

# 7. 臍帯血移植における移植歴の検討

2005.1.29

東京都赤十字血液センター臍帯血バンク移植例解析  
(1999年1月-2004年9月移植)

年	移植数	解析数
1999年	9	9
2000年	11	11
2001年	8	8
2002年	21	21
2003年	102	92
2004年 1-9月	89	59
計	240	200

追跡調査回収率 83.3%

複数同時移植 4例  
同胞CD34同時移植 1例 を除く

↓  
195件について解析

	小児 (16歳未満)	成人 (16歳以上)
男性	30	75
女性	7	73
計	37	148

CBT 195件の疾患分類

\* 当CBBから2回提供

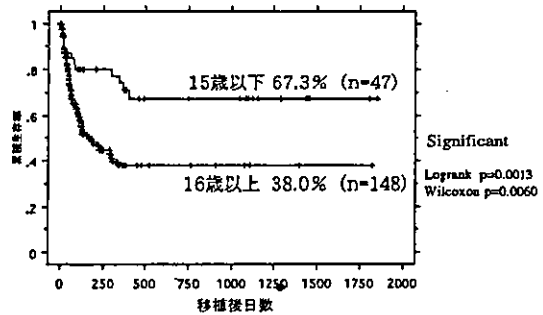
	小児(16歳未満)	成人(16歳以上)
急性リンパ性白血病	19	23
急性骨髄性白血病	10	49**
急性T細胞性白血病	-	8
骨髄異形成症候群	6*	28**
慢性骨髄性白血病	-	8
慢性リンパ性白血病	-	1
非ホジキンリンパ腫	3	22
ホジキン病	-	2
多発性骨髄腫	-	4
固形癌	-	1
再生不良性貧血	-	1
免疫不全/代謝異常	6	-
血球貪食症候群	3	1
計	47	148

CBT 195件の疾患分類・移植歴

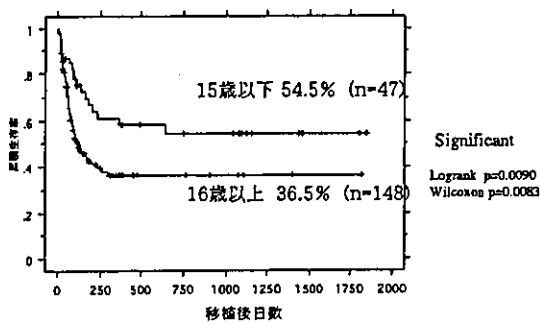
\* 当CBBから2回提供

	初回移植	前移植あり(autoSCT)
急性リンパ性白血病	37	5
急性骨髄性白血病	46	13** (2)
急性T細胞性白血病	8	0
骨髄異形成症候群	22	12*** (1)
慢性骨髄性白血病	4	4
慢性リンパ性白血病	1	0
非ホジキンリンパ腫	15	10 (10)
ホジキン病	1	1 [syngeneic twin]
多発性骨髄腫	1	3 (3)
固形癌	1	0
再生不良性貧血	1	0
免疫不全/代謝異常	6	0
血球貪食症候群	4	0
計	147	46 (16)

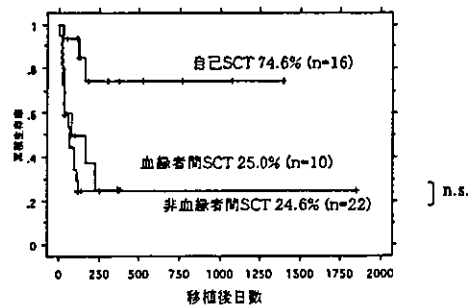
OS



DFS

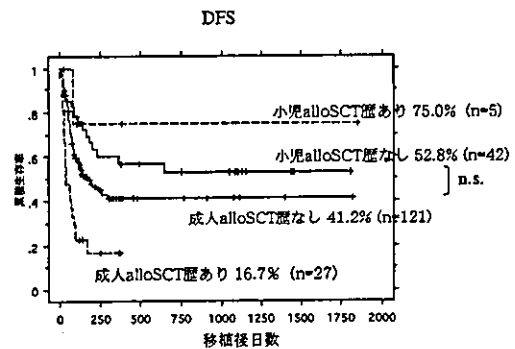
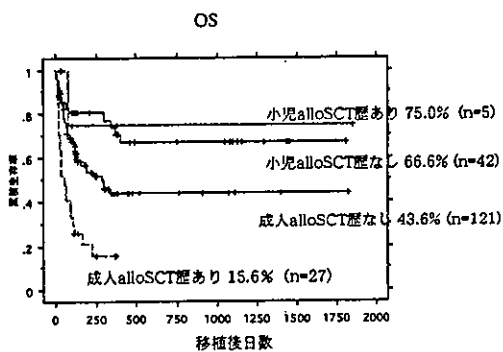
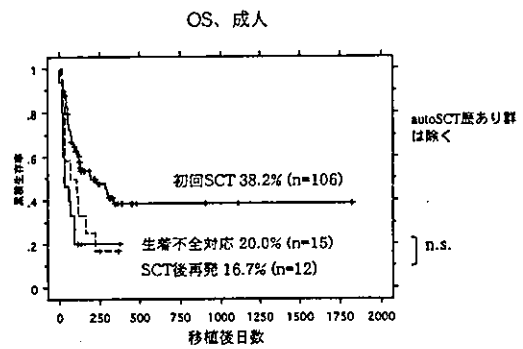
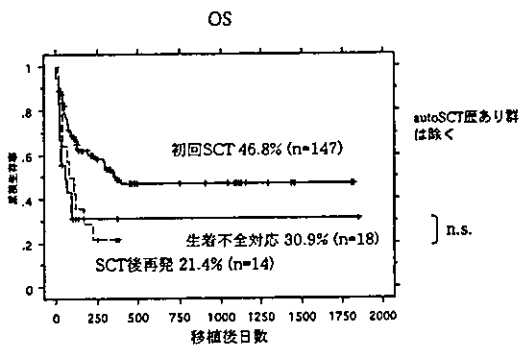
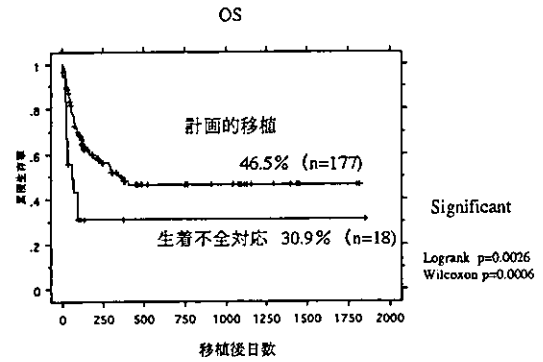


OS、移植歴のある48件について



前移植がallogeneic SCTであった臍帯血移植

	生着不全	移植後再発
n (小児/成人)	18 (3/15)	14 (2/12)
前移植ドナー 血縁	2	8
CBB	12	4
JMDP	4	2
前移植から今回CBT までの期間 median (range)	47.5日 (25-98)	447日 (142-2288)
前移植から再発まで の期間 median (range)	-	328日 (90-1884)



平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
『臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究』班  
第2回班会議 (2005.1.29 東京)

## 8. 兵庫臍さい帯血バンクの移植成績

—HLA適合度と臍帯血移植成績—

兵庫医科大学  
原 宏、甲斐俊朗、三澤真人  
兵庫臍帯血バンク臨床評価委員会  
小泉民雄、高橋隆幸、岡田 隆、小阪嘉之  
大塚敏敏

### 目的

臍帯血移植成績に対するHLA適合度の関与を検討。

### 対象

悪性疾患に対し骨髄破壊の前処置で移植された症例。

### 方法

種々の因子(年齢、体重、ABO適合度、HLA適合度、疾患、移植時期、移植細胞数、GVHD予防法)と移植成績(生着、GVHD発症頻度、再発、移植関連死、無イベント生存率)の関連についてKaplan-Meier法およびCox比例ハザード法を用いて検討した。

### Patients' characteristics (I)

No. of Patients (n)	117
Age (median)	20yr (range; 4 mo- 58yr)
Body weight(median)	47kg (6 - 80.8kg)
Diagnosis	
ALL	37
AML	41
MDS	8
CML	19
others	12 (ATL 2, CLL 1, ML 8, solid tumor 1)
Risk at CBT	
High	62
Intermediate	28
Standard	26
Prior SCT (+)	18

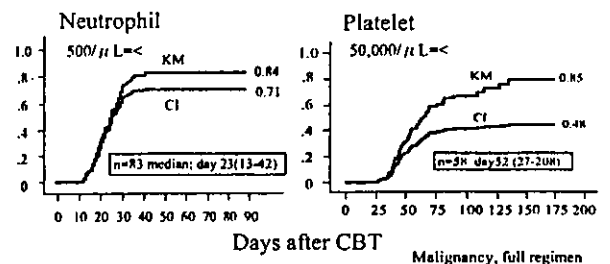
### Patients' characteristics (II)

ABO compatibility		
Matched	37	
Minor mismatched	28	
Major mismatched	52	
HLA disparity		
(A,B; serological, DRB1; high resolution DNA typing)		
	GVH direction	HVG direction
0 mismatch	12 (10%)	15 (13%)
1 mismatch	32 (27%)	27 (23%)
2 mismatches	48 (41%)	50 (43%)
3 mismatches	24 (21%)	24 (24%)
Unknown	1	1

### Cell dose (before freezing)

NCC ( $\times 10^7/\text{kg}$ )	2.94 (range; 1.69-14.27)
CFU-GM ( $\times 10^4/\text{kg}$ )	0.95 (range; 0.23- 10.86)
CD34+ cells ( $\times 10^5/\text{kg}$ )	1.21 (range; 0.19-38.31)

### Engraftment

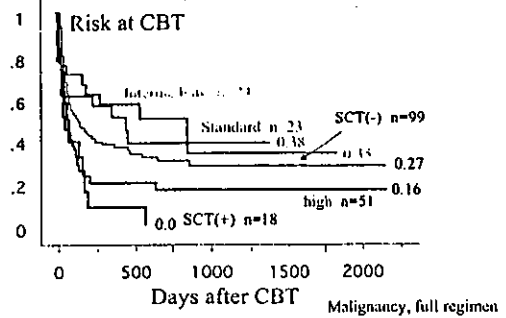


### Results

Neutrophil engraftment (at day 60)	83.5% (KM)	71%(CI)
Platelet engraftment (at day180)	85% (KM)	48%(CI)
Early death (within 28 days)	12/117 (10%)	
Graft failure/Auto recovery	17/7 ;	24/105 (23%)
Prob. of AGVHD III-IV	26%	
CGVHD	20/61 (33%)	
Prob. of relapse	50%	
Overall survival (OS)	30%	49% (at 1yr)
Event free survival (EFS)	23%	
Transplant related mortality (TRM)	38%	30% (at 1yr)

Malignancy, full regimen

### EFS



### Neutrophil engraftment

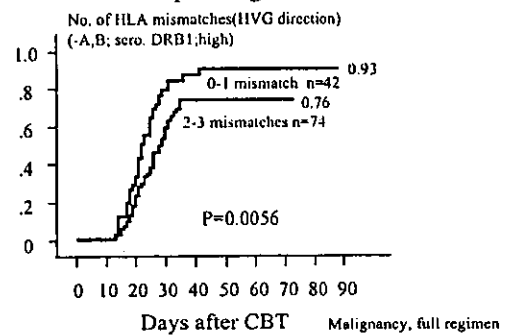
#### Univariate analysis

	Log-rank test p value
CFU-GM $0.95 \times 10^4/\text{kg} >$ vs $= <$	.0646
CD34 $1.0 \times 10^3/\text{kg} >$ vs $= <$	.0782
No. HLA mismatches (HVG) 0-1 vs 2-3	.0056
(HVG;high) 0-1 vs 2 vs 3= $<$	.0133

#### Multivariate analysis

No. HLA mismatches	HR	95%CI	p value
(HVG) 0-1;	1.709	(1.087-2.686)	p=0.0203
(HVG; high) 0-1;	1.868	(1.105-3.158)	p=0.0197

### Neutrophil engraftment



### Platelet engraftment

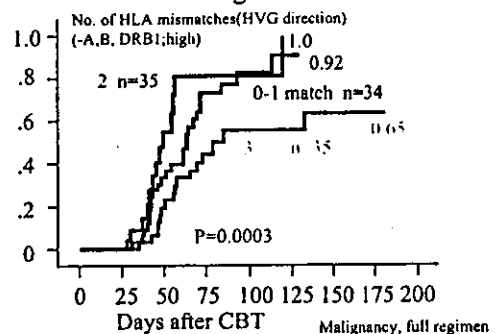
#### Univariate analysis

	Log-rank test p value
CD34+ cells $1.0 \times 10^5/\text{kg} >$ vs $= <$	.0052
No. HLA mismatches (HVG; high)	.0003
Risk at CBT High vs Standard	<.0001
H vs IM vs S	<.0001

#### Multivariate analysis

CD34+ cells	HR	95%CI	p value
$1.0 \times 10^5/\text{kg} >$ ;	0.478	(0.267-0.858)	p=0.0137
No. HLA mismatches (HVG; high)			
0-1;	1.965	(1.006-3.839)	p=0.0480
2 ;	2.919	(1.342-6.347)	p=0.0069
Risk at CBT High risk;	0.245	(0.123-0.489)	p <.0001

### Platelet engraftment

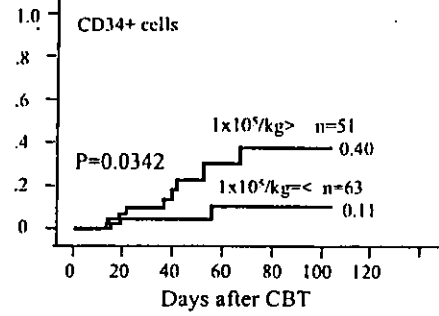


AGVHD grade III= $\leq$

Univariate analysis	Log-rank test p value
CD34 $1.0 \times 10^5/\text{kg} >$ vs $\leq$	.0342
No. of HLA mismatches (GVH)	.3923
No. of HLA mismatches (GVH) high	.5717

Multivariate analysis	p value
CD34 $1.0 \times 10^5/\text{kg} >$	3.738 (1.009-13.850) p=0.0484

Prob. AGVHD III= $\leq$

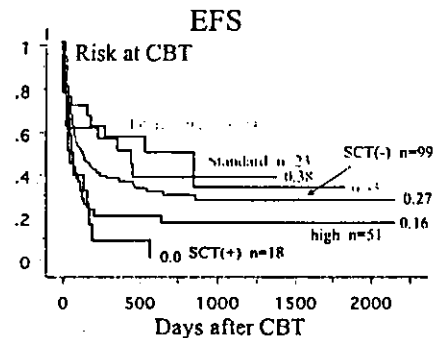
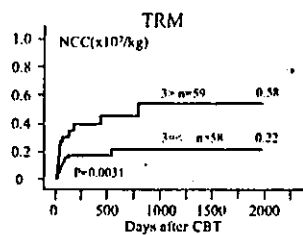
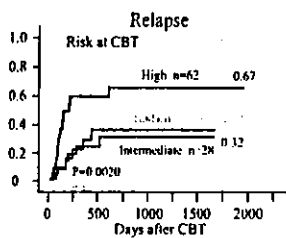


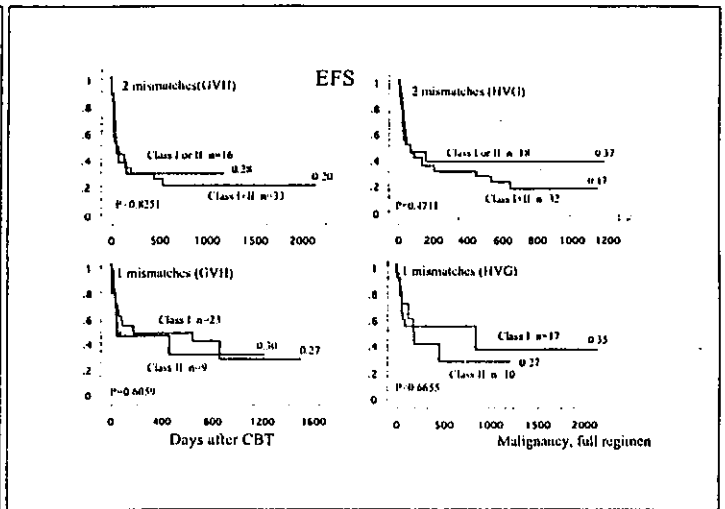
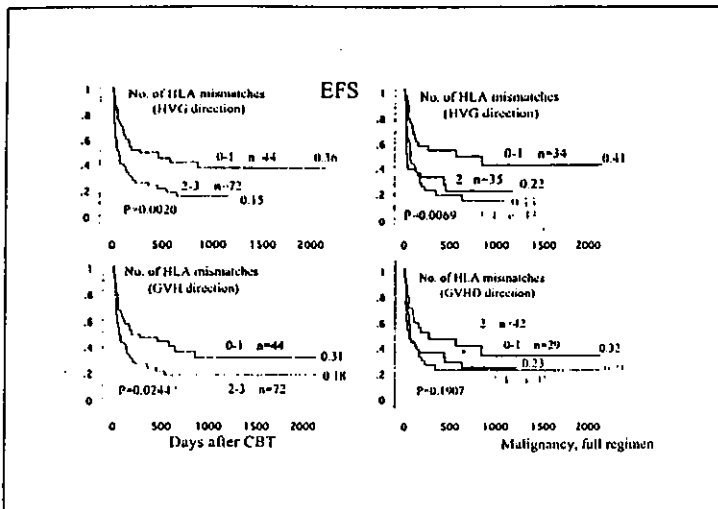
Univariate analysis

			Log-rank test p value
TRM	NCC $3 \times 10^7/\text{kg} >$ vs $\leq$	58% vs 22%	.0031
	Age $16\text{yr} >$ vs $\leq$	21% vs 63%	.0040
	prior SCT (-) vs (+)	31% vs 100%	.0002
Relapse	Risk H vs IM vs S	67% vs 32% vs 37%	.0020
EFS	NCC $3 \times 10^7/\text{kg} >$ vs $\leq$	22% vs 36%	.0277
	Age $16\text{yr} >$ vs $\leq$	34% vs 8%	.0160
	No. of HLA mismatches (GVH) 0-1 vs 2-3	31% vs 18%	.0244
	(HVG) 0-1 vs 2-3	36% vs 15%	.0020
	(HVG; high) 0-1 vs 2 vs 3= $\leq$	41% vs 21% vs 13%	.0139
	prior SCT (-) vs (+)	27% vs 0%	.0284
	Risk H vs IM vs S	13% vs 28% vs 35%	.0099

Multivariate analysis

		p value
TRM	NCC $3 \times 10^7/\text{kg} >$	3.884 (1.438-10.491) p=0.0074
	Age $16\text{yr} >$	0.362 (0.131-1.001) p=0.0502
	Prior SCT no	0.132 (0.045-0.386) p=0.0002
	Risk at CBT high risk	3.434 (1.110-10.624) p=0.0322
Relapse	Risk at CBT high risk	3.178 (1.285-7.860) p=0.0123
EFS	Risk at CBT high risk	2.633 (1.342-7.860) p=0.0048





まとめ

- 1) 単変量解析、多変量解析とも、HVG方向のHLA不一致度が少ない程、好中球および血小板生着率が高かった。
- 2) 重症AGVHDの発症とHLA不一致度の間には有意な相関は認めなかった。
- 3) HLA 1抗原不一致移植におけるclass I不適合とclass II不適合、2抗原不一致移植におけるclass I+II不適合とclass Iあるいはclass IIだけの不適合群の間で生着率、EFS、TRMに有意差を認めなかった。
- 4) HLA不一致度はTRM、Relapseに有意な影響を及ぼさなかった(単変量および多変量解析)。また、単変量解析でEFSに有意な影響を及ぼすものの多変量解析では有意な相関を示さなかった。

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金

「臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究」班第 2 回班会議

平成 17 年 1 月 29 日(土) (於：東京慈恵会医科大学病院)

## 9. 「臍帯血の保存年数と移植成績」

東海大学医学部 吉場史朗、佐藤 薫、加藤俊一

### 1. 研究目的

臍帯血は長期に保存可能であることがメリットとなっており、東海大学さい帯血バンクにおいても最長 6 年の保存期間を経た臍帯血が移植に使用されている。バリデーションに基づいた、有核細胞数回収率・生存率・CD34 陽性細胞回収率・コロニー形成回収率の保存時と解凍時(解凍 bag と解凍 segment)の比較では、解凍時に低下する傾向はあるが、保存年数(5 年まで)の長期化にともなう有意な低下は認めていない。

しかし、*in vitro* の結果のみで移植可能保存年数を決定することは困難であり、実際の移植症例において臍帯血保存年数と移植成績を解析する必要がある。今回、東海大学さい帯血バンクから提供した臍帯血のうち、2004 年 3 月までに移植が行われた 237 例中解析可能であった 208 例を対象として臍帯血保存年数と移植成績について検討した。

### 2. 移植年別の臍帯血移植数と保存期間

208 例中、保存後 1~2 年の臍帯血が 104 例(50%)と最も使用されており、年別では保存後 3 年以内の臍帯血が、各年とも 80%以上を占めている。3 年以上保存された臍帯血の使用は全体の 13%であり、4 年以上の保存期間を経た臍帯血はわずかに 9 例で、最長保存期間は 6 年で 2 例認められた。

### 3. 研究対象臍帯血ならびに患者背景

移植された臍帯血の保存年数毎に保存時・移植時の細胞数、CFU、CD34、生存率ならびに患者状態、前処置、血球回復、GVHD の有無等を比較した。保存後 1 年以内の臍帯血保存時の CFU、CD34 が低い傾向にあり、移植結果も血球の回復が遅延していたが、*MDS* 症例も保存後 1 年以内の症例に多かった。他の検討項目に関して有意差は認めなかった。

### 4. 保存時と移植時の細胞の比較

解凍時のデータは解析数が 40~50 と少ないデータでの解析であったが、有核細胞数・CD34 陽性細胞数・コロニー形成数・生存率において保存年数が長くなると低くなる傾向にはなかった。

### 5. 臍帯血の保存期間と実際の移植成績

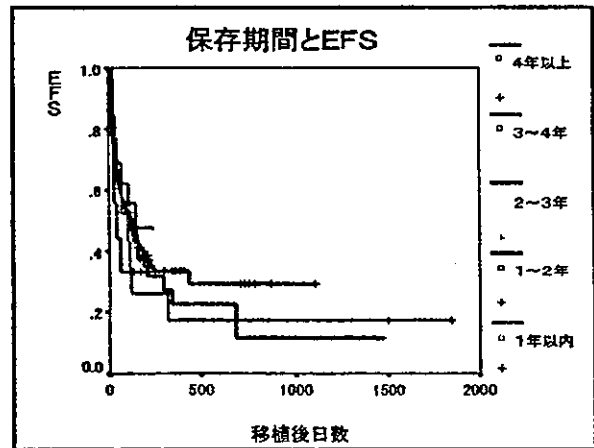
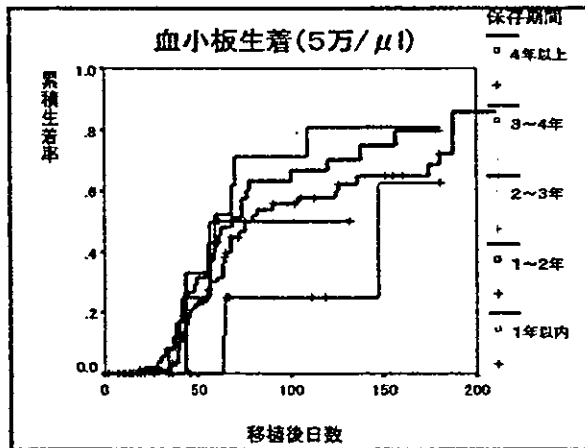
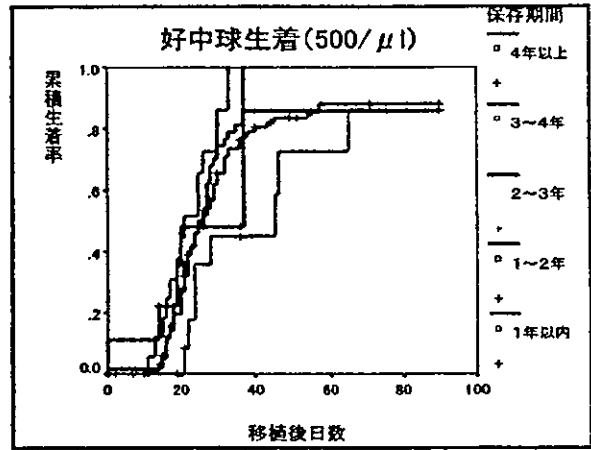
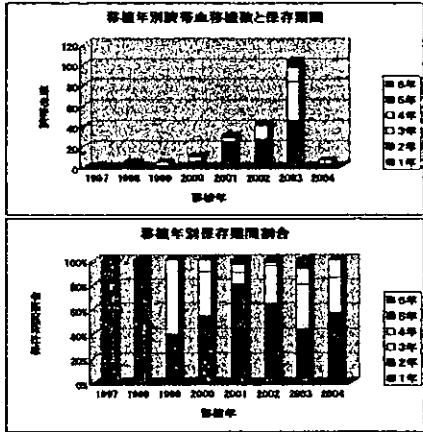
保存年数別の好中球生着( $500/\mu\text{D}$ )と血小板生着( $5\text{ 万}/\mu\text{D}$ )における累積生着率ならびに EFS の解析では統計学的有意差は認めなかった。

### 6. 結果

今回解析した 208 例においては、保存年数と移植成績の間に統計学的有意差は認めなかったが、保存期間 3 年以上の解析症例は 28 例と少なく、解凍時臍帯血のデータも少なかったことから日本全国の結果を解析する必要がある。



東海大学さい帯血バンク (n=208)



平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
『臍帯血を用いた造血幹細胞移植の確立に関する研究』班第2回班会議  
臍帯血移植の安全性に関する作業委員会

委員長：小澤敬也

協力者：高橋恒夫、高梨美乃子

10. 『臍帯血移植の安全性に関する作業委員会報告：欧米の動向を中心に』

【目的】臍帯血移植の安全性に関して、臍帯血の採取・調製・保存・検査について、国内外の状況を調査し、国内に保存されている臍帯血の安全性が保証されているか、また海外との格差がないか、国際化に対応出来るかについて調査した。

【方法】日本さい帯血バンクネットワーク、欧米の臍帯血バンクおよび国際臍帯血バンク組織の実態、欧米各国政府による臍帯血の規制の現状を各バンクならびに国際組織からデータを集めた。

【結果】

1. 国内の臍帯血に関する規制状況

我が国の11の公的臍帯血バンクの実態を調査した。

我が国では現在、臍帯血は薬事法等の法規による直接の規制はなされていない。これを補完するものとして、日本さい帯血バンクネットワークにより、各臍帯血バンクの従うべき技術指針、各種基準書が策定されている。

臍帯血の安全性については、臍帯血移植の実施のための技術指針ならびに基準書群（移植実施、衛生管理、採取、調製保存管理、品質管理）により規定されている。検査項目、特に感染症については献血の基準に従い、随時追加修整されている。臍帯血移植の予後に関わる細胞数の増加、有核細胞数の測定、CD34の測定等、ネットワークの技術部会で検討され、随時最新の情報が得られている。根幹となる技術指針は作成時に国内外の状況を考慮して作成されているので、国際的に乖離しているところはあまりない。我が国の臍帯血の海外での移植使用については、バンクネットワーク内の国際化小委員会において検討が進められている。

これら技術指針に対する各臍帯血バンクの対応状況については、バンクネットワークの事業評価委員会による評価、及びネットワークの指定した第三者評価機関による査察によって、毎年異なるテーマでのチェックが行われている。

2. 海外の規制状況

諸外国では臍帯血が血液、あるいは医薬品としての取り扱いが明確にされつつある。たとえばドイツでは Pual-Ehlich Institute は臍帯血を医薬品として認可、国内の臍帯血バンクを査察している。他の国々では現在は明確な取り決めはないものの、近い将来血液としての扱いがはっきりしてくるものと思われる。臍帯血が国を超えて使われる性質からドイツを例として同等のレベルまで臍帯血の品質保証があげられていく可能性が高い。

中国においては臍帯血そのものが規約化され、国の査察を受けて承認されている。

米国においてはこれまで臍帯血移植は IND 外としてすすめられてきたが、近い将来には規制がなされる可能性が高く、規制がなされた場合には、海外の臍帯血バンクも米国による臍帯血製造承認を得ないと、米国内では移植に使用できなくなる可能性が高い。

いずれの場合も現状の臍帯血に関する品質保証がなされていることが必要であるが、現在国際的に用いられている基準としては、NETCORD、AABB の基準が出されており、それにしただがって国際査察がなされている。内容はほぼ同じであるが、機関によって査察のレベルが異なると考えられる。

欧米における規制がこれらの国際ガイドラインを基盤にしてつくられると思われるが、実際にはさらに厳しい規制がかけられる可能性がある。

【結論】日本の臍帯血バンクに保存されている臍帯血は現在の状況では安全性が保たれており、国際的にも通用すると考えられる。しかし諸外国の状況をみると、さらに高い安全性の基準が設けられようとしており、我が国の臍帯血は国際ハーモナイゼーションの観点から、さらに基準の高いレベルに目標をおいて活動を続けることが必要であろう。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
「脾帯血を用いた造血幹細胞移植の確立に関する研究」班  
第2回班会議

## 11. 脾帯血ミニ移植第I相試験 RIST0304終了報告 (齋藤班・高上班共同研究)

国立がんセンター中央病院  
血液内科・幹細胞移植科  
金 成元

### 研究概要(1)

【研究目的】 Flu+BU8mg/kg+TBI 4Gy併用前処置療法を用いた非血縁者間脾帯血移植の安全性の検討

【対象症例】  
 (1)ALの非寛解期、またはCML-BCの患者  
 (2)HLA適合または1抗原不適合の血縁ドナーがいない  
 (3)HLA適合または1~2抗原不適合バンク脾帯血を有する  
 (4)20歳以上50歳以下、PS 0または1で主要臓器機能が保たれている  
 (5)文書で本人の同意が得られている

RIST0304

### RIST0304

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Flu 30 mg/m <sup>2</sup>	□	□	□	□	□	□			
BU 4 mg/kg			○	○					
TBI 4 Gy								○	
CSP 3mg/kg									→
									CBT

### 研究概要(2)

【主要評価項目】 day60以内の生着達成率  
 【副次評価項目】 前処置関連毒性、感染症発症率、day365の全生存率と無増悪生存率

【予定症例数】 37例  
 【研究開始日】 2003年8月1日  
 【症例登録期間】 1年  
 【追跡期間】 移植後1年

RIST0304

### 研究経過

【登録開始日】 2003年8月1日  
 【登録終了日】 2004年8月31日  
 【研究終了日】 2004年11月2日  
 【有害事象報告】  
 1. プロトコル治療開始前中止報告1件  
 2. 予期されないGradeIVの毒性および死亡1件  
 3. 予期されないGradeIVの毒性2件  
 4. 予期されないGradeIIIの毒性1件

RIST0304

### 研究進捗

目標症例数37例、1年間の登録期間を予定し、研究参加の手続きをとった8施設で研究を開始した。登録期間1年を経過した時点で登録症例は6例に留まったが、下記理由により、登録期間を延長することなく、2004年8月31日をもって登録中止終了とし、最終登録症例のプロトコル治療終了(day60)の時点(2004/11/2)で全症例の追跡を中止終了し、研究を終了した。

RIST0304

登録中止理由(1)	
重篤な有害事象の多発	
プロトコル治療不成功 4例	
・Grade IVの非血液毒性 3例	
・治療開始前の全身状態悪化 1例	
RIST0304	

登録中止理由(2)	
(1)「若年」、「非寛解白血病」、「血縁ドナーなし」の条件を満たす患者が予想を超えて少ない	
(2)臍帯血ミニ移植の有害事象を目の当たりにし、多くは非血縁骨髄ミニ移植を選択	
(3)タクロリムス、メルファランを用いる虎の門病院の報告の影響が大きく、本試験で採用したシクロスポリンとブスルファンのレジメンの魅力が薄い	
(4)症例登録が3施設に留まり、他施設からの協力の見通しが無い	
(5)本試験の早期中止後、改めて臍帯血移植臨床試験計画について検討する必要がある	
⇒予定症例数の達成は不可能と判断	
RIST0304	

施設別登録症例数	
施設名	症例数
国立がんセンター中央病院	4(3*)
虎の門病院	1
今村病院分院	1
慶応義塾大学病院	0
東海大学医学部附属病院	0
三重大学医学部附属病院	0
岡山大学医学部・歯学部附属病院	0
倉敷中央病院	0
合計	6(5*)
* 治療開始前中止脱落1例を除く	
CRF提出: 全症例登録施設より提出完了。 不審データ、欠損値の問い合わせによるデータの更新、データの固定を終了(2004年11月17日)。	
RIST0304	

プロトコル治療経過			
登録時	6		
登録~day0		day61~day90	
day60完了	2	day90完了	1
		経過観察中	1
中止	2		
治療開始前中止脱落	1 (症例番号1参照)		
最大トリアム高度(day27)	1 (症例番号6参照)		
中止・死亡	2		
中止(day1, 腫瘍炎) → 死亡(day8)	1 (症例番号2参照)		
中止(day18 AFDC) → 死亡(day60)	1 (症例番号3参照)		
day60での治療不成功率: 67%(4/6), 55%CI: 22.0 - 85.7%			
RIST0304			

治療評価(1)					
生着の評価	プロトコル治療経過				
	day60完了	day90完了	中止(day27) 死亡(day60)	中止(day1) 死亡(day8)	中止(day18) 死亡(day60)
neutro $\geq$ 500/mm <sup>3</sup>	18	19	45(中止後)	NA	19(中止後)
好中球回数(*1)	18	19	45(中止後)	NA	19(中止後)
PLT $\geq$ 20000/mm <sup>3</sup>	19	14	NA	NA	18
血小板数の回復(*2)	44	32	NA	NA	輸血継続
PLT $\geq$ 50000/mm <sup>3</sup>	30	22	NA	NA	19(中止後)
*1: 3ポイント連続して500/mm <sup>3</sup> 以上となった最初の日 *2: 過去7日間輸血を要さず、かつ20000/mm <sup>3</sup> となった最初の日					
RIST0304					

治療評価(2)					
ネオプラズン(17- $\beta$ -D-エプイメドール)	プロトコル治療経過				
	day60完了	day90完了	中止(day27) 死亡(day60)	中止(day1) 死亡(day8)	中止(day18) 死亡(day60)
抗腫瘍効果	CR	CR	NA	NA	NA
再発	無	無	NA	NA	NA
治療中止(day)			27	1	18
中止理由			有害事象	有害事象	有害事象
死亡(day)				8	60
死亡理由				合併症/ 感染症	肺障害
RIST0304					

Table SCT Comment ~ National Cancer Center Hospital ~

### 治療関連毒性

プロトコール治療経過

	day40完了	day50完了	中止(day27) 死亡(day8)	中止(day1) 死亡(day8)	中止(day18) 死亡(day6)
治療関連毒性(最大grade)					
心毒性	0	0	0	0	0
肺毒性	0	0	1	0	0
腎毒性	0	0	0	2	1
腸毒性	3	0	0	4	4
肝毒性	2	0	0	2	2
中枢神経毒性	2	0	0	4	3
口腔粘膜毒性	2	1	3	0	3
消化管毒性	1	2	0	0	1

RIST0304

Table SCT Comment ~ National Cancer Center Hospital ~

### 急性GVHD

プロトコール治療経過

	day40完了	day50完了	中止(day27) 死亡(day8)	中止(day1) 死亡(day8)	中止(day18) 死亡(day6)
急性GVHD(最大stage)					
皮膚	2	2	0	0	0
肝	1	0	0	0	0
消化管	1	0	0	0	0
急性GVHD(最大grade) (relax)					
皮膚	1	2	0	0	0
肝	1	0	0	0	0
消化管	1	0	0	0	0
Grade	II	I	0	0	0

RIST0304

Table SCT Comment ~ National Cancer Center Hospital ~

### 有害事象 (症例001)

	Grade	発現日(day)	消失日(day)	処置	発現日(day)	消失日(day)
症例001 (drop-out = day1, death = day8)						
中枢神経毒性	4	1	to death	発現・発熱 (重篤)	0	to death
脳膜炎	4	1	to death			
敗血症	4	0	to death			
低TALP血値	3	-6	to death			
高TALP血値	4	3	to death			
低ALP血値	3	0	to death			
低血圧	4	2	to death			
発熱	4	1	to death			
白血球減少	4	-9	to death			
血小板減少	4	-8	to death			
肝毒性	2	-5	to death			
腎毒性	2	2	to death			
低TALP血値	1	1	?			
食欲不振	2	-6	NE			
体重減少	1	3	to death			

RIST0304

Table SCT Comment ~ National Cancer Center Hospital ~

### 有害事象 (症例003、004)

	Grade	発現日(day)	消失日(day)	処置	発現日(day)	消失日(day)
症例003						
低酸素血症	3	8	21	酸素・発熱	7	41
せん妄幻覚	3	9	26	低酸素血症 下痢 肺炎・発熱	7 41 44	41 41 60(look)
症例004 (drop-out = day18, day18まで報告)						
敗血症	-	-6	4	敗血症	-6	4
低酸素血症	4	12	cont.(18)	発熱	7	cont.(18)
胸水	3	12	cont.(18)	(肝中球減少増)		
急性腎不全	3	17	18			
ARDS	4	16	cont.(18)			
空腸障害	3	17	cont.(18)			

RIST0304

Table SCT Comment ~ National Cancer Center Hospital ~

### 有害事象 (症例005)

	Grade	発現日(day)	消失日(day)	処置	発現日(day)	消失日(day)
症例005 (drop-out = day21, day30まで報告)						
食欲不振	3	-3	5	肝中球減少 せん妄(重篤)	6	7
悪心	3	-3	1			
胃炎	2	-4	cont.(27)			
疲労倦怠感	3	17	28	発熱	10	24
口内炎	3	10	24			
脱毛	2	18	cont.(27)			
下肢痺痛	2	28	cont.(27)			
発熱	2	17	25			
低TALP血値	4	24	30			
低TALP血値	2	18	24			
食欲不振	2	24	28			

RIST0304

Table SCT Comment ~ National Cancer Center Hospital ~

### 有害事象 (症例006)

	Grade	発現日(day)	消失日(day)	処置	発現日(day)	消失日(day)
症例006						
腹痛	2	3	3			
下痢	2	2	18			
嘔吐感	2	10	15			
発熱	3	16	18			
不眠症	2	-8				
食欲不振	2	2	13			
悪心	2	-7	12			
白血球減少	4	3	21			
肝中球減少	4	3	21			
血小板減少	3	12	12			

RIST0304

Tokyo SCT Consortium		National Cancer Center Hospital	
<b>急送/通常有害事象報告</b>			
有害事象	有害事象と治療効果の相関/治療/薬剤	治療上の効果	取付薬剤
1 治療開始時状態悪化			症例報告1
2 髄膜炎(day1)、死亡(day6)	前処置療法/GMHD予防: 治療	possible	症例報告2
3 AFDS(day18)	顕性血腫様	probable	症例報告3
4 胃血症(Eoef(+))(day6)	前処置療法/GMHD予防: 治療	possible	症例報告4
5 血小板ノウム血症(day27)		unlikely	症例報告5
			RIST0304

Tokyo SCT Consortium		National Cancer Center Hospital			
<b>前治療歴(1)</b>					
プロトコール治療経過					
	day60完了	day60完了	中止(day77) 死亡(day6)	中止(day18) 死亡(day60)	治療前中止
診断名	AML(M2)	AML(M2), 4Rel	AML(M2)	T-LBL/ALL	MDS/AML(M2) AML(M1), 5Rel
前治療歴1	PBSCT, CR then relapse	BHAC/DMP x 2, NR	DNR/Ara-C x 2, NR	T-OP x 8, CRx	IDA/Ara-C x 1, CR then relapse1
2	DNR/Ara-C x 1, NR	BlefcV x 1, PR	HD-Ara-C/MIT x 1, NR	Ara-C/VP-16/VDS x 1	MT/Ara-C x 1, CR then relapse2
3	HD-Ara-C x 1, NR	IDA/Ara-C x 7, CR then relapse1		BU/CPA/Auto relapse	BHAC/DNR x 1
			RIST0304		

Tokyo SCT Consortium		National Cancer Center Hospital				
<b>前治療歴(2)</b>						
プロトコール治療経過						
	day60完了	day60完了	中止(day77) 死亡(day6)	中止(day1)	中止(day18) 死亡(day60)	治療前中止
診断名	AML(M2)	AML(M2), 4Rel	AML(M2)	T-LBL/ALL	MDS/AML(M2)	AML(M1), 5Rel
前治療歴4	CAQ x 1, NR	IDA/Ara-C x 2, CR then relapse2		HD-MTX		Auto-PBSCT, then relapse3
5		IDA/Ara-C x 2, HD-Ara-C x 1, CR then relapse3				CAQ/RT, CR then relapse4
6		HD-Ara-C x 1, CR then relapse4				CAQ, CAQ/IT, MT/Ara-C, CR then relapse5
			RIST0304			

Tokyo SCT Consortium		National Cancer Center Hospital			
<b>前治療歴(3)</b>					
プロトコール治療経過					
	day60完了	day60完了	中止(day77) 死亡(day6)	中止(day18) 死亡(day60)	治療前中止
診断名	AML(M2)	AML(M2), 4Rel	AML(M2)	T-LBL/ALL	MDS/AML(M2) AML(M1), 5Rel
前治療歴7		HD-Ara-C x 1, PR			RT/MT/Ara-C
8					HO-MT/HD-Ara-C, RT
9					Hyper CVAD
0					RT, MT/ETP/Ara-C, DNR/Ara-C, ACR/Ara-C, Ara-C, RT
			RIST0304		

Tokyo SCT Consortium		National Cancer Center Hospital	
<b>患者背景因子-1</b>			
		症例数	n
性別	男	4	66.7
	女	2	33.3
年齢	20歳代	2	33.3
	40歳代	4	66.7
	平均値	26.3	
	中央値	40.5	
	範囲	20-48	
診断名	T-LBL/ALL	1	16.7
	AML(M1)	1	16.7
	AML(M2)	4	66.7
寛解時転移事例(n)	1	1	16.7
	2	4	66.7
	3	1	16.7
HLA不適合数	1抗原不適合	2	33.3
	2抗原不適合	4	66.7
輸注総有効細胞数 /kg(10 <sup>7</sup> )	平均値	1535	
	中央値	1.51	
	範囲	1.10-2.07	
	(最新付録表 5.4 欠補 1)		
			RIST0304

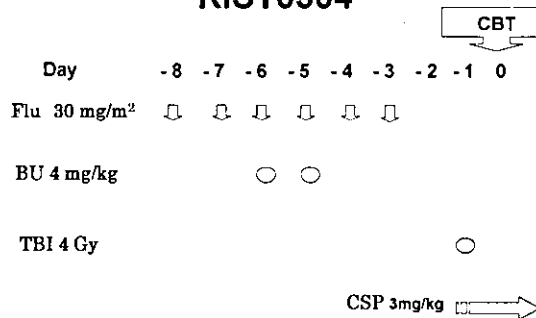
Tokyo SCT Consortium		National Cancer Center Hospital			
<b>患者背景因子-2</b>					
* 6件のみのデータについて代表値等の統計量を求めデータを要約することはむしろ情報の損失となり、有用性はないと考え、プロトコール治療施行/治療前脱落、治療成功/不成功に到った症例それぞれの背景因子の割合統計の資料として下表に生データを示した。					
プロトコール治療経過					
	day60完了	day60完了	中止(day77) 死亡(day6)	中止(day18) 死亡(day60)	治療前中止
性別	女	男	女	男	男
寛解時年齢	40	48	44	25	41
診断名	AML(M2)	AML(M2)	AML(M2)	T-LBL/ALL	AML(M2)
寛解時転移事例(n)	2	2	1	2	3
(*) 1: 初発時に2回以上の寛解導入療法を施行したAML 2: 再発時少なくとも1回の再寛解導入を施行したAML 3: MDSより移行したAML(1回の寛解導入療法後でも可)					
			RIST0304		

## 12. 非血縁者間臍帯血移植の 安全性の検討

リン酸フルダラビン、メルファラン、  
全身放射線照射併用  
2施設共同臨床研究

虎の門病院血液科 谷口修一

## RIST0304



## 臍帯血ミニ移植

- 骨髄毒性を減じた前処置と適度な免疫抑制を行うことにより、安全性、および造血幹細胞の生着率が向上することが示唆されていた。
- RIST0304にて重篤な非血液毒性が問題となった。
- 現時点での臍帯血ミニ移植の最大の問題点は、生着不全ではなく、tolerabilityである。

## Primary endpoint

RIST0304:

day 60以内の生着達成率

新規試験:

day 60以内のNCI-CTCAE (version 3.0)  
grade 4の非血液毒性

## 本研究の目的

前向き臨床研究によって、前処置関連毒性、感染症、GVHD、その他有害事象を調査し、記述統計的に検討する。

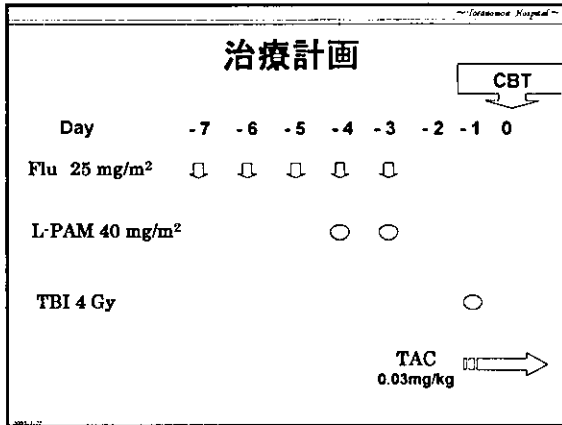
## Endpoint

Primary:

day 60以内のNCI-CTCAE (version 3.0) grade 4の  
非血液毒性

Secondary:

- 1) day 60時点の生着達成率
- 2) day 100以内の治療関連死
- 3) day 100以内の有害事象の発現状況
- 4) day 365の無増悪生存率
- 5) day 365の全生存率
- 6) day 365以内の感染症発症率



- 対象症例 1
- 白血病と診断され、以下のいずれか一つの条件を満たす患者
    - 第2以上の寛解期、第1再発期以上の再発期、または初回寛解導入不能の急性骨髄性白血病
    - 骨髄異形成症候群で、IPSS intermediate -2 以上の予後不良群、または週10単位以上の血小板輸血もしくは週2単位以上の赤血球輸血を要する
    - 慢性骨髄性白血病の第2慢性期、または移行期
    - 急性リンパ性白血病で、ハイリスクの第1寛解期、および第2以上の寛解期

- 対象症例 2
- HLA適合または1抗原不適合の適切な血縁ドナーがない
  - HLA適合または1~2抗原不適合の非血縁者臍帯血を有する
  - 年齢が20歳以上かつ60歳以下
  - ECOG performance status 0または1

- 対象症例 3
- 以下のすべての主要臓器機能が保持されている
    - 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が94%以上(非観血的測定でも可)
    - 血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以下
    - 血清総ビリルビン値が2.0 mg/dL以下
    - GOT (AST) およびGPT (ALT) 値が臨床研究機関基準値上限の3倍以下
    - 心電図上、治療を要する異常所見がない
  - 臨床研究参加について本人から文書での同意が得られている

予定登録数と研究期間

予定登録症例数: 10例

研究期間: 2年間

- ・症例登録1年+追跡1年
- ・適用される基準: 臨床研究に関する倫理指針
- ・主たる解析レポート: 登録終了から3ヶ月後

2005年3月20日から登録開始予定

- 研究組織
- ・ 班長 齋藤英彦、谷口修一
  - ・ 研究代表者 齋藤英彦
  - ・ プロトコル作成委員長 谷口修一
  - ・ 研究事務局 谷口修一
  - ・ 効果・安全性評価委員会
    - 田淵 健(神奈川県立こども医療センター)
    - 谷本哲也(松山赤十字病院)
    - 寺倉精太郎(名古屋大学)
- (敬称略)
- ・ 登録・データセンター  
(株)シミック アカデミック データセンター



参加施設

- ・ 虎の門病院
- ・ 国立がんセンター中央病院

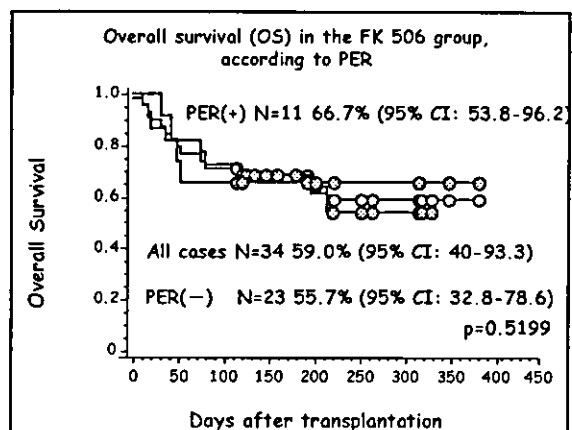
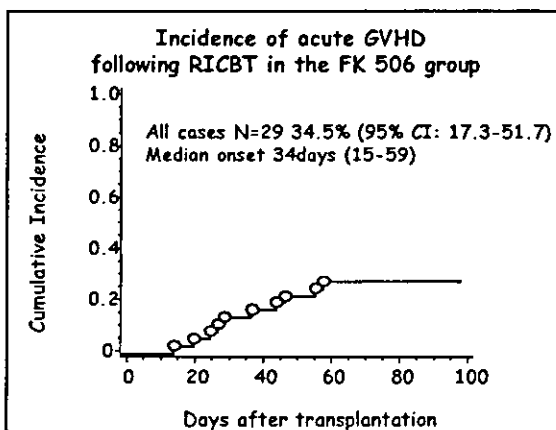
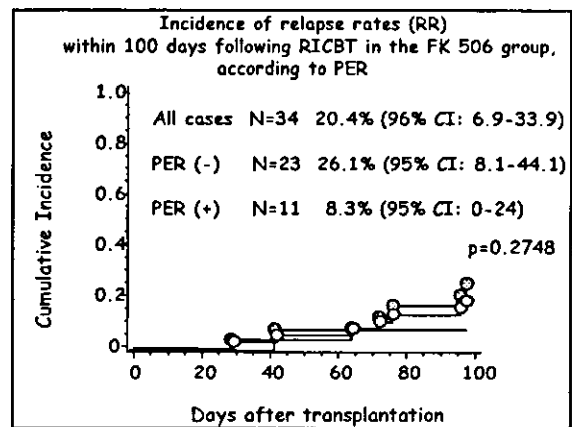
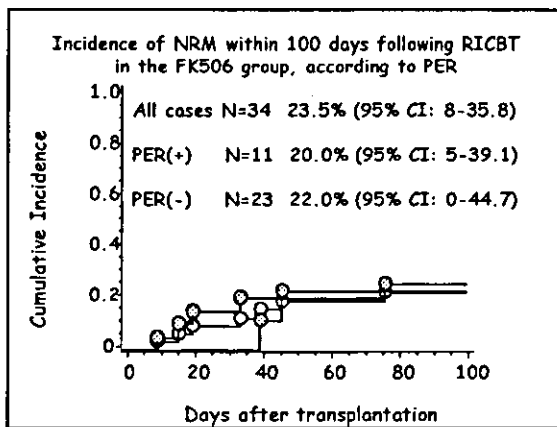
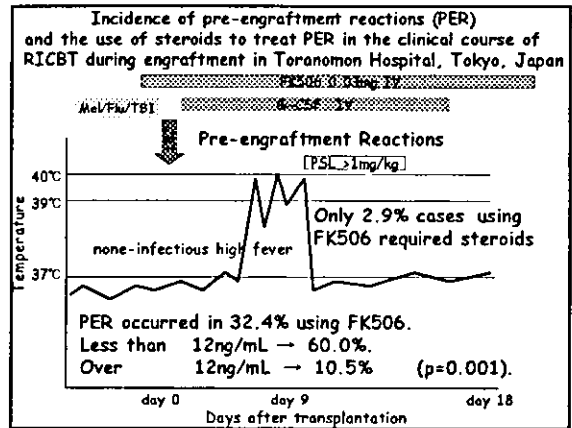
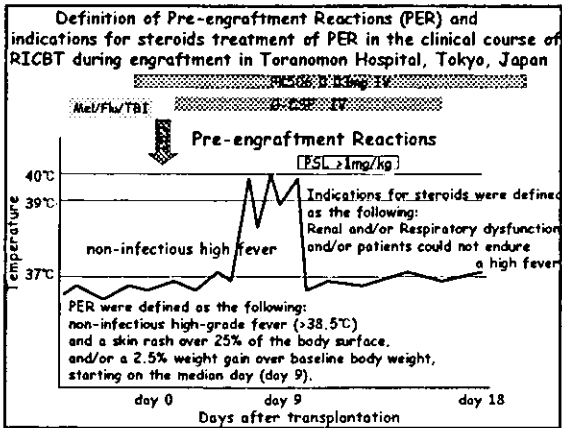
臍帯血ミニ移植の将来展望

本試験にて安全性を確認



- ・ 同一、あるいはマイナーチェンジしたレジメンでの多施設共同臨床研究を実施
- ・ よりリスクの少ない対象で試験を実施
- ・ 付随研究(臨床、ならびに基礎)の実施
- ・ 異なるレジメンとのランダム化試験の実施





Course of Death		
	< day 100	> day 101
Sepsis	2	0
Pneumonia	0	0
Fungal Infection	1	0
Encephalitis	1	0
Tuberculosis	0	0
CMV Infection	1	0
GVHD	0	0
Interstitial Pneumonitis	0	0
TAA	1	0
GI Bleeding	0	0
CNS Bleeding	0	0
Sudden Death	1	0
MOF	0	0
Relapse	2	2

### Considerations

Infections were the most important cause of NRM, due to delayed engraftment and GVHD (Laughlin MJ, *et al.* N Engl J Med. 344, 2001). However, the best method of GVHD prophylaxis use following unrelated cord blood transplantation is unclear.

Furthermore, PER may be a reactions related to HLA disparities, but such reactions have not previously been studied in detail. Therefore, we have compared between 24 cases using CsA as the GVHD prophylaxis and 34 cases using FK506 for RICBT, in order to investigate the relationships between PER, NRM and, overall survival.

