

「NK細胞受容体およびサイトカイン遺伝子多型と非血縁者間骨髄移植成績」

東京都赤十字血液センター 柏瀬貢一、平安恒幸、三好佳名子、屋部登志雄
愛知県がんセンター病院 松尾恵太郎、川瀬孝和、森島泰雄

1、KIR遺伝子型、HLAリガンド型適合性

昨年度までに非血縁者間骨髄移植症例においてHLA-C抗原のKIRリガンド型(C1, C2) GVH方向不適合の場合に急性GVHDの重症化および全生存率の低下が見られること⁽¹⁾、その効果はATG投与およびドナーKIR2DS2遺伝子の有無に影響されること⁽²⁾を報告してきた。今年度からはHLA-A, B抗原上に存在するKIRリガンド(Bw4I80)と認識受容体KIR3DL1/S1遺伝子の組み合わせについての解析を開始している。今回はKIRリガンドGVH方向不適合症例のドナーについてKIR3DL1/S1アレルタイピングを実施し移植成績との関連を解析した。

2、LILR遺伝子型多型

マウスMHCクラスI抗原認識受容体PIR-Bが骨髄移植急性GVHD重症化と関連することを東北大学の中村らが報告している⁽³⁾。ヒトの相同分子と考えられるLILRはNK, DC, 顆粒球細胞などで発現する活性化型ならびに抑制型の11種類からなるHLAクラスI抗原認識ペア型受容体ファミリーである。このうち機能的にPIR-Bと類似するLILRB2に注目し、遺伝子多型解析系を構築し健常者を解析し細胞表面高発現性と関連するSNPを検出した⁽⁴⁾。このSNPについてHLA6座アレル一致非血縁者間骨髄移植症例ペアを判定し移植成績との関連を統計解析した。

3、サイトカイン/サイトカイン受容体遺伝子多型

昨年度までに非血縁者間骨髄移植において、患者の抑制性のサイトカインであるIL-10遺伝子のプロモーター領域3箇所のSNPハプロタイプが急性重症GVHD発症と関連することを報告した。血縁者間HLA一致骨髄移植においてはIL-10型に加えてIL-10受容体遺伝子多型も成績に影響することが報告されており(Linら⁽⁵⁾、佐治ら⁽⁶⁾)、今年度はHLA6座アレル一致非血縁者間骨髄移植症例ペアのIL-10受容体SNP(IL-10R2, rs2834167)を判定し移植成績との関連について統計解析を行った。

4、HLAタイピング法の構築と検証

JMDPではドナー登録時におけるHLA-C座検査導入が検討されており、高精度DNAタイピング法によるHLA-C座の検査法について比較検討した。健常者503人を対象として最も高精度とされているSBT法と現在HLA-A, -B, -DR査に用いられている蛍光ビーズ法とによる大規模頻度調査を実施した

5、検体保存事業協力

後方視野的研究のためにJMDPが収集、保存する患者ドナー検体の血液から抽出されたDNAを用いてHLA-AからDPの6座を蛍光ビーズ法でアリルタイピングしており、本年は2006年度に保存された1300検体について行った。また今後の解析のための試料確保を目的に、これまでに保存されていたDNAの全ゲノム増幅（WGA）系の構築と検証作業および解析希望検体セットをロボットシステムで作成、配布する系の構築作業（東海大学担当）にも協力した。

文献

1. Morishima Y et al. 2007. Effects of HLA Allele and Killer Immunoglobulin-Like Receptor Ligand Matching on Clinical Outcome in Leukemia Patients Undergoing Transplantation With T-cell-Replete Marrow From an Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 315-28
2. Yabe T et al. 2008. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 75-87
3. Nakamura A et al. 2004. Exacerbated graft-versus-host disease in Pirb-/- mice. *Nat Immunol* 5: 623-9
4. Hirayasu K et al. 2008. Evidence for natural selection on leukocyte immunoglobulin-like receptors for HLA class I in Northeast Asians. *Am J Hum Genet* 82: 1075-83
5. Lin MT et al. 2005. Genetic variation in the IL-10 pathway modulates severity of acute graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation: synergism between IL-10 genotype of patient and IL-10 receptor beta genotype of donor. *Blood* 106: 3995-4001
6. 佐治ら. IL-10/IL-10 Receptor β 多型性と急性GVHD. 平成17年度厚生労働研究班報告

小腸特異的ケモカイン受容体遺伝子 *CCR9* の一塩基多型は皮膚急性 GVHD 発症と相関する

稲本賢弘、村田 誠、勝見 章

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

【緒言】 *CCR9* はリンパ球が小腸特異的に homing する際に発現する受容体である。我々はこの遺伝子 *CCR9* の nonsynonymous な一塩基多型の 1 つである 926A/G に着目し、同種移植においてドナー *CCR9* の遺伝子型が臓器特異的な急性 GVHD 発症および移植後に及ぼす影響を解析した。【対象と方法】 1987 年から 2006 年に連続的に施行された HLA 完全一致同胞間同種移植のうち CsA+MTX を GVHD 予防法とする非 T 細胞除去移植を対象とした。ドナーの *CCR9* 926A/G 遺伝子型は PCR-RFLP 法を用いて決定した。臓器別急性 GVHD 発症率、II 度以上の急性 GVHD 発症率、生存率、再発率、非再発死亡率に影響する因子を Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。共変数は *CCR9* 遺伝子型、年齢、RIST、TBI、疾患リスク、移植前寛解状態、移植片種（骨髄/末梢血幹細胞）とした。【結果】 症例数は 167 例。年齢中央値 38 歳（15-62 歳）、疾患は悪性疾患 148 例、良性疾患 19 例であった。遺伝子型は AA 型 94%、AG 型 6% であった。急性 GVHD は I 度 22%、II 度 12%、III 度以上 6.6% で認めた。AG 型は stage2 以上の皮膚急性 GVHD 発症率と有意な相関を示したが (hazard ratio 4.6; 95%CI, 1.7-12)、腸・肝臓の急性 GVHD 発症率、II 度以上の急性 GVHD 発症率、生存率、再発率、非再発死亡率とは有意な相関が見られなかった。急性 GVHD を発症した 69 例に限って検討しても AG 型は stage2 以上の皮膚急性 GVHD 発症率のみと有意な相関を示した (hazard ratio 3.3; 95%CI, 1.2-8.7)。遺伝子型によるリンパ球の機能的相違を明らかにするため、レトロウイルスベクターを用いて Jurkat 細胞株にそれぞれの遺伝子型の cDNA を導入した。走化性試験を施行したところ、926G 導入細胞は 926A 導入細胞と比べて走化性が高いことが示された。【考察】 *CCR9* の遺伝子型が腸ではなく皮膚の急性 GVHD 発症と相関したことは興味深い。最近の報告によれば、ある臓器に GVHD を起こすリンパ球が生じる場所は特定ではなく、様々な臓器の二次リンパ組織でありうるとされる。腸管のパイエル板は抗原提示の場として重要であり、*CCR9*-926G の遺伝子型によってドナーリンパ球のパイエル板への homing 能が増すことで腸以外の臓器の急性 GVHD 発症率に差が生じた可能性がある。

HLA 一致同胞間移植における予後因子、IL-6、MBL-2 の SNPs 多型性
佐治博夫、丸屋悦子、特定非営利活動法人 HLA 研究所

HLA 以外の予後因子を探るため、マイナー組織適合性抗原適合性や、接着分子の SNPs 多型性、各種サイトカインの SNPs 多型性、自然免疫関連物質の SNPs 多型性などと、HLA 一致同胞間移植の予後との関連を検索している。今回は炎症性サイトカインである IL-6 と、自然免疫関連物質である MBL-2 (mannose binding lectin 2) の SNPs を検討した。

方法と材料

- 1、IL-6 の SNPs (-572(G/C),-174(G/C)) は、自から開発した Luminex 法 (未発表) でタイプした。IL-6 のプロモーター領域には -597 にも SNPs(G/A)があるが、-174 の SNPs と強い連鎖不平衡があり、-174 のタイピングから推定した。
- 2、MBL-2のSNPs (-619,-290,-66, cdn52, cdn54, cdn57) を自ら開発したLuminex法 (Human Immunology 69 (2008) 877-884)によりタイプし、表2により、High producer, Intermediate producer, Low producer, Deficiency に分類した。
- 3、HLA 一致同胞間移植ペア 91 例の DNA を被検体とした。a-GVHD と一年以内の生存により群わけをして解析した。感染についてはデータに不備があり解析できなかった。

結果 1、表 1、IL-6 SNPs の頻度

Position	Nucleic acid	Japanese N=109	Caucasian N=45	Position	Nucleic acid	Japanese N=109	Caucasian N=45
-174 or -597	G/G	1.00	0.40	-572	G/G	0.05	0.95
	G/C	0	0.42		G/C	0.45	0.05
	C/C	0	0.18		C/C	0.49	0
	G	1.00	0.61		G	0.28	0.98
	C	0	0.39		C	0.72	0.02

日本人には-174 の多型性はないが、-572 に多様性がある。GGG ハプロタイプは日本人は 28%、白人は 60%に検出される。(GGG ハプロタイプは IL-6 low producer とされる)

結果 2、表 2、MBL-2 SNPs ハプロタイプとその機能

Function	Promoter			Exon 1			Frequency			
	-619	-290	-66	52	54	57	Japan. n=57	Cauc. n=49		
High producer	C	G	T	C	G	G	0.079	0.483	0.163	0.449
	G	G	C	C	G	G	0.403		0.286	
Intermed	C	G	C	C	G	G	0.132	0.132	0	0
Low pro.	C	C	C	C	G	G	0.105	0.105	0.265	0.265
Deficiency	C	G	C	C	A	G	0.263	0.263	0.133	0.255
	C	G	T	C	G	A	0		0.020	
	G	G	C	T	G	G	0		0.102	

MBL-2 のプロモーターの 3 箇所、Exon 1 の 3 箇所の SNPs のハプロタイプは 7 種あり、High-, Intermediate-, Low- producer および、Deficiency に分類できる。High producer (45~48%) と Deficiency (26%) の頻度は人種で大差はない。

結果 3、表 3、GVHD と Donor の IL-6 SNPs (2×2 表)

	GGG(+)	GGG(-)	Total
≥II GVHD	5	11	16
< II GVHD	32	43	75
Total	37	54	91

ハプロタイプ GGG をもつとき、GVHD の relative risk (Odds) = 0.6

ハプロタイプ GGG negative、GVHD の relative risk (Odds) = 1.63 P> 0.05

結論：GGG ハプロタイプを持つ Donor は GVHD を起こしにくい傾向があるが、有意さは認められない。

結果 4、表 4、MBL-2 High producer と Deficiency が移植後生存に与える影響

Haplotype	1 year Alive		Death within 1 year	
Deficiency/ Deficiency	3/ 67	4%	3/ 24	12%
High pro./ High pro.	24/ 67	36%	4/ 24	17%
other	40/ 67	60%	17/ 24	70%

Deficiency allele homozygote の Recipient は 1 年以内の死亡率が高く、High-producer allele homozygote は生存率が高い傾向がある。P<0.05 (Yates 補正後は有意差なし)

考察とまとめ

- 1、炎症性サイトカイン IL-6 のプロモーター領域 SNPs は人種により多型性が異なる。日本人は白人に多様性のある「-174 (および-597)」については多型性がなく、むしろ、白人に多様性の低い「-572」に多様性が高い。
- 2、IL-6 のプロモーター領域の SNPs haplotype 「GGG」は、IL-6 Low producer とされ、腎移植において、低い拒絶率が報告されている。日本人集団の造血幹細胞移植においては、GGG haplotype が GVHD 抑制的 (Odds=0.6) に働く可能性が示唆された。
- 3、自然免疫の最前線にあるとされる MBL-2 は、ウイルス、細菌、真菌などの感染防御に primary な役割を果たしている。MBL-2 は 6 個の SNPs haplotype により、High producer と Deficiency に分類できることがわかっている。Deficiency allele の頻度は無視できない高さ (26%) にあり、予後因子になり得る。
- 4、感染と MBL-2 SNPs の関連は、臨床データの不備で解析できなかった。移植後 1 年の生存率で見ると、Deficiency allele homozygote は低く、High-producer allele homozygote は高い傾向にあった (P=0.05) 。

移植免疫反応と遺伝子多型の解析

金沢大学附属病院 高見昭良

目的と方法

がん監視機構や自己免疫疾患の疾患感受性・感染免疫・同種移植への影響が示唆され、TaqMan PCR 法で解析可能な免疫関連遺伝子多型を解析し、同種移植後転帰との関連を後方視的に解析した。

対象

HLA-A/B/C/DRB1 一致非血縁者間骨髄破壊的前処置骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とそのドナー(145 ペア)。

結果

1. NKG2D 遺伝子多型：HNK1 ハプロタイプ陽性(高 NK 活性) vs. 陰性(低 NK 活性)

再発低リスク群では、HNK1 陽性ドナーを有する患者の生存率(OS)・移植関連死亡(TRM)は有意に優れていた(図1・2)。これは多変量解析でも確認された(表1)。一方、再発高リスク群では、このような影響はみられなかった。

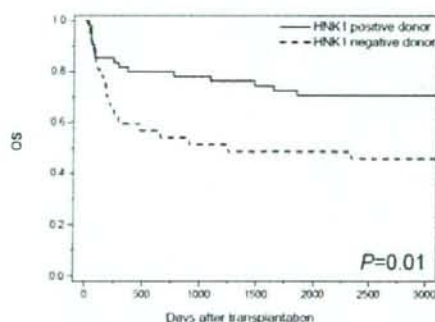


図1. ドナー-NKG2D多型とOS (低リスク群)

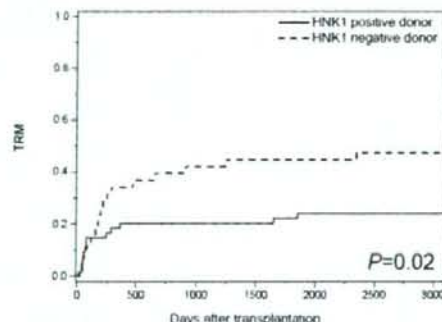


図2. ドナー-NKG2D多型とTRM (低リスク群)

表1. NKG2D 遺伝子多型と移植後転帰 多変量解析

		ドナー-HNK1 陽性	患者 HNK1 陽性
		Adjusted hazard ratio (95% confidence interval), P	
Low risk disease	OS	0.44 (0.21-0.92), 0.03	1.12 (0.49-2.56), 0.78
	TRM	0.39 (0.17-0.89), 0.03	1.07 (0.43-2.62), 0.89
	Relapse	0.69 (0.15-3.09), 0.62	1.25 (0.24-6.42), 0.79
	II-IV aGVHD	0.95 (0.39-2.33), 0.91	1.33 (0.56-3.20), 0.52
	cGVHD	0.89 (0.34-2.29), 0.81	0.94 (0.40-2.23), 0.89
High risk disease	OS	0.88 (0.27-2.85), 0.83	0.99 (0.40-2.48), 0.99
	TRM	0.66 (0.14-3.11), 0.60	0.70 (0.18-2.81), 0.62
	Relapse	1.89 (0.16-22.95), 0.62	2.76 (0.52-14.52), 0.23
	II-IV aGVHD	3.02 (0.70-12.99), 0.14	0.22 (0.07-0.72), 0.01
	cGVHD	0.58 (0.11-3.03), 0.52	0.72 (0.21-2.46), 0.61

2. FCGR3A 遺伝子多型：158V ハプロタイプ陽性(高 ADCC) vs. (低 ADCC)

骨髄系腫瘍の場合、158V 陽性患者の TRM は有意に低く ($P=0.02$)、OS も良好であった(図 3)。リンパ系腫瘍では逆に、158V 陽性患者の OS は有意に不良であった(図 4)。これらは多変量解析でも確認された(表 2)。ドナーの FCGR3A 多型は、腫瘍の種類にかかわらず、移植後転帰に影響しなかった。

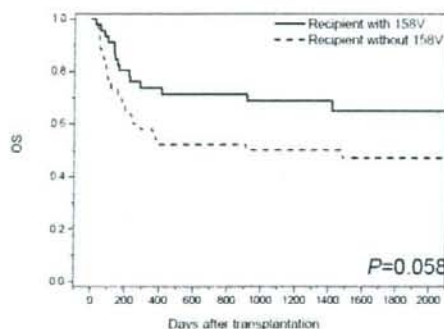


図3. 患者FCGR3A多型とOS (骨髄系腫瘍)

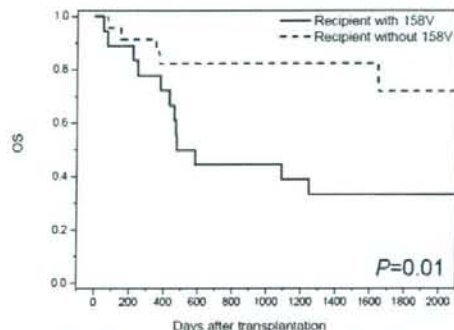


図4. 患者FCGR3A多型とOS (リンパ系腫瘍)

表 2. FCGR3A 遺伝子多型と移植後転帰 多変量解析

		ドナー 158V 陽性	患者 158V 陽性
		Adjusted hazard ratio (95% confidence interval), <i>P</i>	
Myeloid malignancy	OS	1.29 (0.70-2.38), 0.42	0.49 (0.26-0.93), 0.03
	TRM	1.73 (0.84-3.54), 0.14	0.30 (0.14-0.67), 0.003
	Relapse	0.82 (0.27-2.55), 0.74	0.67 (0.22-2.02), 0.47
	II-IV aGVHD	1.24 (0.63-2.46), 0.53	0.55 (0.27-1.10), 0.09
	cGVHD	0.55 (0.25-1.21), 0.14	0.45 (0.20-0.99), 0.049
Lymphoid malignancy	OS	1.17 (0.40-3.42), 0.78	3.93 (1.28-12.08), 0.02
	TRM	1.01 (0.29-3.48), 0.99	2.72 (0.80-9.30), 0.11
	Relapse	1.52 (0.39-5.89), 0.54	1.65 (0.43-6.39), 0.47
	II-IV aGVHD	0.80 (0.18-3.51), 0.77	1.83 (0.50-6.73), 0.36
	cGVHD	0.82 (0.30-2.27), 0.71	1.71 (0.64-4.59), 0.29

厚生労働科学研究 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
(研究代表者 森島泰雄)

平成 20 年度第 2 回班会議プログラム

2009 年 1 月 17 日 (土) 午後 6 時～

会場 東京医科歯科大学歯学部特別講堂

1. 急性リンパ性白血病患者に対する中等量 VP-16、シクロフォスファミド、全身放射線照射前処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討 (臨床第 II 相試験)
: スタートアップミーティング
北海道大学血液内科 重松昭男 今村雅寛
2. 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用性に関する研究 (臨床第 II 相試験)
名古屋大学血液・腫瘍内科学 西田徹也
名古屋第 1 赤十字病院 宮村耕一

成人急性性白血病患者に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植の確立に関する研究班 (がん研究助成金19-1 主任研究者 青島壽雄)

急性リンパ性白血病患者に対する中等量VP-16、シクロフォスファミド、全身放射線照射(Medium-dose VP/CY/TBI)新処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討
-臨床第II相試験-

Start-up Meeting 2009.1.17

(C-SHOT試験番号0901)

北海道大学病院造血腫瘍治療センター/血液内科
夏松明男, 寺村雅寛

第117 厚生労働省がん研究助成金

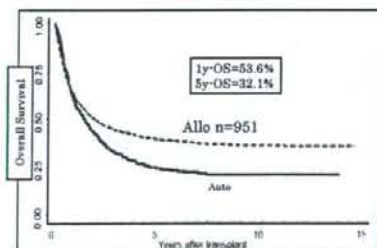
Background

-Adult ALL-

- ・成人ALLの予後は不良であり、治療成績の改善が乏しい。
- ・Ph染色体陽性などHigh risk症例が多い
- ・治療に対する忍容性が低い。
- ・High risk 例はCR1での同種移植が適応となるが、長期生存率は30-50%
- ・Standard risk例における移植適応は定まっていないが、化学療法、同種移植とも長期生存率は30-60%と不良である。
- ・CR1以外の移植成績は長期生存率<30%と不良である。

第117 厚生労働省がん研究助成金

Allo-SCT for Adult ALL -07 JHSCT analysis-



第117 厚生労働省がん研究助成金

Background

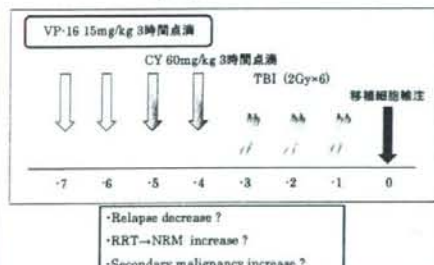
-VP-16 (Etoposide)-

- ・Topoisomerase II 阻害によるDNA障害による抗腫瘍効果
- ・副作用は血液毒性の他に肝障害、粘膜炎、骨髄性肺炎など
- ・二次性悪性腫瘍のリスク

- ・VP-16のALLに対する有用性は証明されている。
- ・ALLに対する移植前処置の報告は多数あり、その多くが50-60mg/kgである
- ・再発率の低下は認められるものの、NRMが高く予後の改善につながっていない。
- ・NRMの原因としては肺、肝合併症やTMA、出血などが多く認められる。

第117 厚生労働省がん研究助成金

Conditioning regimen of Current Study

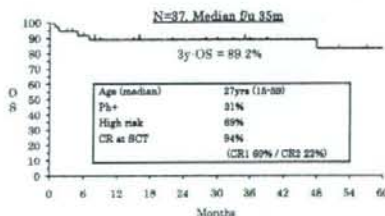


第117 厚生労働省がん研究助成金



VP30/CY/TBI for Adult ALL

-Hokkaido Univ. Experience-



第117 厚生労働省がん研究助成金

Toxicity	
RRT, any grade ≥ 3 toxicity	82%
Stomatitis	58%
Diarrhea	33%
Cardiovascular	6%
Pulmonary	3%
Hepatic	9%
VOD/TMA	6%/6%
Febrile episodes before engraftment	70%
Acute GVHD, grade II-III	41% (grade IV: none)
Chronic GVHD, extensive	35%
Secondary malignancy	0%
Death due to organ toxicity	5.4%
Death due to GVHD	0.0%

図 1.17 急性骨髄性白血病

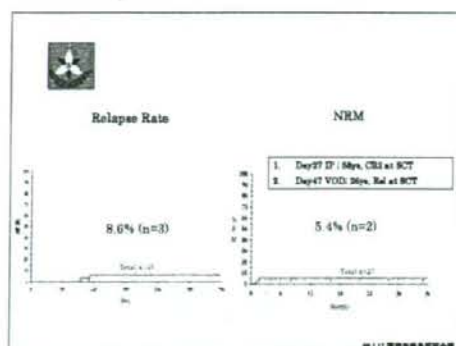


図 1.17 急性骨髄性白血病

Study design & Purpose

臨床試験群
15歳以上の急性リンパ性白血病およびその関連疾患に対するMedium-dose VP/CY/TBI前処置を用いた同種造血幹細胞移植の有用性の検討

試験デザイン
多施設共同非対照、非盲検臨床第II相試験

目的
同種造血幹細胞移植が適応となる15歳以上50歳未満のALLまたはABLに罹患した患者を対象として、Medium-dose VP/CY/TBIによる骨髄破壊的約処置を用いた同種移植の有用性を前向きに検討する。

図 1.17 急性骨髄性白血病

急性リンパ性白血病 / 急性骨髄性白血病

- 完全寛解
- 移植適応
- 年齢15歳-40歳
- 臓器合併症なし

1. 骨髄破壊的約処置による造血幹細胞移植の適応あり
2. F-PCRが存在する (例: 骨髄は除外)

- HLA型一致 (A, B, DR) - 造血幹細胞・末梢血幹細胞
- HLA型一致 (A, B, DR) - 非造血幹細胞

「同意文書」取得
「応用遺伝性検査」のFAX→登録・送信

Medium dose VP/CY/TBI前処置による造血幹細胞移植の施行 (登録後14日以内)
約処置以外の補助療法の詳細は規定しない

生存例は2年間のフォローアップ

- 移植後14日報告書
- 移植後100日報告書
- 移植後1年報告書
- 移植後2年報告書

図 1.17 急性骨髄性白血病

Endpoint

Primary
移植後1年EFS (Event: relapse or death)

Secondary

- 1年および2年全生存率 (OS), 2年EFS
- Day 100 非再発死亡率 (NRM) および1年NRM
- Day 28までの治療関連死亡率
- Day 100再発率および1年再発率
- 好中球および血小板生着割合
- 急性GVHDおよび慢性GVHDの発症頻度および重症度
- 移植後感染症の発症頻度
- 晚期障害および二次性悪性腫瘍の発症頻度
- サブクラス解析
 - 1子 - 血縁と非血縁ドナー
 - 移植細胞移植
 - 年齢: 40歳以上と40歳未満
 - 染色体異常: Ph染色体有無
 - 移植前状態: CR1とCR2以降
 - 疾患リスク: High risk & standard riskおよびクリスロ因子

図 1.17 急性骨髄性白血病

Eligibility Inclusion Criteria

1. 疾患: ALL, ABL
2. 年齢: 15歳以上50歳未満
3. 血液学的完全寛解
4. 過去に自家移植または同種移植を行っていない
5. PS (ECOG) 0-2
6. 主要臓器 (肺、腎、肝、心臓) 機能が保たれている
7. 移植細胞ソースが存在する (後述)
8. 文書で同意が得られた患者

※未成年の場合は代読者および本人からの文書による同意が得られている患者

図 1.17 急性骨髄性白血病

Eligibility
Inclusion Criteria 2

主要臓器機能 (詳細)

- ・AST/ALT <正常値上限の5倍
- ・T.BiL <正常値上限の1.5倍
- ・S-Cr <正常値上限の1.5倍
- ・PaO₂ >80mmHg (またはSpO₂>93%), room air
- ・重篤な心電図異常がない
- ・心エコーまたは核医学的検査でEFが50%以上

08.1.17 厚生労働省医薬品部

Eligibility
Exclusion Criteria

- 1.HBe抗原, HCV抗体, HIV抗体のいずれかが陽性
- 2.活動性の重篤感染症を有する患者
- 3.抗生物質投与が必要な感染症 (活動性の結核を含む) を有する患者
- 4.有効な同業を得ることが困難であると考えられる精神障害を有する患者
- 5.妊娠又は妊娠している可能性がある女性および授乳中の女性患者
- 6.インスリンの使用によっても、コントロール不良の糖尿病のある患者
- 7.心筋梗塞の既往/1年以内に治療を要した心不全の既往のある患者
- 8.肝硬変のある患者
9. BMI35以上の肥満患者
10. CTCAE v. 3.0 grade 3以上の不整脈を有する患者
11. ベントスタチンを投与中の患者
12. エトポシド製剤又はシクロホスファミド製剤のいずれかに対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
13. その他、主治医が不適当と判断した患者

08.1.17 厚生労働省医薬品部

Stem cell source & HLA

・移植細胞: 骨髄, 末梢血幹細胞.
臍帯血は含めない

・HLA適合性
HLA-A, B, DR座表現型完全一致ドナー

※非血縁ドナーの場合にはDNA typingをHLA-A座, B座, C座, DR座に対するDNA typingを施行し、一度に於いて主治医判断でドナー選択を行う。

08.1.17 厚生労働省医薬品部

Enrollment

N=50

プライマリーエンドポイントである、再発または死亡をイベントとした1年EFSの達成を55%、期待される1年EFS75%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.2で、Fleming's single-stage procedureに基づいて計算すると45例必要である。これに不適格症例を10%見込み、必要症例数50例と設定した。

※北海道における移植症例 (n=45) の後方視的解析では、1年EFSは84.4%であり、以後のイベントは2例のみであった。

登録期間: 2009年2月より2年間、フォローアップ期間: 2年

08.1.17 厚生労働省医薬品部

Benefits vs. Risks for Patients

予測される利益

VP/CY/TBI前処置により、移植後再発のリスクは低下するものと考えられる。従来の報告ではNRMの増加は認めないため、再発率の低下は無イベント生存率の増加につながると考えられる。

予測される不利益

VP-16を前処置に追加したことにより、粘膜炎や肝障害などの前処置関連合併症 (regimen-related toxicity, RRT) は増加すると考えられる。北海道大学病院における検討ではNRMの増加を認めていないが、NRMが増加する可能性は否定できない。
また、VP-16は明らかな発がん作用を持つため、移植後長期生存者において2次性悪性腫瘍が出現する可能性は否定できない。

08.1.17 厚生労働省医薬品部

Conditioning regimen

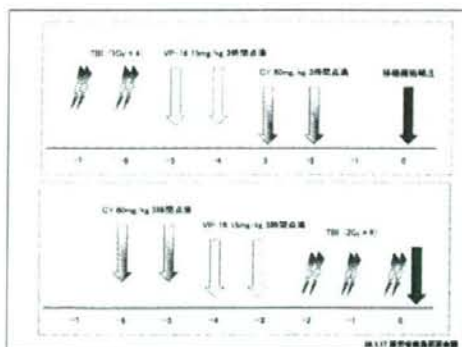


TBIの照射方法はTotal 12 Gy / 6分割を基本とするが、施設により分割方法が異なるため分割方法の詳細は移植施設の方によることを認容する。

抗腫瘍薬 (CY, VP-16) の投与日は、施設のTBI照射可能日 (通常平日と思われ) により、前後2日までの範囲内とする。その際は抗腫瘍薬投与後から48時間以上の空腹を空けてから、造血幹細胞輸注を行うこととする。この場合、前処置開始日はday -6からとなる。

TBIはday 0の造血幹細胞輸注前に行われても構わない。

08.1.17 厚生労働省医薬品部



Drug Administration

VP-16 (fetoposide, ラステット®, ペブリン®)

- 一回投与量は10 mg/kg、3時間点滴投与
- 10mg単位で切替えた量を投与することとする。
- 前治療開始以後の体重変動に伴う投与量調整は行わない。
- 中心静脈カテーテルより投与する。
- 投与時および投与後に、発熱や不整脈が認められることがある。
- 高濃度のVP-16投与時には、**点滅モニターの異常により、装置が生じる可能性があるため**、添付文書を熟読の上、確認の生じない薬剤のものを使用すること

<投与方法>

- VP-16は原液のままシリンジポンプを用いて3時間かけて点滴投与を行う。この時、生理食塩液1000ml以上を例量より同時に点滴する。
- VP-16は平均100mgあたり25%以上の生体食塩液等の輸液に溶解し、3時間かけて点滴投与する。

参考

-VP-16が使用可能な製品-

1. 輸液セット

- ニプロ MIS-TNG-2120PEシリコン、MIS-202PEなど
- JMS JV-N28ML(H)SR0、JV-122L01(H)SR0など、DG 599530PEシリコン、875003PEシリコンなど
- テルモ TS-F3074L100PB、TS-M270LKPFBなど

2. 中心静脈カテーテル

- アールゲイル メディカットLUX IIカテーテルキット、CVカテーテルキットなど
- アール フローブッドアクセスカテーテルキット(AKSシリーズ)など
- メディコン ヒックマンカテーテル、グローションカテーテルなど
- ニプロ セーフポートカテーテルキット/バイオライン(PVC+nonDEHP)

3. 延長チューブ

- JMS JV-EN060.100PEQなど
- ニプロ TNG-E760.100PEQなど
- トップ XI-FL60N.100NPEQなど

<http://www2.terumo.co.jp/med/inf/chem/chem/chem.html>

図1.17 薬剤投与のスケジュール

Supportive Care

特に規定しない

- GVHD予防法は標準的予防法であるCyAsahori MTXまたはTacasahori MTXを用いることとするが、投与方法の詳細は規定せず、施設の方法に一任する。
- この移植前処置においては、粘膜炎、肝障害などのRITが強く出現すると考えられるため、粘膜炎および感染症予防、VOD予防、疼痛管理などは施設で可能な限り実施する。
疼痛管理に関しては麻薬系鎮痛薬の投与が必要となることが多い。

ほぼ全例が不妊症になると考えられるため、配偶子もしくは受精前保存などの処置に関しては主治医が患者と相談の上、検討する。

図1.17 薬剤投与のスケジュール

参考

-北海道大学病院における補助療法-

1. GVHD予防法

- 血縁関係、DNA完全一致非血縁：CyA+short MTX
- DNA不一致非血縁：Tac+short MTX

※short MTX：day1-3-6、15-10-10mg/m²

2. G-CSF

day1-3またはday5より生着まで

3. 生着促進薬予防

・LVXK 800mg/3× day-14~

・真珠砂防：様々な（最近ではMCFG50-100mg）day-14~

・ヘルペス予防：ACV 1000mg po day 7~ day35

4. 粘膜炎予防

・歯科口腔ケアチームとの密接な連携

・ハイリスクと認められる患者（年齢、化学療法中の粘膜炎の既往など）ではMTX投与のレスキューを考慮

・食生活改善、など

※疼痛に對してはためらわずに麻薬系鎮痛薬を使用する

5. VOD予防

ウルソ 670×、フラグモン：5000U/day civ day 7~

図1.17 薬剤投与のスケジュール

再発・増悪時または生着不全時の対応

・各施設の判断により治療を行う。

「有害事象急患1次報告書」をFAXにてデータセンターに送信する
(FAX 052-719-1984)。

注) BCR-ABL融合遺伝子陽性ALL患者において、PCR法において分子学的再発を認めたと、細胞遺伝学的再発が認められない場合「分子学的再発の定義」を満たした時点で「再発」とする。

分子学的再発：Ph+ALLにおいては、PCR法において1ヶ月以上の間隔を空けて、2回連続して陽性となった場合を分子学的再発と診断する（持続的増加）、可能であれば定量的評価にてMRD値の上昇を確認する。

生着不全

・生着不全：Day28までに3ポイント連続して末梢血中球数 0.5×10^9 /pl以上を確認できなかった場合を一次生着不全と定義する。

図1.17 薬剤投与のスケジュール

急送報告義務のある有害事象

- ・移植後100日までのすべての死亡
- ・生着不全および2次性生着不全
- ・予期されないgrade 4の非血液毒性

以上の有害事象発症時、試験分医師は発症後22時間以内に「有害事象急送1次報告書」に記入してデータセンターにFAXを送信する(1次報告)。より詳しい報告書(有害事象通常報告書)を14日以内にデータセンターにFAX送信する(2次報告)。

※1.17 厚生労働省臨床試験

登録方法

1. 施設担当医師は、登録者資格基準を満たしていると思われたら、同意説明文書を用いて文書にて同意を得る。
2. 登録前検査を行い、
3. その結果を「登録適格性確認票」に記入の上、データセンターへFAXする。

データセンターにて「適格」と判定後「登録適格性確認票」が返送されるので診療録に保管する。その際被験者登録番号が付与されるので、以後はこの登録番号を用いて、データのやりとりを行う。

4. 登録後7日以内に「治療前症例報告書」をデータセンターへ郵送する。
5. 登録後14日以内に移植前処置を開始する。

被験者登録先・問い合わせ先:
特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター (C-SHOT)
TEL: 052-719-1983 FAX: 052-719-1984
E-mail: support@c-shot.or.jp

※1.17 厚生労働省臨床試験

記録用紙の種類と提出期限

基本的には移植急種一元管理プログラム(TRUMP)のデータベースの調査項目に準じる (TRUMPに含まれていない項目は別途記載が必要)

※本試験においてはTRUMPにおいて記載される電子データについては、TRUMP提出データのコピーを記憶媒体CD-R等で転送することとする。

- ・移植後14日報告書 : 移植日より14日以内にデータセンターへ郵送
- ・移植後100日報告書 : 移植後100日より14日以内にデータセンターへ郵送
- ・移植後1年報告書 : 経過観察終了(死亡時/1年時)または中止後14日以内にデータセンターへ郵送
- ・移植後2年報告書 : 経過観察終了(死亡時/2年時)または中止後14日以内にデータセンターへ郵送
- ・治験調査依頼書 : 治験調査依頼書に別途記載

※1.17 厚生労働省臨床試験

研究組織

がん研究助成金(19-1) 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の確立に関する研究班(主任研究者 森島善雄)

- | | | |
|------------------|---|---|
| 15-2. 研究代表者 | 北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 | 寺村隆寛 |
| 15-3. 効果・安全性評価委員 | 名古屋第一赤十字病院小児血液センター/血液腫瘍科
北産会 札幌北産病院小児科 | 加藤剛二
小林良二 |
| 15-4. 統計解析担当 | 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理室
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理室 | 鈴木洋樹
熱田由子 |
| 15-5. プロトコル委員 | 慶応義塾大学医学部血液内科
国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法科
九州大学病院遺伝子・細胞療法部
東京大学医科学研究所内科
北海道大学病院造血細胞治療センター | 岡本真一郎
倉俣一郎
岩崎 崇徳
高橋 聡
近藤 啓高先生、遠藤和之、夏目研博 |

※1.17 厚生労働省臨床試験

- 15-6. 研究事務局
北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 重松明男
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-7214 FAX: 011-706-7823
E-mail: shigem@med.hokudai.ac.jp
- 15-7. データセンター
特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター
Center for Supporting Hematology Oncology Trials(C-SHOT)
TEL: 052-719-1983 FAX: 052-719-1984
E-mail: support@c-shot.or.jp
- 15-8. 参加施設
がん研究助成金(19-1) 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の確立に関する研究班(主任研究者 森島善雄)班研究に協力する施設

※1.17 厚生労働省臨床試験

急性リンパ性白血病 / 急性骨髄性白血病

- ・完全寛解
- ・移植前心臓
- ・年齢15歳-40歳
- ・臓器合併症なし

1. 骨髄移植的間種造血幹細胞移植の適応あり

- ・エドナーが存在する(調帯点は限内)
- ・HLAタイプ(A, B, DR)一致血液型適合・免疫抑制剤
- ・HLAタイプ(A, B, DR)一致血液型適合

「同意文書」取得
「登録適格性確認票」のFAX登録・送信

Medium-dose VP/CY/TBI前処置による造血幹細胞移植の施行(登録後14日以内)
前処置以外の補助療法は詳細は確定しない

- 生存例は2年間のフォローアップ
- ・移植後14日報告書
 - ・移植後100日報告書
 - ・移植後1年報告書
 - ・移植後2年報告書

※1.17 厚生労働省臨床試験

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の確立に
関する研究班（がん研究助成金19-1 主任研究者 森島泰雄）

臨床試験実施計画書

急性リンパ性白血病患者に対する中等量 VP-16、シクロフォスファミド、
全身放射線照射 (*Medium-dose VP/CY/TBI*) 前処置を用いた
同種造血幹細胞移植法の有用性の検討

～臨床第 II 相試験～

C-SHOT 試験番号 0901

研究代表者

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科

今村雅寛

2008年12月18日作成 (Version 1.6)

研究事務局・連絡先 北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 重松明男
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-7214 FAX: 011-706-7823
E-mail: shigema@med.hokudai.ac.jp

0-2. 臨床試験課題

15歳以上の急性リンパ性白血病およびその類縁疾患に対する Medium-dose VP/CY/TBI 前処置を用いた同種造血幹細胞移植の有用性の検討

0-3. 試験デザイン

多施設共同非対照、非盲検臨床第 II 相試験

0-4. 目的

同種造血幹細胞移植が適応となる15歳以上50歳未満の急性リンパ性白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) およびその類縁疾患である急性混合性白血病 (Acute biphenotypic leukemia, ABL)、に罹患した患者を対象として、Medium-dose VP/CY/TBIによる骨髄破壊の前処置を用いた同種移植の有用性を前向きに検討する。プライマリーエンドポイントは再発または死亡をイベントとした、移植後1年無イベント生存率 (EFS) である。

0-5. 対象患者

0-5-1. 適格基準

1. 疾患: ALL、ABL の患者
2. 年齢: 15 歳以上 50 歳未満の患者
3. 血液学的完全寛解の状態にある患者
4. 過去に自家移植または同種移植を行っていない患者
5. PS (ECOG) 0-2 の患者
6. 主要臓器 (肺、腎、肝、心臓) 機能が保たれている患者
7. 適切な移植細胞ソース (7-2) が存在する患者
8. 本研究への参加について文書で同意が得られた患者
ただし未成年の場合は代諾者および本人からの文書による同意が得られている患者

0-5-2. 除外基準

1. HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である患者
2. 活動性の重複癌を有する患者
3. 抗生物質投与が必要な感染症 (活動性の結核を含む) を有する患者
4. 有効な同意を得ることが困難であると考えられる精神障害を有する患者
5. 妊娠又は妊娠している可能性がある女性および授乳中の女性患者
6. インスリンの使用によっても、コントロール不良の糖尿病のある患者
7. 心筋梗塞の既往、あるいは1年以内に治療を要した心不全の既往のある患者
8. 肝硬変のある患者
9. BMI35 以上の肥満患者
10. CTCAE v. 3.0 grade 3 以上の不整脈を有する患者
11. ペントスタチンを投与中の患者
12. エトポシド製剤又はシクロホスファミド製剤のいずれかに対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

13. その他、主治医が不適当と判断した患者

0-6. 治療計画

0-6-1. 移植前処置;Medium-dose VP/CY/TBIを用いる。

Day -7、-6にVP-16 (etoposide) を15 mg/kgを点滴静注投与

Day -5、-4にCY 60 mg/kgを点滴静注投与

Day -3~-1にTBI 計12 Gyを照射

TBIの照射方法は計12Gy、6分割を基本とする。しかし、施設により分割方法が異なるため分割方法は移植施設の方法を用いることを許容する。

抗腫瘍薬投与日は施設ごとのTBI照射可能日により、TBIと前後させてもかまわないが、その際は抗腫瘍薬投与終了から48時間以上の間隔をあけてから、造血幹細胞の輸注を行うこととする。この場合、前処置開始日はday -8からとなる。

TBIはday 0の造血細胞輸注前なら照射してもかまわない。

0-6-2. 移植細胞およびHLA適合性

移植細胞は骨髄、末梢血幹細胞とし、臍帯血は含めないこととする。HLA-A座、B座、DR座表現型完全一致ドナー由来の細胞を用いる。非血縁ドナーの場合にはHLA-A座、B座、C座、DR座に対するDNA typingを施行し、一致度に応じて主治医判断でドナー選択を行う。

0-6-3. 急性GVHD予防および治療法、その他の補助療法

GVHD予防法は標準的予防法であるCyA±short MTXまたはTac±short MTXを用いることとするが、投与方法の詳細は規定せず、施設の方法に一任する。

0-7. 予定登録数と研究期間

予定登録数 ;プライマリーエンドポイントの解析対象として計50例

症例登録期間 ;2009年2月より2年間

追跡期間 ;登録終了から2年間

再発または死亡をイベントとした1年無イベント生存率(EFS)の閾値を55%、期待される1年無イベント生存率(EFS)75%、 α エラー0.05、 β エラー0.2で、Fleming's single-stage procedureに基づいて計算すると45例必要である。これに不適格症例を10%見込み、必要症例数50例と設定した。

0-8. 問い合わせ先

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-7214 FAX:011-706-7823
E-mail: shigema@med.hokudai.ac.jp

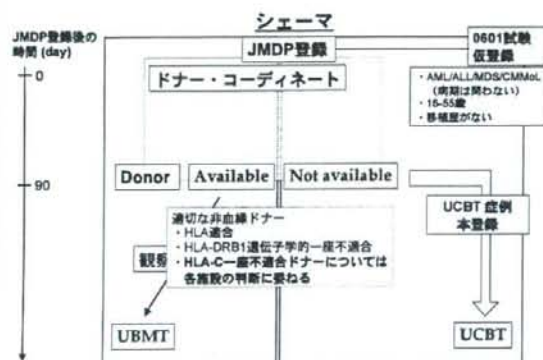
重松明男

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(臨床第Ⅱ相試験、C-SHOT 0601)
概要と進捗状況について

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 西田 徹也
名古屋第一赤十字病院 血液内科 宮村 耕一

目的

- ・再発高リスク血液悪性疾患患者
- ・適切な血縁・非血縁ドナーが得られない患者
- ・寛解期患者
- ・均一な前治療 (AraC/CY/TBI with or without G-CSF)および免疫抑制療法(sMTX+Tacrolimus)
- ・UCBTの安全性と有効性を評価する。



症例を紹介して下さる病院でのIRB承認が必要です

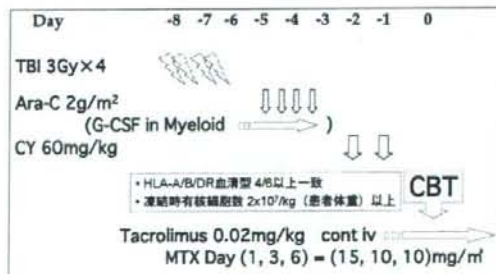


- 患者さんが移植病院に来られない場合には、紹介元病院からデータをいただかなくてはなりません。
- 仮登録後にIRBを通していただくということでも対応します。

適格基準 (本登録)

- AML: ① CR1;
- Poor risk Karyotype features
 - FAB, M0, M6, M7
 - 寛解導入に2コース以上
染色体予後良好群をのぞく
- ② CR2 or later CR except M3 in molecular remission
- ③ AML transformed from MDS
- B-ALL: ① CR1;
- WBC at onset $>30,000/\mu\text{l}$ and >30 y.o.
 - Ph chromosome (+)
 - 11q23 translocation or MLL recombination (+)
 - Poor primary response or delayed CR
(4 weeks or more needed)
- ② CR2 or later CR
- T-ALL: ① CR1;
- WBC at onset $>50,000/\mu\text{l}$ and >30 y.o.
 - Poor primary response or delayed CR
- ② CR2 or later CR
- MDS: IPSS Int-2 or high risk category
- Other: Proliferative CMMoL

治療計画



エンドポイント

主要評価項目:

Day 180 生着生存

副次的評価項目:

- 1) 生着までの期間
- 2) 生着率
- 3) 移植後28日以内の治療関連毒性
- 4) 急性GVHDの発症頻度と重症度
- 5) 慢性GVHDの発症頻度と重症度
- 6) Day180 治療関連死亡率
- 7) Day 180 再発率
- 8) 移植後2年無病生存率
- 9) 移植後2年全生存率
- 10) 死因

予定登録数・研究期間

予定登録数

「13. 3. 副値有効割合、期待有効割合の設定根拠」に示す根拠に基づき副値生存割合を65%、期待生存割合を80%、 α エラー=0.05、 β エラー=0.2とすると二項分布に基づく必要症例数は55例となる。約10%の不適合症例を見込み、予定登録数を60例とした。

最終解析では、適格症例55例中42例以上において生存が認められた場合には、本試験における治療は有効であると判定する。

実施可能性に関する根拠

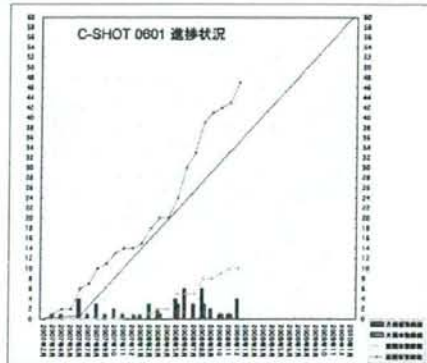
参加予定10施設において、年間約100~120例の非血腫者間骨髄ドナー検索の開始が期待される。そのうち約20%の患者が本試験の選考基準を満たし、参加に同意し登録されるとした場合、年間約20~24例の登録が見込まれる。登録期間3年間で60例の患者登録が期待される。

早期中止基準

移植患者数 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
 早期死亡患者数 4 5 5 5 6 6 6 7 7 7 8 8 8 8 9 9 9 10 10 10 10

現時点での参加施設

1 名古屋大学医学部附属病院 血液内科	17 金沢医科大学病院 血液・リウマチ膠原病科
2 安城聖生病院 血液内科	18 国立国際医療センター 血液内科
3 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部	19 新岐阜立総合病院 第一内科
4 愛知県厚生連昭和病院 血液化学療法科	20 札幌医科大学附属病院 第四内科
5 名古屋第一赤十字病院 血液内科	21 北海道大学病院 第二内科
6 名古屋第二赤十字病院 血液内科	22 徳島赤十字病院 血液科
7 豊橋市立病院 血液内科	23 愛媛県立中央病院 血液腫瘍内科
8 北沢病院 血液内科	24 岐阜大学付属病院 血液腫瘍内科
9 トヨタ記念病院 血液内科	25 熊本医療センター 内科
10 三重大学医学部附属病院 血液内科	26 中京病院 血液科
11 岡崎市長病院 血液内科	27 鳥取大学医学部附属病院 血液内科
12 東北大学医学部附属病院 血液リウマチ膠原病内科	28 九州がんセンター 血液内科
13 鳥取県立中央病院 血液腫瘍内科	29 仙台医療センター 血液内科
14 市立広徳病院 内科	30 愛知県立台守病院 血液内科
15 富坂県立がんセンター病院 血液内科	31 鳥取県立中央病院 血液内科
16 札幌北豊病院 血液内科	(IRB承認書照会参照)



ご参加・ご登録お待ちしております

研究グループ

Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group

研究代表者

富村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科

事務局

西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

ishida@med.nagoya-u.ac.jp

Tel: 052-744-2145

Fax: 052-744-2181

データセンター

NPO 血液疾患臨床研究サポートセンター(C-SHOT)

support@c-shot.or.jp

2 日 目

平成 21 年 1 月 18 日 (日)

谷口班プログラム

9:00~9:12 研究代表者挨拶 谷口 修一 (虎の門病院)

【発表12分 質疑2分】

座長 谷口 修一

- 9:12~9:26 同種造血細胞移植成績の一元化登録と国際間のデータ共有
鈴木 律朗、熱田 由子、小寺 良尚 (名古屋大学医学部、愛知医科大学)
- 9:26~9:40 小児血縁ドナーの権利擁護と家族の意思決定援助に関する研究；患者発症時からの介入
土田 昌宏 (茨城県立こども病院)
- 9:40~9:54 単一施設における同種造血幹細胞移植後の長期生存例の検討
棟方 理、秋山 秀樹 (東京都立駒込病院)

座長 豊嶋 崇徳

- 9:54~10:08 血栓性微小血管障害の診断と治療法の確立
原 雅道 (愛媛県立中央病院)
- 10:08~10:22 慢性移植片宿主病の予防と QOL を考慮した治療に関する研究
岡本 真一郎 (慶応義塾大学医学部)
- 10:22~10:36 腸管 GVHD に対する経口ベクロメタゾンの有効性および安全性の検討
豊嶋 崇徳 (九州大学)

座長 森尾 友宏

- 10:36~10:50 骨髄移植後感染症に対するワクチン療法
浜口 功 (国立感染症研究所)
- 10:50~11:04 多項目高感度迅速ウイルス検査による移植後日和見感染症のモニタリング
森尾友宏、梶原道子、清水則夫 (東京医科歯科大学)
- 11:04~11:18 白血病細胞由来樹状細胞上の GITR リガンド阻害による CVL 効果の増強
近藤 恭夫、中尾 眞二 (金沢大学)
- 11:18~11:32 HLA 不一致臍帯血移植後の抗原特異的免疫回復
高橋 聡 (東京大学医科学研究所)

座長 小川 啓恭

- 11:32~11:46 母子間免疫寛容に立脚した HLA 不適合造血幹細胞移植の臨床試験体制の確立と適正
三浦 康生、一戸 辰夫 (京都大学大学院医学研究科)
- 11:46~12:00 血縁者間 HLA 半合致ミニ移植 (臨床第 I / II 相試験) / 難治性 GVHD に対する
少量 ATG 療法
池亀 和博、吉原 哲、小川 啓恭、吉田 喬 (兵庫医科大学)