

移植後 TMA に Narsoplimab が有効

— 移植後 TMA に対する新規治療薬の有効性を国際共同研究で明らかに —

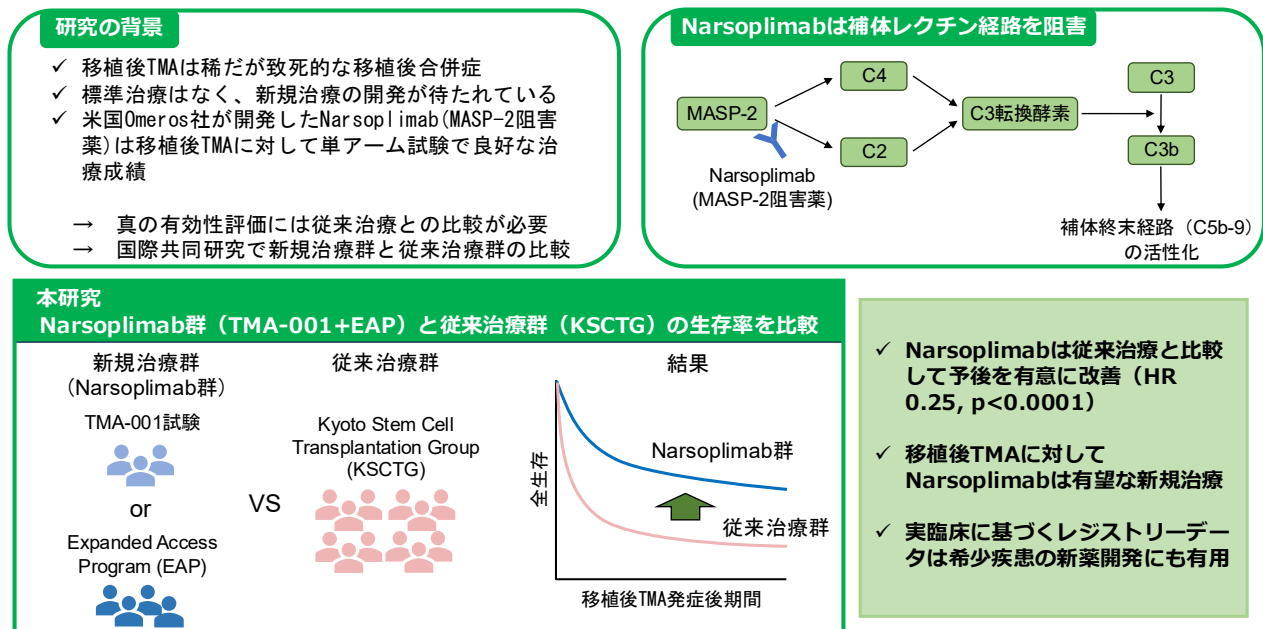
概要

移植後血栓性微小血管障害症 (TMA) は、同種造血幹細胞移植後に起こる稀ではありますが、致死的な合併症の一つです。従来は病態に即した特異的かつ有効な治療はなく、支持療法が治療の主体であり、新規治療法の開発が待たれていました。近年、移植後 TMA の病態の解明が進み、補体経路の活性化が移植後 TMA の病態の中心をなすことが明らかになってきました。米国の Omeros 社は、補体レクチン経路のエフェクター酵素である MASP-2 を阻害するモノクローナル抗体である narsoplimab を開発、ミラノ大学の Rambaldi 教授らのグループが主導した単アーム第 2 層試験である TMA-001 試験で移植後 TMA への有効性と安全性が示されました (Khaled SK et al., *J Clin Oncol*, 2022)。しかし、従来治療群と比較した際にどれくらい有効であるかについては十分に明らかになっていませんでした。

そこで、松井宏行 医学部附属病院血液内科 特定病院助教、諫田淳也 同講師、新井康之 医学部附属病院細胞療法センター・細胞療法科講師 (診療科長)、高折 晃史教授 (病院長) らの研究グループは、ミラノ大学の Rambaldi 教授らのグループと共同で、従来の支持療法で治療された移植後 TMA 121 症例を narsoplimab で治療された 77 症例と比較し、narsoplimab の従来療法に対する有効性を解析しました。その結果、narsoplimab は、従来治療と比較し有意に移植後 TMA 患者の生命予後を改善することが明らかになりました。本結果から、補体レクチン経路の新規阻害薬である narsoplimab は、移植後 TMA に対して従来療法より有効であり、造血幹細胞移植の治療成績の更なる向上に寄与することが期待されます。

本研究成果は、2025 年 10 月 11 日に、国際学術誌「*Blood Advances*」にオンライン掲載されました。

移植後 TMA に対する新規治療薬 (Narsoplimab) の有効性を評価



1. 背景

移植後 TMA は、同種造血幹細胞移植後に起こる合併症の一つであります。発症頻度は移植後患者の 5-10% 程度と比較的稀ですが、移植後 TMA 患者の 1 年生存率はわずかに 16.9% と有効な治療法がなく致死的な

合併症です。これまでは、免疫抑制剤の減量や新鮮凍結血漿の輸注といった支持療法が治療の主体でしたが、病態の解明が進み、前処置や免疫抑制剤による血管内皮細胞の障害を契機として補体経路が過剰に活性化され、更なる血管内皮の障害を引き起こすことで微小血栓が形成され、臓器障害に至ることが明らかとなってきました。

米国 Omeros 社で開発されたモノクローナル抗体である narsoplimab は、この補体経路活性化の引き金となる MASP-2(Mannan-binding Lectin-associated serine protease-2)の阻害効果を有しています。ミラノ大学の Rambaldi 教授らのグループを中心に行われた単アーム第 2 相試験 (TMA-001 試験) では、narsoplimab で治療された移植後 TMA 患者の TMA 発症 100 日後の生存率 68%と非常に良好な治療成績が報告されています (Khaled SK et al., *J Clin Oncol*, 2022)。しかし、希少かつ致死的な合併症であることから従来療法で治療されたコントロール群が設定されておらず、従来療法と比較した際の真の有効性については十分に明らかになっていませんでした。

一方、京都大学と関連病院からなる Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG) では、移植データベースを元に 2 次調査を行い、従来療法で治療された移植後 TMA 患者に関する詳細なレジストリーデータを構築し、発症リスク因子や転帰について報告をしていました (Matsui H et al., *Blood Adv*, 2020)。

そこで、私たちは Rambaldi 教授らのグループと連携し、移植後 TMA に対する従来療法と比較した際の narsoplimab の有効性を明らかにするための国際共同研究を行いました。

2. 研究手法・成果

私たちは、京都大学医学部附属病院とその関連病院で造血幹細胞移植を受けた 2,420 例から KSCTG による 2 次調査で診断基準を満たした移植後 TMA 121 症例 (従来療法群)、並びに TMA-001 試験に登録された 28 症例、拡大アクセスプログラム (EAP) により narsoplimab で治療された 49 症例を対象に、従来療法と比較した際の narsoplimab が生命予後に与える影響を解析しました。従来療法群と narsoplimab 群の比較として、KSCTG 群と TMA-001 群、KSCTG 群と EAP 群、KSCTG 群と TMA-001+EAP 群の 3 つの比較解析を行いました。比較解析には、逆確率重み付け法を用いてコホート毎の患者背景やリスク因子の違いを厳密に補正し、Cox 比例ハザードモデルで narsoplimab の従来療法に対する有効性を評価しました。

その結果、narsoplimab は従来療法で治療された場合と比べて、6-7 割程度死亡リスクを低下させ、移植後 TMA の予後を有意に改善させることが明らかになりました。具体的には、KSCTG 群と TMA-001 群の比較では、全生存 (OS) のハザード比 (HR) 0.25(95% 信頼区間 0.19-0.34, $p<0.0001$)となり、narsoplimab による治療を受けた TMA-001 群で OS が有意に改善することが示唆されました。同様に、KSCTG 群と EAP 群の比較では OS の HR 0.38(95% CI 0.28-0.51, $p<0.0001$)、KSCTG 群と TMA-001+EAP 群の比較でも OS の HR 0.28(95% CI 0.22-0.37, $p<0.0001$)と narsoplimab 群で OS の有意な改善が示唆されました。

さらに、移植後 TMA の予後に影響する予後不良因子 (LDH \geq 2x ULN、急性 GVHD、臓器障害、全身性感染症) を有するサブグループ毎に従来療法群 (KSCTG 群) と narsoplimab 群 (TMA-001+EAP 群) の OS を比較しました。その結果、LDH \geq 2x ULN グループでは、1 年生存率が従来療法群 11.4%に対して narsoplimab 群 50.3%と有意に改善を認め ($p=0.0002$)、急性 GVHD グループ (16.2% vs 54.5%, $p<0.0001$)、臓器障害グループ (11.0% vs 45.9%, $p<0.0001$)、全身性感染症 (16.6% vs 35.2%, $p<0.0001$) と、いずれのサブグループでも OS の有意な改善を認めました。

これらの結果から、narsoplimab は従来の支持療法と比べて有意に移植後 TMA の予後を改善し、特に予後不良因子を有する高リスク症例でも有効であり、移植後 TMA に対する新規治療として更なる移植成績の向上

に寄与しうることが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、補体経路、特にレクチン経路の新規阻害薬である narsoplimab が従来の支持療法を主体とした治療と比較して有意に生存期間を延長することを初めて示し、レクチン経路の阻害が移植後 TMA の治療標的として有望である可能性を示しました。また、本研究のコントロール群となった KSCTG データは、画一的なプロトコルの下に実施された2次調査に基づくレジストリーデータであり、希少疾患や移植関連合併症に対しては詳細な調査に基づくレジストリーの構築が有用であることを改めて示唆するものと考えられます。なお、narsoplimab は現時点では本邦を含めた海外でも未承認の薬剤であり、今後、本比較データをもとに承認を受け実臨床でも使用可能となることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 血液内科、細胞療法科、検査部・細胞療法センターが計画して、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム (L-INSIGHT)」と科研費より資金的支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 **同種造血幹細胞移植**：同種造血幹細胞移植は、ドナーから採取した造血幹細胞を患者に移植し、血液や免疫の働きを再構築する治療法です。白血病などの血液疾患に対して行われ、がん細胞を減らすための前処置後に実施されます。移植後はドナー由来の免疫ががん細胞を攻撃する効果が期待されますが、同時に移植片対宿主病 (GVHD) などの合併症が生じることもあります。

※2 **補体経路**：補体経路は、体内の免疫防御システムの一つで、細菌やウイルスなどの異物を排除する働きを持ちます。古典経路・レクチン経路・第二経路の3つがあり、いずれも最終的に細胞膜を破壊する「膜攻撃複合体 (MAC)」を形成します。

<研究者のコメント>

「移植後 TMA は、これまで支持療法以外には有効な治療法がなく新規治療の開発が待たれていました。様々な疾患に対して種々の補体経路阻害薬の開発が進む中で、レクチン経路の阻害薬である narsoplimab が移植後 TMA に対して従来の支持療法と比較して有効であることが示されたのは画期的なことでした。私たちが KSCTG を通じて構築したレジストリーデータが、希少な移植関連合併症の新薬開発のための実臨床データとして比較対照群として活用されたのは大きな意義があります。今後も実臨床データを基に、より効果的な治療法の確立に貢献していきます。」(松井宏行、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Survival in Adults with High Risk TA-TMA – A Comparative Analysis of Narsoplimab Versus Supportive Care (高リスク移植後 TMA の治療成績—支持療法と Narsoplimab の比較解析)

著者：松井宏行¹，新井康之^{1,2,3}，諫田淳也¹，近藤忠一⁴，Michelle L Schoettler⁵，Mohamad Mothy⁶，Miguel-Angel Perales^{7,8}，Rafael F Duarte⁹，Alessandro Rambaldi^{10,11}，高折晃史¹

¹ 京都大学医学部附属病院 血液内科

² 同 細胞療法科

³ 同 細胞療法センター

⁴ 神戸市立医療センター 中央市民病院 血液内科

⁵ Emory University, Children's Healthcare of Atlanta, Aflac Cancer and Blood Disorders Center

⁶ Sorbonne University, Saint-Antoine Hospital

⁷ Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Adult Bone Marrow Transplantation Service

⁸ Weill Cornell Medical College, Department of Medicine

⁹ Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Hematology

¹⁰ University of Milan, Department of Oncology and Hematology

¹¹ Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII

掲載誌： *Blood Advances* DOI: 10.1182/bloodadvances.2025017540