高リスク同種造血幹細胞移植における

Mycophenolate mofetil (MMF)の早期減量法に関する

臨床試験（PhaseⅡ Pilot Study） 実施計画書

研究責任医師
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科
教授　南　博信（hminami@med.kobe-u.ac.jp）

研究事務局
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科
助教　倉田　啓史（kkurata@med.kobe-u.ac.jp）
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

データマネジメント責任者
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科
技術補佐員　中野 加代子（kykcrc31@med.kobe-u.ac.jp）

統計解析責任者
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科
助教　倉田　啓史（kkurata@med.kobe-u.ac.jp）

モニタリング責任者
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科
医員　伊藤　恵理子（erikoito@med.kobe-u.ac.jp）

2025 年 4 月 1 日　第 3.0 版

目次

高リスク同種造血幹細胞移植における 1

MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF)の早期減量法に関する 1

臨床試験 (PHASEⅡ PILOT STUDY) 実施計画書 1

目次 2

0. 概要 5

0.1. 目的 5

0.2. 対象 5

0.3. 評価項目 5

0.4. 目標症例数 6

0.5. 研究期間 6

1. 目的 7

2. 背景と理論的根拠 7

2.1. 急性白血病と骨髄異形成症候群 7

2.2. 同種造血幹細胞移植と GVHD 8

2.3. MMF 10

2.4. 当院における MMF 使用経験 13

2.5. 臨床的仮説と理論的根拠 14

3. 対象 15

3.1. 患者選択規準 15

3.2. 適格規準 16

3.3. 除外規準 19

4. 予定症例数および臨床研究期間 20

4.1. 症例数と設定の根拠 20

4.2. 研究期間 20

5. 登録 20

5.1. 症例登録方法 20

6. 臨床研究方法 21

6.1. GVHD 予防 21

6.2. 急性 GVHD の治療 22
6.3. 支持療法 22
6.4. プロトコル治療完了・中止規準 22
6.5. 治療変更規準 23
7. 評価項目 24
7.1. 主要評価項目 24
7.2. 副次的評価項目 25
7.3. 登録評価項目 25
7.4. 短期経過観察期間中（前処置開始直前～DAY100）の検査と評価 26
7.5. 長期経過観察期間中（DAY101～移植後 1 年）の検査と評価 28
7.6. 抗腫瘍効果の評価 28
8. 効果判定とエンドポイントの定義 28
8.1. 効果判定 28
8.2. 解析対象集団の定義 30
8.3. エンドポイントの定義 31
9. 有害事象発生時の取扱い 32
10. 統計的事項 34
10.1. 解析対象集団 34
10.2. 主たる解析法 34
10.3. 予定登録数・登録期間・追跡期間 34
10.4. 臨床研究の中止規準 34
10.5. 副次的評価項目の解析 35
10.6. 統計解析計画の変更について 35
10.7. 最終解析 35
11. 倫理的事項 35
11.1. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク（起こりうる疾病等を含む） 35
11.2. 患者の安全に対する配慮 36
11.3. 患者の人権の保護 36
11.4. インフォームド・コンセント 36
11.5. プライバシーの保護と患者識別 38
11.6. プロトコルの順守 39

11.7. 研究者の利益相反状態についての申告 39
11.8. プロトコルの内容変更について 39
11.9. 健康被害に関する補償 40
12. モニタリングと監査、記録などの保管 40
13. 症例記録・薬剤の保管場所 41
14. 付随研究 41
14.1. 目的 41
14.2. 対象 42
14.3. 使用される検体 42
14.4. 検体の採取 42
14.5. 試料の保存または破棄について 42
14.6. 予想される利益・不利益について 42
14.7. 新たに研究が行われる場合について 43
15. 研究に関わる資金源 43
16. 研究計画の登録 43
17. 研究組織 43
17.1. 研究責任医師 43
17.2. 研究事務局 43
17.3. データマネジメント責任者 43
17.4. 統計解析責任者 44
17.5. モニタリング責任者 44
17.6. 共同研究者 44
18. 参考文献 44
19. 付表 52

0. 概要

0.1. 目的

本研究では、造血器悪性疾患における同種造血幹細胞移植に伴う急性移植片対宿主病（Graft-Versus-Host Disease：GVHD）の予防及び治療としてカルシニューリン阻害薬（Calcineurin inhibitor：CNI）と併用される、ミコフェノール酸モフェチル（Mycophenolate mofetil：MMF）の早期減量投与法の安全性及び有用性を検討する。

0.2. 対象

0.2.1. 患者選択規準

造血器疾患に対する治療法として同種骨髄又は末梢血幹細胞移植が臨床的に妥当と判断される 16 歳以上 70 歳未満の患者で、血縁者又は非血縁骨髄バンクに HLA-A、B、DR 血清型 6/6 一致ドナーが存在し、HLA-A、B、C、DRB1 allele タイピングを施行して以下のいずれかの条件を満たす。

1. 8/8 allele 適合
2. DRB1 allele 一座不適合（allele 7/8 一致。ただし GVHD high risk 不適合[1]は除く。）

0.2.2. 疾患

1. 急性骨髄性白血病
2. 急性リンパ芽球性白血病
3. 系統不明な急性白血病
4. 骨髄異形成症候群

0.3. 評価項目

0.3.1. 主要評価項目

移植後 1 年の全生存割合

0.3.2. 副次的評価項目

1) 移植後 1 年の非再発死亡割合、累積再発割合
2) 移植後 100 日の全生存割合及び累積再発割合、非再発死亡割合
3) 移植後 100 日以内での急性 GVHD の発症頻度、重症度
4) 慢性 GVHD の発症頻度、重症度
5) 治療関連毒性

6) 好中球、血小板生着までの期間、生着率

7) 感染症発症率（ウイルス、細菌、真菌）

0.4. 目標症例数

計 13 例を予定登録症例数とする。

0.5. 研究期間

予定登録期間：2015 年 4 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日まで

予定追跡期間：2015 年 4 月 1 日から 2026 年 3 月 31 日まで

jRCT での総括報告書の概要公表予定日：2027 年 3 月 31 日

1. 目的

本研究では、造血器悪性疾患における同種造血幹細胞移植に伴う急性移植片対宿主病（Graft-Versus-Host Disease：GVHD）の予防及び治療としてカルシニューリン阻害薬（Calcineurin inhibitor：CNI）と併用される、ミコフェノール酸モフェチル（Mycophenolate mofetil：MMF）の早期減量投与法の安全性及び有用性を検討する。

この方法により、移植後再発リスクが高いと予想される症例においても、従来投与法と比較して安全に施行することが可能かを検討することを目的とする。

2. 背景と理論的根拠

2.1. 急性白血病と骨髄異形成症候群

2.1.1. 急性骨髄性白血病

急性骨髄性白血病（AML）は分化・成熟能が障害された幼若骨髄系細胞のクローナルな自律性増殖を特徴とする多様性に富む血液腫瘍である。骨髄における白血病細胞の異常な増殖の結果、正常な造血機能は著しく阻害され、白血球減少、貧血、血小板減少に伴う様々な症状を呈する。適切な治療がなされない場合には、感染症や出血により短期間で致死的となる重篤な疾患である。

初発 AML に対する基本的な治療戦略は治癒を目指した強力な化学療法であり、多剤併用療法が基本となる。しかし、その適応は化学療法による臓器毒性や合併症に耐えられるかを年齢、臓器機能、全身状態などによって慎重かつ厳密に判断する必要がある。AML に対する化学療法は寛解導入療法と寛解が得られた場合に行う寛解後療法からなる。化学療法のみでは良好な長期予後が得られない症例に対しては第一寛解期で同種造血幹細胞移植が適応となる。

寛解導入療法に対する不応例や、完全寛解に到達したものの、その後再発をきたした症例は、再発・難治例として救援療法が必要となる。しかし、再発・難治例においては化学療法のみでは治癒は期待し難いため、可能な症例では同種造血幹細胞移植が適応となる。

2.1.2. 急性リンパ芽球性白血病

急性リンパ芽球性白血病（ALL）は前駆 B 細胞又は前駆 T 細胞に由来するリンパ系血液悪性腫瘍である。初回治療はリンパ系腫瘍に有効性の高い抗がん薬の多剤併用化学療法が主体となり、寛解導入療法、寛解後療法-地固め療法と維持療法、中枢神経浸潤の

予防が施行される。年齢、初診時白血球数、完全寛解までの期間及び Philadelphia 染色体などの染色体異常などの予後因子により再発リスク因子を有する症例では寛解後早期に同種造血幹細胞移植が検討される。また、寛解導入療法に対する不応例や、完全寛解に到達したものの、その後再発をきたした症例は、再発・難治例として救援療法が必要となる。しかし、再発・難治例においては化学療法のみでは治癒は期待し難いため、可能な症例では同種造血幹細胞移植が適応となる。

2.1.3. 骨髄異形成症候群

骨髄異形成症候群（MDS）は造血細胞の異常な増殖とアポトーシスによって特徴づけられる腫瘍性で、未熟な造血細胞に生じた以上が原因であると考えられている。単一或いは複数系統の血球減少、形態学的異形成、骨髄における無効造血、急性白血病添加のリスクを特徴としているが、単一疾患ではなく複数の疾患からなる症候群の集まりと捉えられている。

近年、MDS に対する新薬が開発され治療にも
新たな展開が見られているものの、現在のところ根治療法は同種造血幹細胞移植のみである。

2.2. 同種造血幹細胞移植と GVHD

2.2.1. 同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植は、種々の造血器疾患に対する標準的治療選択の一つとして広く施行されている。造血幹細胞の採取方法によって骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植に大別される。同種移植の施行に際しては、HLA 一致ドナーからの移植が原則とされる。一方、移植関連合併症に対する予防及び治療法の発展、移植源の多様化により HLA 不一致ドナーによる移植も近年積極的に行われるようになっている。また、従来の前処置から抗癌剤や放射線療法の強度を軽減した骨髄非破壊的前処置による移植（ミニ移植）の開発により、高齢者（55 歳以上）や併存疾患の存在により臓器障害を有する患者に対しても造血幹細胞移植が治療法の 1 つとして選択可能となっている。

2.2.2. 同種免疫反応による癌根絶のメカニズム

当初、造血幹細胞移植においては、超大量の強力な移植前処置によって腫瘍を根絶することが治癒に結びつくと考えられていた。しかし、近年では同種免疫による抗腫瘍効果の重要性が強く認識されるようになっている。例えば、白血病において、軽度の GVHD が発症した場合、全く発症しなかった場合に比べて再発率が低下する事実が報告されて

おり、同種免疫反応に伴う Graft-Versus-Leukemia/Lymphoma（GVL）効果の存在が明確に示された[2]。また、T 細胞除去移植において白血病の再発や移植片拒絶が増加する報告や[3-6]、ドナーリンパ球輸注（Donor Lymphocyte Infusion：DLI）による慢性骨髄性白血病（Chronic Myeloid Leukemia：CML）、急性骨髄性白血病（Acute Myeloid Leukemia：AML）や骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome：MDS）における移植後再発症例に対する有効性の報告が相次ぎ[7 8]、ドナー由来のリンパ球、特に T リンパ球は GVHD を引き起こす主要免疫担当細胞として重要であるだけでなく、移植片の生着を促進し、GVL 効果をもたらすということが分かってきた。

2.2.3. 同種造血幹細胞移植における合併症

同種造血幹細胞移植に伴う重要な合併症として、①前処置に伴う臓器障害、②GVHD、③生着不全、④細菌、真菌及びウイルスによる感染症が挙げられる。これらの移植関連合併症のリスクを軽減させることが、治療成績の向上において重要な要因となる。

移植後急性 GVHD は、皮疹・黄疸・下痢を主症状とする症候群で、生命予後や Quality of Life（QOL）を左右する重要な移植関連合併症の 1 つである[9-11]。急性 GVHD（Grade Ⅱ-Ⅳ）の発症頻度は前処置や移植源、患者背景など様々な要因によって差異はあるものの、おおよそ 30-50%程度で発症すると報告されている[12,13]。

急性拒絶反応（一次性生着不全）の頻度は、HLA 一致血縁者間同種骨髄移植では概ね 1%以下とされてきたが、基礎疾患や移植源、移植方法によって 25-35%、致命率は 40-50%に及ぶ[14]。生着不全の出現には、輸注幹細胞数や骨髄微小環境、レシピエントの残存免疫能など種々の要因が影響を及ぼすとされる。

2.2.4. 標準的急性 GVHD 予防法

シクロスポリン（Cyclosporin A：CyA）+短期メトトレキセート（Methotrexate：MTX）療法が、腫瘍性、非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法として広く用いられている[15-17]。投与法・投与量は European Society for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）の調査結果[18,19]が示すように施設によって多種多様である。CyA に関しては移植後早期の投与量あるいは血中濃度と急性 GVHD の発症頻度が関連するため、初期投与量の設定が重要である。標準的投与量は 3 mg/kg で、多くの場合 Day -1 より開始される。投与方法に関しては、2 分割点滴静注法と 24 時間持続点滴法があるが、両者の優劣は現時点で明らかでない。短期 MTX 療法に関しては、原法は 15 mg/m²（Day 1）および 10mg/m²（Day3、6、11）である[20]が、わが国の HLA 適合同胞間移植では、Day 11 の MTX を省略して

10mg/m²（Day1）および 7mg/m²（Day3、6）とした減量短期 MTX 法も広く実施され、良好な成績が報告されている[21]。一方、非血縁者間移植においては、CyA+短期 MTX とタクロリムス（Tacrolimus：TAC）+短期 MTX の比較試験[22,23]において、急性 GVHD 抑制効果の面で後者が優れていたことから、一般的に TAC+MTX が広く用いられるようになってきている。ただし 2 年無増悪生存割合および全生存割合では両者に差がみられておらず、TAC 群で血清 Cre 2mg/dl 以上の腎機能障害の出現率が高いことが報告されている[23]。わが国における血縁および非血縁者間移植での両者の前向き比較試験でも TAC 群で急性 GVHD 抑制効果が示されているが、同様に生存割合に差はみられない[22]。一方、わが国における非血縁者間骨髄移植例の後方視的解析では TAC 群（0.05mg/kg/day で開始し、ターゲット濃度 20-25ng/ml）で急性 GVHD の軽減に伴う生存割合の向上が示唆されている[24]。

2.3. MMF

2.3.1. ミコフェノール酸モフェチル（MMF）

MMF は米国で開発された新規免疫抑制薬である[25]。現在日本では、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」・「心・肝・肺・腎移植後における拒絶反応の抑制」に経口カプセル剤が医薬品として適応承認を受けている。 MMF は経口投与後速やかに加水分解され、ミコフェノール酸（Mycophenolic acid：MPA）として活性を示し、細胞内 DNA de novo 系プリン合成経路の選択的阻害により、活性化 T リンパ球と B リンパ球を選択的に阻害する。MPA は glucuronyl transferase により代謝され、不活体である phenolic glucuronide conjugate（MPAG）となり、ほとんどが肝臓から胆汁排池される。MPAG の尿中排池量は 1%未満である。MMF の常用量は成人が 2-3 g/日、小児が 30-40mg/kg/日で、生体利用効率は 96%である[26]。海外では経静脈製剤も使用されているが、国内には市販されていない。MMF の血中濃度は測定できず、活性体である MPA の血中濃度がモニターされる。MMF の経口投与後の MPA の血中半減期は 17.9±8.5 時間である。通常は、腸肝循環により、6-12 時間後に血中濃度の二次ピークが観察される。主な毒性は、吐気・嘔吐・下痢・好中球減少である。

2.3.2. MMF を用いた急性 GVHD に関する臨床研究

上述の通り CyA に短期 MTX を加えた GVHD 予防が一般的であるが、MTX 投与は重症粘膜障害の発生頻度が多く、血小板生着が遅延する傾向にあることが報告されている[27]。また腹水・胸水等の体液貯留がある場合、MTX の投与は困難である。

近年こうした問題を背景に、MMF を用いた GVHD 予防が施行されるようになって

きている。非血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーからの一般的な同種移植における報告を以下にまとめた。それ以外の移植源である臍帯血移植やハプロ移植においても GVHD 予防の一部として使用されるようになってきている [28,29]。また最近わが国においても、Okamura らが主として臍帯血移植での GVHD 予防として 2-3g/日での MMF 投与を行い、薬物動態解析と共にその安全性および有効性について検討している [30]他、Mizumoto らが主として非血縁骨髄バンクドナーを対象とした移植において、TAC+短期 MTX+MMF での GVHD 予防での安全性と有効性について報告している [31]。

MMF の投与量、投与期間は報告により様々であるが、いずれも同種造血幹細胞移植における MMF 投与の安全性を示しており、おおむね標準的な急性 GVHD 予防である短期 MTX 投与と同等の有効性があると結論している。

表 1. CNI+MMF での GVHD 予防を施行された同種移植の主な既報告

報告者/年	前処置	ドナー	HLA	MMF 投与法	aGVHD (II-IV)	Survival
Bolwell ら 2004[32]	骨髄破壊的	血縁 21	一致	Day1-100 500mg q8h	48%	6 ヶ月 52%
Kiehl ら 2002[33]	骨髄破壊的/非破壊的	血縁 25 非血縁 4	一致 20(/29)	Day? 1000-1500mg q12h	62%	100 日 55%
Perkins ら 2010[34]	骨髄破壊的	血縁 19 非血縁 23	一致 39(/42)	Day0-240 15mg/kg q12h 以降 Day360 まで漸減	78%	1 年 63.2%
Nash ら 2005 [35]	骨髄破壊的	血縁 26	一致	15mg/kg q8h Day0-27	62%	100 日 77%
Sabry ら 2009 [36]	骨髄非破壊的	血縁 131	一致	1000mg 12h Day1-50	7.6%	1 年 88.6% 3 年 73.4% 7 年 62.7%
Hamilton ら 2013 [37]	骨髄破壊的	血縁 21	一致	500mg q8h Day1-100	48%	1 年 38.1% 5 年 28.6%
Nieto ら 2006 [38]	骨髄非破壊的	血縁 32	一致	15mg q12h Day0-27	15.6%	19 ヶ月 62.5%

Neumann ら 2005 [39]	骨髄破壊的	血縁 26	一致	1000mg q8-12h	38%	2 年 76%
Bornhauser ら 1999 [40]	骨髄破壊的	血縁 14	一致	1000mg q12h Day1-14	46.5%	
Maris ら 2005 [24]	骨髄非破壊的	非血縁 89	一致 (88/89)	15mg/kg q12h Day0-40 以降 Day96 まで漸減	52%	1 年 52%
Haentzschel ら 2008 [41]	骨髄破壊的	血縁 7 非血縁 22	血縁：一致 非血縁：一致 (13/22)	750mg q12h Day0-56 以降 Day84 まで漸減	57%	40 ヶ月 46%

2.3.3. 本邦における MMF 使用実態全国調査

2008 年に施行された血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植における MMF 使用実態全国調査によると、GVHD 予防として 162 例、急性 GVHD 治療として 93 例、慢性 GVHD 治療として 53 例、計 308 例の使用報告があった。この報告によれば、急性 GVHD の累積発症割合は GradeⅡ-Ⅳで 30%、GradeⅢ-Ⅳで 20%であった [42]。また、2014 年に非血縁間骨髄移植に関する MMF 使用報告が行われており [43]、計 716 例の使用報告で、急性 GVHD の累積発症割合は GradeⅡ-Ⅳで 38.4%、GradeⅢ-Ⅳで 14.3%、慢性 GVHD の累積発症割合は限局型で 16.6%、全身型で 11.1%であった。臍帯血移植も考慮すると、わが国での造血幹細胞移植分野全体においては更に多くの症例で使用されていると思われる。

2.3.4. 急性 GVHD 予防に関する MMF と MTX のメタ解析

急性 GVHD 予防のため CNI と併用される MMF と MTX の有効性と安全性を比較検討したシステマティック・レビューが報告されている [27]。この報告では 3 つのランダム化比較試験（n=177）が解析されており、全生存割合、急性 GVHD（Ⅱ-Ⅳ）発症割合、慢性 GVHD（Ⅰ-Ⅳ）発症割合、再発割合、非再発割合、好中球生着までの期間には有意差を認めなかった。一方、重症粘膜障害（RR：0.48［0.32-0.73］）は有意に MMF 使用群で少なく、血小板生着までの期間も MMF 使用群で有意に早い事が示された。

2.4. 当院における MMF 使用経験

2.4.1. MMF の投与期間及び減量方法

当院では、MMF （1 回 1000mg［BMT or PBSCT：8 時間毎、CBT：12 時間毎］）を Day0 より経口投与開始し、Day30 まで継続する。好中球生着を認め、GVHD の症状や非感染性発熱などがない場合には Day31 より 750mg/週のペースで減量を開始し、Day56 で内服終了している。これは、Nishikawa らが当院での MMF 使用に関して後方視的解析を行い、Day30 に内服中止とする場合に比べて、リスクや症状に応じて Day30 以降も内服を継続しながら漸減を行う方が急性 GVHD（Ⅱ-Ⅳ）の発症頻度が少なかったという報告を根拠としている [44]。

一方、これまでの報告によれば MMF の投与期間及び減量方法に関しては様々な方法で行われており、現時点では確立された標準的投与法はない。2014 年に EBMT と European Leukemia Net（ELN）が共同して急性 GVHD の予防及び治療に関する Recommendation を発表しているが [45]、ここでも具体的な推奨の根拠は見られず、各施設が独自の方法で行っているのが現状である。

2.4.2. 当院での治療成績

2014 年に第 5 回 JSH 国際シンポジウム（浜松）において、当院での急性 GVHD 予防として MMF を用いた同種造血幹細胞移植症例に関する治療成績について Sanada が報告を行った [46]。2010 年から 2013 年の期間で 38 例が後方視的解析に加わった。症例の詳細は下表に示す。全症例での 1 年生存割合 59%、急性 GVHD（Ⅰ-Ⅳ）発症割合 27%、1 年再発割合 39%、1 年非再発死亡割合 7%、であった。また、これらの症例を Low risk（AML-CR1、ALL-CR1、CML-CP1、MDS-RA）と High risk（Low risk 以外）に分類した上での解析も行っている。1 年生存割合、急性 GVHD（Ⅰ-Ⅳ）割合、1 年再発割合、1 年慢性 GVHD（Ⅰ-Ⅳ）累積発症割合、1 年非再発死亡割合はそれぞれ 77%vs40%（P=0.164）、32%vs22%（P=0.492）、25%vs54%（P=0.102）、22%vs6%（P=0.13）、6%vs8%（P=0.992）であった。

表 2. 当院同種移植患者の内訳（2010-2013 年）

	Low risk (n=19)	High risk (n=19)	Total (n = 38)
性別（女性:男性）	8：11	5：14	13：25
年齢中央値（較差），歳	55 (21 - 65)	51 (29 - 65)	53 (21 - 65)
診断			

AML	9	12	21
ALL	7	2	9
MDS	2	3	5
CML	1	2	3
ドナータイプ			
U-BM：U-CB：R-PB	8：11：0	10：8：1	18：19：1
前処置			
TBI-CY	6	9	15
Bu-CY	0	1	1
Flu-Bu ± TBI 2 Gy	4	4	8
Flu-Mel-TBI 4 Gy	9	5	14

2.5. 臨床的仮説と理論的根拠

2.5.1. 臨床的仮説

「2.4.2. 当院での治療成績」で示した通り、これまでの当院での治療経験では有意差は認めないものの High risk 症例では Low risk 症例と比較して、1 年生存割合が低く、再発割合が高い傾向にあった。一方、GVHD 発症頻度に関しては High risk 症例でむしろ少ない傾向にあり、非再発死亡割合も予想に反して Low risk と同等の成績であった。特に GradeⅡ以上の急性 GVHD は 1 例に留まり、安全性に関しては CNI+MMF により既報告と比較しても優れた成績であると考えられる。しかしながら、依然として生存割合や再発割合などの治療成績に関しては不十分と言わざるを得ない。とりわけ、High risk 症例における治療成績は、改善の余地を多く残すところである。これは、CNI+MMF による過剰な免疫抑制効果により、血液悪性腫瘍の克服に必要とされる GVL 効果をも不必要に抑制してしまっている事が原因として予想される。

前項で述べてきたように、MMF の投与方法に標準的方法と呼べるものはなく、投与期間・減量方法に関しては報告によって様々である。当院においても Day30 を減量開始の規準としているが、その明確な根拠はない。

このため MMF の投与方法を見直し、従来投与法よりも早期に減量開始を行うことで、適切な免疫抑制効果を維持しながら、GVL 効果を誘導することで、血液悪性腫瘍の治療成績改善に繋がるものとの仮説を立て、本臨床研究を立案した。

2.5.2. 免疫抑制剤の早期減量と GVL 効果

免疫抑制剤の早期減量による GVL 効果の誘導に関しては、CyA での報告がなされている[47] [48]。いずれの報告も対象症例が少数（n=26, 20）の非ランダム試験ではあるが、GVHD の出現に一致して原病がコントロールされている傾向が示されており、免疫抑制剤の減量に伴いGVL効果が誘導されたと結論づけている。しかしながら、重症GVHDの発症頻度も高い傾向にあり、安全性の面では不安の残る結果であった。

MMF の早期減量により GVL 効果が誘導されることを示した報告はないが、MMF は活性化 T リンパ球を阻害することから、同様に MMF 減量による免疫抑制の解除に伴い GVL 効果が誘導されることが予想される。

2.5.3. T リンパ球と移植免疫

造血幹細胞移植後の生着不全や GVHD/GVL においては T リンパ球が主要な役割を担っていることが広く知られている。同種造血幹細胞移植の前処置により T リンパ球の数的、機能的低下がみられる。移植ソースなどの違いはあるものの、移植後２週間程度で数的に回復し、同時期にドナー優位へと置き換わると報告されている[49] [50]。また、同報告では急性 GVHD を起こさない症例では、移植後２週間時点での制御性 T 細胞（Treg）が有意に多かったという事象が見られており[49]、T リンパ球の絶対数だけでなくサブセットの割合も重要な要素であるものと推測される。

2.5.4. MMF 減量開始規準とその根拠

本臨床研究では MMF 減量開始規準を「Day14 以降で好中球生着を確認した場合」と設定する。これは第一に好中球生着を確認することにより、一次性生着不全のリスクを回避する。また、「2.4.1. T リンパ球と移植免疫」で述べたように、T リンパ球の再構築が 2 週間前後であると予想されることから、同時期の MMF 減量開始は安全性の担保に繋がるものと考えられる。さらに、MMF は細胞傷害性 T 細胞のみでなく Treg も抑制するため[51]、減量による重篤な GVHD の出現は避け得るものと予想される。

3. 対象

以下の規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3.1. 患者選択規準

造血器疾患に対する治療法として同種骨髄又は末梢血幹細胞移植が臨床的に妥当と判断される 16 歳以上 70 歳未満の患者で、血縁者又は非血縁骨髄バンクに HLA-A、B、

DR 血清型 6/6 一致ドナーが存在し、HLA-A、B、C、DRB1 allele タイピングを施行して以下のいずれかの条件を満たす。

1. 8/8 allele 適合
2. DRB1 allele 一座不適合（allele 7/8 一致。ただし GVHD high risk 不適合[1]は除く。）

設定根拠

本臨床研究における MMF 早期減量法は急性 GVHD を誘発することが懸念される。臨床研究の安全性を担保するため、比較的急性 GVHD 発症リスクが低く、移植成績が優れるドナーソースを設定した。

3.2. 適格規準

3.2.1. 疾患

他の治療法では治癒又は長期生存が期待できず、同種骨髄又は末梢血幹細胞移植の適応と判断される血液疾患のうち、以下のように定義される高リスク症例。

1. 急性骨髄性白血病
   1) high risk 群[52]の第 1 寛解期（下表 Unfavorable の項参照）

リスク分類	染色体異常
Favorable	inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) with/without secondary aberrations; t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes
Intermediate	nv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) with/without secondary aberrations; t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes
Unfavorable	del(5q)/−5, −7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) and complex karyotypes (≥3 unrelated abn)
Unknown	All other abnormalities

   2) 第 2 寛解以降の寛解期
   3) 再発期または初回寛解導入不能例（移植後 3 ヶ月以内の再発/増悪の可能性が低いと考えられる症例）
   4) FLT3/ITD 変異陽性
2. 急性リンパ芽球性白血病
   1) 第 2 以降の寛解期

2) 再発期または初回寛解導入不能例（移植後 3 ヶ月以内の再発/増悪の可能性が低いと考えられる症例）
3) フィラデルフィア染色体陽性

3. 系統不明な急性白血病
1) 第 1 寛解以降の寛解期
2) 再発期または初回寛解導入不能例（移植後 3 ヶ月以内の再発/増悪の可能性が低いと考えられる症例）

4. 骨髄異形成症候群
IPSS intermediate-2 以上の予後不良群

設定根拠
従来の造血幹細胞移植では根治が困難とされる難治症例を対象とするために設定した。

3.2.2. ドナー条件
骨髄移植推進財団の定める規準を満たすドナーを有する。

設定根拠
適切なドナー規準を満たすために設定した。

3.2.3. 前処置
骨髄破壊的及び非破壊的のいずれをも含み、レジメンによる制限は行わない。

設定根拠
造血幹細胞移植における前処置の種類は種々に及ぶが、患者背景により個々症例で設定されるため、すべての前処置を対象とする目的で設定した。

3.2.4. 移植時年齢
16 歳以上、70 歳未満（前処置に関する年齢制限は「3.2.6. 主要臓器機能」を参照）

設定根拠
臨床的に同種造血幹細胞移植を実施するのに適切な年齢を対象とするために設定した。小児症例は移植方法が異なるため、除外した。

3.2.5. ECOG performance status score

0-2 を対象とする。

設定根拠

適切な同種造血幹細胞移植を実施できる全身状態を担保するために設定した。

3.2.6. 主要臓器機能

3.2.6.1. 骨髄破壊的移植における規準

1. 年齢 55 歳以下である。
2. 心電図上、治療を要する異常所見を認めない。
3. 心エコー上、心拍出量 50%以上。
4. 酸素非投与下で酸素飽和度 96%以上。
5. ALT が施設規準値上限の 2 倍以下。
6. 総ビリルビンが施設規準上限の 1.5 倍以下。
7. 血清クレアチニンが施設規準値上限の 1.5 倍以下。

設定根拠

通常の骨髄破壊的前処置を行うにあたって、臓器機能が維持されていることを担保するために設定した。

3.2.6.2. 骨髄非破壊的移植における規準

1) 以下のうち、少なくともいずれか 1 つの条件を満たす。
   1. 登録時の年齢が 50 歳以上
   2. 登録前 28 日以内の検査値で以下に規定される臓器障害を 1 項目以上満たす。
      a. 心エコー上、心拍出量 40-50%。
      b. %VC 30-40%、FEV1.0% 40-50%、酸素非投与下で酸素飽和度 90-50%のいずれか。
      c. 血清クレアチニン値が 1.5-3.0mg/dl。
      d. 総ビリルビンが 1.5-2.0mg/dl または ALT 値が施設規準値上限の 2-3 倍の範囲内。
   3. 大量化学（放射線）療法歴を有する。ただし、自家移植症例では移植後 6 ヶ月以内の症例は除く。
   4. その他、担当医により骨髄非破壊的前処置が望ましいと判断される場合。

設定根拠

骨髄非破壊的前処置を行うにあたり、前処置を減弱するに適切な条件を確認するために設定した。

3.2.7. 参加同意の意思

症例登録前に本研究への参加同意を本人より文書で得られていること。

設定根拠

本臨床研究への自由意志に基づく参加を担保するために設定した。

3.2.8. 生存期間

少なくとも 3 ヶ月以上生存が可能と予想されること。

設定根拠

本臨床研究の評価項目を適切に評価するために設定した。

3.3. 除外規準

1) 移植源として臍帯血が予定されている。
2) コントロール不良の高血圧症を有する。
3) 抗 HIV 抗体が陽性。
4) コントロール不良な活動性の感染症を有する。
5) コントロール不良な中枢神経浸潤病変を有する。
6) 妊娠中或いは妊娠の可能性がある女性及び授乳中の女性。
7) その他、担当医により不適切と判断された患者。

設定根拠

1) 臍帯血は生着不全のリスクが高いため設定した。
2) 免疫抑制剤の急激な変動による血圧変動への影響を考慮し設定した。
3) HIV 治療薬への影響を考慮し設定した。
4-7) 患者の安全性を担保するために設定した。

4. 予定症例数および臨床研究期間

4.1. 症例数と設定の根拠

本臨床研究の臨床的仮説は「MMF の早期減量法が従来投与法に比べて安全かつ有効である」とする。この仮説の検証に際しては、まず第 2 相臨床研究 Pilot Study として臨床研究として少数例による安全性の検討を行う必要がある。当院の治療経験では高リスク患者の移植後 1 年全生存割合は 40%であった [46]。これを元に閾値生存割合 40%、期待生存割合 65%、有意水準両側 20%、検出力 70%とした場合の必要症例数は 13 例となる。このことから、目標登録症例数を 13 例とする。なお、13 例で 1 年全生存割合が 0.65 であった場合に、その 95%信頼区間は 0.51 となる。

4.2. 研究期間

登録期間は、2015 年 4 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日までとする。

追跡期間は移植後 1 年間とし、移植後 1 年以降についても、最終患者の移植後 1 年間の観察終了までは全例追跡を実施する。

5. 登録

5.1. 症例登録方法

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、「登録適格性確認票」に必要事項をすべて記入の上、事務局に「登録適格性確認票」を提出する。

事務局で適格性が確認された後に、症例登録番号が記載された「症例登録確認通知票」が発行される。この発行をもって登録完了とする。

＊1　データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）されない。重複登録の場合にはいかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。

＊２　誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに事務局に連絡すること。

研究事務局：平日 9～17 時（祝祭日、土曜・日曜は受け付けない）
倉田　啓史
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

6. 臨床研究方法

6.1. GVHD 予防

6.1.1. MMF 投与法と服薬指導

移植当日（Day0）の 22 時から、1 日 3 回（6 時、14 時、22 時）MMF の経口投与を行う。1 回投与量は、セルセプト®（250mg）4 カプセル（計 1000mg）とする。

本臨床研究では、MMF の減量開始規準を「Day14 以降で好中球生着を確認した場合（Day14 までに好中球生着を認めた場合は Day14）」と設定する。漸減のペースはセルセプト®750mg/週を目安に、急性 GVHD 発症の程度・リスク（MMF の継続・慎重漸減規準）に応じて適宜調整する。尚、好中球生着とは末梢血の好中球数 500/μl を 3 ポイント連続して認めた初日と定義する。

尚、治療にかかる費用は原則として保険制度でまかなわれ、費用負担が通常の移植と比較して増えることはなく、適応外使用のセルセプト®は神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科より無償供与される。

＊MMF の継続・慎重漸減規準

1. Grade≧1 の急性 GVHD 発症
2. 末梢血好酸球数≧0.5×10^9/L
3. 37.5℃以上の非感染性発熱

6.1.2. TAC 投与法

TAC 0.03mg/kg/日の持続静注を Day-1 から開始する。血中濃度が 10-20ng/ml であるように調節する。経口投与が可能になった時点で、持続投与量の 4 倍量を 2 分割で 12 時間おきに経口投与する。当初の経口投与量は、トラフ値を 5-15ng/ml に保つように調節する。

6.1.3. CyA 投与法

CyA 3mg/kg/日の持続静注を Day-1 から開始する。血中濃度が 250-350ng/ml となるように調節する。経口投与が可能になった時点で、持続投与量の 2 倍量を 2 分割で 12 時間おきに経口投与する。経口投与量はトラフ値を 150-250ng/ml に保つように調節する。

6.2. 急性 GVHD の治療

生着症候群や同種免疫反応に伴うと考えられる発熱を認めた場合には、ステロイド（ヒドロコルチゾン換算 50-100mg/回）を 1 日 1-2 回程度使用することを考慮する。

急性 GVHD 発症時には、原則として MMF や TAC・CyA を漸減中の場合それらの薬剤を漸減前の量に戻すことを推奨する。それ以外の急性 GVHD の治療適応は原則として重症度 gradeⅡ以上が対象となる。治療を行う場合には、原則としてメチルプレドニゾロン（mPSL）0.5-1.0 mg/kg/回相当量を 2 回/日（1 日量 1-2 mg/kg）の点滴静注ないし経口投与を開始する（ただし、外用薬のみでコントロール可能な比較的緩徐な皮膚 GVHD の場合はまずは外用薬による治療を考慮する）。治療開始後 5 日目に付表 3 に従って治療効果の判定を行う。

この時点で Complete Response が得られた場合には、その後 mPSL は適宜減量する。

6.3. 支持療法

6.3.1. G-CSF の投与

Granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）製剤投与法は、原則として予防的に移植後 Day1 から 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注を行う。用量は最も近いバイアルサイズに収めてよい。

グラン®：filgrastim　　300μg/m2/day

ノイトロジン®：lenograstim　5μg/kg/day

G-CSF 製剤は原則として好中球生着確認後、白血球数が 5000/μl を超えるまで投与する。ただし、重症感染症などに対して治療的に用いる場合の投与量、投与期間、投与経路などは担当医師の判断に依ることとし、規定はしない。G–CSF 製剤以外の growth factor（Erythropoietin など）の投与は原則として行わない。

6.3.2. 感染予防

細菌・真菌・ウイルス感染予防については、神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科移植マニュアルに従い、標準的な治療を行う。

6.4. プロトコル治療完了・中止規準

6.4.1. プロトコル治療完了の定義

移植前治療、幹細胞の輸注、急性 GVHD 予防及び治療、生着までの G-CSF 投与を規定通り行い、移植後 100 日経過した時点をもってプロトコル治療の完遂とする。

6.4.2. プロトコル治療中止の規準

以下の規準に該当する場合には、臨床研究担当医師は患者に対する本臨床研究を中止するとともに、適切な処置を実施する。また、中止時点までの所定の観察・検査を実施するとともに、疾病等の発現の有無について調査を行う。

1) 本臨床研究登録後に、患者適格条件を満たしていないことが判明した場合。
2) 基礎疾患の増悪などの理由により、実施計画書の遵守が不可能と判断した場合。
3) 疾病等の発現や一次性生着不全、二次性生着不全により、患者の安全を損ない、実施計画書の遵守が困難であると判断した場合。
4) 移植後 Day100 以内に原病の増悪または再発を認めるか、混合キメラを認め、規定より早期或いは急速な免疫抑制剤（MMF 又は CNI）の減量を要した場合。
5) 患者本人またはその代諾者などから中止の申し入れがあった場合。
6) その他、臨床研究担当医師が中止の必要性を認めた場合。

6.5. 治療変更規準

重症の抵抗性下痢、消化管 出血発症などの場合には、MMF は一時的に中止しても良い。対策としては状況に応じ、①MMF の更なる減量、②経鼻胃管を通じての MMF の投与、 ③MMF を中止し CyA 投与中であれば TAC への変更、④MMF を中止しステロイドや ATG の投与等が考えられる。消化管障害の Grade の改善がみられたら 約20%減量した用量で再開を考慮する。

MMF の副作用と考えられる好中球減少が出現した際には、MMF の用量調節に先立って、骨髄検査（キメリズム解析を含む)、骨髄抑制をもたらす薬剤（ST 合剤、ガンシクロビルなど）の影響などを詳細に検討し MMF 減量・中止以前に可能な範囲でこれらの中止、変更を考慮する。

7. 評価項目

これらのデータに関する原資料は、特別な記載がない限り、診療記録、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、試験薬管理表、バイタルサインデータとする。

○スケジュール

項　目	スクリーニング	臨床研究期間	
時　期	登録前 14～28 日前	前処置開始直前～Day100	Day100～移植後 1 年
同意取得	○		
患者背景の確認	○		
自覚症状・他覚所見	○	●	●
疾病等の観察[a]		●	
バイタル測定	○		
血液学的検査[b, c]	○	●	
胸部 X 線検査	○		
骨髄検査	○		
心エコー検査	○		
心電図検査	○		
CT・MRI・PET/CT 検査	○		

○印は試験薬投与開始前に行う項目、●印は試験薬投与開始後に行う項目

a: 疾病等は、副作用など好ましくないすべての事象のことで、お薬との因果関係は問いません。

b: 血液学的検査として、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画を測定します。１回あたりの採血量は約３mL です。

c: 血液生化学検査として総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、CRP、サイトメガロウイルス抗原を測定します。１回あたりの採血量は約 10mL です。

7.1. 主要評価項目

移植後 1 年の全生存割合

設定理由

本臨床研究における MMF の早期減量法の安全性及び有効性を検討するため、原疾患の予後及び治療関連毒性を包括的に判断できるように設定した。

7.2. 副次的評価項目

1) 移植後 1 年の累積再発割合、非再発死亡割合
2) 移植後 100 日の全生存割合及び累積再発割合、非再発死亡割合
3) 移植後 100 日以内での急性 GVHD の発症頻度、重症度
4) 慢性 GVHD の発症頻度、重症度
5) 治療関連毒性
6) 好中球、血小板生着までの期間、生着率
7) 感染症発症率（ウイルス、細菌、真菌）

設定理由

1) 本プロトコル治療が原疾患再発及び非再発死亡に与える影響を検討するため設定した。
2) 本プロトコル治療の移植後早期（100 日）における生存及び再発及び非再発死亡に与える影響を検討するため設定した。
3) 本プロトコル治療の移植後早期（100 日）における急性 GVHD に与える影響を検討するため設定した。
4) 本プロトコル治療の慢性 GVHD に与える影響を検討するため設定した。
5) 本プロトコル治療の治療関連毒性の有無を検討するため設定した。
6) 本プロトコル治療の血球生着に与える影響を検討するため設定した。
7) 本プロトコル治療の感染症に与える影響を検討するため設定した。

7.3. 登録評価項目

7.3.1. 登録時患者背景

以下の項目について登録前 14 日以内に評価・確認する。

1) 状態：ECOG performance status (付表 1)、身長、体重
2) 末梢血算：白血球、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画
3) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、血清クレアチニン値、CRP

4) 胸部単純写真
5) 動脈血酸素飽和度（非観血的検査で代用可）

以下の項目については登録前 28 日以内に評価・確認する。

6) 心エコー(LVEF)
7) 安静時 12 誘導心電図
8) 呼吸機能検査(%VC、%FEV1.0、FEV1.0%、DLCO)
9) 骨髄穿刺検査、染色体分析
10) 血清検査（TPHA、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab、HCV-Ab、HIV 抗体、CMV-IgG/M）
11) PET/CT、CT または MRI による全身画像評価（画像評価が病期評価となる疾患のみ対象(通常経過の白血病などでは不要。)

以下の項目については登録前の実施日は問わない。

12) 患者及びドナーの HLA-A、B、C、DRB1 の allele タイピング（高頻度 allele タイプでも）
13) 患者及びドナーの血液型（ABO、RhD）

7.4. 短期経過観察期間中（前処置開始直前～Day100）の検査と評価

7.4.1. Dy28 まで週 2 回評価する安全性評価項目

1) 末梢血算：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画、特に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画については生着日を正確に定めるため、生着の規準を満たすまでは 2 日間の連続した欠測がないように測定する。
2) 血液生化学等：総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、CRP
3) 急性 GVHD：付表 2 に示す各臓器の Staging に従う。原則として病理組織学的診断を行う。
4) 治療関連毒性：CTCAE ver.4.0 JCOG 日本語版に従い [53]、治療関連毒性の Grading を行う。

7.4.2. 生確認後 Day100 まで週 1 回評価する安全性評価項目

サイトメガロウイルス抗原血症検査については生着確認後、移植後 Day100 まで週に

1 回の割合で検査する。

7.4.3. Day 29 から day100 まで週 1 回評価する安全性評価項目

1) 末梢血算：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画
2) 血液生化学等：総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、CRP、サイトメガロウイルス抗原血症
3) 急性 GVHD：付表 2 に示す各臓器の Staging に従う。原則として病理組織学的診断を行う。
4) 慢性 GVHD：付表 4 に示す各臓器の Scaling に従う。原則として病理組織学的診断を行う。

7.4.4. 呼吸機能検査

Day90±10 に呼吸機能検査（%VC、%FEV1.0、EEVI.0%、DLCO）を行う。労作時の呼吸困難感など、呼吸機能障害を疑う症状を認める場合にも呼吸機能検査を施行する。

7.4.5. 感染症の評価項目に関する追記

発熱など感染症を疑う所見がある場合には血液培養、画像検査を含め感染症診断のための検査を行う。確定診断のために、可能な限り病理学的あるいは微生物学的診断を得るよう努力する。サイトメガロウイルス抗原血症検査については「7.4.2. 生確認後 Day100 まで週 1 回評価する安全性評価項目」の規定の通り検査する。

7.4.6. 造血回復までの期間の評価に関する追記

造血回復に関しては以下の項目を評価する。

1) 好中球が 500/μl 未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、好中球が連続して 3 ポイント 500/μl を超えた日のうち最初の日までの日数（好中球生着日）
2) 過去 7 日間輸血を要さず、かつ血小板数が連続して 3 ポイント 2 万/μl 以上を確認できた日のうちの最初の日
3) 過去 7 日間輸血を要さず、かつ血小板数が連続して 3 ポイント 5 万/μl 以上を確認できた日のうちの最初の日
4) 網赤血球が 10‰以上となった日、赤血球輸血の有無、最終輸血日
5) 血小板輸血の有無、最終輸血日

＊好中球数は白血球数と白血球分画の好中球（桿状核球と分葉核球の合計）の割合から算出する。休日などで白血球分画が検査できない場合には、直前の検査可能日の分画を流用して好中球数を計算する。

7.4.7. GVHD の診断に関する追記

GVHD の診断は臨床症状および可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は付表 2、治療反応性は付表 3、慢性 GVHD の病型・重症度、scaling は付表 4 を参照する。

7.5. 長期経過観察期間中（Day101～移植後 1 年）の検査と評価

7.5.1. 2 ヶ月に 1 回評価する観察項目

慢性 GVHD：付表 4 に示す評価法に従う。原則として病理組織学的診断を行う。労作時の呼吸困難感など呼吸機能の障害を疑う症状を認める場合には呼吸機能検査を施行する。

7.5.2. 呼吸機能検査

Day180±14、Day365±14 に呼吸機能検査（%VC、%FEV1.0、FEV1.0%、DLCO）を行う。

7.6. 抗腫瘍効果の評価

原則として、白血病、骨髄異形成症候群では移植後は Day 28±7、56±10、91±10（各 4 週、8 週、13 週後）に骨髄検査（キメリズム解析を含む）を施行する。

以後、さらに Day 182±14、365±14（各 26 週、1 年後）にも骨髄検査を行い腫瘍の状態を評価する。また再発を疑った場合も適宜、 骨髄検査や CT/PET 検査を行う。

8. 効果判定とエンドポイントの定義

8.1. 効果判定

移植時、非寛解の血液悪性腫瘍は以下の規準に従い、抗腫瘍効果を判定する。

1) 急性白血病：Cheson らの規準を用いる [54]。

完全寛解	骨髄の芽球 5%未満、アウエル小体を有する細胞なし。ただし、ATRA で導入された M3 の場合は分葉核球にアウエル小体があってもよい。骨髄に正常赤芽球系・顆粒球系・巨核球を認める。末梢血に芽球なし。好中球

	1000/μl以上、血小板 10 万/μl以上。髄外白血病なし。 これらが最低 4 週間持続すること。ただし、次の化学療法の影響により、末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも 4 週間持続しなくてもよいが、4 週間以内に骨髄の芽球 5%以上ないしは末梢血に芽球が出現する場合は完全寛解としない。
血液学的寛解	骨髄・末梢血所見ともに、上記完全寛解基準を満たすも、髄外白血病が存在する。
再発	CR に導入後骨髄芽球 10%以上ないしは末梢血に芽球出現。
髄外再発	血液学的寛解中の髄外白血病のみの再発。

2) 骨髄異形成症候群：Cheson らの規準を用いる[55]。

完全寛解（CR） 骨髄、末梢血両者を満たさなければならない	骨髄：芽球比率≦5%かつ 3 血球系統で正常な成熟を認める。 （異形成像が残存している場合は記載する） 末梢血：輸血療法、サイトカイン療法の影響がない条件下で以下のすべての条件を満たす場合。 ヘモグロビン値≧11 g/dl 血小板≧10 万/dl 好中球≧1000/μl 芽球 0% （ある種のプロトコル/条件下では 4 週間以内に地固めあるいは維持療法を開始しなければならないことがある。そのような場合には続く治療の開始直前に上記の条件が満たされれば CR とする）
部分寛解（PR）	下記の項目を除く CR の条件をすべて満たす場合。 骨髄：芽球が治療前の 50%以下に減少するも、依然>5%の状態。 （末梢血は CR と同様に正常化していなければならない）
骨髄 CR	骨髄：芽球比率≦5%かつ 50%以上の減少が見られたが、末梢血の CR 規準を満たさない場合。 （血液学的改善効果：血液学的改善効果（HI）が得られた場合にはその旨を記載。例、骨髄 CR with HI-E、骨髄 CR without HI）
病勢の安定（SD）	CR/PR が得られなかったが、8 週以上にわたり病勢の悪化を認めない場合。

治療不成功（failure）	治療中の死亡。または、血球減少の増悪。骨髄の芽球比率の増加。MDS FAB の病型の増悪進行。
CR または PR 後の再発	CR/PR 後に以下の 1 項目以上を満たす場合。 a) 治療前の芽球比率に戻る。 b) 好中球・血小板数が最大値の 50%以下に低下。 c) ヘモグロビン値が≧1.5g/dl 低下または輸血依存となる。
細胞遺伝学的奏功（CyR）	完全細胞遺伝学的奏功（CCyR）: 染色体異常が消失し、かつ、新たな核型異常の出現を認めない。 部分細胞遺伝学的奏功（PCyR）: 治療前の 50%以下に減少。
進行（PD）	a) 治療前の骨髄の芽球比率≦5%未満の場合：50%以上の増加を認め、かつ、>5%となった場合。 b) 治療前の骨髄の芽球比率 5～10%の場合 : 50%以上の増加を認め、かつ、>10%となった場合。 c) 治療前の骨髄の芽球比率 10～20%の場合：50%以上の増加を認め、かつ、>20%となった場合。 d) 治療前の骨髄の芽球比率 20～30%の場合：50%以上の増加を認め、かつ、>30%となった場合。 e) その他：以下の 1 項目以上を満たす場合。 好中球数又は血小板数が最大値の 50%以下に低下。 ヘモグロビン値＞2g/dl の低下または輸血依存となる。

8.2. 解析対象集団の定義

最終解析における集計・解析の対象集団を以下のように定義する。集計・解析結果の表示において、以下に示す集団から除外される症例がある場合は除外する理由とともに明記する。

8.2.1. 登録患者

「5.1. 症例登録方法」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録患者」とする。

8.2.2. 適格患者

全登録患者から、研究事務局の検討によって決定された「不適格患者」を除く集団を

「全適格患者」とする。担当医のみの判断による「不適格患者」は全適格患者に含める。「不適格患者」の決定に際しては、最終解析においては研究代表者の承認を要するが、最終解析レポート提出以前の学会発表時の解析においては、担当者が研究事務局の了解の上で、全適格患者に研究事務局判定による「不適格患者」を含めないことができる。

8.2.3. 治療患者

全登録患者のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療患者」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行患者」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究事務局の判断で決定してよい。

8.3. エンドポイントの定義

8.3.1. 移植後 100 日、1 年の全生存割合及び累積再発割合、非再発死亡割合

1) 全生存期間

移植日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

2) 無増悪生存期間

移植日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

毒性や患者拒否等の理由によるプロトコル治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は

増悪と判断した日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

二次癌（異時性重複癌）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

8.3.2. 移植後 100 日以内の急性 GVHD（gradeⅡ-Ⅳ）の発症頻度

全適格患者数を分母とし、移植後 100 日以内での grade Ⅱ-Ⅳの急性 GVHD 発症患者の割合を求める。急性 GVHD の診断は臨床症状および可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は付表 2、治療反応性は付表 3 を参照する。

8.3.3. 急性 GVHD（gradeⅢ-Ⅳ）、遅発性急性 GVHD、慢性 GVHD の発症頻度、重症度

全適格患者数を分母とし、GVHD の診断は臨床症状及び可能な限り 病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は付表２、治療反応性は付表 3、慢性 GVHD の病型・重症度、scaling は付表 4 を参照する。

8.3.4. 治療関連毒性（移植後 28 日以内）

全治療患者数を分母として、CTCAE ver. 4.0 の grading に従い、各器官別に、最悪 grade 別の頻度を求める。

8.3.5. 好中球、血小板生着までの期間、生着率

移植日を起算日として好中球、血小板の生着確認日までの日数を求める。また。移植日を起算日として、完全キメラ（90%以上ドナータイプ）が初めて確認された日までの日数を求める。

9. 有害事象発生時の取扱い

「疾病等が発生した場合の手順書」を別途作成する。

9.1.有害事象の定義

本研究では、「疾病、障害若しくは死亡又は感染症、臨床検査値異常や症状等」を有害事象と定義する。本研究計画書における有害事象は、手順書における疾病等と読み替える。

9.2.報告の対象となる有害事象（手順書における「収集すべき疾病等」）

移植の前処置が開始されてから移植後 100 日までに発生した CTCAE ver 4.0 による毒性の Grading に従い Grade2 以上の非血液毒性が観察された場合に、症例報告書に記載する。

有害事象のうち GVHD および感染症については有害事象とは別に症例報告書に記載する。

9.3.有害事象の評価に必要な記載内容

有害事象発生時には有害事象に関する以下の項目について症例報告書に記載する。

1) 有害事象の名称
2) 発現日
3) 転帰日
4) 転帰：回復、軽快、後遺症あり、未回復、死亡、不明
5) 処置（試験薬の投与）：変更なし、中止、休薬、減量、増量、該当せず
6) その他の処置：なし、薬物治療、その他
7) 重篤度：非重篤、重篤
8) 重症度：CTCAE　ver 4.0 による Grading
9) 臨床研究との因果関係：関連あり、関連なし

9.3.1. 有害事象の回復と臨床研究との因果関係

有害事象の回復とは、有害事象がない状態、又は投与前の状態への改善とする。

臨床研究との因果関係については移植前処置開始から移植 100 日までに生じた有害事象について本研究と因果関係ありとする。

9.4.予測される有害事象

本研究では治療の性質上、全例において入院を要する血液毒性が見られる。また、当院における過去の経験から 1 年生存割合 59%、1 年非再発死亡割合 7%であり、一定数の死亡が観察されると予想される。

移植後の GVHD 予防に関連した有害事象として、セルセプトの副作用として、既に保険適応のある腎移植における市販後調査で、サイトメガロウイルス感染 117 件（13.5%）、 下痢 117 件（13.5%）、白血球減少 70 件（8.1%）等が挙げられ、その他主なものとして、嘔気・嘔吐・下痢・好中球減少が、報告されている。タクロリムスの副作用として市販後の調査において、心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び膵移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2% （24／85）、腎障害 9.4%（8／85）、高血糖 5.9%（5／85）、高コレステロール血症 5.9%（5／85）、中枢神経系障害 5.9%（5／85）がみられ、ネオーラルの市販後の調査において骨髄移植 218 例中、何らかの副作用が報告された のは 126 例（57.8%）で、主なものは腎障害 54 件（24.8%）、

多毛 47 件（21.6%）、高血圧 9 件（4.1%）、 振戦 9 件（4.1%）等がみられた。（詳細は添付文書に記載）

10. 統計的事項

10.1. 解析対象集団

「8.2.2 適格患者」に定める全適格患者を解析対象となる集団と定義する。

10.2. 主たる解析法

本臨床研究の主たる目的は、MMF の急速減量投与法が原病再発抑制効果において、十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することである。

主たる解析では移植後 100 日、1 年での全生存割合・無増悪生存割合について、Kaplan-Meyer 法にてそれぞれの割合および、その 95%信頼区間を算出する。再発割合と非再発割合については、それぞれ互いを競合リスクとして扱い、また GVHD の発症割合については非再発死亡を競合リスクとして Gray 法を用いて算出する。多変量解析については Cox 比例ハザードモデル、ロジスティック回帰を用い、再発割合・非再発割合については競合リスクを考慮して Fine-Gray モデルを用いて解析を行う。

10.3. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「4.1. 症例数と設定の根拠」で示した背景に基づき、目標登録症例数を 13 例と設定する。

主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療と主要評価項目の評価が終了する時期である登録終了 1 年後を目処に、臨床研究統計家の指示に基づき研究事務局が行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、各共同研究者に提出する。主たる解析終了後も副次的評価項目の評価目的で、最終患者の移植後 1 年間の観察終了までは全例追跡を実施し、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

10.4. 臨床研究の中止規準

3 例以上の被検者被検者 100 日以内の治療関連死亡、生着不全および GradeⅣの急性 GVHD が 50%を超える確率が 80%を超えた場合には本研究を中止する。

被験者数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TRM 数	3	3	4	5	5	6	6	7	7	8	9

10.5. 副次的評価項目の解析

副次的評価項目：臨床研究の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次的評価項目の要約統計量を算出する。

安全性の評価：安全性の評価は Grade2 以上の非血液毒性及び感染症の発症割合であり、発症割合の点推定値とその 95%信頼区間を求める。

10.6. 統計解析計画の変更について

統計解析計画が変更された場合には、研究計画書を変更し、総括報告書においてその旨を説明する。

10.7. 最終解析

データの解析は研究事務局で行う。追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。研究代表者は最終解析レポートの内容を総括し、臨床研究全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、研究事務局、共同研究者に提出する。

尚、欠落、不採用、異常データが生じた場合には、研究事務局と協議の上で解析対象の是非を検討する。

研究代表者の総括報告書承認をもって「臨床研究終了」とする。

11. 倫理的事項

11.1. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク（起こりうる疾病等を含む）

11.1.1.予測される利益

臨床研究参加患者の臨床研究期間中の薬剤費を含む診療費は、無償提供を受ける臨床研究薬（セルセプト）を除いて、すべて患者の保険及び患者自己負担により支払われ、患者が本臨床研究に参加することで得られる特別な経済上の利益はない。

本臨床研究により、適切な免疫抑制効果を維持しながら、GVL 効果を誘導することが可能であった場合、原疾患治療及び生命予後を改善できる可能性がある。

11.1.2.予測される不利益

従来よりも生着不全や急性 GVHD が高度に発症する可能性が懸念される。しかしながら、造血幹細胞移植においては、生着不全や急性 GVHD などの疾病等に寄与する因子は多岐にわたるため、明らかな原因特定に至る例は少ない。疾病等が生じた場合には、

「6.1.1　MMF 投与法と服薬指導」に定める継続・慎重漸減規準に従い、適切な MMF 投与を行うとともに疾病等の重篤化の阻止に努める。

本臨床研究により被験者への不利益が高いものと判断される場合には、「10.4　臨床研究の中止規準」に定める通りに、臨床研究の早期中断を行う。

11.2. 患者の安全に対する配慮

臨床研究担当医師は患者の安全を守るために最大限配慮する。疾病等が発生した場合は、速やかに診断・適切に処置するように努める。また、 重篤な疾病等であった場合は、速やかに研究事務局に緊急報告を行う。研究代表医師および臨床研究責任医師は、報告に基づいて、研究計画について再検討をおこなう。

11.3. 患者の人権の保護

本臨床研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言（世界医師会）の精神および「臨床研究法」に従って本臨床研究を実施する。

11.4. インフォームド・コンセント

11.4.1. 同意文書の作成並びに改訂

研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者から臨床研究参加の同意を得るために用いる同意文書及びその他の説明文書を可能な限り平易な表現で作成する。また、同意説明文書及びその他の説明文書を改訂する必要があると認めた場合は、これらを改訂する。研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者候補には質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本臨床研究の内容を良く理解したことを確認した上で、自由意思による同意を得る。

研究責任医師または研究分担医師は、作成又は改訂された同意説明文書及びその他の説明文書を神戸大学臨床研究審査委員会に提出し、その承認を得る。

なお、研究計画において果たす役割の小さい共同研究機関の研究責任医師の変更等、研究対象者の意思に影響を及ぼさない内容の変更については、再同意を不要とする。

11.4.2. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は患者本人に施設の神戸大学臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書（添付の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を説明の前、または説明するときに患者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1)　患者の病名、病期、推測される予後に関する説明

2) 臨床試験であること。
臨床研究（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い

3) 本臨床研究のデザインおよび根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的など）
近年、造血幹細胞移植領域での GVHD 予防・治療に対する MMF の有用性は世界的にも数多く報告されてきている。本臨床研究において MMF を使用した GVHD 予防法の効果を評価することにより、日本での造血幹細胞移植における MMF の保険適応獲得のための一助とすることを目的とすること。ただし通常の GVHD 予防法との GVHD 発症の優劣については不明であること。

4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与法、投与量、プロトコル治療全体の期間など。保険適応外の医薬品を使用すること。

5) 研究用の検体採取について

6) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫傷縮小効果、症状緩和効果など。

7) 予期される疾病等、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される疾病等の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
副作用を防ぐための万全の予防策はとるものの、依然致死的な合併症を完全に防ぐことはできないこと。
臨床研究への参加の継続について臨床研究の対象者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに同意説明文書を改定し、参加の継続の意思を再度確認すること。

8) 費用負担と補償
治療にかかる費用は原則として保険制度でまかなわれ、費用負担が通常の移植と比較して増えることはないこと、適応外使用のセルセプト®は神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科より無償供与されることの説明。
健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、 一般診療と同様であることの説明。

9) 代替治療法
現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等。代替治療を選択した場合の利益と不利益。

10) 臨床研究に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
臨床研究に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性の

ある不利益。

11) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」などモニタリングの受け入れに関する説明。

12) 同意拒否と同意撤回

臨床研究参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。ただし移植前処置開始後の場合、安全のために本プロトコルに記載された治療は継続されること。

13) 人権保護

氏名や個人情報は守秘される為の最大限の努力が払われること。

14) データの二次利用

当院の倫理委員会もしくは治験審査委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること。

15) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任医師、臨床研究の研究事務局の連絡先を文書で知らせ、臨床研究や治療内容について自由に質問できることを説明する。

11.4.3. 同意の取得

患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で、臨床研究への参加について依頼する。患者本人が臨床研究参加に同意した場合、添付の同意書または施設で定められた書式の本臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者が署名する。ただし、自署が不可能な場合に限り、代諾者による同意も可能とする。また患者が未成年の場合は、本人の他保護者も署名する。患者の同意書はそれぞれ専用のものを使用する。

同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

11.5. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該 施設の職員やデータベース

への不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次癌等の附随研究による調査も有り得る同種移植の多施設共同臨床研究においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。

以上より、本臨床研究では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、本臨床のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、研究事務局、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんにかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

11.6. プロトコルの順守

本臨床研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

11.7. 研究者の利益相反状態についての申告

本研究の利益相反については、認定臨床研究審査委員会において利益相反管理基準及び利益相反管理計画の審査を行い、本臨床研究の利害関係について公正性を保つ。

尚、適応外使用のセルセプト®は神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科より無償供与される。

11.8. プロトコルの内容変更について

11.8.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって研究代表者の承認を得なければならない。臨床研究審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

11.8.2. 改正（Amendment）

臨床研究に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または臨床研究の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。研究代表者の承認を要する。カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

11.8.3. 改訂（Revision）

臨床研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ臨床研究の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。研究代表者の承認を要する。カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

11.8.4. メモランダム/覚え書き（Memorandum）

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らすこと、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から 臨床研究の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

申請不要。研究代表者の承認を要する。カバーページへの記載不要。

11.9. 健康被害に関する補償

本研究は、現在までの医学的知見と被験者の疾患の状態を鑑み、被験者にとって有用な治療法であると判断されて実施される。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本研究に関連した死亡を含む健康被害はやむをえず発生することが予測される。

通常、健康被害に対する治療費などの補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤は、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本研究に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

12. モニタリングと監査、記録などの保管

研究事務局による症例報告書レビューの結果、データの信頼性に相当の疑いが生じた場合は、施設に出向いて診療録を確認することがある。患者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ（検査データ等）、臨床研究審査委員会の記録、臨床研究薬の交付記録等、医療機関において作成された記録文書については、当院長が定めた保管責任者が適切に保管する。

研究責任医師及び実施医療機関は、臨床研究に関連するモニタリング、特定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査を受け入れ、求めに応じて原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

臨床研究実施計画書、臨床研究総括報告書等については研究代表者が、適切に保管する。保管期間は、研究の中止又は終了後 10 年間、論文等の研究結果の公表日から 10 年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

監査については、対象者数が少なく「モニタリングの実施に関する手順書」で定められたモニタリングを確実に実施することで品質管理を徹底するため、本研究では監査は実施しない。

13. 症例記録・薬剤の保管場所

症例報告書（CRF）

保管場所：神戸大学医学部附属病院腫傷・血液内科の所有する鍵のかかる書棚で適切に保管する。

保管責任者:中野　加代子

薬剤（MMF）

保管場所：神戸大学医学部附属病院腫傷・血液内科の所有する鍵のかかる金庫で適切に保管する。

保管責任者: 中野　加代子

14. 付随研究

同種造血幹細胞移植による末梢血 T リンパ球サブセットにおける経時的変化と治療奏功割合、合併症の頻度、割合との関連性に関する研究。

14.1.　目的

造血幹細胞移植後の生着不全や GVHD/GVL においては T リンパ球を中心とする免疫反応が重要な役割を担っており、治療成績に大きく影響を与えることが知られている[56,57]。特に CD4(+)CD25(+)FoxP3(+)CD45RA(+)T 細胞として同定される制御性 T 細胞（Treg）は、抗腫瘍免疫の抑制[58]や GVHD の発症抑制[59]に強く関与している。自己やアロ抗原に対する免疫寛容を制御することにより、移植片拒絶反応の低下や GVHD の頻度及び重症度の低下に寄与している[60,61]。また Treg はアロ反応性ドナーT リンパ球の早期増幅を抑制し、GVL 効果を損なうことなく GVHD を誘引する反応を抑制することが報告されている[62]。これらの研究結果を受けて、GVHD に関しては既に予防法や治療法として、Treg の投与が臨床応用の段階に及んでいる[63,64]。

上記の通り、造血幹細胞移植領域において Treg をはじめとする T リンパ球は腫瘍制御と副作用発症の両面において主要な役割を担っている。MMF は Treg の数的、機能的な抑制作用を有していることから[51]、本臨床研究による MMF の早期減量法に伴い Treg の移植後早期の回復が想定される。そこで、移植後の経時的な数的な変化を測定し、治療成績や治療関連合併症との関連性を検討することで、更なる病態の解明や新規治療法の開発の一助とする事を目的とする。

14.2. 対象

本臨床研究に参加しており、付随研究について説明の上で患者本人から文書によって同意が得られている症例を対象とする。

なお、本付随研究に参加しなくても、臨床研究に参加することは可能である。

14.3. 使用される検体

末梢血 7ml

14.4. 検体の採取

あらかじめ神戸大学腫瘍・血液内科より配布された EDTA 加採血管 7ml（輸血用、紫大）1 本に血液を採取し、直ちに神戸大学医学部附属病院検査部へ搬送する。検体採取の時期は移植日（day0）、day14（±2）、day28（±2）、day56（±2）の計 4 ポイントとする。検体の採取にあたっては特別な理由がない限り定められた日に行うが、該当日が休日であるなどのやむを得ない場合に限って該当日±2 日の範囲で採取日を変更する。

14.5. 試料の保存または破棄について

付随研究で対象者より提供を受けた試料等は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科学研究室において連結可能匿名化した状態で厳重に保存する。研究期間終了後、本解析から得られたデータについては神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科学研究室で無期限に保存する。

患者（および代諾者）が本研究への参加を撤回した場合や、研究終了後の試料等の保存に同意が得られなかった場合は、患者個人を特定できない状態で試料等を廃棄する。なお、当該保存試料等を用いて新たに研究を実施する際には、実施前に該当する倫理審査等の委員会に研究実施内容の審査を諮り、承認を受けるものとする。

尚、保存の場合には、試料等は神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科学研究室において連結可能匿名化した状態で厳重に保存する。

14.6. 予想される利益・不利益について

付随研究に関して、被験者の直接的な利益は無い。しかしながら、Treg と移植成績に及ぼす影響の関連性が分かれば、将来多くの人がこれらの解析から得られる利益を受けることが期待される。血液を 7ml 追加して採取することにより、患者の健康に悪影響を及ぼすことは無い。その他、予想される不利益は存在しない。

14.7.　新たに研究が行われる場合について

上記研究以外に付随研究として新たに行われる研究に関しては、神戸大学医学部附属病院および検体提出機関の倫理審査等の委員会の承認を得る。

15. 研究に関わる資金源

本研究ならびに付随研究に係る費用については神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科学教室研究費から負担する。

16. 研究計画の登録

本臨床研究は臨床研究法の規定に基づき、臨床研究等提出・公開システム（Japan Registry of Clinical Trials：jRCT）へ研究概要を登録（登録番号：jRCTs051180097）し、研究計画書変更、研究進捗に応じて適宜更新する。

また、医学雑誌編集者会議国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors：ICMJE）の勧告に基づき、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（University hospital Medical Information Network-Clinical Trial Registry: UMIN-CTR）に登録（登録番号：UMIN000016523）し、研究計画書変更、研究進捗に応じて適宜更新する。

17. 研究組織

17.1. 研究責任医師

神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　教授　南　博信
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

17.2. 研究事務局

神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　助教　倉田　啓史
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

17.3. データマネジメント責任者

神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　技術補佐員　中野 加代子
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

17.4. 統計解析責任者

神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　助教　倉田　啓史
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

17.5. モニタリング責任者

神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　医員　伊藤　恵理子
〒650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

17. 6. 委託研究機関

株式会社　エスアールエル
〒650-0044 神戸市中央区東川崎町 1-3
電話番号 078-367-6571

17.7. 共同研究者

神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　髙橋　瑠里
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　岡副　結梨
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　松本　咲耶
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　坂井　里奈
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　倉田　啓史
神戸大学医学部附属病院　腫瘍・血液内科　薬師神　公和

18. 参考文献

1. Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, et al. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. Blood 2009;113:2851-8.

2. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood 1990;75:555-62.

3. Ringden O, Remberger M, Aschan J, Lungman P, Lonnqvist B, Markling L. Long-term follow-up of a randomized trial comparing T cell depletion with a combination of methotrexate and cyclosporine in adult leukemic marrow transplant recipients. Transplantation 1994;58:887-91.

4. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-

host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. Lancet 2005;366:733-41.

5. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. Blood 2005;106:3308-13.

6. Marks DI, Hughes TP, Szydlo R, et al. HLA-identical sibling donor bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia in first chronic phase: influence of GVHD prophylaxis on outcome. British journal of haematology 1992;81:383-90.

7. Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. Blood 2004;103:767-76.

8. Depil S, Deconinck E, Milpied N, et al. Donor lymphocyte infusion to treat relapse after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. Bone marrow transplantation 2004;33:531-4.

9. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. Science (New York, NY) 1999;285:412-5.

10. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. Nature 2001;411:385-9.

11. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2001;98:3192-204.

12. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood 2012;119:296-307.

13. Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. Bone marrow transplantation 2013;48:587-92.

14. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2008;14:165-70.

15. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease

after marrow transplantation for leukemia. The New England journal of medicine 1986;314:729-35.

16. Lazarus HM, Vogelsang GB, Rowe JM. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Bone marrow transplantation 1997;19:577-600.

17. Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program 2007:23-8.

18. Peters C, Minkov M, Gadner H, et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. Bone marrow transplantation 2000;26:405-11.

19. Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Bone marrow transplantation 1997;19:759-64.

20. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, et al. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. The New England journal of medicine 1982;306:392-7.

21. Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. Blood 1989;74:2252-6.

22. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation 2001;28:181-5.

23. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. Blood 2000;96:2062-8.

24. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after

allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005;23:1993-2003.

25. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). Clinical transplantation 1996;10:77-84.

26. van Hest RM, Doorduijn JK, de Winter BC, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant recipients. Therapeutic drug monitoring 2007;29:353-60.

27. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The Cochrane database of systematic reviews 2014;7:Cd010280.

28. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. Blood 2007;110:3064-70.

29. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. Experimental hematology 2008;36:1-8.

30. Okamura A, Yamamori M, Shimoyama M, et al. Pharmacokinetics-based optimal dose-exploration of mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. International journal of hematology 2008;88:104-10.

31. Mizumoto C, Kanda J, Ichinohe T, et al. Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and minidose methotrexate after unrelated donor bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning. International journal of hematology 2009;89:538-45.

32. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation 2004;34:621-5.

33. Kiehl MG, Schafer-Eckart K, Kroger M, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. Transplantation proceedings 2002;34:2922-4.

34. Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing

tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2010;16:937-47.

35. Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2005;11:495-505.

36. Sabry W, Le Blanc R, Labbe AC, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in HLA-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of GVHD and nonrelapse mortality. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2009;15:919-29.

37. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013;61:710-5.

38. Nieto Y, Patton N, Hawkins T, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil after nonmyeloablative matched-sibling donor allogeneic stem-cell transplantations conditioned with fludarabine and low-dose total body irradiation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2006;12:217-25.

39. Neumann F, Graef T, Tapprich C, et al. Cyclosporine A and mycophenolate mofetil vs cyclosporine A and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA-identical siblings. Bone marrow transplantation 2005;35:1089-93.

40. Bornhauser M, Schuler U, Porksen G, et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporine as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. Transplantation 1999;67:499-504.

41. Haentzschel I, Freiberg-Richter J, Platzbecker U, et al. Targeting

mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. Bone marrow transplantation 2008;42:113-20.

42. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. International journal of hematology 2011;93:523-31.

43. Iida M, Fukuda T, Uchida N, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. Clinical transplantation 2014;28:980-9.

44. Nishikawa S, Okamura A, Yamamori M, et al. Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as preemptive therapy for severe graft-versus-host disease. Transplantation proceedings 2009;41:3873-6.

45. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone marrow transplantation 2014;49:168-73.

46. Sanada. Y. The 5th JSH international symposium. Hamamatsu2014.

47. Fujimaki K, Fujisawa S, Aotsuka N, et al. [Feasibility of early tapering and discontinuation of cyclosporine to intensify the graft-versus-leukemia effect in patients with advanced hematologic neoplasms]. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology 2001;42:680-4.

48. Abraham R, Szer J, Bardy P, Grigg A. Early cyclosporine taper in high-risk sibling allogeneic bone marrow transplants. Bone marrow transplantation 1997;20:773-7.

49. Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, et al. Frequency of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T-cells at early stages after HLA-mismatched allogeneic hematopoietic SCT predicts the incidence of acute GVHD. Bone marrow transplantation 2013;48:859-64.

50. Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, et al. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. British journal of haematology 2013;160:255-8.

51. Lim DG, Koo SK, Park YH, et al. Impact of immunosuppressants on the

therapeutic efficacy of in vitro-expanded CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in allotransplantation. Transplantation 2010;89:928-36.

52. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood 2000;96:4075-83.

53. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版.

54. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003;21:4642-9.

55. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108:419-25.

56. Trenado A, Charlotte F, Fisson S, Yagello M, Klatzmann D, Salomon BL, et al. Recipient-type specific CD4+CD25+ regulatory T cells favor immune reconstitution and control graft-versus-host disease while maintaining graft-versus-leukemia. J Clin Invest. 2003;112:1688-96.

57. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, Fathman CG, Strober S, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Nat Med (2003) 9:1144–50.

58. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson CC. Regulatory T cells in cancer. Adv Cancer Res. 2010;107:57-117.

59. Hoffmann P, Ermann J, Edinger M, Fathman CG, Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. J Exp Med. 2002;196:389-99.

60. Taylor PA1, Noelle RJ, Blazar BR. CD4(+)CD25(+) immune regulatory cells are required for induction of tolerance to alloantigen via costimulatory blockade J Exp Med. 2001;4;193(11):1311-8.

61. Taylor, R A.. Lees. C. J. & Blazar. B. R. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4(+)CD25(+) immune regulatory cells inhibits graft-versus-host

disease lethality Blood 2002;99;3493-3499

62. Edinger. M. et al. CD4+CD25+regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Nat. Med. 2003;9;1144-1150

63. Brunstein CG, Miller JS, Cao Q, McKenna DH, Hippen KL, Curtsinger J, et al. Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. Blood (2011) 117:1061–70. doi:10.1182/blood-2010-07-293795

64. Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. Blood (2011) 117:3921–8.

65. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation 1974;18:295-304.

66. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. Blood 1990;76:624-9.

67. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone marrow transplantation 1995;15:825-8.

19. 付表

付表 1. ECOG performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等に振舞える
1	軽度の症状があり、肉体運動は制限を受けるが、歩行・軽労働・坐業はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に介助が要ることもある。 日中の 50%以上は起居している。
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助が要り、 日中の 50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助が要り、終日就床している

この規準は全身状態の指標であり、局所状態で活動性が制限されている場合は臨床的に判断する。

付表 2. 急性 GVHD の Staging と Grading

すべての患者を毎日診察して、以下のスケールを用いて GVHD を分類する [65-67]。

Stage	Skin[1)]	Liver (total bilirubin)	Gut[3)]
1	Rash on <25% of skin[2)]	2.0-2.9 mg/dL	Diarrhea >500ml/day or persistent nausea[4)]
2	Rash on 25-50% of skin	3.0-5.9 mg/dL	Diarrhea >1000 ml/day
3	Rash on >50% of skin	6.0-14.9 mg/dL	Diarrhea >1500 ml/day
4	Generalized erythroderma with bullous formation	>15.0 mg/dL	Severe abdominal pain with or without ileus[5)]

1）ビリルビン上昇、下痢、皮疹を引き起こす他の疾患が合併すると考えられる場合、stage を 1 つ落とし疾患名の記載をする。複数の合併症が存在や、急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医の判断で stage を 2、3 落としてもよい。

2）熱傷における「9 の法則」を使用する。

3）3 日間の平均下痢量

4）Persistent nausea は胃十二指腸の組織学的証明が必要。

5）消化管 GVHD の stage 4 は 3 日間の平均下痢量>1500 ml/day かつ、腹痛または出血を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わない。

Clinical Grade of GVHD

grade	skin		liver		gut
Ⅰ	1-2		no		no
Ⅱ	3	or[1)]	1	or	1
Ⅲ	-[2)]		2-3	or	2-4
Ⅳ	4		4		-[2)]

1）"or"は各臓器障害の stage のうち、1 つでも満たしていればその grade とするという意味である。

2）“-"は皮膚の場合、stage が 0、1、2、3 の範囲でいずれであってもよいという意味である。例えば肝障害が stage 2、3 ならば自動的に gradeⅢとなる。つまり皮膚障害の程度は gradeⅢを規定しない。同様に消化管の場合には、障害の程度がいずれであっても gradeⅣには関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚または肝に病変がない限り gradeⅣとは判定されない。

付表 3. 急性 GVHD に対する効果判定規準

臓器別効果判定

Complete response（CR）	障害の消失	
Partial response（PR）	障害の軽減 皮膚： 肝： 下痢： 障害の再燃	 体表の 25%以上の皮疹の消退。 総ビリルビン　2-3.9 mg/dl の場合 2 mg/dl 未満へ減少。 4-7.9 mg/dl の場合 2 mg/dl 以上の減少。 8 mg/dl 以上の場合 25%以上の減少。 消失または 3 日間の平均下痢量が 500 ml 以上減少。 あるいは腹痛。下血の消失。 一旦消失した障害の再出現。このとき PSL などの治療薬の 早過ぎる減量による場合は含まない

Progression（PG）	上記の逆	
No change（NC）	上記内の変動	
Unevaluable （UE）	no involvement early death other complication data missing その他	治療中に該当臓器障害が認められなかった場合。 治療開始後 3 日以内の死亡。 急性 GVHD 以外の合併症が主体のため評価不能の場合。 記載がなく不明。

治療効果総合判定規準

Complete response (CR)	急性 GVHD によるすべての臓器障害が消失し、かつ再燃などに対する追加治療を必要としない場合。
Partial response (PR)	少なくとも 1 臓器の障害が改善（CR または PR）し、他の臓器障害が悪化（PG）しない場合。 または、全ての臓器障害が一旦改善（CR または PR）したが再燃などのため追加治療を必要とした場合。（ステロイド剤の早過ぎる減量や不十分な初期治療による場合を除く）
Mixed response (MR)	少なくとも 1 臓器の障害が改善（CR または PR）したが、他の臓器障害が悪化（PG）した場合
Progression (PG)	少なくとも 1 臓器の障害が悪化（PG）し、他の臓器障害の改善が認められない（NC または PG）場合。
No change (NC)	いずれの臓器障害においても改善も悪化もみられない場合。
Unevaluable (UE)	全ての臓器別障害の治療反応性が UE の場合。

付表 4. 慢性 GVHD の SCALING

	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
PS	無症状（ECOG 0、KPS 100%）	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。（ECOG 1、KPS 80-90%）	歩行や身の回りのことはできるが。時に少し介助がいることもある。日中の 50%以上は起居している。（ECOG 2、KPS 60-	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要であり、日中の 50%以上は就床している。（ECOG 3-4、KPS <60%）

			70%）	
皮膚	無症状	<18%BSA、硬化病変なし	19-50%BSA あるいは浅在性硬化病変（つまみあげられる）	>50%BSA、あるいは深在性硬化病変（つまみあげられない）
口腔	無症状	軽症、経口摂取に影響なし	中等症、経口摂取が軽度傷害される	高度障害、経口摂取が高度に傷害される
眼	無症状	軽度 dry eye、日常生活に軽度支障あり（点眼 1 日 3 回まで)、あるいは無症状の角結膜炎	中等症 dry eye、日常生活に軽度支障あり（点眼 1 日 4 回以上あり)、視力障害なし	高度 dry eye、日常生活に高度支障あり、あるいは眼症状のため労働不可、あるいは視力障害
消化管	無症状	嚥下困難、食欲低下、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、ただし 5%以上の体重減少を伴わない	5-15%の体重減少を伴う消化器症状	15%以上の体重減少を伴う消化器症状あるいは食道拡張
肝	無症状	Bil、ALP、AST、ALT の正常上限の 2 倍以内の上昇	Bil>3mg/dl あるいは Bil、他の酵素の正常上限の 2-5 倍の上昇	Bil、他の酵素の正常上限の 5 倍以上の上昇
肺	無症状	階段昇降時息切れ	歩行時息切れ	安静時息切れ
関節・筋膜	無症状	日常生活に影響しない軽度の拘縮、可動制限	日常生活に支障のある拘縮、可動制限、筋膜炎による紅斑	日常生活に高度師匠を来す拘縮、可動制限（靴紐結び、ボタンがけ、着衣など不能）
性器	無症状	内診で軽度異常あるが軽度深い程度で性交痛なし	内診で中等度異常あり、不快あり	内診で高度異常あり、内診不応、性交痛あり