデータ・試料管理委員会からデータ利用の承認と、名古屋大学医学部附属病院の倫理審査委員会による研究の承認を得て研究を実施した。名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科のホームページで研究に関する情報公開を行った。

4. 研究成果

（1）造血細胞移植レジストリに登録されている同種造血細胞移植 39144 症例を対象として、薬剤情報に関するデータを検討した。

対象症例の患者背景は、年齢中央値 42 歳（0-88 歳）、血縁移植 39%、非血縁移植 61%、骨髄移植 51%、末梢血幹細胞移植 23%、臍帯血移植 26%、初回移植 82%、疾患の主な内訳は、急性骨髄性白血病 37%、急性リンパ性白血病 20%、リンパ系悪性腫瘍 12% であった。

急性 GVHD の発症は対象症例のうち 54%、慢性 GVHD は 28% で認められ、急性 GVHD 治療を受けた患者は全症例のうち 34%、慢性 GVHD 治療を受けた患者は 18% であった。急性 GVHD および慢性 GVHD に対する治療に用いられた未承認・適応外使用件数の検討においては、急性 GVHD 第一治療にはベクロメタゾンプロピオン酸エステル、急性 GVHD 第二治療と慢性 GVHD にはミコフェノール酸モフェチルが最も多く使用された。GVHD 治療全体では、上記の薬剤に加えて、インフリキシマブ、エタネルセプトが多く用いられた（表 1）。

表 1. GVHD 治療に未承認・適応外使用された免疫抑制剤

薬剤名（30 症例以上に使用）
ミコフェノール酸モフェチル
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
インフリキシマブ
エタネルセプト
リツキシマブ

適応外使用されている薬剤では、いずれも国内製造販売承認後に使用が開始されており、その後使用症例数が徐々に増加する傾向を認めた。

ウイルス感染症に対する治療に用いられた未承認薬としては、シドホビルが最も多く使用された。

GVHD 治療に多数の未承認薬・適応外薬が使用されていた。自由記載欄の記載データを中心とした網羅的集計であり、データの正確性に関して検討の余地は残るが、本結果における未承認薬・適応外薬の使用情報は予後解析研究での使用に加えて、厚労省の未承認薬・適応外薬検討会議等への活用などドラッグラグ解消に向けた取り組みにも活用可能であることが示唆された。

（2）再生不良性貧血に対して実施された臍帯血移植 69 例、非血縁者間骨髄移植 203 例を対象に解析を行った。

臍帯血移植と比較して HLA アリル 8/8 一致非血縁者間骨髄移植の死亡リスクは、年齢と GVHD 予防に用いる薬剤で補正しても低いことが多変量解析で示された。臍帯血移植と HLA アリル 7/8 および 6/8 一致非血縁者間骨髄移植の死亡リスクには差を認めなかった。

急性 GVHD および慢性 GVHD の発症リスクに関しては、臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植とで差が認められなかった。GVHD 予防に用いる薬剤で補正しても非血縁者間骨髄移植では臍帯血移植と比較して高い好中球生着率を認めた。

死因については、臍帯血移植と HLA アリル 6/8 一致非血縁者間骨髄移植においては生着不全が最も多く認められ、HLA アリル 8/8 および 7/8 一致非血縁者間骨髄移植においては感染症が最も多く認められた。

40 歳未満の臍帯血移植の成績は非血縁者間骨髄移植の成績と同等であったが、40 歳以上では臍帯血移植の生存率は非血縁者間骨髄移植の成績と比較して低い傾向を認めた。

GVHD 予防に用いられる未承認・適応外薬としては臍帯血移植においてミコフェノール酸モフェチルが比較的多く使用されていた（27 例）が、非血縁者骨髄移植では少数例（4 例）の使用にとどまった。

若年の再生不良性貧血において血縁または至適な非血縁骨髄ドナーが得られない場合には、臍帯血移植は代替ドナーとして選択可能であることが示唆された。以上の成果は再生不良性貧血に対する移植法選択における重要な情報になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Yokohata E, Kuwatsuka Y, Ohashi H, Terakura S, Kawashima N, Seto A, Kurahashi S, Ozawa Y, Goto T, Imahashi N, Nishida T, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Sawa M, Kohno A, Sao H, Iida H, Kiyoi H, Naoe T, Miyamura K, Murata M. Impact of T-cell chimerism on relapse after cord blood transplantation for hematological malignancies: Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group study. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(4):612-614. 査読有り

Yamasaki S, Hirakawa A, Aoki J, Uchida N, Fukuda T, Ogawa H, Ohashi K, Kondo T, Eto T, Kanamori H, Okumura H, Iwato K, Ichinohe T, Kanda J, Onizuka M, Kuwatsuka Y, Yanada M, Atsuta Y, Takami A, Yano S. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in older patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2017; 96(2):289-297. 査読有り

Kuwatsuka Y, Kanda J, Yamazaki H, Mori T, Miyamura K, Kako S, Uchida N, Ohashi K, Ozawa Y, Takahashi Y, Kato C, Iwato K, Ishiyama K, Kobayashi H, Eto T, Kahata K, Kato J, Miyamoto T, Kato K, Mori S, Atsuta Y, Kimura F, Kanda Y, Japan Society for Hematopoietic Cell T. A Comparison of Outcomes for Cord Blood Transplantation and Unrelated Bone Marrow Transplantation in Adult Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(10):1836-1843. 査読有り

Fukushima N, Minami Y, Kakiuchi S, Kuwatsuka Y, Hayakawa F, Jamieson C, Kiyoi H, Naoe T. Small-molecule Hedgehog inhibitor attenuates the leukemia-initiation potential of acute myeloid leukemia cells. *Cancer Sci*. 2016; 107(10):1422-1429. 査読有り

Kuwatsuka Y. Quality control and assurance in hematopoietic stem cell transplantation data registries in Japan and other countries. *Int J Hematol*. 2016; 103(1):20-24. 査読有り

Kumar R, Kimura F, Ahn KW, Hu ZH, Kuwatsuka Y, Klein JP, Pasquini M,

Miyamura K, Kato K, Yoshimi A, Inamoto Y, Ichinohe T, Wood WA, Jr., Wirk B, Seftel M, Rowlings P, Marks DI, Schultz KR, Gupta V, Dedeken L, George B, Cahn JY, Szer J, Lee JW, Ho AY, Fasth A, Hahn T, Khera N, Dalal J, Bonfim C, Aljurf M, Atsuta Y, Saber W. Comparing Outcomes with Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells as Graft Source for Matched Sibling Transplants in Severe Aplastic Anemia across Different Economic Regions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(5):932-940. 査読有り

Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, Kuwatsuka Y, Nagafuji K, Kanamori H, Kanda Y, Miyamura K, Murata M, Fukuda T, Sakamaki H, Kimura F, Seo S, Aljurf M, Yoshimi A, Milone G, Wood WA, Ustun C, Hashimi S, Pasquini M, Bonfim C, Dalal J, Hahn T, Atsuta Y, Saber W. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(4):744-751. 査読有り

Miyao K, Sawa M, Kuwatsuka Y, Ozawa Y, Kato T, Kohno A, Sao H, Nishida T, Iida H, Naito K, Tsurumi H, Taji H, Mizuta S, Kusumoto S, Nakase K, Morishita Y, Kawashima N, Miyamura K, Murata M, Nagoya B, Marrow Transplantation G. Influence of melphalan plus fludarabine-conditioning regimen in elderly patients aged 55 years with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(1):157-160. 査読有り

[学会発表](計3件)

鎌塚八千代、熱田由子、平川晃弘、内田直之、土岐典子、一戸辰夫、井上雅美、高梨美乃子、岡本真一郎、宮村耕一、福田隆浩. 造血幹細胞移植における免疫抑制薬の未承認・適応外使用状況の検討: ドラッグ・ラグ解消に向けて. 第39回日本造血細胞移植学会総会、島根県松江市、島根県民会館、2017年3月3日

鎌塚八千代、清井仁. AYA世代の造血器腫瘍の治療現状と現状. 第78回日本血液学

会学術集会、神奈川県横浜市、パシフィコ
横浜、2016年10月15日

鍬塚八千代、山崎宏人、諫田淳也、木村
文彦、賀古真一、森毅彦、内田直之、大橋
一輝、小澤幸泰、高橋義行、加藤千明、岩
戸康治、加藤剛二、森慎一郎、熱田由子、
宮村耕一、神田善伸. Cord blood and
unrelated bone marrow transplant
outcomes for adult aplastic anemia:
JSHCT WG study. 第77回日本血液学会学
術集会、石川県金沢市、ホテル金沢、2016
年10月16日

6 . 研究組織

(1)研究代表者

鍬塚 八千代 (KUWATSUKA, Yachiyo)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号：00720509