

内用液で予防中のITCZ血中濃度

ITCZ内用液で予防中の白血病化学療法症例に高頻度にIPAが発症した。

ITCZos 200mg/day prophylaxis

- case 1 : ITCZ 34.7 , OH-ITCZ 23.0
case 2 : ITCZ 17.0 , OH-ITCZ <10.0(ng/ml)
⇒ invasive pulmonary aspergillosis (IPA)
(in all cases, treatment with VRCZ was successful)
- case 3 : ITCZ 274.0 , OH-ITCZ 1074.6
case 4 : ITCZ 588.9 , OH-ITCZ 1241.0
case 5 : ITCZ 390.0 , OH-ITCZ 930.0(ng/ml)
⇒no evidence of IPA

本班研究の目的

同種造血幹細胞移植は移植関連毒性の強い治療であり、予防や治療のために多数の薬剤を使用する。臓器障害の合併も多く、薬剤の毒性に難渋することも多い。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心に血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与方法の検討を行うとともに、個々の患者に対する治療の最適化をはかることを目標とする。

研究テーマ

- ①目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCaA持続静注の安全性と有効性の検討
- ②目標血中濃度を15 ng/mlに設定したFK持続静注の安全性と有効性の検討
- ③持続静注から経口への投与経路変更時のCaA血中濃度の検討
- ④持続静注から経口への投与経路変更時のFK血中濃度の検討
- ⑤CaAもしくはFKにITCZ内用液を併用した際の血中濃度の推移
- ⑥CaAもしくはFKにVRCZを併用した際の血中濃度の推移
- ⑦消化管粘膜障害時のITCZ内用液の血中濃度
- ⑧VRCZ注射剤から経口投与への変更した際の血中濃度の推移
- ⑨肝機能障害時のMCFG血中濃度
- ⑩腎機能障害時のDHPG血中濃度
- ⑪DHPGのC4モニタリング

アレムツズマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血
2. HLAミスマッチ移植

平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床のエビデンス創出と新移植技術の開発研究」(研究代表者谷口修一)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業
「アレムツズマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」班(研究代表者神田善伸)

Campath-1H

CD52分子

CD52は、主にリンパ球、単球、マクロファージに発現する。

細胞接着、外部環境からの細胞の防御、細胞の増殖に関与すると考えられているが、その正確な生物学的機能は明らかではない。

細胞あたり約 5×10^6 分子と大量に発現しているため、補体が関与するリンパ球破壊に際して格好の標的抗原となる。

Campath-1シリーズ

1980年代前半にCambridge大学の病理学部(Pathology)においてCD52分子を標的とするラットモノクローナル抗体が作成された。

- IgMモノクローナル抗体 = Campath-1M
- IgGモノクローナル抗体 = Campath-1G

Campath-1Mは*in vivo*でのB-CLLやNHLに対する腫瘍抑制効果は持続せず、主に*ex vivo*でのT細胞除去目的に用いられた。ただし、Campath-1G *in vivo*を併用しないと拒絶が多かった。

Campath-1Gは*in vivo*での強力なリンパ球抑制効果を示したが、一部の患者に抗腫瘍抗体(HARA)が出現したため臨床開発は中止された。

Campath-1H

そこでHARA反応の出現を回避するために、ヒトIgGのフレームワークにラット抗体であるCampath-1Gの重鎖・軽鎖可変ドメインの6つの超可変領域を導入してヒト化したモノクローナル抗体がCampath-1Hである。

最初のヒト化抗体はCD52抗原に対する親和性が低下していたが、重鎖可変ドメインの第一フレームワーク領域のアミノ酸1個を変えることによって親和性は回復した。

→ 腫瘍や自己免疫疾患に対して臨床試験が行われている。

Campath-1H
移植以外の領域での開発

造血器腫瘍
自己免疫疾患

CLL

- ・フルダラビン抵抗性CLL
30mgを週に3回、12週間の投与で有効率 30-50%。
感染症に対する予防対策が重要。
末梢血中の腫瘍細胞と比較してリンパ節病変の縮小率は低い。
(Blood 2002;99:3554-3561)
- ・初期治療
Campath-1H vs chlorambucilのRCT。
Campath-1H群のPFSが有意に優れていた。
(Blood 2006;108:abstr 301)

CLL



その他の造血器腫瘍

- ・ T-PLL
再発・治療抵抗性T-PLLに対して有効率50-76%。
初期治療では11症例全例に完全寛解。
- ・ ATLL
10例中1例がCR、3例がPR。
ただし、リンパ腫型の4例では無効。
- ・ CTCL
進行期CTCL22中、32%がCR、23%がPR。
- ・ PTCL
再発・治療抵抗性PTCL14例中36%が有効。
初発例24例に対してCHOP-Alemtuzumab併用。
17例にCR、観察期間の中央値16ヶ月の時点で13例が寛解生存。
(Review: Semin Oncol 2006;33:S44-52)

自己免疫疾患

- ・ 関節リウマチ
8つの臨床試験の結果を統合すると有効率は65%
治療効果は一時的だが、高用量投与例では臨床効果が持続する傾向あり。
- ・ 多発性硬化症
58例全例が有効だったが、MRIでの病変は縮小するものの、脳脊髓の萎縮は進行。3分の1がグレイブス病を発症。
- ・ 血管炎
5試験32例の結果では31%に臨床的改善。
- ・ その他、ブドウ膜炎、乾癬、強皮症などの臨床試験
5試験32例の結果では31%に臨床的改善。
(Review: Hematology 2005;10:79-93)

未承認薬使用問題検討会議での検討結果を受けて
国内で治験準備中又は実施中の医薬品に関する情報
(更新日:平成20年3月21日)

- ・ 国内で治験準備中又は実施中の医薬品

アテムツズマブ

- B細胞性慢性リンパ性白血病
- パイエル薬品(株)

(厚生労働省ホームページより)

Campath-1H 移植領域での開発

HLA適合ミニ移植
Flu-Mel-Campath-1H
BEAM-Campath-1H

HLA不適合移植

移植前処置におけるCampath-1Hの併用

まず、移植前に血中濃度が上昇することによってホストのリンパ球を抑制し、拒絶を予防する。
移植当日にも血中濃度が維持され、さらに最長2ヶ月程度にわたって有効血中濃度が維持されることによって、ドナーのリンパ球を抑制し、GVHDを予防する。

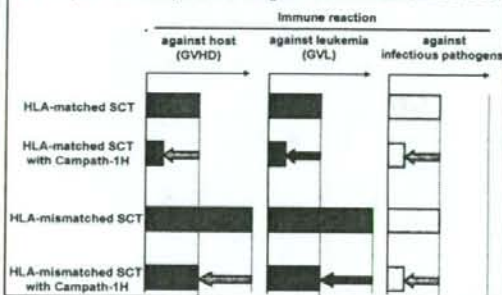


In vivo T-cell depletionにおける Campath-1HとATGの比較

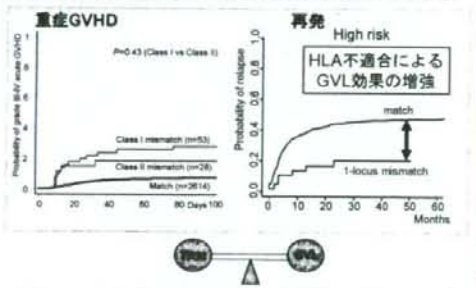
Campath-1HはATGと比較すると・・・
A. GVHD抑制効果より強い。
B. Lot-to-lot variationがない。
C. B-cellも抑制するためPTLDのriskが少ない。

	Grade III-IV aGVHD in UBMT	
Flu/Bu/ATG (Israel)	20%	(Exp Hematol 2001)
Flu/Bu/Campath-1H (UK)	9%	(Blood 2004)
Flu/Mel/ATG vs.	13%	
Flu/Mel/Campath-1H (German)	0%	(Br J Haematol 2005)

The impact of Campath-1H on graft-versus-leukemia effect.



HLA適合血縁者間移植と一抗原不適合血縁者間移植の比較



In vivo Campath-1Hを用いた HLA二座以上不適合 血縁者間造血幹細胞移植のコンセプト

HLA適合ドナーがない患者さんのために、(理想的なドナーからの移植とされている)HLA適合血縁者間移植に近い移植医療を提供する。

目標はHLA適合血縁者間移植と同等の安全性、同等の抗腫瘍効果、同等の生存率である。

HLA不適合のGVL効果を利用して、進行期造血器腫瘍においてHLA適合血縁者間移植の成績を上回ることを目標とするものではない。

Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using in vivo Campath-1H

Phase I/II pilot study

(Kanda Y et al. Transplantation 2005;79:1351-1357)

#15 神田班・谷口班(神田)

Conditioning regimen

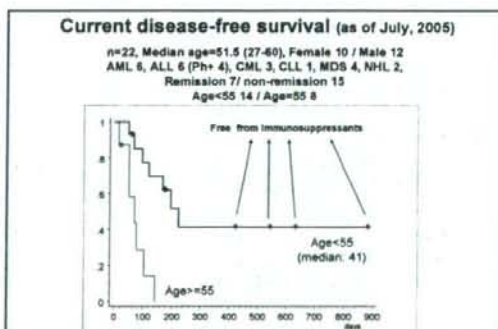
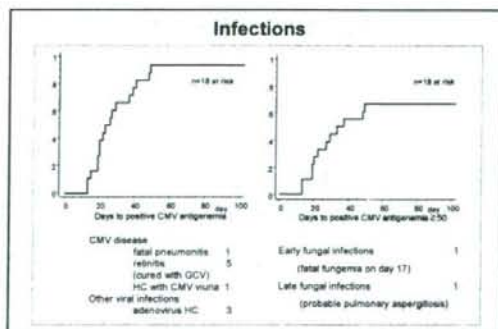
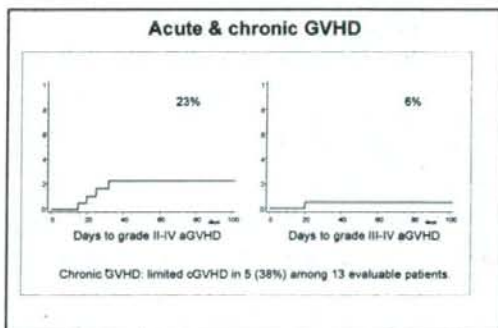
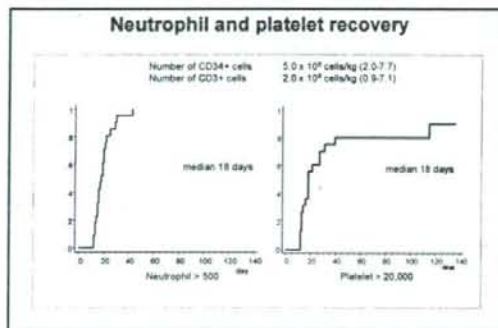
Age < 55	-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 +0
TBI 2x2 Gy/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Cy 60 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Campath-1H 0.2 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
PBSCT	↓
Age ≥ 55	-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 +0
Fludarabine 30 mg/m ²	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Busulfan 4 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Campath-1H 0.2 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
PBSCT	↓

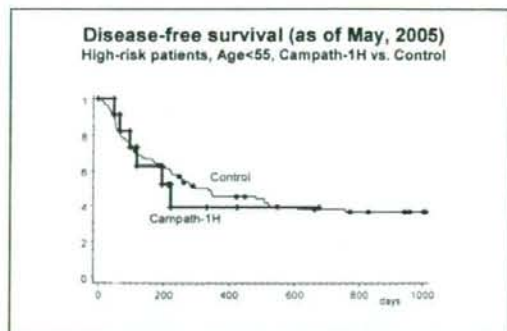
Post-transplant Immunosuppression
 CyA 3 mg/kg div from day -1
 MTX 15 mg/m² on day 1,
 10 mg/m² on day 3, 6, 11

22 patients as of July, 2005

Patients' characteristics (1)

Age median 51.5 y (range 24-60)
 Sex Male 12 / Female 10
 Diagnosis ALL 6 (Ph⁺-ALL 4), AML 6, MDS 4, CML-BC 3, NHL 2, CLL 1
 Disease status Active disease 15
 Remission 7 (Ph-ALL[CR1] 3, ALL[CR2] 1
 ALL [CR1] 1, AML[CR3] 1, CML[CP2] 1)
 No. of mismatched loci: GVH direction: 3 loci 15, 2 loci 7
 HVG direction: 3 loci 13, 2 loci 8, 1 locus 1
 Donor sibling 8, son/daughter 12, uncle 1, cousin 1





The characteristics of patients ≥ 55 y.o.

- CML BC → relapse death
- Ph-ALL CR3 → relapse death
- NHL RL4 → relapse death
- AML CR3 with CNS invasion → TRM
- AML PIF → relapse death
- CLL PIF → rejection, TRM
- MDS RA with severe neutropenia & infection → TRM

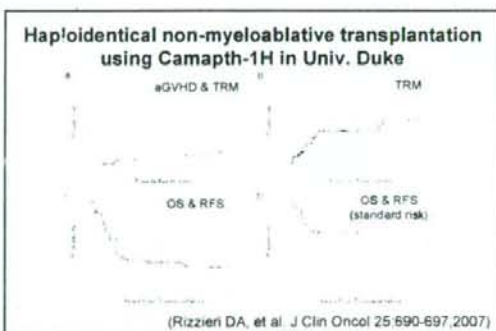
- Patient selection may be important....

Haploidentical non-myeloablative transplantation using Campath-1H in Univ. Duke

	-5	-4	-3	-2	-1	+0
Fludarabine 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	
Cyclophosphamide 500 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	
Campath-1H 20 mg/day		↓	↓	↓	↓	↓
PBSCT						↓

Post-transplant immunosuppression
MMF 1 g/day day 0 – day 45
CsA to maintain plasma level 200 ng/ml day 0 – day 60

(Rizzieri DA, et al. J Clin Oncol 25 690-697,2007)



至適なCampath-1H投与量は?

- High-risk remissionあるいは高齢者
0.2 mg/kg x 6 daysでしっかりとGVHDを抑制する。
- Non-remission
重症GVHDの発症をある程度容認し、より低用量のCampath-1Hを用いる。
- 臍帯血移植や再生不良性貧血
拒絶予防が主な目的となるため、より早い時期に投与して、移植当日の血中濃度を抑制する。



パイロット試験の結果のまとめ

1. Campath-1Hを用いることによって、HLA二座以上不一致の血縁者間造血幹細胞移植が可能となる。拒絶の発症は1例のみ、III度以上のGVHDの発症も22例中1例のみに抑制することができた。

これから行うべきこと = 本班研究の目的

1. 東大のパイロット試験の成績が他の施設でも再現されるか否かを多施設共同研究でより多数例で検討する。感染症、再発、長期生存率についても評価が必要である。
2. Campath-1Hの至適投与量を定める。
3. 新GCP準拠での試験を行い適応承認申請することによって、Campath-1Hを全ての病院で使用できるようにする。

治験薬提供者は医療の医学的ニーズを十分に理解しつつも、

- 1) 対象となる患者が極めて限られる
 - 2) 多剤併用治療が前提の先端医療分野である
- ことから治験は困難と判断

↓
医師主導治験として実施する。

アテムツマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血
2. HLAミスマッチ移植

平成15年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究」班(主任研究者 谷口修一)

平成16年度厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「アテムツマブを用いたHLA二座以上不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植法の開発に関する研究」班(主任研究者 神田晋伸)

アテムツマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血
2. HLAミスマッチ移植

平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究」(研究代表者谷口修一)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業
「アテムツマブを用いたHLA二座以上不一致同種造血幹細胞移植法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」班(研究代表者神田晋伸)

HLA Mismatch SCT: 治験計画の概要(1/2)

- ・ 目的: HLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるアテムツマブの推奨用量をCRM (Continual Reassessment Method、連続再評価法)により検討するとともに、当該用量においてHLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。
- ・ Primary endpoint: 移植後60日以上生存し、60日以内に生着、かつgrade III以上の急性GVHDが発症していない症例の比率
- ・ Secondary endpoint: (1) 移植後365日の無増悪死亡率 (2) 移植前処置関連死亡率 (3) 感染症発症率 (4) 移植後365日の全生存率 (5) 抗腫瘍効果
- ・ 対象: 他に有効な治療法を持たず、かつHLA一致又は一座不一致の血縁ドナー、HLA一致の非血縁ドナーを有さない造血器疾患患者

HLA Mismatch SCT: 治験計画の概要(2/2)

【レシピエントの選択基準】

- ・ AML→非CR例、CR後再発例、MDSからのAML移行症例
- ・ ALL→非CR例、CR後再発例、Ph1陽性例
- ・ CML→移行期、急性転化期経験例
- ・ MDS→骨髄中芽球≥20%もしくは好中球500/mm³未満≥1ヶ月
- ・ 悪性リンパ腫(ATLは除く)→非CR例、再発後非CR非PR例、自家移植後再発例
- ・ 同意取得時年齢が20歳以上かつ65歳以下
- ・ PS 0又は1 ・ 主要臓器機能が保持されている
- ・ 治験薬投与後6ヶ月は避妊することに同意 ・ 文書による同意が得られている など

【ドナーの選択基準】

- ・ 患者と二親等以内の血縁者
- ・ 同意取得時年齢が12歳以上65歳以下
- ・ 血清学的検査でHLA A/B/DR座が6座中3~4座一致 ・ PS 0
- ・ 十分な心、肺、腎、肝機能、造血能を有する
- ・ 文書による同意が得られている など

#15 神田班・谷口班(神田)

HLA Mismatch SCT: 治験薬投与スケジュール

本登録後14日以内に以下前処置療法を開始

▶ 前処置療法A: 自家移植の既往のない55歳未満の患者

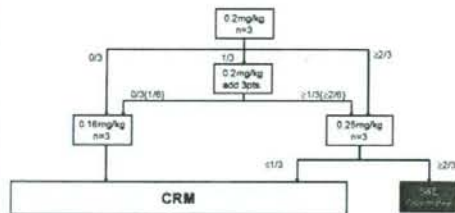
(Day)	0	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alloimmunohab	0.16, 0.20 or 0.25 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	0
TBI	4 Gy								
CY	40 mg/kg								

▶ 前処置療法B: 自家移植の既往を有する患者、あるいは55歳以上の患者

(Day)	0	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alloimmunohab	0.16, 0.20 or 0.25 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	0
Fludara	24 mg/m ²	1	1	1	1	1	1	1	
Bu	4 mg/kg								
TBI	4 Gy								

Flu: リン酸フルダラビン, TBI: 全身照射 (Total body irradiation), CY: シクロホスファミド, Bu: ブスルファン

Study design (HLA-mismatch)



CRM: Continual Reassessment Method

プロジェクトの経過

-2002年に開始

-2003年(2/3)治験のプロトコール、組織などについて検討開始。

-2004年2月 機構相談

・2005年5月に追加相談

-その後の進行状況

・2004年8月: 参加施設でのIRB提出、承認

・2004年11月: 治験届提出

・2004年12月: 症例登録開始

・2005年5月: HLA mismatched studyの第一例目登録

・2006年2月: HLA mismatched studyの第2コホート登録開始

・2007年1月: HLA mismatched studyの第2コホート登録終了

Study synopsis / HLA mismatch study

Patients	<ul style="list-style-type: none"> SCT from HLA 2 or 3 loci mismatched family donor Hematological malignancy (AML, ALL, CML, ML, MDS)
Endpoint	
*primary	<ul style="list-style-type: none"> Definition of success (within Day 60) Survival with engraftment and without Grade III to IV GVHD
*secondary	<ul style="list-style-type: none"> Survival including Progression-Free Survival (up to 1 Y) and Regimen Related Toxicity PK (Until day70) Drug Interactions on Fludara, Busulfan and CY (Effects on their PK)
Dose	Campath 0.16, or 0.20, or 0.25 mg/kg (day -8 to -3)
Pts number	Phase I: 6 pts (Completed) Phase II (for dose confirming): 15 pts (minimum)

HLA mismatch study

No engraftment failure and no grade 3-4 GVHD

Patient	Age Sex	Disease	Donor *	Dose mg/kg	Engraftment Net > 500	aGVHD	Outcome day 60	Outcome after Day 60
MM-01	24 F	CML BP	Sibling	0.20	○ day 15	No	Alive	Alive
MM-02	57 F	AML M5 2 nd -CR	Child	0.20	○ day 14	No	Alive	Death (Day 185) Pneumonia
MM-03	61 M	AML M2 2 nd -CR	Child	0.20	○ day 13	No	Alive	Death (Day 185) Related to SCT
MM-04	52 F	ALL L2 1 st -CR	Child	0.16	○ day 14	Grade I	Alive	Alive
MM-05	32 M	AML M0 non-CR	Sibling	0.16	○ day 20	No	Alive	Alive
MM-06	26 M	AML M0 2 nd -CR	Sibling	0.16	○ day 17	Grade I	Alive	Alive

*3 loci mismatch in all donors

Study synopsis/AA study

Patients	<ul style="list-style-type: none"> SCT from HLA matched or 1 locus mismatched family donor Aplastic anemia (AA)
Endpoint	
*primary	<ul style="list-style-type: none"> Definition of success (within Day 60) Survival with engraftment & without Grade II to IV GVHD
*secondary	<ul style="list-style-type: none"> Survival including Progression-Free Survival (up to 1 year) and Regimen Related Toxicity PK (Until day70) Drug Interactions on Fludara, Busulfan and CY (Effects on their PK)
Dose	Campath 0.16, or 0.20, or 0.25 mg/kg (day -10 to -5)
Pts number	Phase I: 6 pts (Completed) Phase II (for dose confirming): 11 pts (minimum)

#15 神田班・谷口班(神田)

AA study

No engraftment failure and no grade 2-4 GVHD

Patient	Age Sex	Donor	Dose mg/kg	Engraftment Net > 500	aGVHD	Outcome Day 60	Outcome after Day 60
AA-01	42 M	Unrelated HLA match	0.20	○ day 15	No	Alive	Death (Day 258) Respiratory failure
AA-02	20 F	Unrelated HLA match	0.20	○ day 17	No	Alive	Alive
AA-03	53 F	Unrelated HLA match	0.20	○ day 17	No	Alive	Alive
AA-04	46 F	Unrelated HLA match	0.16	○ day 16	No	Alive	Alive
AA-05	45 F	Related HLA match	0.16	○ day 15	No	Alive	Alive
AA-06	25 F	Related HLA match	0.16	○ day 12	No	Alive	Alive

• Safety profile in GCP-ISSs

- No significant difference of incidence of AEs between 0.16 mg/kg and 0.20 mg/kg

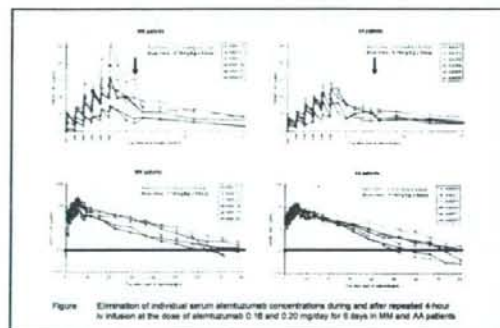
- Causality "Probable" or "Definite" events
 - Pyrexia, Rash, Pharynx, CRP increased, Diarrhea, Nausea, Headache, Cytomegalovirus viremia, and so on.
- SAEs were observed in both HLA mismatch and AA study (During day 60)
 - Renal failure, Altered state of consciousness, SAH

Adverse Events - Day 60

Adverse Event	Number
Death	1
SAE	2
Grade 3-4 AEs	1
Grade 2 AEs	1
Grade 1 AEs	1
Grade 0 AEs	1
Grade 5 AEs	0
Grade 6 AEs	0
Grade 7 AEs	0
Grade 8 AEs	0
Grade 9 AEs	0
Grade 10 AEs	0
Grade 11 AEs	0
Grade 12 AEs	0
Grade 13 AEs	0
Grade 14 AEs	0
Grade 15 AEs	0
Grade 16 AEs	0
Grade 17 AEs	0
Grade 18 AEs	0
Grade 19 AEs	0
Grade 20 AEs	0
Grade 21 AEs	0
Grade 22 AEs	0
Grade 23 AEs	0
Grade 24 AEs	0
Grade 25 AEs	0
Grade 26 AEs	0
Grade 27 AEs	0
Grade 28 AEs	0
Grade 29 AEs	0
Grade 30 AEs	0
Grade 31 AEs	0
Grade 32 AEs	0
Grade 33 AEs	0
Grade 34 AEs	0
Grade 35 AEs	0
Grade 36 AEs	0
Grade 37 AEs	0
Grade 38 AEs	0
Grade 39 AEs	0
Grade 40 AEs	0
Grade 41 AEs	0
Grade 42 AEs	0
Grade 43 AEs	0
Grade 44 AEs	0
Grade 45 AEs	0
Grade 46 AEs	0
Grade 47 AEs	0
Grade 48 AEs	0
Grade 49 AEs	0
Grade 50 AEs	0
Grade 51 AEs	0
Grade 52 AEs	0
Grade 53 AEs	0
Grade 54 AEs	0
Grade 55 AEs	0
Grade 56 AEs	0
Grade 57 AEs	0
Grade 58 AEs	0
Grade 59 AEs	0
Grade 60 AEs	0
Grade 61 AEs	0
Grade 62 AEs	0
Grade 63 AEs	0
Grade 64 AEs	0
Grade 65 AEs	0
Grade 66 AEs	0
Grade 67 AEs	0
Grade 68 AEs	0
Grade 69 AEs	0
Grade 70 AEs	0
Grade 71 AEs	0
Grade 72 AEs	0
Grade 73 AEs	0
Grade 74 AEs	0
Grade 75 AEs	0
Grade 76 AEs	0
Grade 77 AEs	0
Grade 78 AEs	0
Grade 79 AEs	0
Grade 80 AEs	0
Grade 81 AEs	0
Grade 82 AEs	0
Grade 83 AEs	0
Grade 84 AEs	0
Grade 85 AEs	0
Grade 86 AEs	0
Grade 87 AEs	0
Grade 88 AEs	0
Grade 89 AEs	0
Grade 90 AEs	0
Grade 91 AEs	0
Grade 92 AEs	0
Grade 93 AEs	0
Grade 94 AEs	0
Grade 95 AEs	0
Grade 96 AEs	0
Grade 97 AEs	0
Grade 98 AEs	0
Grade 99 AEs	0
Grade 100 AEs	0

Serious Adverse Events - Day 60

Patient	SAE	Onset	Grade	Causality	Outcome confirmed date	Outcome
AA-03 (M)	Renal failure	Day 27	4	Possible	Day 178	Death
	Altered state of consciousness	Day 37	4	Possible	Day 178	Not recovered
AA-06 (25 F)	SAH	Day 1	3	Possible	Day 30	Recovered



PK parameters of alemtuzumab

Indication	GVHD			CLL
	HE-402,403 Japanese	HE-402,403 Non-Japanese	Published data (UK)	CAM213 Caucasian
Study				
Subjects	0.16mg/kg/day	0.20mg/kg/day	20mg/day	90mg/week
Doseage	8days	8days	5days	< 12weeks
Treatment period	45-89mg	82-82mg	100mg	90mg/week
Total dose / body	0.8 (0.4-2.8)	0.8 (0.04-1.0)	N/A	49.2 (0.5-399)
Baseline ALC (x10 ⁹ /L)				
N	8	8	10	30
C _{max} (µg/L)	9.2 (7.0-16.4)	13.7 (12.7-26.8)	13.7 (7.5-16.6)	8.3 (2.8-24.1)
CL (mL/h/kg)	0.36 (0.20-0.47)	0.22 (0.17-0.33)	N/A	1.2 (0.3-5.8)
t _{1/2} (days)	13 (8-18)	11 (8-14)	nB (week)	6 (1-14)
Median (range)				

参加施設

氏名	所属及び職名	住所
谷口肇一	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長	〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2 TEL. 03-3588-1111
浅井雅司	東京大学医学部附属病院 血液腫瘍内科・助教	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 TEL. 03-3815-5411
中尾真二	金沢大学医学部附属病院 血液内科・呼吸器内科 教授	〒920-8640 金沢市宝町13-1 TEL. 076-265-2000
原田実雄	九州大学医学部附属病院 病態腫瘍内科 教授	〒812-8582 福岡市東区馬場3-1-1 TEL. 092-641-1151
鈴木重史	日本赤十字社医療センター 血液内科 部長	〒150-0012 東京都渋谷区渋谷4-1-22 TEL. 03-3400-1311
宮村新一	名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長	〒453-0046 名古屋市中村区道下町 TEL. 052-481-5111

医師主導治験追加参加施設

1. 自治医大附属さいたま医療センター
2. 国立がんセンター中央病院
3. 都立駒込病院

CMV ワクチンの現状

国立感染症研究所
血液・安全性研究部
浜口 功

CMV（サイトメガロウイルス）は日本人の多くが感染しているが、妊婦が初感染をおこした場合や、骨髄移植等で免疫能低下時に、重篤な症化を引き起こす。

骨髄移植における CMV 感染に関しては、移植後 1 ヶ月以降に発症し、肺、消化管に好発し、ガンシクロビル等の抗ウイルス剤の投与が必要になる。感染症のコントロールが困難な場合があるうえに、治療薬剤の副作用もからみ、患者予後を左右する大きな問題である。とくに、ドナーが CMV 感染陰性、レシピエントが陽性の場合ハイリスクとなる。これは、再活性化した CMV ウイルスを抑制する細胞がドナー由来であり、CMV に対するメモリーを有さないために重症な感染症につながるためである。

これに対し、ワクチンにより CMV 再活性化の予防を行う方法が海外で試みられ、ワクチンの開発が進んでいる。ワクチン名 ALVAC-CMV は現在第 2 相臨床試験に入っており、安全性・有効性の評価の検討がなされている。本臨床試験は骨髄提供前にドナーにワクチン（ALVAC-CMV）接種を行い、NIH の骨髄移植プロトコールに従い移植を行い、患者の CMV 感染および症状の評価を行うものである。これらの試みは移植後中後期における重篤な感染症に対するワクチンによる効果的予防法の確立のうえでも期待がかかる。

将来、日本でのワクチン使用を考える場合の、ワクチン承認認可システムの問題点等についても考える。

平成20年度13班合同班会議(名古屋)

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究」

血縁者間同種造血幹細胞移植における ドナーコーディネートの多角的検証

国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科
金 成元

Coordinate System in HSC/T

背景

- ✓ 非血縁者間骨髄移植領域では骨髄移植推進財団によるコーディネートシステムが確立
- ✓ 血縁者間造血幹細胞移植領域ではコーディネートシステムが未確立
- ✓ 患者担当医自身がドナーの適格性を判定
- ✓ 宇和島事件
- ✓ 血縁ドナー候補者特有の心理的葛藤
- ✓ 血縁ドナー候補者が疑問・不安を吐露する場、自発的意思を表示できる場が極端に少ない

Coordinate System in HSC/T

臨床現場では

- ✓ **ドナー(候補者)とその家族**
採取の安全性に関する不安、倫理的保護が受けられるか心配、十分な説明を希望
- ✓ **医師**
書類処理・連絡業務量↑、患者およびドナー(候補者)に対する心理的サポート↓
- ✓ **看護師、ほか**
ドナー(候補者)に対する心理的サポート↓



コーディネーター(Co)が必要

Coordinate System in HSC/T

本研究班に与えられた課題

1. 血縁者間造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全性確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネートシステムを構築して普及を図る。
2. 本システムにおいては専従のコーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割および有益性を明確にする。
3. 移植コーディネーター育成の方法論を確立し、ドナーの人権保護の取り組みモデルを提示して他の固形臓器移植領域にも普及させる。

Coordinate System in HSC/T

本研究班に与えられた課題

1. 血縁者間造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全性確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネートシステムを構築して普及を図る。
2. 本システムにおいては専従のコーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割および有益性を明確にする。
3. 移植コーディネーター育成の方法論を確立し、ドナーの人権保護の取り組みモデルを提示して他の固形臓器移植領域にも普及させる。

Coordinate System in HSC/T

臨床研究のデザイン検討

- ✓ Co在籍4施設のノウハウを活かしてコーディネート業務の統一リストを作成
→「手順通りうまくいった」だけで良い? 評価法が重要では?
- ✓ ドナーの恩恵を示すには?
- ✓ 医療者側の「恩恵」も示すべきか?
- ✓ 面談? 電話? 調査用紙?
- ✓ 調査のタイミングは採取前? 中? 後?
- ✓ Co在籍施設単独? Co在籍施設 vs 不在施設?
- ✓ 症例登録: 1年間
- ✓ 準備+評価検討: 1年間

Coordinate System in HSC/T

本研究における「ドナーコーディネーター」とは

担当医師とCoが行なう以下の業務内容の総称(7つの業務ステップ)。

- ①移植および採取の概要説明(ドナー候補)
- ②HLA検査の実施(ドナー候補)
- ③HLA検査結果の報告(ドナー候補)
- ④採取前健診(ドナー)
- ⑤最終同意面接(ドナー)
- ⑥幹細胞採取(ドナー)
- ⑦幹細胞採取後のフォローアップ(ドナー)



Coordinate System in HSCT

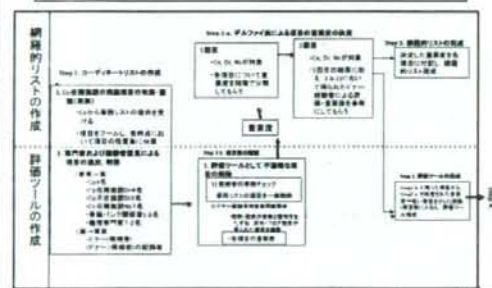
主研究「血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーコーディネーターの多角的検証」

- 研究1
網羅的「血縁ドナーコーディネーターリスト」の作成
- 研究2
コーディネータープロセス評価ツールの作成
- 研究3
コーディネーターシステム導入効果の測定
- 研究4
血縁ドナーコーディネーター業務における担当医師のストレスおよびストレス反応の検証



Coordinate System in HSCT

研究1-2の流れ



Coordinate System in HSCT

Co在籍施設における実施項目の収集・整理
コーディネーターリスト草案の作成

- ①4施設のCoから実際の業務を最大限記入した「業務リスト」の提供を受ける
→236項目
- ②不明な点は電話、メール、面接によりCoに確認し、4施設分の「業務リスト」を一つにまとめる
→205項目
- ③一つにまとめたものについて、分類(大項目と詳細項目)や修正を施す
→143項目
- ④血縁ドナー適格規準や採取前検査項目などの重要事項については、移植医を中心とした検討会で決定する

Coordinate System in HSCT

専門家および経験者意見による項目の追加・削除

- ①録音インタビューを面接で行なう
Co4名
Co在籍施設医師 4名
Co不在施設医師 3名
Co在籍施設看護師 1名
骨髄バンク関係者 1名
倫理専門家1名
ドナー(候補者)
ドナー(候補者)の配偶者] 2008年8月から開始
(質問項目数183)
- ②録音内容を記録
- ③コーディネーターリスト草案に追加すべき項目を検索

Coordinate System in HSCT

本研究班に与えられた課題

1. 血縁者間造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全性確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネーターシステムを構築して普及を図る。
2. 本システムにおいては専従のコーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割および有益性を明確にする。
3. 移植コーディネーター育成の方法論を確立し、ドナーの人権保護の取り組みモデルを提示して他の固形臓器移植領域にも普及させる。

Coordinate System in HSCT

診療報酬の改定を目指す動き

- ✓ JSHCTから「ドナー安全管理加算(仮)」を正式に要求 (H20年度が2回目の要求;1件あたりは高額となるが他疾患と比べると対象患者数は少ない) 一認められず。ただし、「K922 骨髄移植」全般において加算点数が微増。
- ✓ 血縁ドナーコーディネートを普及させるためには、思い切った診療報酬の改定が必要では？

Coordinate System in HSC

診療報酬の改定案

- (案1)「ドナーコーディネート加算(仮)」を新たに導入
⇒院内で専任TCCo(他業務も兼務)または専従TCCoの勤務を必須とする
- (案2)「K922 骨髄移植」の加算点数を大幅にアップ
⇒院内で専任TCCo(他業務も兼務)または専従TCCoの勤務を必須とする

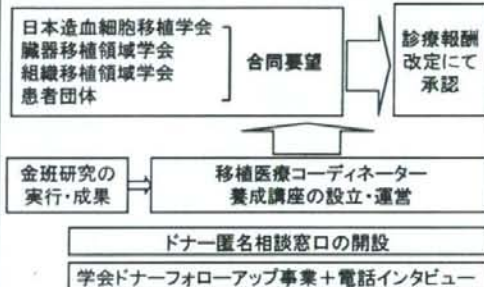
Coordinate System in HSC

「ドナーコーディネート加算(仮)」
は承認されるのか

- 【厚生省疾病対策課臓器移植対策室】
- ①造血細胞移植領域だけの働きかけだけでは保険収載は不可能
 - ②臓器移植領域、組織移植領域と共同で進めるべき
- 【様々な動き】
- ①小寺理事長、太田名誉教授と面談
 - ②骨髄移植推進財団との連携確認
 - ③小中班、谷口班との連携確認
 - ④移植医療コーディネーター、医療全般のコーディネーター(ナビゲーター)を養成する大学講座の設立も視野(修了時に認定書発行)

Coordinate System in HSC

「ドナーコーディネート加算(仮)」承認プロセス案



Coordinate System in HSC

共同研究者

- | | |
|---|---|
| <p>【TCCo在籍施設】</p> <p>札幌北産病院
山崎俊義
宮井正晴
国立がんセンター中央病院
山崎裕介
香根一彰
高上洋一
近藤美紀
東海大学
三枝真理
吉澤史樹
京都中央病院
遠藤智子
上田忠典</p> <p>【TCCo不在施設】</p> <p>東京都立駒込病院
山下直也
国立国際医療センター
板橋邦太郎
神奈川県立がんセンター
金島平和</p> | <p>【研究協力者】</p> <p>東京大学成人看護学/緩和ケア看護学
森 幸子
田中真尋
飯沼孝子
東京大学看護管理学
菅田謙也
東京大学臨床夜学・経済学
福田 敬
東京大学生物統計学/疫学・予防保健学
大橋謙雄
東京都立駒込病院
金本美代子
NPO血液情報広場・つばさ
橋本明子
NPO日本臨床研究支援ユニット
山根典子
東京工業大学
平塚道雄
聖路加国際病院
細谷亮太</p> |
|---|---|

Coordinate System in HSC

6月7日(土)

午前

ホール

厚生労働省がん研究助成金「成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」班（総19-1）

平成20年度 第1回班会議 プログラム

2008年6月7日（土）午前9時00分～11時00分

会場 愛知県がんセンター国際医学交流センター メインホール

1. 研究班の目的と研究課題 (10分)
主任研究者 森島泰雄 : 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部
(司会: 森島泰雄)
2. 成人臍帯血移植第Ⅱ相試験とその進捗状況 (15分)
寺倉精太郎 : 名古屋大学 血液腫瘍内科
宮村耕一 : 名古屋第一赤十字病院 血液内科
3. 成人臍帯血移植と非血縁骨髄移植の後方視的比較解析 (15分)
熱田由子 : 名古屋大学 造血細胞移植情報管理学
加藤俊一 : 東海大学 再生医療科学
(司会: 坂巻 壽)
4. 移植細胞源別による同種造血幹細胞移植の動向 (10分)
加藤俊一 : 東海大学 再生医療科学
5. 臍帯血移植後のHHV-6脳炎対策:ホスカルネットによる移植後早期 preemptive therapyの試み (10分)
石山 謙 : 金沢大学 血液内科
6. 成人急性リンパ性白血病に対する中等量VP-16/CY, TBIを用いた前処置による同種造血幹細胞移植の良好な治療成績 (10分)
重松明男 今村雅寛 : 北海道大学 血液内科
(司会: 谷本光音)
7. 同種造血幹細胞移植法の基盤整備 (10分)
平岡 諒 : 大阪成人病センター 血液化学療法科
8. 非血縁者間骨髄移植におけるGVL効果 (15分)
川瀬孝和 松尾恵太郎 : 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部
柏瀬貢一 : 東京都赤十字血液センター
森島泰雄 : 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

厚生労働省がん研究助成金
「成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の
同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」班
H20年度第1回班会議 2008年6月7日 愛知県がんセンター

研究班の目的と研究課題

主任研究者 森島泰雄

愛知県がんセンター中央病院
血液・細胞療法部

研究課題

1. 非血縁臍帯血移植法の確立

- 非血縁臍帯血移植は2006年までに3343例実施され、近年、成人移植が増加しているが、成人移植の多施設共同試験の成績は得られていない。非血縁者間骨髄移植と臍帯血移植の比較第3相試験を実施し、これら移植法の位置付けを明らかにすることを最終目標とする。
- 平成20年度
 - (1)現在実施されている成人臍帯血移植の有効性検証のための多施設共同第2相試験を支援し、成人臍帯血移植の成績を評価する。
 - (2)上記の第2相試験状況を考慮し、骨髄移植と臍帯血移植の無作為化第3相臨床試験の検討を開始する。

研究課題

2. 非血縁者末梢血幹細胞移植法の確立

- 血縁ドナーからの移植は実施されているが、非血縁ドナーからの採取と移植は開始されていない。非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植の開始に運動して、この移植法の有効性と安全性を検証する臨床試験を日本骨髄バンクと連携して、計画実施することを最終目標とする。
- 血縁移植におけるPBSCTとBMTの比較
JSHCTデータを用いた後方視的解析
:原田班解析の検証 A-GVHD
- JSHCTを介した非血縁PBSCTのプロトコールの検討
宮村班 JMDPとの連携

分担研究課題(1)

森島 泰雄	愛知県がんセンター中央病院	HLA適合性に基づく非血縁者間移植の解析と臨床試験、前向き調査研究の実施
宮村 新一	名古屋第一赤十字病院	骨髄、臍帯血および末梢血幹細胞移植からの適正ドナー選択法の確立
高橋 聡	東京大学医科学研究所	成人非血縁臍帯血移植法の確立
加藤 俊一	東海大学	小児臍帯血移植と成人臍帯血移植の比較解析と移植法の確立
豊嶋 康徳	九州大学	同種末梢血幹細胞移植に必要な因子の解析
谷本 光普	岡山大学	同種末梢血幹細胞移植法の臨床試験の実施
森 慎一郎	国立がんセンター中央病院	非血縁末梢血幹細胞移植法の確立

分担研究課題(2)

岡本真一郎	慶應義塾大学	同種移植に伴う移植関連合併症対策
今村 雅真	北海道大学	同種移植後の免疫能の解析
中尾 真二	金沢大学	同種移植に伴う免疫不全対策
藤村 寛樹 (班友)	愛知県がんセンター研究所	非血縁者間の同種末梢血幹細胞移植後のヒトサイトメガロウイルス感染症の発症予防
平岡 謙	大阪府立成人病センター	同種造血幹細胞移植法の基盤整備
坂巻 壽	都立駒込病院	成人各種移植法の単一施設における評価

成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究 (C-SHOT 0601)

1. 研究デザイン：臨床第II相試験

2. 目的

再発・難治であると考えられ、同種造血幹細胞移植の適応でありながら適切なドナーが得られない成人血液悪性腫瘍患者に対して G-CSF 併用あるいは G-CSF を併用しないキロサイド (Ara-C) とエンドキサン (CY) と全身放射線照射 (TBI) を用いた移植前治療を用いて非血縁者間臍帯血移植 (Unrelated cord blood transplantation: UCBT) を行い、その安全性・有効性を検討する。

3. 対象患者

本研究の対象は、再発高リスク白血病であって同種造血幹細胞移植以外の他の治療では治癒や長期生存の確率が極めて低い病状であるにもかかわらず、適切な時期に適切なドナーが得られない患者とする。

4. 治療計画

前治療として、骨髄球系悪性腫瘍 (AML/MDS) に対しては、現在 UCBT における骨髄破壊の前処置法として有望視されている G-CSF 併用 Ara-C (G-combined Ara-C: Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2 \times 4$ 12時間ごとに加えて G-CSF を Ara-C 開始の12時間前から Ara-C 終了後まで持続静注) + TBI (total body irradiation) (total 12Gy) + cyclophosphamide (CY) (60mg/kg x 2days): G-combined Ara-C/CY/TBI を用いる。急性リンパ性白血病 (ALL) に対しては G-CSF の併用の有用性は示されていないため、G-CSF を併用しない Ara-C/CY/TBI (12Gy) を前治療法として採用する。移植後の免疫抑制療法としては短期メトトレキサートとタクロリムスを用いる。

5. 主たる評価項目

主要評価項目は移植後 Day180 時点において移植した臍帯血が生着し、生存している割合とする。

6. 予定登録数と研究期間：予定登録数：60例、登録期間：2年、追跡期間：最終症例の移植後2年

7. 本プロトコールの意義

現在のところ UCBT は確立した治療ではないと考えられているため、適切な非血縁骨髄ドナーが見つからなくても原病が寛解であるうちはドナー検索を続行し UCBT を施行しないことが多い。結果的に非寛解となつてから UCBT を行う場合には治療関連死亡のリスク・再発死亡のリスクが高まり、UCBT の安全性・有効性を評価しづらいものにしてきた。本試験においては再発後あるいは初発でも再発高リスク群の患者を対象とすることによって非血縁骨髄ドナーを検索する期間を前方視的に限定し、非寛解期に行ういわゆる「なだれ込み移植」になるのを避ける。これによって十分評価可能な時期に評価可能な対象に対して UCBT を行い、安全性・有効性を検討することを目的としている。本試験では附随研究として同時期に UBMT を施行した患者およびそのほか UCBT に至らなかった患者の経過・予後を調査する。これらの患者と本試験の結果を比較することによって、UCBT の有用性を評価することが可能となるものと考えられる。UCBT の安全性・有用性が確立されれば非血縁骨髄ドナーが得られず移植の時機を逸していた患者が適切な時期に UCBT を受けられるようになることが期待される。

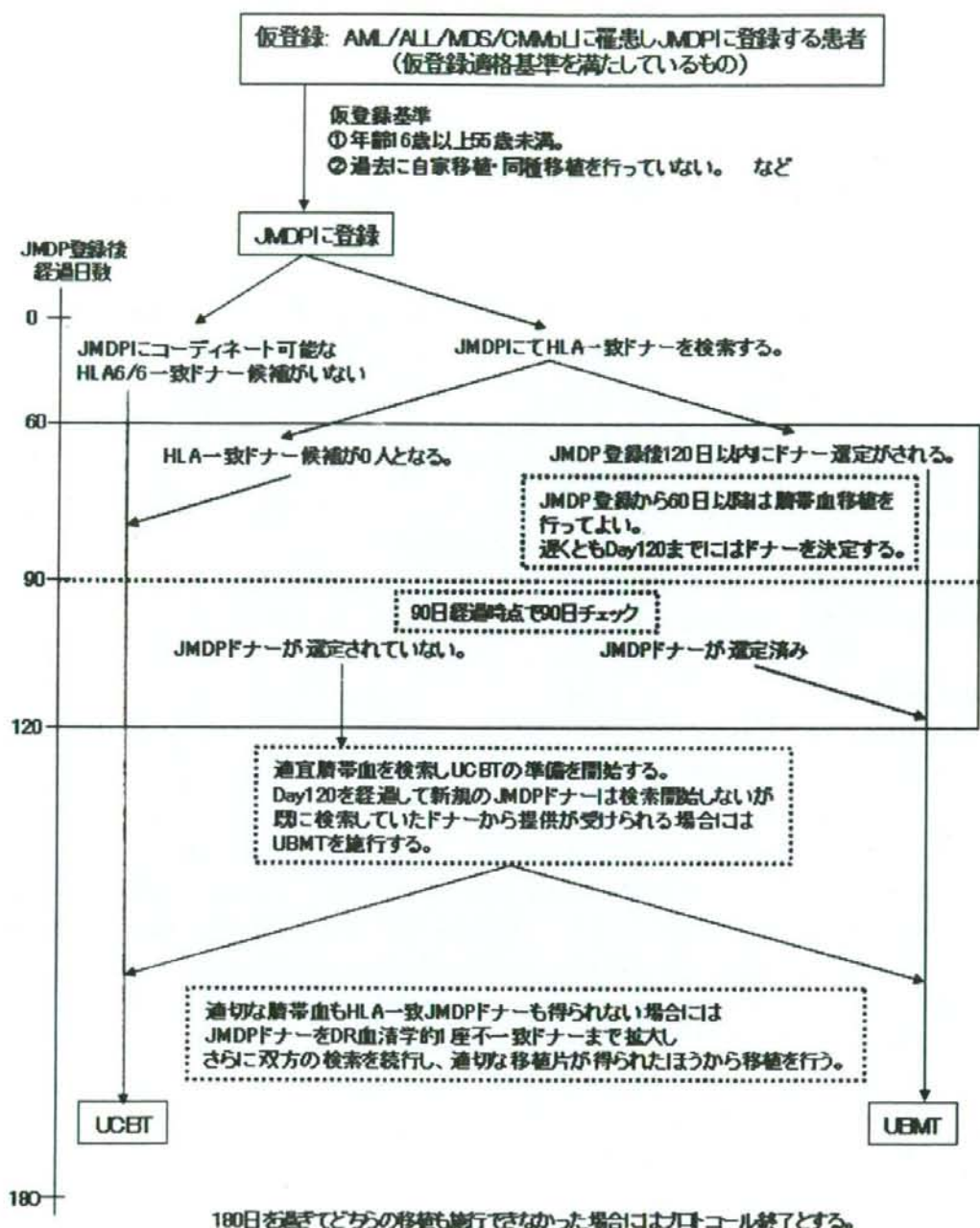
8. 事務局

名古屋大学血液・腫瘍内科 寺倉精太郎 tseit@med.nagoya-u.ac.jp

Tel: 052-744-2145 FAX: 052-744-2161

こちら宛にご質問・お問い合わせなどをお願いします。

9. シェーマ



プロトコール抜粋

5. 被験者の適格性と症例登録

5. 1. 患者選択基準

本研究の対象は、以下に示す再発高リスク白血病であり、同種造血幹細胞移植の適応であると考えられるにもかかわらず、適切なドナーが見つからない患者とする。「5. 3. 臍帯血ユニット（Cord Blood Unit：CBU）選択基準」に示すような基準を満たす臍帯血を得られ、説明同意書を用いて患者本人の同意を得た場合について行う。

以下の適格基準をすべて満たすことを患者適格条件とする。

5. 1. 1. 適切なドナーが得られないこと

- (1) 適切な血縁ドナーが得られないこと。すなわち HLA-A/B/DR が 5/6 あるいは 6/6 一致で、なおかつドナーになりうるほど健康状態のよい血縁者から骨髄あるいは末梢血幹細胞の提供が得られないこと。
- (2) JMDP における登録前サーチあるいは登録後のサーチにおいて HLA が血清学的に一致のドナー候補者が 0 人である場合、仮登録後すぐに本登録を行い UCBT に移行する。あるいは仮登録後、JMDP におけるコーディネートの途中で Active なドナー候補者が 0 人になった場合には本登録を行い UCBT に移行する。
- (3) 適切な時期に適切な非血縁骨髄ドナーが得られないこと。「6. 3. 2. JMDP 登録後 90 日レポート・本登録」に示す手順で UBMT ドナー検索を行い、HLA 一致、あるいは HLA-C or DRB1 遺伝子学的 1 座不一致ドナーが期間内に得られないこと。

5. 1. 2. 仮登録基準

5. 1. 2. 1. 疾患：急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML) のうち以下に示すいずれかに罹患している患者。この時点で病期は問わない。

(a) AML

- ① de novo AML
- ② AML with multilineage dysplasia (de novo 発症のものと MDS から移行したものを双方含む)
- ③ AML and MDS, therapy related
- ④ Acute leukemia of ambiguous lineage

(b) ALL

- ① Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL)
- ② Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma (T-ALL)

(c) MDS ; IPSS Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 11 参照)

- ① RAEB-1
- ② RAEB-2

(d) Chronic myelomonocytic leukemia(CMMoL)

CMMML scoring system によって Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 12 参照)

5. 1. 2. 2. その他の基準

- (1) 年齢 16 歳以上 55 歳未満。
- (2) 過去に自家移植・同種移植を行っていないこと。
- (3) 説明文書・同意文書による同意が得られている。

5. 1. 3. 本登録適格基準

以下の基準を満たすことを本登録時の患者適格条件とする。

5. 1. 3. 1. 原病の条件

急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)のいずれかに罹患している患者。以下の項目のいずれかを満たすものを適格とする。ただし UCBT においては移植前の全身状態が結果を大きく左右すると考えられることからドナー・コーディネート続行可能期間を設定し、良好な全身状態を担保する。JMDP ドナー検索開始から 60 日から 120 日の期間に適切な JMDP ドナーを選定することが出来なければ UCBT を行うこととする。(「6. 3. 登録の具体的な手順と仮登録・本登録」の項参照。)

(a) AML

- ① 第 1 寛解期；
 - a. 染色体予後不良群および不明群(付表 10 参照)。
 - b. FAB 分類： M0、M6、M7
 - c. 染色体予後中間群の症例で寛解導入に 2 コース以上を要した症例。
 - d. 亜ヒ酸や ATRA 以外の合成レチノイド(タミパロテン：Am80)などの 2 次治療によっても分子学的寛解が得られない AML M3/M3 variant
- ② 第 2 寛解期以降の寛解期；分子学的寛解に至った AML(M3)症例をのぞく。

(b) B-ALL

- ① 第 1 寛解期；a. 初診時 WBC > 30000/μl かつ 30 歳以上、あるいはフィラデルフィア染色体陽性症例
 - b. 11q23 転座あるいは MLL 遺伝子再構成を有する症例
 - c. 初期治療反応性不良例、寛解到達遅延例
(寛解導入療法開始後 4 週間時点で寛解に到達しない。)
- ② 第 2 寛解期以降の寛解期

(c) T-ALL