

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2020A-1

課題名：前方視的臨床試験を通じた小児に対する造血幹細胞移植の成績向上に資するエビデンスの構築

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名）小児がんセンター移植・細胞治療科・診療部長

坂口大俊

（研究成果の要約）本研究は、前方視的臨床試験の遂行に基礎的な病態解析を付随させることで、小児における造血幹細胞移植法の最適化を目的としている。令和2年度は、計画通り前方視的臨床試験（移植後シクロホスファミド単独によるGVHD予防[SAP-P2]・慢性肉芽腫症に対する多施設第Ⅱ相試験[CGD-RIST2]）を継続し、前年度で登録終了した非悪性疾患に対する移植後シクロホスファミドおよび抗胸腺グロブリンを用いた移植[Haplo-NM]に関してはその成果を報告した。さらに、移植の適応となる疾患のゲノム解析を通じ、分子病態に関する知見を得た。

### 1. 研究目的

造血幹細胞移植は広く施行されているが、急性期や晩期合併症等、課題は少なくない。本研究では、これまで本邦の小児の造血幹細胞移植の領域において不十分であった前方視的臨床試験をさらに継続・発展させる。特に、「免疫不全/消化器疾患など非悪性疾患に対する骨髄非破壊的前処置を用いた移植」、ならびに「移植後シクロホスファミドを用いた移植」に焦点を置き、前方視的臨床試験を実施する。さらに、移植前後の病態解析を付随させることで移植法の精密な評価と疾患病態の把握を行い、小児に対しより安全で有効な移植法の確立に向けた成果を得ることを目的とする。

### 2. 研究組織

研究者 所属施設

坂口 大俊 国立成育医療研究センター

瀧本 哲也 国立成育医療研究センター

今留 謙一 国立成育医療研究センター

内山 徹 国立成育医療研究センター

### 3. 研究成果

#### (1) 前方視的臨床試験

本年度は、当初の目標通り、移植後シクロホスファミドを用いたGVHD予防法の確立と慢性肉芽腫症に対する移植前処置の最適化を図る2つの多施設第Ⅱ相臨床試験を実施している。また、前年度に登録終了した非悪性疾患に対するハプロ一致移植法の開発に関

するパイロット試験に関して、研究成果を発表した。これら試験の実施には小児がん登録室をデータセンターとしている。それぞれの臨床試験の概要と進捗を以下に示す。

(イ) 同種造血幹細胞移植における移植後シクロホスファミド単剤によるGVHD予防法の多施設共同第Ⅱ相試験

移植片対宿主病 (GVHD) は、短期的にも長期的にも重要な同種移植における合併症である。近年、移植後にシクロホスファミドを投与することで、優れたGVHD予防効果が得られることが報告されている。そこで、「移植後シクロホスファミドのGVHD予防効果を応用すれば、移植後に用いるカルシニューリン阻害剤の使用を最小限にとどめることが可能である」との仮説に基づいて、移植後シクロホスファミド単独でGVHD予防が可能かどうかを確認する臨床試験を計画した。カルシニューリン阻害剤を減らすことで、腎障害や神経障害などの薬剤有害事象を最小限にとどめることができると期待される。臨床研究開発センターの支援の下、小児がん登録室をデータセンターとして平成28年5月から4施設（国立成育医療研究センター、埼玉県立小児医療センター、都立小児総合医療センター、神奈川県立こども医療センター）での多施設共同臨床試験として開始した（jRCTs031180399）。

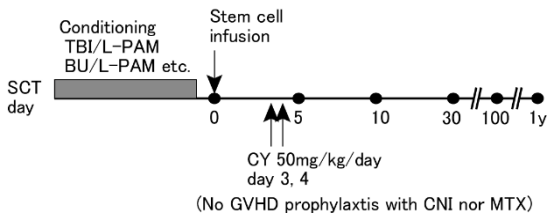


図1 臨床試験の概要図

予定登録症例数は 30 例であり、令和 3 年 3 月末時点で 16 例が登録され、順調な経過が得られている。今後、症例登録をさらに進めていく。

(ロ) 慢性肉芽腫症に対する用量調整ブスルファンを用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植についての多施設共同第Ⅱ相試験慢性肉芽腫症に対する移植について、同様の前処置で症例数を増やして全国規模（全国 11 施設）の多施設共同第Ⅱ相試験として開始した（jRCTs031180398）。

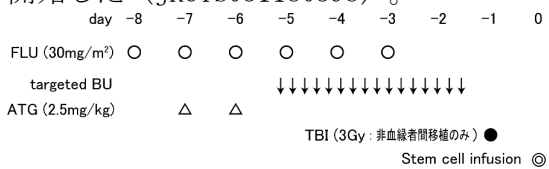


図2. 臨床試験の概要図

予定登録症例数は 22 例であり、令和 3 年 3 月末の時点で 11 例が登録されている。これまでの症例はすべて生着が得られ順調な経過となっている。

(ハ) 非悪性疾患の小児を対象とした移植後シクロホスファミドと抗胸腺グロブリンを併用した HLA 不一致血縁者間造血幹細胞移植のパイロット研究

HLA 一致ドナーが得られない患者に対する移植法の確立を目指して、HLA 不一致ドナーからの移植において移植後シクロホスファミドと抗胸腺グロブリンを併用する臨床試験を施行し（jRCTs031180397）、その安全性を確認し、成果を報告した（Osumi T et al. Biol Blood Marrow Transplant 2020.）。今後、多施設共同第Ⅱ相研究を計画中である。

## (2) 病態解析

これまでに述べた臨床試験登録症例を含めた造血幹細胞移植症例を対象として、移植後の病態の把握のために

基礎的な病態解析を行っている。その具体的な進捗状況や得られた成果を以下に示す。

(イ) 臨床試験登録例について、高度先進医療研究室にて感染症スクリーニングとしてマルチプレックスおよび定量 PCR によるウイルススクリーニングを行っている。

また、成育遺伝研究部にてフローサイトメトリーを用いた血球分画測定免疫による再構築過程を体系的に評価している。これまでのところ、移植後シクロホスファミドを用いた移植後の患者では、制御性 T 細胞が排除されずに保存されているなど、GVHD の予防効果の病態的な観点からの理解につながる知見が確認されている。

臨床試験終了後に、全体の患者の臨床経過との関連を評価することで、移植法の利点・欠点を検討する貴重な情報になる。

(ロ) 静注ブスルファン製剤の薬理学的検討を行った。

小児造血幹細胞移植における静注ブスルファン製剤の薬理学的検討を行い、思春期以降の患者では投与 6 時間後の血中濃度が血中濃度－時間曲線下面積（AUC）と相関するのに対して、乳幼児では個人差が大きく、複数ポイントでの計測で AUC を予測することの重要性を報告した（Utano T et al. Pediatr Blood Cancer 2021）。また、臨床試験から得られた前処置の情報を用いて、ブスルファンの適正使用の方法について報告した（Tsujiimoto S et al. Int J Hematol 2020）。

(ハ) 造血幹細胞移植を行った白血病患者の分子病態解析を実施した。

7 番染色体モノソミーを持つ血液悪性疾患の小児患者 25 例における GATA2 および SAMD9/9L の生殖細胞系列変異について解析し報告した（Yoshida M et al. Br J Haematol 2020）。

## 4. 研究内容の倫理面への配慮

前方視的臨床試験及び基礎病態解析については、いずれも国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の審査を受け、承認の上で遂行している。臨床研究法の施行とともに特定臨床研究としての移行手続きを行い、認定臨床研究審査委員会で承認が得られている。

臨床試験の登録例については審査委員会で承認を受けた説明文書を用いて患者もしくは代諾者から同意を得て治療を行っている。