

### Status of donor registration

• Cumulative number

(As of March, 2005)

3, 262 cases (including 74 cases of twice donation)

233 departments

### Status of Day 30 check

• Cumulative number

(As of March, 2005)

2,798

Recovery rate: 2,798 / 3, 262 = 85.8%

Acute severe adverse events which were urgently reported from the corresponding institute or judged by the registration center through Day 30 report (1)

<u>Event</u>	<u>Case Numbers</u>
Thrombocytopenia (1.8 – 6.6 x 10 <sup>10</sup> /L)	13 (24%)
Liver damage	11 (20%)
Fever, Infection	7 (13%)
Vasovagal reflex	2 ( 4%)
IP	2
Vain thrombosis	1 ( 2%)
Tetany	1
Ascites, Pericard effusion, General edema	1
Precordial discomfort	1
Anorexia, Nausea, Vomiting	1

Acute severe adverse events which were urgently reported from the corresponding institute or judged by the registration center through Day 30 report (2)

<u>Event</u>	<u>Case Numbers</u>
Hypesthesia of extremities	1 ( 2%)
Back pain	1
Hemorrhage of the leg	1
Headache	1
Angina	1
Disc herniation	1
GU	1
Hypoxemia	1
SAH	1
Cholangitis, goat attack	1
Hemosputum	1

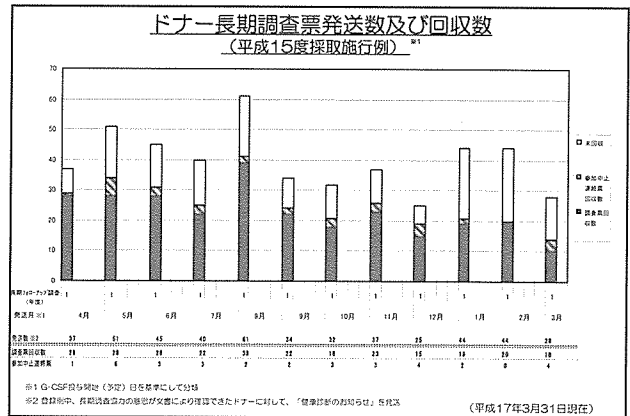
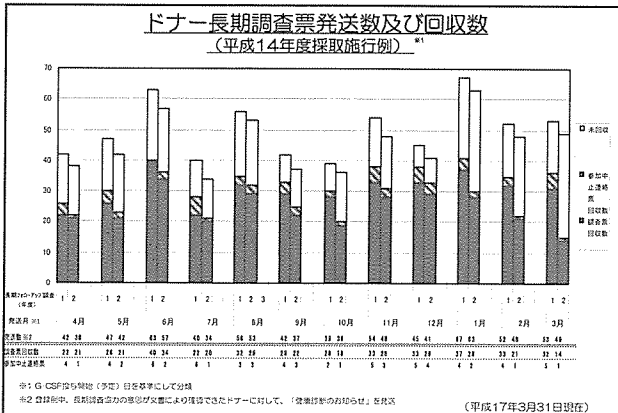
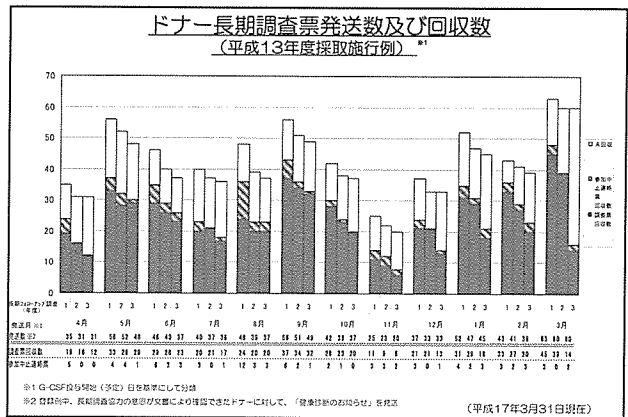
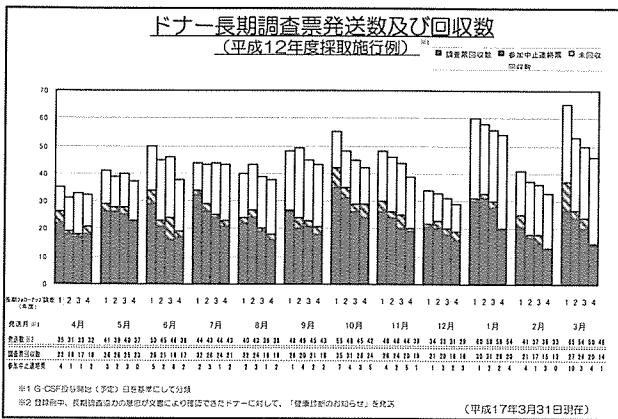
Acute severe adverse events which were urgently reported from the corresponding institute or judged by the registration center through Day 30 report (3)

Hemorrhage of fundus	1 (2%)
Retroperitoneal hemorrhage	1
Pancytopenia	1

A) Acute adverse events occurred within 30 days of PBSCH, judged as relatively severe by the harvest team and reported to the JSHCT center: 53

B) Acute adverse events occurred within 30 days of PBSCH, judged as relatively severe by the JSHCT center through Day 30 report except A): 1

Rate of acute, relatively severe adverse events: 54/3,262=1.7%



## Status of Annual Health Check

Cumulative numbers of annual health check  
for 3 years to which donors agreed with the cooperation  
(Donated in April 2000 - March 2004  
Observation period : 1 - 4 years)  
2,849 times (1,369 person)

Rate of receiving annual health check

Per times:  $2,849 / 683 \times 4 + 717 \times 3 + 779 \times 2 + 604 = 40.4\%$   
Per person:  $1,369 / 683 + 717 + 779 + 604 = 49.2\%$

## Classification of adverse events in annual health check and actual events observed for maximum 3years (1,746 times)

- A. No event: 1,351 (77.4%) 2001,4 ~ 2004,3  
B. Any events: 395 (22.6%)
- Exist before donation: 145 (8.4%)
  - Appeared after donation excluding 3.: 128 (7.3%)
    - Obviously temporary: 39 (2.2%)
    - Accident: 4 (0.2%)
    - Pregnancy: 7 (0.4%)
    - Hypertension, DM, Hyperlipidemia, High UA: 36
    - Surgical operation, Psychological: 42 (2.4%)
  - Appeared after donation excluding 2.: 122 (7.0%)
    - Non-malignant: 112 (6.4%)
    - Malignant but not hematological: 8 (0.5%)
    - Hematological malignancy: 1 + (1) (0.1%)

Adverse events which were reported from the annual health check team and were judged as relatively severe by the team or JSHCT Center (1)

<u>Event</u>	<u>Case Numbers</u>
Hematological Malignancy	
AML	1
MPD	(1)
Other Malignancy	
Breast Ca	4
Gastric Ca	1
Uterus Ca	1
Brain Tumor	1
Pharygeal Ca	1
Thyroid Dysfunction	5

Adverse events which were reported from the annual health check team and were judged as relatively severe by the team or JSHCT Office (2)

<u>Event</u>	<u>Case Numbers</u>
Myoma Uteri	3
Rheumatoid Arthritis	2
Cerebral Infarction	1
SAH	1
Vain Thrombosis	1
Catarrhacta	1
Eye Bleeding	1
Atopic Dermatitis	1

Adverse events found at annual health check and judged as relatively severe by either health-check team or JSHCT center: 27

Rate of the late, relatively severe adverse events

Per times: 27 / 1,746 = 1.5%

Per persons: 27 / 972 = 2.8%

血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業  
2005, 4, 1~2005, 6, 29

登録施設数: 73

ドナー登録数: 149

骨髓: 60

末梢血: 89

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「着糖等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と  
臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確  
保とQOL向上に関する研究」班  
平成17年度第一回総会議(平成17年7月2日、名古屋)

## 造血細胞移植データ一元化に向けて

山本一仁、熱田由子、濱嶋信之、小寺良尚  
日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG

1

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業「着糖等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

## 現状のシステム

日本造血細胞移植学会  
日本小児血液学会  
骨髄バンク  
日本さい帯血バンクネットワーク  
それぞれのシステムでデータがバラバラに存在し、  
二重登録などの問題が発生している  
転院などにより追跡調査が行えないことがある

内容を統一、一括管理、追跡調査を容易に  
解析のためのデータセットの抽出を容易に

平成17年度第一回総会議  
(平成17年7月2日、名古屋) 2

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業「着糖等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

## コードの不整合

小児データ

診断名	診断コード	成人コード
5105)Aplastic anemia (post hepatitis)	5105	5104
5101)Aplastic anemia	5101	5101
1121)AML-M2	1121	1102
1411)MDS-RA	1411	1401
1211)ALL-L1 (CD10+B-precursor type)	1211	1421?
1221)ALL-L2	1221	1422
1441)MDS-RAEBt	1441	1404
1294)ALL-Ph1	1294	-
1469)MDS-Overt leukemia (AML)	1469	1406

平成17年度第一回総会議  
(平成17年7月2日、名古屋) 3

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業「着糖等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

## データ構造の不整合

小児

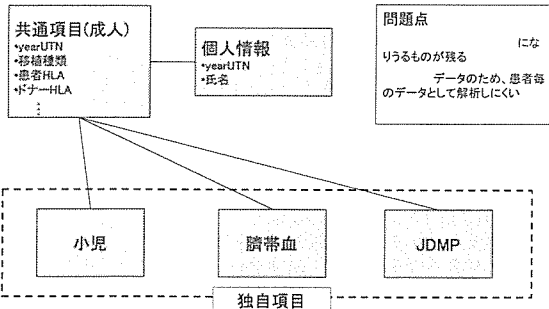
成人

移植時期	移植時期1	移植時期2	移植時期3
UK	8888	0	0
1CR	3	1	1
3CR	3	1	3
1Rel	4	0	1
2CR	3	1	2
end_st	8	0	0

平成17年度第一回総会議  
(平成17年7月2日、名古屋) 4

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業「着糖等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

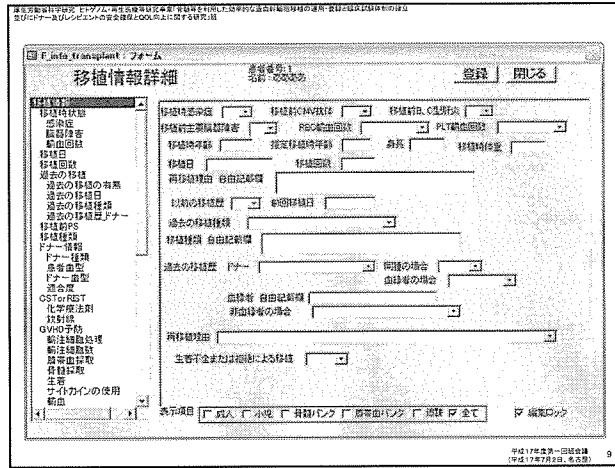
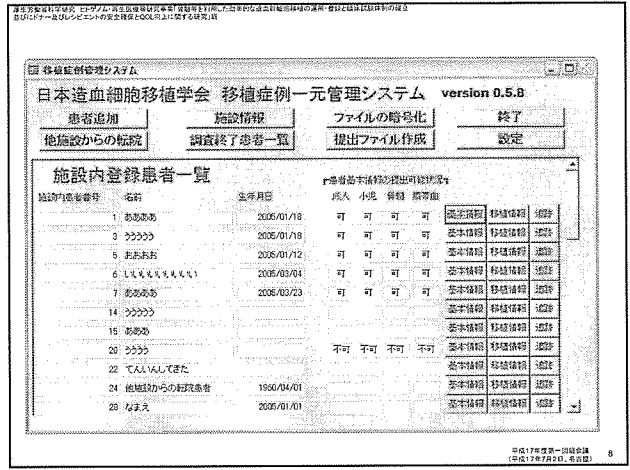
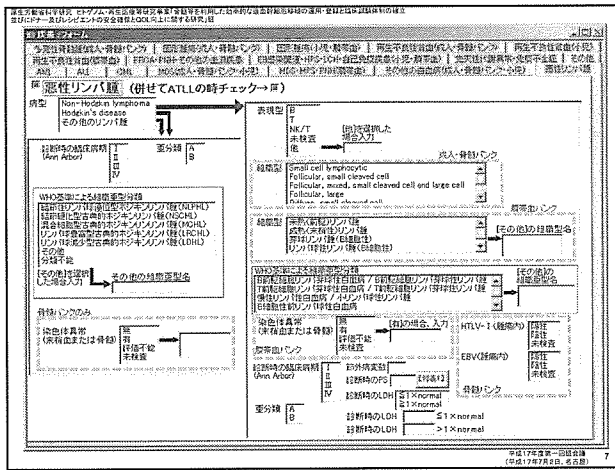
## 現時点での構成



平成17年度第一回総会議  
(平成17年7月2日、名古屋) 5

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業「着糖等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班

平成17年度第一回総会議  
(平成17年7月2日、名古屋) 6



## 新システム概要

全ての造血細胞移植が対象  
 同じデータ管理システムにコードの統一  
 病院側で症例データ入力・管理ができるプログラムの配布  
 事務局とのデータのやりとり  
 当面はフロッピー、CD-Rなどの記憶媒体を郵送

↓

個人情報保護を、インターネットでの転送  
 集計結果をWebで公開し、情報は毎月更新

## 今後の課題

共通項目、独自項目の選定  
 プログラムの完成とvalidation  
 少数施設での運用とフィードバック  
 運用の開始とフィードバック

---

WEBベースプログラムの開発

## まとめ

統合システムによって、登録率の向上、登録の効率化、追跡調査の簡易化、移植データの効率的な利用を図る

## 日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG

東海大学医学部 加藤俊一  
 茨城県立こども病院 土田昌宏  
 愛知県がんセンター 森島泰雄  
 愛知県がんセンター 川瀬孝和  
 神奈川県立こども医療センター 気賀沢寿人  
 神奈川県立こども医療センター 田淵健  
 名古屋第一赤十字病院 加藤剛二  
 名古屋大学 浜島信之  
 名古屋大学 熱田由子

ご協力いただいた先生  
 名古屋大学小児科 工藤寿子、蒲池吉朗  
 名古屋第一赤十字病院 松本公一  
 愛知県がんセンター 鈴木律朗  
 独立行政法人名古屋医療センター 横澤敏也

平成17年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髓・末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の選定・登録と臨床試験体制の確立  
並びにドナー及びレシピエントの安全確保とQOL向上に関する研究班」  
第一回班会議(2005年7月2日)

## FK506をGVHD予防に用いた NIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植 ～第II相臨床試験実施に向けての課題～

一戸 辰夫  
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

## NIMA-complementary SCT: a nationwide prospective study

### 対象疾患:

- #1 AML (PIF, resistant 1<sup>st</sup> relapse, after 2<sup>nd</sup> relapse)
- #2 ALL/LBL (PIF, after 1<sup>st</sup> relapse)
- #3 CML (imatinib-resistant CP2/AC/BP)
- #4 ATL (PIF, after 1<sup>st</sup> relapse)

登録時年齢: 10歳～55歳

前処置: Standard-intensity regimens

GVHD予防: Tacrolimus+MTX (10-7-7)

### 主評価項目:

- \* 移植後100日以内死亡(第I相)
- \* 移植後1年以内死亡(第II相)

### 実施可能性(安全性)の基準:

- \* III度以上急性GVHD ≤ 25%
- \* Day 100生存率 ≥ 70%

### 有効性の基準:

- \* 1年生存率 = 40 ± 15%
- (第II相目標登録症例数 N=41)

## Patient and donor characteristics

No.	Patient characteristics		Donor characteristics		Mismatched HLA locus				
	Diagnosis	Disease status	Age	Sex	Age	Sex	GVH vector	HVG vector	
1	AML(M5a)	2nd relapse	15	F	Mother	33	F	A, B	A, B
2	CML	Blastic phase	14	M	Mother	48	F	B, DR	B, DR
3	AML(M2)	1st relapse	20	F	NIMA-complementary sibling	21	M	A, B, DR	B, DR
4	AML(M5b)	PIF	24	F	Mother	53	F	A, B	A, B
5	AML(M1)	1st relapse	23	M	Mother	50	F	B, DR	A, B, DR
6	AML(M4)	1st relapse	35	M	NIMA-complementary sibling	32	F	A, B, DR	A, B, DR
7	AML(M7)	1st relapse	21	M	NIMA-complementary sibling	24	M	B, DR	A, DR
8	ATL	PIF	49	F	Daughter	23	F	A, B	A, B
9	AML(M4)	1st relapse	40	F	NIMA-complementary sibling	47	M	A, B, DR	B, DR
10	AML(M1)	PIF	22	M	NIMA-complementary sibling	23	M	A, DR	B, DR

## Transplant Outcomes

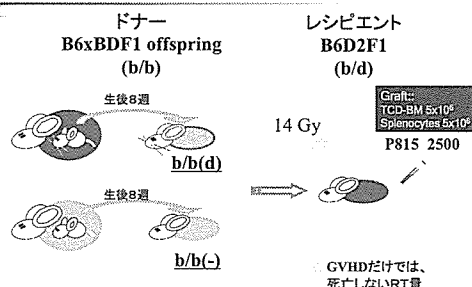
No.	Conditioning	Stem cell source	Engraftment (days)		Acute GVHD			Survival (days)	Current status	
			ANC>500	PLT>20k	Overall Grade	Skin	Liver			GI
1	FLU+MEL+TBI	PBSC	13	17	0	0	0	185	Died of relapse	
2	CA+CY+TBI	BM	14	24	I	2	0	783+	Alive in CR	
3	CY+TBI	PBSC	15	36	III	3	0	83	Died of relapse	
4	CA+CY+TBI	BM	16	23	0	0	0	101	Died of disease progression	
5	CY+TBI	PBSC	12	12	III	3	3	672+	Alive in CR	
6	CY+TBI	PBSC	15	N.R.	III	3	1	4	587+	Alive in CR
7	CY+TBI	PBSC	12	14	II	3	0	0	348+	Alive in CR
8	CY+TBI	BM	N.R.	N.R.	UE	-	-	-	10	Died of infection
9	CY+TBI	BM	14	31	III	3	2	3	223+	Alive in CR
10	CA+CY+TBI	PBSC	12	13	0	0	0	0	152+	Alive in CR

(as of June 15, 2005)

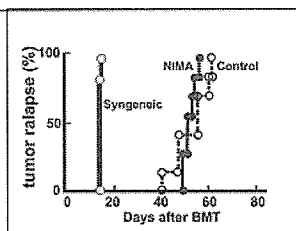
## Lessons from Phase 1

- 早期死亡例1例を除く全移植例において、移植後3週間以内におけるANC>500/ $\mu$ lへの到達が確認された。現在までのところ、late graft failureの報告はない。
- 評価可能9例中3例で重篤な肝・消化管急性GVHDが経験され(IPA不一致1/4例、NIMA不一致2/5例)、MMF、infliximabなどによる二次治療を必要とした。
- 移植時化学療法抵抗例のみが対象であったが、3例において1年以上の寛解生存が得られている。
- 慢性GVHD・免疫再構築に関する知見は不十分である。
- ドナー選択における母子間マイクロキメラズム検出の意義に関してはさらなる検討が必要である。

## NIMA-exposed donorからの骨髓移植(担癌モデル)



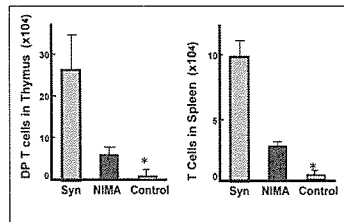
### NIMA-exposure of donor preserves GVL



NIMA-exposed donorからの移植はGVLは維持。  
(腫瘍量を200倍に増やしても同じ結果)

(Matsuoka K, et al. submitted)

### 移植後50日目における免疫学的回復



胸腺中 CD4+CD8+ Cell      末梢CD4Tcell + CD8Tcell

(Matsuoka K, et al. submitted)

### The incidence of long-term fetal or maternal microchimerism among healthy subjects in relation to its postpartum duration

Estimated duration of chimerism: yr	Fetal cell microchimerism in mother		Maternal cell microchimerism in offspring	
	Subjects examined: n	Subjects positive for IPA-bearing cells: n, (%)	Subjects examined: n	Subjects positive for NIMA-bearing cells: n, (%)
0-9	101	64 (63)	29	24 (72)
10-19	105	67 (64)	47	35 (74)
20-29	132	95 (72)	158	115 (73)
30-39	42	29 (69)	100	72 (72)
40-49	14	10 (71)	64	46 (72)
50-59	1	1 (100)	20	14 (70)
60-69	0	-	8	6 (75)
Total	395	266 (67)	426	309 (72)

[update results of a study reported by Maruya E, et al., as an abstract in *Human Immunol* 2001, 62 (suppl 1):S104]

### Current problems in NIMA-complementary SCT

- ドナー末梢血中における母子間マイクロキメリズムを指標としてドナーを選択した場合でも、20-30%程度の移植例において急性GVHDの重症化が認められる可能性がある。
- 早期死亡率、長期生存率に関して、HLA血清学的1抗原不一致非血縁者、他のHLA1ハプロアイデンティカル血縁者、臍帯血(成人例)を幹細胞ソースとする移植法との優劣は不明である。
- 現時点では、あくまで臨床試験としての実施が必要であろう。

### 第II相試験開始へ向けての準備

- Eligibilityについての再考:  
(第I相の登録速度: 1例/ 2.5ヶ月→41例/102ヶ月)
- HLA typingの精度の向上:  
→登録後にHLA-A<sub>1</sub>-B<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-DRの4 digit typingによる確認検査を実施する。
- HLA抗体評価法の改良:  
→リンパ球クロスマッチに加え、蛍光ビーズ法によるHLA抗体スクリーニングを導入する。
- UMIN CTRへの登録:
- 事務局機能の強化:

### Acknowledgments

足立壮一(京都大学)	松岡賢市(岡山大学)
吉原隆夫(松下記念病院)	豊嶋崇徳(九州大学)
森本 哲(京都府立医科大学)	玉木茂久(山田赤十字病院・内科)
牟田 毅(浜の町病院)	丸屋悦子(NPO HLA研究所)
権藤久司(浜の町病院)	佐治博夫(NPO HLA研究所)
土岐典子(済生会前橋病院)	
大庭 拓(名古屋第一赤十字病院)	村松裕子(京都大学)
田淵貴大(名古屋医療センター)	吉岡 聡(和歌山日赤医療センター)
濱口元洋(名古屋医療センター)	山本 玲(京都大学)
淵田真一(京都府立医科大学)	石川隆之(京都大学)
島崎千尋(京都府立医科大学)	内山 卓(京都大学)

厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等事業 July 2, 2005  
 [骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血幹細胞移植の選定・登録と  
 臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保と  
 QOL向上に関する研究]班

## 血縁者間HLA半合致ミニ移植

臨床第Ⅰ/Ⅱ 相試験

大阪大学大学院医学系研究科  
 分子病態内科学  
 小川啓恭

## 対象疾患

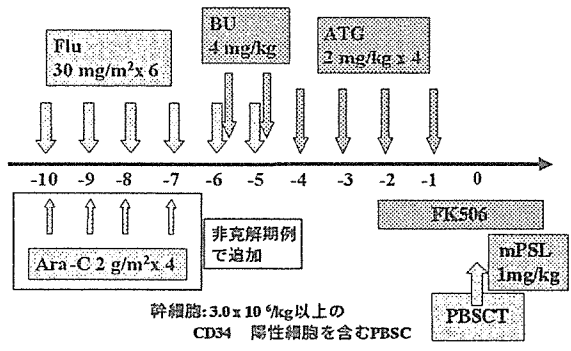
進行度：登録時に、骨髄における芽球は30%未満

- 慢性骨髄性白血病  
 病期：第2慢性期以降の慢性期、移行期、急性転化期  
 非慢性期再発(自家または同種造血幹細胞移植後再発)
- 急性骨髄性白血病  
 病期：第2寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能  
 非寛解期(自家または同種造血幹細胞移植後再発)
- 急性リンパ性白血病  
 病期：第2寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能  
 非寛解期(自家または同種造血幹細胞移植後再発)  
 Ph(+)**ALL**の**CR1**で分子寛解に到達していない例
- 骨髄異形成症候群  
 病期：IPSSで、INT-2とHigh

## 適格条件(レシピエント)抜粋

- 35歳以上55歳以下
- 35歳未満(自家ないし同種造血幹細胞移植の実施例)。
- HLA適合またはHLA1抗原不適合までの血縁ドナーが存在しない
- 骨髄バンクに、HLA-A,-B,-DRで抗原一致、遺伝子型1座不適合までのドナーが存在しないか、存在しても、病勢が早く時間的余裕がない症例。
- 血縁(同胞、親または子)にHLA haplotypeが一致したGVH方向2,3抗原不適合ドナーを有する症例
- Performance statusがECOG基準で0または1
- NIPA不適合ドナーおよびNIMA不適合ドナーでマイクロキメリズムが証明されないドナーからの移植も登録可能

## Protocol for HLA- haploidentical minitransplantation



## 試験の目的

- 主要評価項目
  - 第Ⅰ相試験では、移植35日以内の同種移植片生着率(ドナー由来細胞90%以上)をprimary endpointとする
  - 第Ⅱ相試験では、移植後100日の時点での生存率をprimary endpointとする
- 副次的評価項目
  - 急性GVHDの頻度と重症度
  - 慢性GVHDの頻度と重症度
  - 移植後1年の時点での生存率、無病生存率
  - 移植後1年以内の治療関連死
  - 感染症(細菌・真菌・ウイルス・その他)の発生頻度
  - 移植後の免疫回復

## 試験実施体制

研究代表者：小寺良尚(名古屋第一赤十字病院)  
 研究事務局：大阪大学分子病態内科

プロトコル委員	効果安全性評価委員
一戸辰夫(京都大学)	森島泰雄(愛知がんセンター)
吉田 喬(富山県立中央病院)	河 敬世(大阪府立母子保健センター)
小川啓恭(大阪大学)	
池亀和博(大阪大学)	原田実根(九州大学)
吉原 哲(大阪大学)	神田善伸(東京大学)
小寺良尚(班長)	加藤俊一(東海大学)

統計解析委員：濱崎俊光(大阪大学医学統計学)

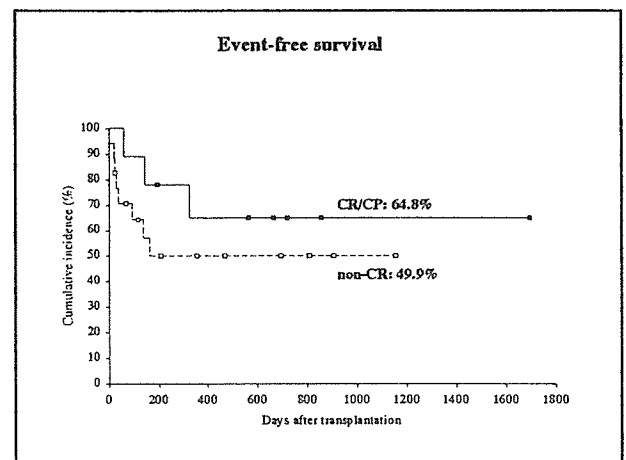
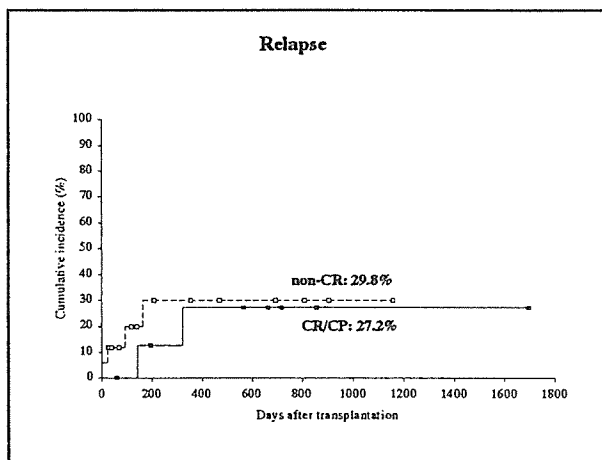
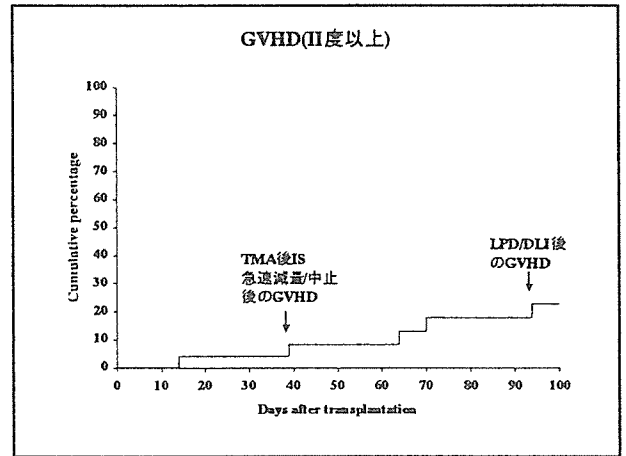
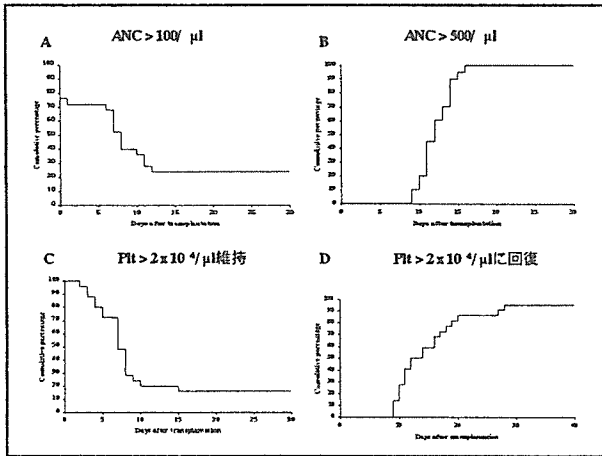


T細胞非除去HLA半合致移植  
(初回の同種移植症例)

患者内訳(n=26)		移植病期	
AML	7	CR1(Ph1+)	3
ALL	3	CR2	4
CML	2	CP2	2
MDS	5	PR	2
NHL	7	non-CR	15
Myeloid NK	1	(autoPBSCTの再発)	4
ATL	1		

T細胞非除去HLA半合致移植

年齢	中央値 49.5 歳 (range, 27-59 歳)	
ドナー	sibling(NIMA)	4
	sibling(NIPA)	2
	sibling(unknown)	1
	offspring	19
HLA disparity	GVH 方向	2抗原不適合 14
		3抗原不適合 12
HVG 方向	1抗原不適合	4
	2抗原不適合	13
	3抗原不適合	9



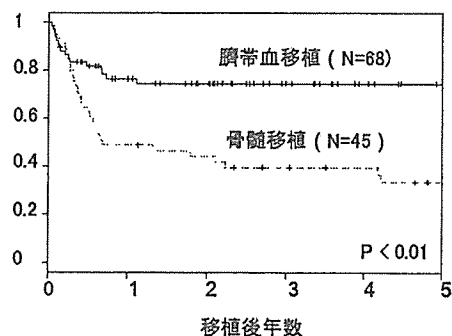
## 血縁ドナーからの同種移植と臍帯血移植の比較 - 東大医科研における経験 -

厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の選別・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班

- 主任研究者: 小寺 良尚
- 分担研究者: 浅野 茂隆
- 研究協力者: 高橋 聡、大井 淳、友成 章

平成17年度第一回研究会開催 2005年7月2日 @名古屋

### 無病生存率



### 臍帯血移植：非血縁ドナーからの骨髄移植との比較

1. 造血回復は遅延した
2. HLAの不一致、および免疫抑制剤の早期減量にもかかわらず、重症GVHDは少なかった
3. 重症GVHDに対してステロイドの使用は少ないにもかかわらず、GVHDによる死亡は認めなかった
4. 再発率には差を認めなかった
5. 移植関連死亡率・無病生存率は有意に良好であった

*What is the reason for these encouraging results?*

We do not know exactly why, but.....

1. Sufficient cell dose?
2. Favorable transplantation timing.
3. Different pathophysiology of GVHD? Lower requirement for steroids because of naivety or lower allo-response?
4. Genetic reasons for low GVHD incidence in Japanese patients.
5. Patient selection

## Single-Institute Comparative Analysis of CBT from Unrelated Donors (N=93) and BMT/PBSCT from Related Donors (N=71)

1997-2005

### Characteristics of Patients

Graft source:	Cord Blood from Unrelated Donor (N=92)	Bone Marrow or Peripheral Blood from Related Donor (N=71)
Age - Years:	37 (16-65)	40 (16-58)
Weight - Kg:	55 (35-76)	59 (35-78)
Sex - Male/Female:	53 / 39	42 / 29
Disease :		
• AML	53	31
• ALL	19	13
• CML	6	11
• MDS	9	6
• NHL	5	7
• ATL	1	0
Risk of Disease at Transplant:		
• CR1, CR2, CP, RA	39	27
• Advanced / High risk	53	44
CMV Serology - Positive/Negative:	80 / 12	52 / 5
Median Time from Diagnosis to Transplant - Months:	18 ( 2- 148)	16 ( 2- 177)
Median Follow-up Time - Days:	647 ( 13-2459)	1492 ( 7-3047)
Median Follow-up Time of Survivors - Days:	905 (100-2459)	1975 (259-3047)

### Conditioning Regimen, GVHD Prophylaxis and Supportive Care

#### Conditioning Regimen :

- TB<sub>1</sub> (12Gy on D-8 and -9) + Ara-C (12g/m<sup>2</sup> on D-5 and -4) + CY (120mg/kg on D-3 and -2)
- G-CSF (5μg/kg/d) combined with Ara-C for myeloid malignancies

#### GVHD Prophylaxis :

- CsA (from D-1 at 3mg/kg/d) + MTX (D1:1.5mg/m<sup>2</sup>; D3:10mg/m<sup>2</sup>; D6:10mg/m<sup>2</sup>)

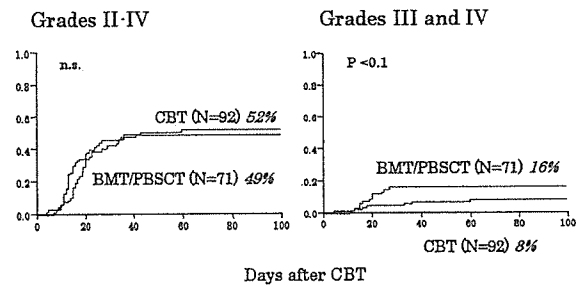
#### Supportive Care:

- Class-100 air-filtered rooms with reverse barrier nursing
- Trimethoprim/sulphameth oxazole 4Tab before transplant and after PMN recovery
- Gut decontamination with OFLX 450mg and FCZ 200mg
- Acyclovir 1000mg until D35
- G-CSF 5μg/kg/d until PMN recovery
- Immunoglobulin infusions if IgG < 300mg/dL

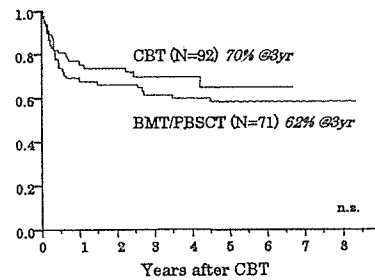
### Characteristics of Grafts

Graft source:	Cord Blood from Unrelated Donor (N=92)	Bone Marrow or Peripheral Blood from Related Donor (N=71)
Median Number of Leukocytes for Transplant before Freezing × 10 <sup>7</sup> /kg :	2.44 (1.10-5.29)	29.3 (0.5-205)
Median Number of CD34 <sup>+</sup> Positive Cells for Transplant before Freezing × 10 <sup>6</sup> /kg :	0.93 (0.15-8.97)	
Number of HLA-A, B, and DRB1 Matches:		
• 6/6	1	54
• 5/6	25	13
• 4/6	44	4
• 3/6	20	0
• 2/6	2	0

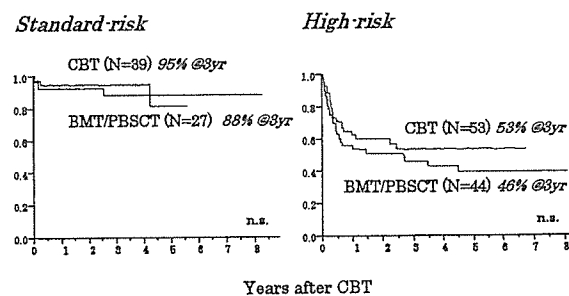
### Acute GVHD



### Disease-free Survival



### Disease-free Survival



#### 結語:

当施設における臨床解析において、臍帯血移植後の重症急性GVHDは、血縁者ドナーからの骨髄・末梢血移植と比較して少なく、生存率はほぼ同等であった。

多変量解析を用いて、移植ソースの差について、検討する予定である。

当科における成人白血病に対する臍帯血移植の成績  
非血縁者間骨髓移植との比較

大阪府立成人病センター 血液・化学療法科  
平岡 諒、鳥野隆博

(平成17年度小寺班・加藤班合同班会議)  
2005.7.1/2

Patient Characteristics & Conditioning

Case	Age	Disease	Status	Conditioning
1	30	AML(M2)	2nd relapse	LPAM+TBI
2	22	ALL(L2)	1st relapse	BU+CY+TBI
4	52	ATL	PR	CY+TBI
10	51	CML	BC	BU+CY
3	37	TR-AML	2nd CR	LPAM+TBI
5	24	ALL(L2/Ph)	1st CR	CY+TBI
6	24	CML	1st CP	CY+TBI
7	24	ALL(L2/Ph)	1st CR	CY+TBI
8	46	AML(M3)	2nd CR	CY+TBI
9	37	ALL(L2/Ph)	1st CR	CY+TBI
11	41	ALL(L2/Ph)/NHL(Ph)	1st CR	CY+TBI
12	42	ALL(L2/Ph)	2nd CR	CY+TBI

HLA matching & Number of cells

Case	HLA-serotype	HLA-DNA	Body weight (kg)	MNC(x10e7/kg)
1	4/6	3/6	39	2.5
2	5/6	5/6	44	3.5
4	4/6	3/6	43	4.1
10	4/6	4/6	47	2.8
3	5/6	3/6	67	2.1
5	6/6	4/6	47	2.6
6	4/6	3/6	72	2.2
7	4/6+4/6	3/6+3/6	72	2.8
8	5/6+5/6	5/6+5/6	76	4.1
9	5/6	3/6	45	2.8
11	4/6	3/6	47	2.4
12	4/6	3/6	50	3.6

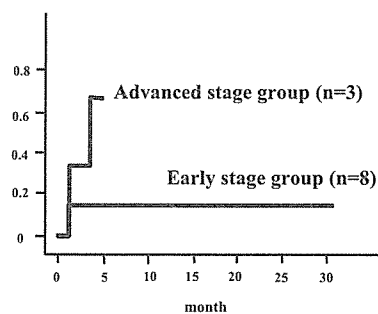
Engraftment & GVHD  
(CBT vs. U-BMT)

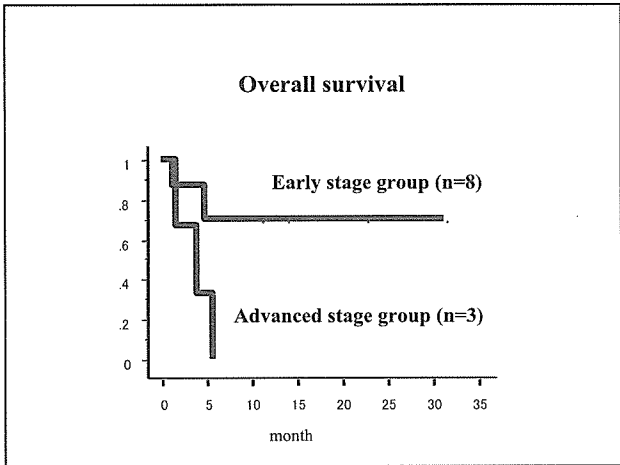
	CBT (n= 11) ('00.6~)	U-BMT (n=42) ('00.6~)
Neut. $\geq 500$	30 (18~36) (10cases)	17 (11~62) (40cases)
Plt. $\geq 5 \times 10^4$	58.5 (36~82) (6cases)	26 (12~100) (34cases)
aGVHD $\geq II$	2/10	15/40

GVHD prophylaxis & Outcome

Case	GVHD prophylaxis	Outcome	Cause of death	Time
1	FK+MTX	Dead	Relapse	D 172
2	-	Dead	Cerebral bleeding	D -4
4	CyA+MTX	Dead	CMV IP	D 122
10	CyA+MTX	Dead	VOD	D 48
3	CyA+MTX	Dead	VOD	D 40
5	CyA+MTX	Alive		32 M+
6	CyA+MTX	Alive		24 M+
7	CyA+MTX	Alive		15 M+
8	CyA+MTX	Alive		12 M+
9	CyA+MTX	Dead	Relapse	D 146
11	CyA+MTX	Alive		3 M+
12	CyA+MTX	Alive		3 M+

Transplant-related mortality





### Infectious complications (<day100) advanced stage group (cause of death)

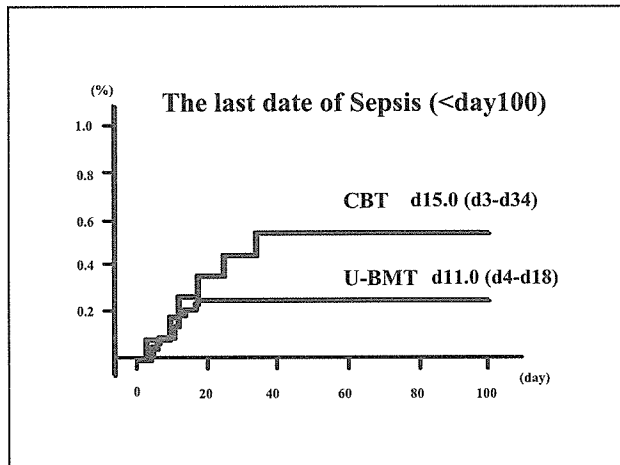
Case	Sepsis	IP	Pn	HC	other	CMV Ag+
1 (relapse)	E.faecalis E.gallinarum St.epid	Pc		BK	Appe.	+
2 (cerebr.bl)						
4 (CMV IP)		CMV		+	CMV hep.	+
10 (VOD)	St.epid					

### Infectious complications (<day100) early stage group (cause of death)

Case	Sepsis	IP	Pn	HC	other	CMV Ag+
3(VOD)	St.epid T.beigelli					
5						+
6	St.epid	Pc				
7				+		+
8	St.spp					
9(relapse)						
11	St.epid		fungus		tympanitis	+
12			+			+

### Infectious complications (<day100) (CBT vs. U-BMT)

	CBT (n= 11)( <sup>0</sup> 0.6~)	U-BMT (n=42)( <sup>0</sup> 0.6~)
Sepsis	9 (in 6)	16 (in 11)
IP	3	10
Pn	2	7
HC	3	6
other	3	10 (meningitis in 6)
CMV Ag+	N=6	N=27



### 考察

- 敗血症をくり返す症例、複数の感染症合併をくり返す症例があるので注意を要する。一方、感染症合併の見られない症例もある。
- 敗血症は、好中球回復の遅延に伴行して、移植後長く見られる。
- Early stage 8例の移植では、感染症による早期(<day 100)死亡は0例であった。
- TRMday100は8例中1例(VOD)であった。
- CY+TBI前処置、CyA+MTX予防にて、GVHDおよび白血病再発率は想定範囲内であった。
- 成人白血病early stageの臍帯血移植には、非血縁者間骨髄移植と同等以上の成績が期待できる。

## Allo PBSCT vs BMT Phase III trial

参加施設に対するアンケート調査

九州大学病院第一内科 長藤宏司、原田実根

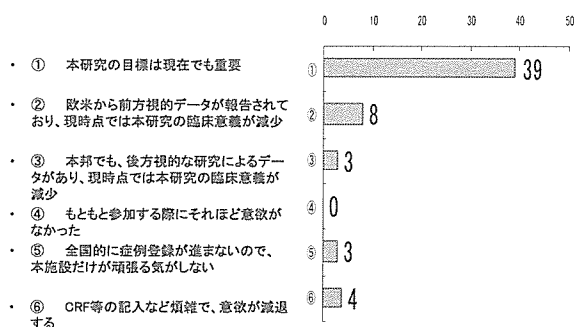
## 方法

- IRB承認されている参加施設に、2004年11月に以下のアンケート調査を行った。
- 45施設中42施設 93.3%よりご回答頂いた
- 2004年7月末に登録症例22例中、22例の登録症例がこの報告に含まれた 100%

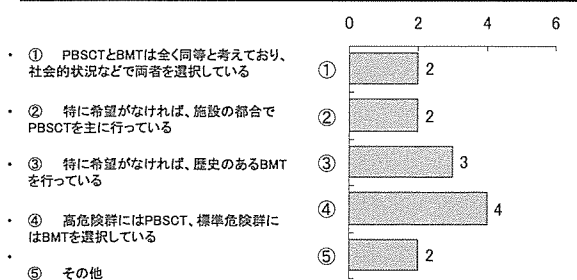
## 結果1

### • 参加施設の現状について

### 1. 参加施設の動機について



### 2. 1.の設問で②および③と回答された先生方は、現時点でのPBSCTとBMTの位置付けについてご回答下さい



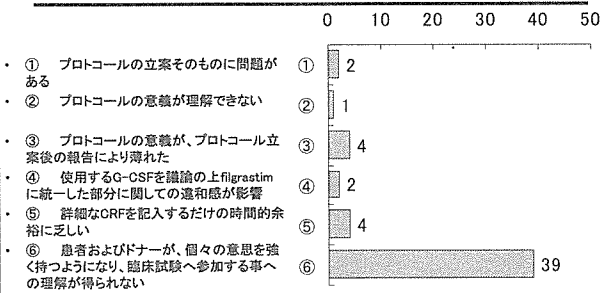
### 3. 本臨床試験に参加する可能性のある移植患者はどれくらいいましたか

2002年7月から2004年7月までに

- 132例 該当症例があり
- そのうち 22例を登録できた

2004年7月末での登録症例総数は22例

4. この臨床試験を行う際、予備調査を行い、実行可能なものとして、計画されましたが、実際は症例集積に難渋しています。この理由は何だと思えますか



## 結果2

- 班研究適格症例についての検討
- 適格症例で、班研究に参加していただけなかった99例の解析

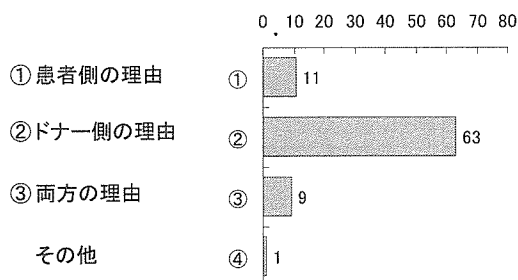
### 1. この移植患者について、班研究の参加を提案しましたか

- ① はい 83例
- ② いいえ 16例
- 詳細不明 5例
  - 説明するのを忘れていた 4例
  - 前医から移植の種類を指定されていた 3例
  - 適格基準を誤解 1例
  - 感染症の既往がありPBSCTを選択 1例
  - ドナーが海外在住でPBSCTを選択 1例
  - 尿道カテーテルを拒否 1例

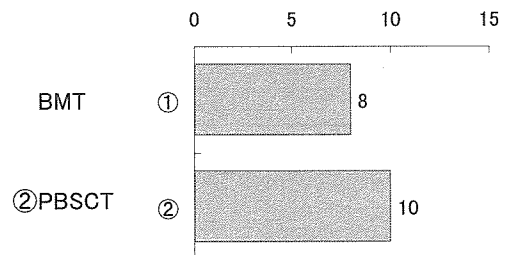
### 2. 班研究に関して、何時間くらい説明をおこないましたか

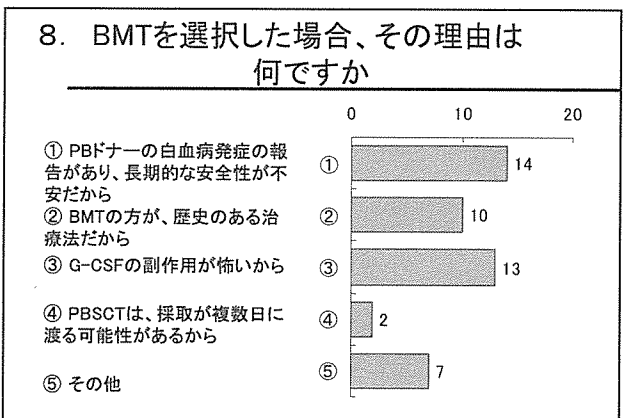
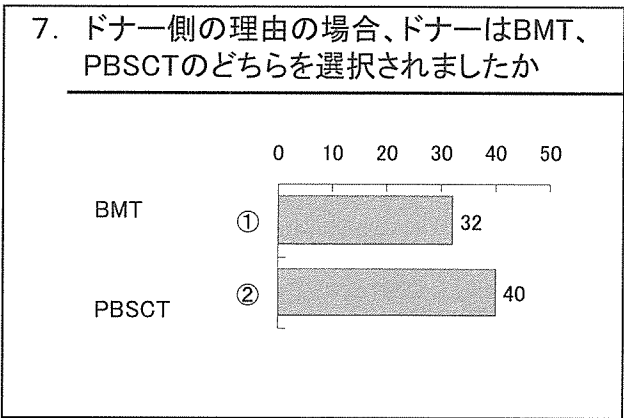
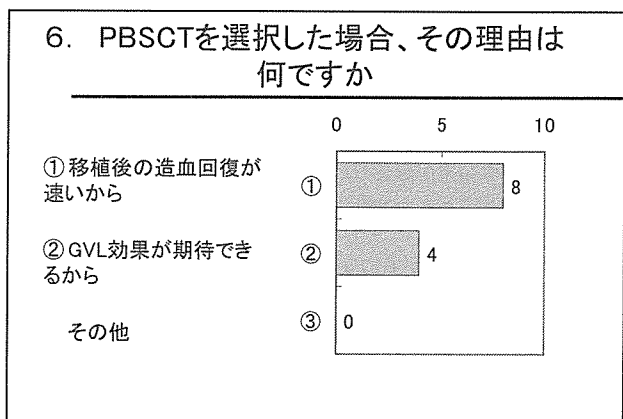
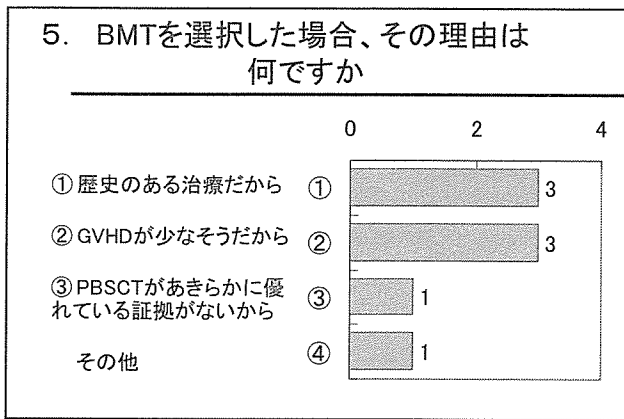
時間	0.5~4	時間
平均	1.6	時間
中央値	1	時間

### 3. 患者が試験参加に同意しなかったのは、下記のいずれですか



### 4. 患者側の理由の場合、患者はBMT、PBSCTのどちらを選択されましたか

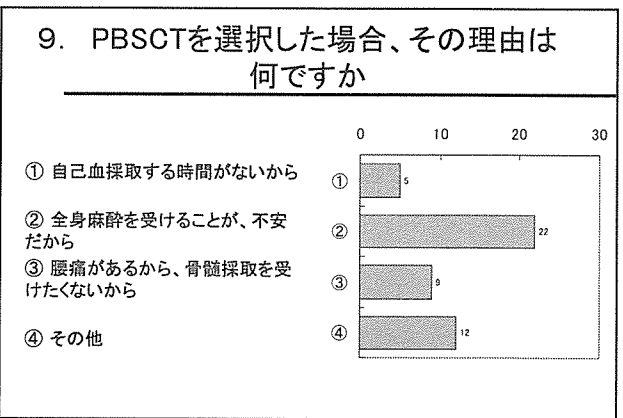




### 8. BMTを選択した場合、その理由は何ですか

⑤その他 7例の内訳

- PBSCHの方が入院期間が長い 2例
- 日程の設定による 2例
- PBSCTドナーの保険がない 1例
- 授乳中 1例
- 前医でBMTを勧められた 1例





## 9. PBSCTを選択した場合、その理由は 何ですか

### ④ その他 12例の内訳

採取日の設定が自由だから 2例はドナーが海外在住	9例
尿道カテーテルが気になる	1例
自己血輸血拒否	1例
ドナー高度鉄欠乏性貧血	1例

## 原田班研究の目的

- 無病生存率と全生存率を主要評価項目とし、同種移植幹細胞としての骨髄幹細胞とfilgrastim動員末梢血幹細胞の有効性と安全性を比較する。
- 同時に同種幹細胞ドナーを対象に骨髄採取とG-CSF 動員末梢血幹細胞採取の安全性を比較する。

## 結果1

45施設中、42施設よりアンケートの回答を得た

本研究の意義に関しては、開始当時と変わらず重要との認識が多数を占めた。

この試験に参加して頂けない理由として、患者およびドナーが、個々の意思を強く持つようになり、臨床試験へ参加する事への理解が得られないが 最も多かった。

## 結果2

適格症例83例の検討で、

班研究参加に同意が得られない理由は主にドナーサイドにある63例が最も多かった

その結果としてBMTとPBSCTの選択は、32例 40例と大きな偏りはなかった

## 考察

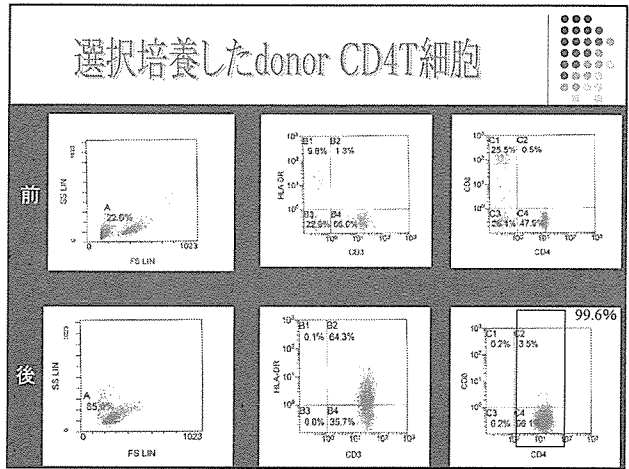
- 日常診療において、患者と比較して接する時間の短いドナーから、臨床試験に対する同意を得ることが困難である
- 臨床試験に対する理解を深めていただくための、啓蒙活動が必要である

平成17年度 厚生労働科学研究プログラム・再生医療等研究事業  
「奇麗等を利用した効率的な造血幹細胞移植の選別・選別と臨床試験体制の確立に関する研究」主  
第1回研究会 2005年7月01日、02日(名古屋)

# 造血幹細胞移植後難治性感染症に対する 活性化CD4DLI療法

## 治療の背景と臨床試験経過報告

森尾友宏<sup>1,3</sup> 清水則夫<sup>2,3</sup>  
1. 東京医科歯科大学・大学院・発達病態小児科学分野  
2. 同・難治疾患研究所・ウイルス感染学分野  
3. 同・医学部附属病院・細胞治療センター



# 造血幹細胞移植後日和見感染症 に対する活性化CD4DLIの効果

(1999 - 2004)

感染症	症例数	有効
CMV	19	8/13
Adenovirus	5	4/4
RSV	2	0/2
Coxsackie virus	1	1/1
Measles	1	1/1
H. Simplex	1	1/1
EBV	1	1/1
Others	6	0/6
Total	36	15/29

# 治療の概要

投与回数： 1 - 35 (4)  
投与T細胞数：  $1 \times 10^5 \sim 2.7 \times 10^8 / \text{kg}$   
(  $1 \times 10^7 / \text{kg}$  )  
CD4+ T cells: 31 症例  
CD4+ T / CD8+ T cells: 5 症例

# 有害事象：急性GVHD

	移植後	CD4DLI治療後
0	11	22
I	3	6
II	8	1 (II before T)
III	6	0
IV	1	0

➡ Acute GVHDの悪化を認めない

# 有害事象：SIRS

疾患	移植の形態	感染症	aGVH	輸注回数	日	治療
1. SCID	Haplo-identical	CMV (systemic)	I	>20 (CD4+CD8)	2	methyl prednisolone
2. ML	PBSCT (4/6)	Adeno + CMV	0	1	5	methyl prednisolone

# 有害事象：血球減少

0/29

### 特異的CTL療法とCD4DLI療法の比較

	特異的CTL	CD4DLI
GVHD	なし	軽微
ウイルスの混入	なし	可能性あり
特異性	monospecific	multi-specific 抗原特異的T細胞の選択も可
技術	難(100mlの採血)	容易(10-20ml)
手順の標準化	可能	容易
作成時間	12週(AAPCで↓)	2週
未感染者からの調製	有効?	有効? 生着細胞に依存
臍帯血からの調製	?	有効例
生存期間	短(CD4細胞が必要) specific CD4+Tで効果	2週間以上
コスト	高	高(150,000yen/投与)

DCを輸注する方法も

### 解析結果のまとめ(検体数)

	検体数	人数	陰性						陽性						
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
全検体数	609	158名	289	244	82	8	3	2	1						
単独検査以外	545	142名													
末梢血	478	90名	222	205	49	2	0	0	0						
髄液	33	20名	18	15	0	0	0	0	0						
便	31	10名	8	7	14	0	1	0	1						
尿	20	17名	12	1	3	2	1	1	0						
口腔	12	9名													
口腔・頬粘膜	4	3名	2	0	7	1	0	0	0						
水疱	8	5名	2	3	2	1	0	0	0						
唇・頬粘膜	6	3名	0	3	2	1	0	0	0						
痰・気管支吸引物	6	4名	0	0	3	1	1	1	1						
骨髄	4	4名	2	1	1	0	0	0	0						
その他	7	7名	3	3	1	0	0	0	0						

測定対象ウイルス: HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, -7, -8, HBV, BKV, JCV, Parvovirus B19, Adenovirus, Norovirus

44.2%	55.8%					
44.2%	40.0%	13.5%	1.3%	0.5%	0.3%	0.2%
609名を分母		15.6%				
545名を分母		17.6%				

## 造血幹細胞移植後CMV感染症、 Adenovirus感染症に対する 活性化CD4DLI療法 に関する臨床第I-II相試験

平成17年度 厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の選別・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」(主任研究者: 小寺良尚(名古屋赤十字病院第4内科))

### 臨床研究の目的

血縁者間・非血縁間造血幹細胞移植後の難治性(薬剤抵抗性)CMV、Adenovirus感染症に対する治療としての活性化CD4DLI療法の有効性、安全性を評価する。

### 主たる評価項目

CMV・AdenovirusリアルタイムPCR定量 (主評価項目)  
CMV抗原、(アデノウイルス抗原)  
臨床症状  
臨床所見  
有害事象

### 治療目標、登録数

**(治療目標)**  
全症例の30%が最終投与2週後にCMVコピー数0、Adenovirusコピー数0となること。

**(登録数)**  
・血縁間造血幹細胞移植後の難治性CMV、アデノウイルス感染症 それぞれ10症例  
・非血縁間造血幹細胞移植後の難治性CMV、アデノウイルス感染症 それぞれ10症例

### 対象症例

## CMV

造血幹細胞移植後のCMV感染症で:  
DHPG (Gancyclovir)及び/またはFoscarnetにて4週間治療した時点で  
(1)CMVコピー数が3,000コピー/ml全血以上 あるいは  
(2)CMV抗原血症が10 /50,000細胞以上、かつCMVコピー数が測定限界以上

## Adenovirus

造血幹細胞移植後のAdenovirus感染症で:  
診断後2週間経過した時点で  
(1)AdenovirusがPCR法で検量線範囲内に検出され、かつ  
(2)Adenovirus感染症の症状・所見が存在

\*骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植のいずれかを問わない。  
また前処置の方法、GVHD予防方法などの種類を問わない。

**活性化CD4DLI療法**  
(5x10<sup>6</sup>/kg、2週ごとに2回)

### 登録症例(2005年4月から)

	1	2	3	4	5
Disease	MLL+AML	AML(M0)	RMS	CML (CP)	AML(M0)
UR/R	UR	R	R	UR	UR
HLA	5/6	6/6	4/6	5/6	6/6
aGVHD	IV	0	II	IV	0
Infection	CMV	ADV cystitis	ADV cystitis	ADV cystitis	ADV cystitis
Treatment	DHPG FCV	AraA Cidofovir	Acyclovir	Cidofovir	AraA Cidofovir
Viral load	CMV 5.1x10E4 →2.4x10E3 BK 1.2x10E3	ADV(+) 5.0x10E6 (type 14)	ADV 1.8x10E7 →3.3x10E4 BK 6.5x10E4	ADV 5.0x10E7 →8.5x10E6 CMV 93	ADV 1.0x10E5 →2.5x10E3
Other info.	Etoposide, Steroid 人工呼吸器	Ccr 27	BK: n.d. HHV6: 1.8x 10E4 (blood)	CMV 1.5x10E2 (blood)	EBV+ADV+ (blood)

## 造血幹細胞移植後再発白血病に対する自殺遺伝子導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究

小島 寛、金子 新、大越 靖、鈴川和己、長谷川雄一、福島 敬、清水崇史、須磨崎亮、松井 陽、大津 真、小野寺雅史、長澤俊郎（筑波大学遺伝子細胞治療チーム）

大橋一輝、坂巻 壽（都立駒込病院）

小池和俊、土田昌宏（茨城県立こども病院）

加藤俊一（東海大学基盤診療学系）

中内啓光（東京大学医科学研究所）

要旨：造血幹細胞移植後の再発白血病に対して、今日、必ずしも有効な治療法は確立されていない。ドナーリンパ球輸注(DLI)は、少なくとも一部の造血器腫瘍に対しては有効であるが、一方で合併症としてのGVHDを如何にコントロールするかということが、臨床上の重要な課題である。我々はDLIの安全性および有効性を高めることを目的として、herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-TK)遺伝子導入ドナーTリンパ球輸注療法(TK-DLI)のphase I/II studyを2004年に開始した。

症例は、同胞間末梢血幹細胞移植後に巨核芽球白血病として再発した（初発時はAML, M1）60歳の男性。遺伝子導入ドナーTリンパ球を調整する間に、再寛解導入を目的として2クール of 化学療法が行われたが効果なく、2004年11月2日に $7.7 \times 10^7/\text{kg}$ のHSV-TK遺伝子導入ドナーTリンパ球(TK-T)が投与された。TK-T投与後は一時的に末梢血白血病細胞の増加抑制効果を認め、末梢血および骨髄でのWT1が低下を示した。TK-T投与後2週までは全身状態良好であったが、このころより骨髄はdry tapとなり、第2週目の終わりには皮膚GVHD(stage 1)が出現した。さらに3週目には39-40°Cの発熱、胆道系酵素の急速な上昇を認めた。全身状態より肝生検は困難で、ビリルビンが3.1mg/dlまで上昇したためacute GVHD(Grade III)と判断し、TK-T投与後25日目にドナーTリンパ球排除を目的として、ガンシクロビル(GCV)を投与した。GCV投与開始後ビリルビン値は低下傾向を示し、定量PCRにて末梢血中HSV-TK遺伝子の速やかな減少を認めた。一方で白血病細胞の急速な増加を認め、GCV投与開始後14日目に多臓器不全で死亡した。本症例においては、TK-TのGVL効果を認めるとともに、GCV投与に伴うTK-Tの排除、GVHDの沈静化が確認された。

今後、厚生労働省に承認された臨床プロトコールに基づき、年間5例以上の症例の蓄積を行い、TK-DLIの有効性、安全性を確認する。本遺伝子治療は、移植後分子再発に対して特に有効性が高いことが期待されるので、WT1などの分子マーカーを指標としたup-front TK-DLIの臨床研究も開始する。さらに、ハプロ移植を安全に行うための臨床研究も推進していく予定である。TK-DLIが2年後に高度先進医療として認可されることを目標として臨床研究を進めている。