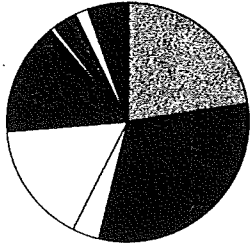


## 非血縁者間臍帯血移植 — 疾患別 —

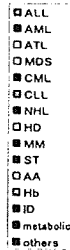
全体 (N=4461)



小児 (N=1141)

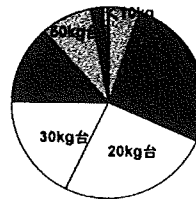


成人 (N=3320)

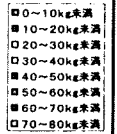
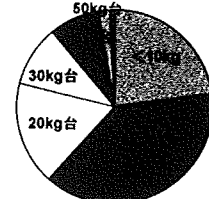


## 小児体重分布

UBMT (N=8177)

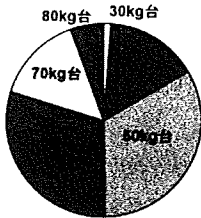


UCBT (N=1140)

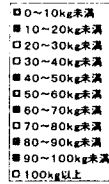
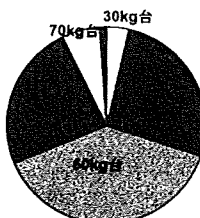


## 成人体重分布

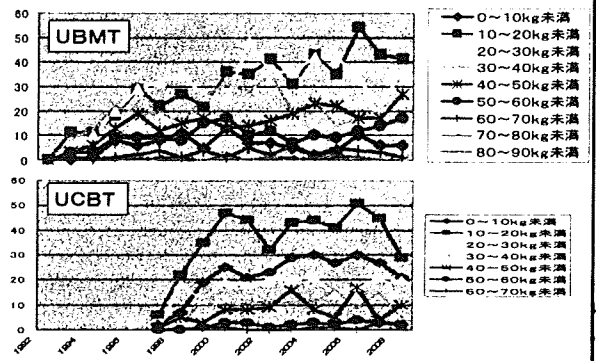
UBMT (N=8177)



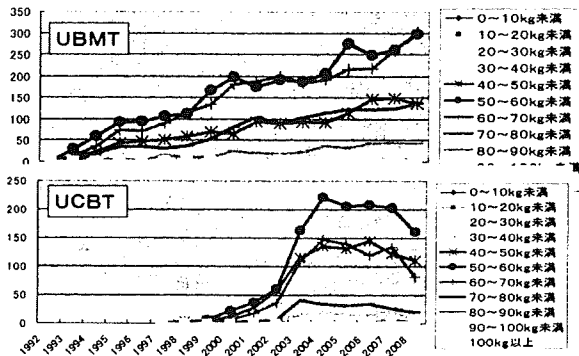
UCBT (N=3310)



## 小児体重別推移



## 成人体重別推移



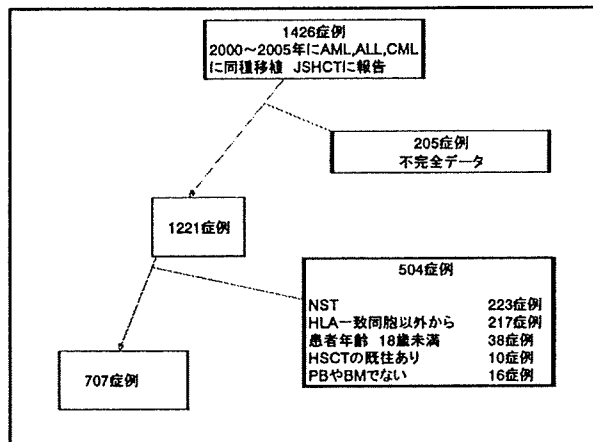
## まとめ

- わが国における非血縁者間移植実施状況を解析した
- 適応疾患: UCBTで再生不良性貧血が少ないことを除けば差は認められなかった
- 年齢: UBMT、UCBTのいずれにおいても2002年頃より50歳台の増加が著しい
- 体重: 小児、成人とも体重の少ない患者群においてUCBTが選択される傾向が認められた
- 今後: 両バンクの機能共有などを検討すべきではないかと考えられる

**Peripheral Blood Stem Cell versus Bone Marrow Transplantation from HLA-identical Sibling Donors in Patients with Leukemia:  
A Propensity Score-based Comparison from the Japanese Society of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry**

Koji Nagafuji 1, Keitaro Matsuo 2, Takanori Teshima 3, Mine Harada 1.

1 Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka;  
2 Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya;  
3 Center for Cellular and Molecular Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka;



**A propensity score**

invented to effectively estimate the effects of treatment by comparing outcomes of subjects who were not assigned at random to treatment or control groups in an observational study.

expresses the likelihood of being assigned to experimental or control treatments, and is calculated by logistic regression models, including variables measured prior to treatment as much as possible.

expected a hypothetical evaluation of an experimental trial in the observational study as if in a randomized controlled trial.

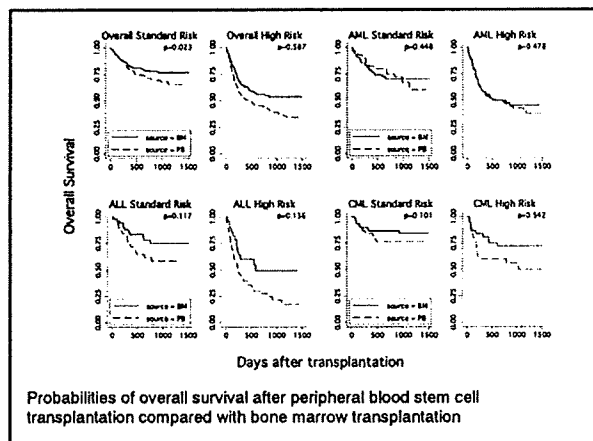
**Propensity score calculation**  
pscore command in the STATA ver. 10.1 program

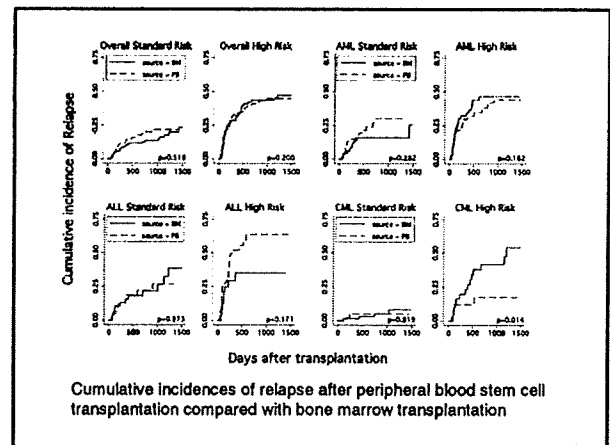
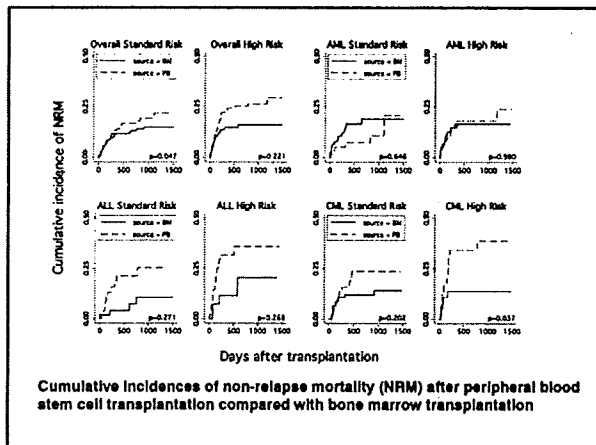
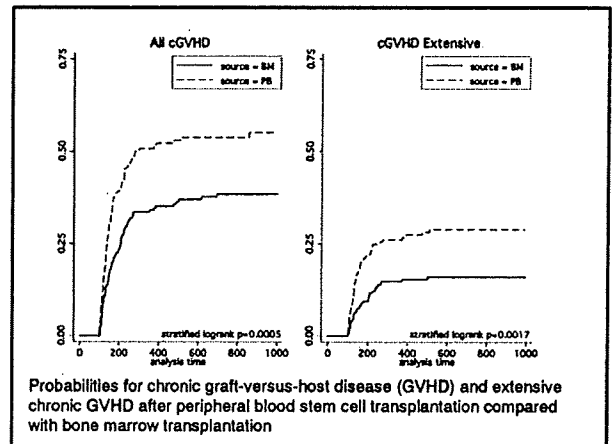
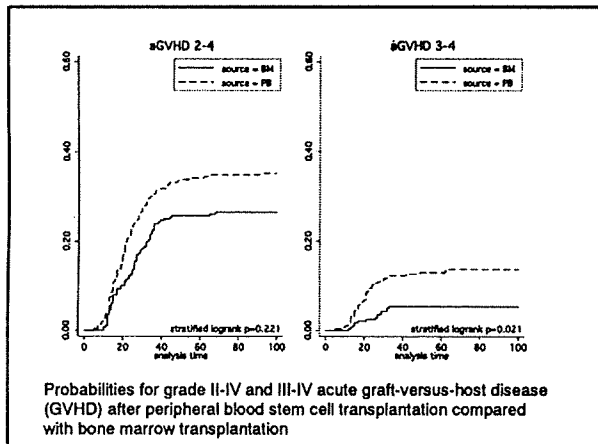
1. age at HSCT in categories (<40, 40-49, and 50-)
2. sex (male, female)
3. year of transplantation
4. performance status at transplantation
5. risk status (CR1/CP1, CR2/CP2, or more advanced)
6. a cumulative number of HSCT from related donors at an institution between 2000-2005 (1: one to four, 62 institution; 2: five to eleven, 58 institutions, 3: twelve or more, 52 institution)
7. a percentage of allo-PBSC out of total HSCT from HLA-identical siblings in tertile (1: <56%, 59 institutions; 2: 56-90%, 56 institutions; 3: 91% or more, 57 institutions)

After calculating the propensity score, the subjects were divided into 4 groups

The numbers of subjects in quartiles 1-4 according to the allo-PBSC and allo-BMT

23	/	154
58	/	120
126	/	50
158	/	18





#### Results Multivariate Cox analysis

No significant difference in OS between the PBST and the BMT groups (aHR = 1.31; 95% CI, 0.96-1.80; P = 0.091).

PBST was associated with lower OS in

standard-risk (aHR = 1.88; 95% CI, 1.06-3.31; P = 0.030)  
not in the high-risk (aHR = 1.10; 95% CI, 0.76-1.62; P = 0.585).

Hematopoietic recovery was significantly faster after PBST,

the risks of grade III-IV acute GVHD (aHR = 2.16; P = 0.045)  
and extensive chronic GVHD (aHR = 2.07; P = 0.004)  
were significantly higher after PBST.

Non-relapse mortality did not differ significantly

the risk of relapse was similar.

#### Conclusion

There was no significant difference in OS between the PBST and BMT groups.

However, OS was significantly lower after PBST in the standard-risk patients.

Prospective randomized clinical trial is necessary to confirm these observations in Japanese patients.

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

平成21年度森島班第1回班会議  
成人各種移植法の単一施設における評価  
—白血病における生存率の比較—

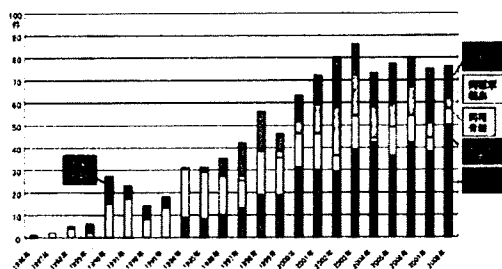
がん・感染症センター都立駒込病院駒込病院  
坂巻 壽 秋山勇樹 大橋一輝 山下卓也 小林 寛

駒込病院における造血幹細胞移植

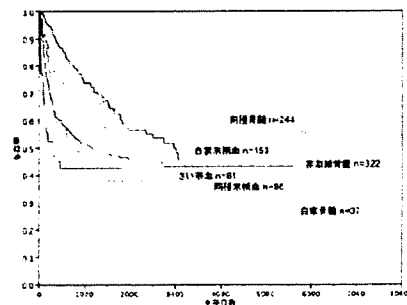
2008年12月31日までの移植件数

	件数	症例数
自家移植	230	193
同系移植	4	4
同種移植	788	737
血縁移植	372	344
非血縁移植	416	393
骨髓	342	329
臍帯血	74	64
計	1022 件	934 例

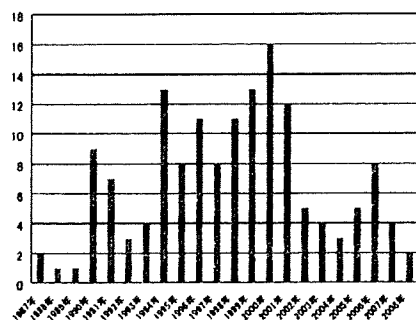
駒込病院における造血幹細胞移植



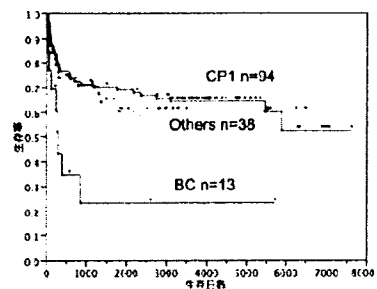
移植法別生存率



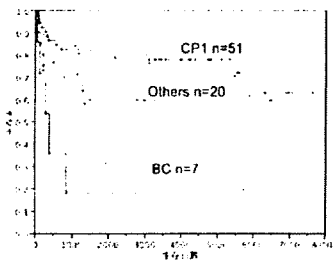
駒込病院におけるCML移植数の推移



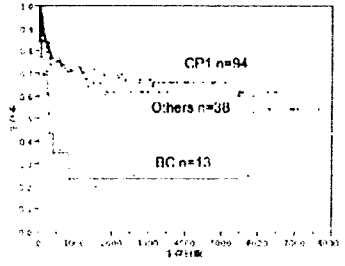
CML病期別生存率



### CML血縁移植病期別

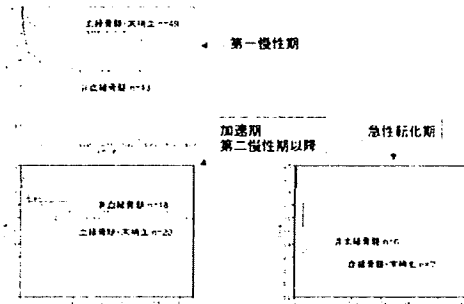


### CML病期別生存率

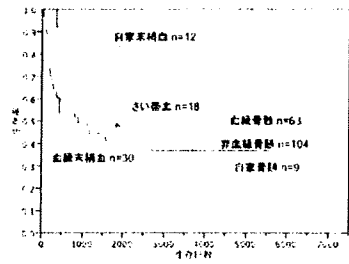


### CML病期別生存率

血縁骨髓・末梢血 vs 非血縁骨髓

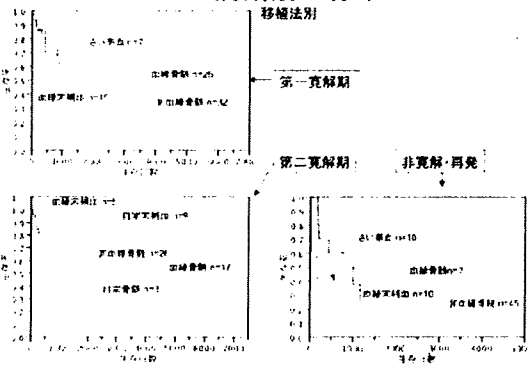


### AML 移植法別生存率

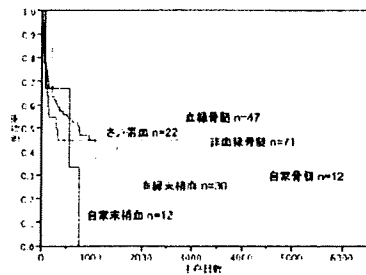


### AML病期別生存率

移植法別

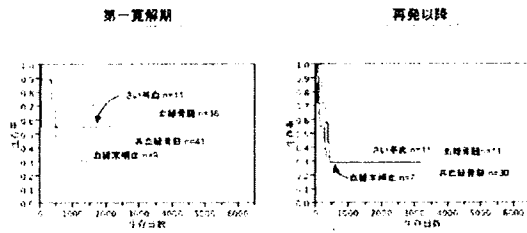


### ALL 移植法別生存率

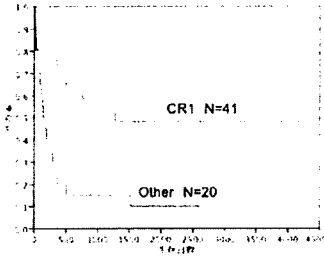


### ALL病期別生存率

移植法別

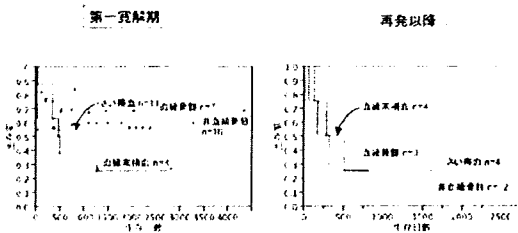


### Ph+ALL病期別



### Ph+ ALL病期別生存率

移植法別



### 結語

- CMLCP1で血縁移植と非血縁移植で移植成績に差が認められた。
- 加速期以降の病期では、いずれの移植法の成績も同様であった。
- AMLではいずれの病期でもどの移植法でも成績は同様であった。
- AMLCR1での移植適応の確立が望まれる。
- ALLでは、CR1以降の移植成績は不良である。
- Ph+ALLはCR1以降の移植成績も極めて不良であり、CR1での移植が望ましい。

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 班会議資料

### 分担研究：「同種造血幹細胞移植法の基盤整備」

大阪府立成人病センター 血液・化学療法科 石川 淳

当院において、1985-2006 年の間に、移植時病期が急性白血病第 1・第 2 寛解期および CML 第 1 慢性期で、骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植を受けた 220 症例（同胞間：145、非血縁：75）について、移植後 100 日での治療関連死（TRM day100）、5 年 OS、HCT-CI の関連について検討したところ、HCT-CI:1 以上の症例は 5 年 OS, TRM day 100 とともに有意差が見られ、comorbidity の存在が TRM day100 に影響を与え、その差が 5 年 OS に反映されていた。また、移植施行時期に関わらず、TRM day 100 の差が 5 年 OS に反映されていた。さらに移植後 100 日の生存者の 5 年生存率も移植施行時期で差が認められなかった。以上のことから TRM day100 は同種造血細胞移植療法の一つの指標となる可能性が示唆された。

そこで、2 箇所の移植施設を訪問し、day100 以内に死亡された症例のカルテを、死因、GVHD および感染症のコントロールについて検討した。死亡原因のほとんどはコントロール困難な急性 GVHD であったが、症例数も限られておりその解析には限界があった。そこで、移植後 100 日経過表の一元化をはかるべく、ソフト開発を試みている。検血データのグラフ化、投与薬剤の種類、投与量、輸血データなどをグラフ化し、今後、早期死亡症例についてデータ集積を行い、問題点をピックアップすることで移植成績の向上を図りたい。

平成21年度 第1回森島班  
2009.6.20

造血幹細胞移植後HHV-6脳炎予防を目的とした  
ホスカルネット投与の前方視的多施設共同臨床試験

石山 謙、佐倉 徹、宮脇 修一、  
吉田 喬、山口 正木、中尾 眞二

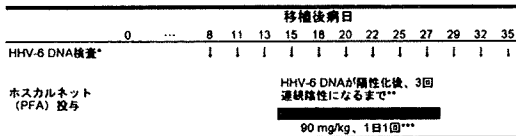
金沢大学大学院 細胞移植学、群馬県済生会前橋病院 血液内科、東京都立大  
塚病院 腫瘍科、富山県立中央病院 内科、石川県立中央病院 血液内科

PFA早期投与試験 概要

<対象>

- ・ 臍帯血移植、またはHLA半合致移植を予定されている、16~75歳の血液疾患患者
- ・ 前処置、移植片、GVHD予防法は問わない
- ・ CTCAE v3.0 grade 3以上の臓器障害がない
- ・ CTCAE v3.0 grade 2以上のCr上昇・Ccr低下がない
- ・ Primary endpoint :  
HHV-6 DNA量を指標とした、PFAによるpreemptive therapyの忍容性
- ・ Secondary endpoint :  
1. 移植後早期における血漿中HHV-6 DNAコピー数の推移と、PFA投与後の変化  
2. 辺縁性脳炎の発症予防効果

PFA早期投与試験 デザイン



ホスカルネット (PFA) 投与  
HHV-6 DNAが陽性化後、3回連続陰性になるまで\*\*  
90 mg/kg、1日1回\*\*\*

\* 好中球生着日が第29病日~第35病日の場合には、生着確認後も週3回のペースでHHV-6 DNA測定を3回は行い、陰性であれば測定終了とする。  
\*\* HHV-6 DNA量が $5 \times 10^2$ コピー/mlを超えた場合を「陽性」とする。いったん陽性となった場合、3回続けてDNA量が陰性になるまでPFA投与を継続する。  
\*\*\* PFA投与中にHHV-6 DNA量が $1 \times 10^3$ コピー/mlを超えた場合には、PFAを90mg/kg 1日2回投与へ増量する。

患者背景

n=21	
Age	18-72 (Median: 51)
Gender	M:F=11:10
Diagnosis	
AML	
refractory	3
1CR	1
1CR -- relj	1
tril	1
≥ 2CR	3
ALL	
2CR	2
Acute Leukemia, biphenotypic	
2CR	1
refractory	2
CML	
2CP	1
PLL (T-)	
refractory	1
MDS	
RAEB-1	1
RAEB-2	3
MPL	
tril	1

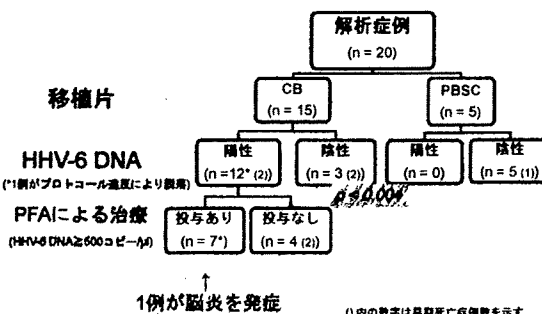
Graft	n
PBSC	5 1.7 - 14.6 x10 <sup>6</sup> /kg (Median: 3.5)
CB	16* 1.4 - 3.0 x10 <sup>6</sup> /kg (Median: 2.7)

(\*1例は早期死亡のため除外)

Regimen	n
Myeloablative	8
TBI + α (4種番)	8
RIC	13*
Flu + α (下記以外)	8*
Flu + ATG + α	3
Flu + L-PAM + Campath	1
TBI + VP16 + CY	1

GVHD prophylaxis	n
CyA base	5
FK506 base	16*

HHV-6 DNA血症の発症頻度

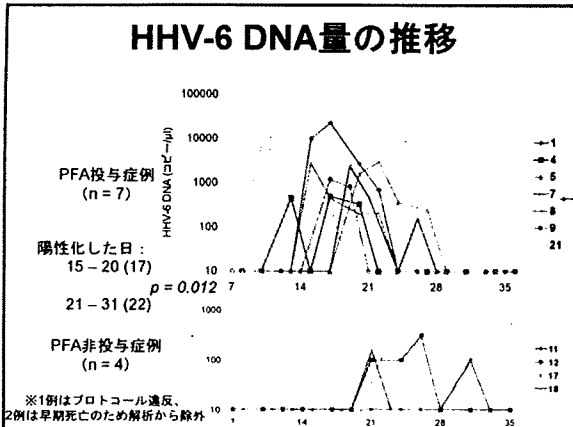


臍帯血移植症例における  
HHV-6陽性群/陰性群の比較

	HHV-6 陽性 (n=12)	HHV-6 陰性 (n=3)	ns
年齢	32 - 72 (52)	14 - 64 (21)	ns
性別 (M:F)	6:6	2:1	ns
移植細胞数	1.6 - 3.5 (2.7)	1.4 - 2.3 (2.1)	ns
移植前処置強度 (Flu vs. RIC)	5:7	1:2	ns
GVHD予防法 (CyA vs. FK)	5:7	0:3	ns
HHV-6 IgG抗体	20 - 1280 (80)	20 - 320 (20)	ns
白血球増加日	10 - 23 (16)	10 - 20 (15)	ns
好中球生着日	13 - 33 (27)	25	ns
試験完了不能例	2/12 (17%)	2/3 (67%)	ns

※HHV-6 DNA血症の危険因子と報告されている  
・ GVHD発症  
・ ステロイド投与  
が、本試験への登録症例中に1例もない



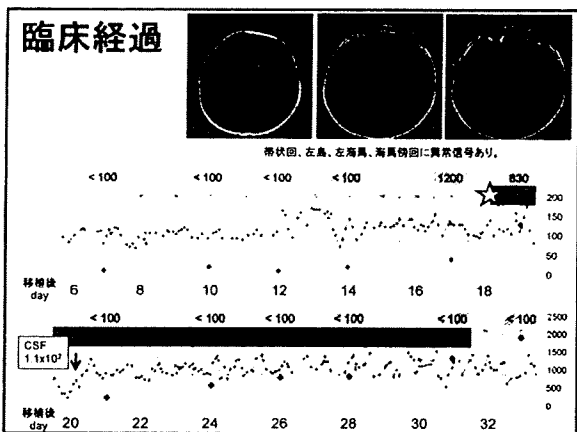


### 脳炎発症例：49歳、男性

<現病歴>  
2006年11月発症の急性リンパ性白血病。JALSG-ALL93プロトコールにて1コースで1CR。その後地固め療法2コース施行された後、本人の希望により2007年4月に治療打ち切り。  
2007年10月に再発、再寛解導入療法(JALSG-ALL93)施行もCRに到らず。HyperCVADにて2CR後、臍帯血移植目的に当院へ転院。

<移植前処置> VP16 15mg/kg, CY 60mg/kg, TBI 30Gy  
MTX, CyA 0.75mg/kg x2

<移植片> HLA GVHD方向1/6重 (遺伝子型2/6重), 拒絶方向2/6重 (遺伝子型3/6重) 不一致  
移植細胞数: 2.1x10<sup>8</sup>/kg, CD34<sup>+</sup>: 1.8x10<sup>5</sup>/kg



### 本試験における問題点

- HHV-6 DNA量を減少させることはできても、脳炎発症の予防につながらない可能性がある。
- 好中球生着前後の時期におけるPFA投与の経験に乏しく、腎機能障害や電解質異常、それに伴う予測不能な副作用を生じる可能性がある。
- HHV-6脳炎の「診断」
- 主治医の負担
- コスト

### 「造血幹細胞移植後早期のPFA投与の安全性とHHV-6脳炎予防効果を明らかにするための前方視的臨床試験」院内臨床試験 UMIN ID: 000001706

- 試験登録期間：2009.2.13～2010.3.31
- 目標症例数：10症例

-全額移植-末期血腫形成

移植後日	0	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
HHV-6 DNA量	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

※7例目、または発症率が100%を超った日からPFA投与。1日(1回)投与開始。

-緊急発症

移植後日	0	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
HHV-6 DNA量	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

※7例目、または発症率が100%を超った日からPFA投与。1日(1回)投与開始。

### HHV-6脳炎に対する早期治療のための臨床診断（案）

項目	点数
1 末梢血HHV-6 DNA量	
1-1. 1x10 <sup>6</sup> ~1x10 <sup>7</sup>	1
1-2. 1x10 <sup>8</sup> 以上	3
2 脳脊髄液HHV-6 DNA量 陽性(1x10 <sup>4</sup> 以上)	4
3 脳脊髄液の異常*	あり 0.5
4 発熱の出現*	あり 0.5
5 中枢神経・神経症状	
5-1. 脳脊髄炎、脊髄神経根炎などの強い症状	3
5-2. 異常知覚などの増悪な神経症状、せん妄	2
6 腎臓異常	あり 2
7 白血球総数低下の発生*	2
8 発熱時のスクロイド陽性	あり 1
9 発熱時のCRP陽性	あり 0.5
10 MRIでの辺縁高信号異常	あり 3
11 移植片	
11-1. 臍帯血	2
11-2. 代償ドナーからの移植(調整済み) 臍帯血	1
12 移植片減少に伴うT細胞低下	0.5

★当てはまる項目の点数の合計が17点以上11点未満 suspect 11点以下 probable

\*1: 発熱一過性または発熱のある状態からより高い発熱の出現  
\*2: CRPと併発陽性した状態を指す  
\*3: WBC < 100, WBC < 1800に下がった場合はWBCと血小板の2倍

## 9 同種造血幹細胞移植後の制御性 T 細胞再構築

岡山大学 血液・腫瘍内科 前田嘉信 杉山暖子 谷本光音

同種造血幹細胞移植における慢性 GVHD は移植後期の主要な合併症の一つであるが、その病因や治療戦略はいまだ明確ではない。最近、マウスモデルにおいて制御性 T 細胞 (Treg) とドナー T 細胞を共に輸注すると急性 GVHD の予防が可能なが示された。しかし、移植片内の制御性 T 細胞が移植後後期に発症する慢性 GVHD を制御できるかは不明である。そこで移植後長期の制御性 T 細胞がどのように再構築されるか、免疫抑制剤がどのように影響しているかを検討した。

【方法】 MHC 非一致のマウス造血幹細胞移植モデル (ドナー: C57BL/6, レシピエント: C3H/He) を用いた。骨髄細胞 (CD45.1) と脾臓細胞 (CD45.2) を合わせて移植し、移植後、脾臓細胞、腹腔内リンパ節、胸腺の Treg をフローサイトメトリーで解析した。また Treg の制御活性を MLR で確認した。続いて CSA と mTOR インヒビターであるラパマイシン (RAPA) とエベロリムス (RAD) をマウスに投与し移植後の Treg の再構築を調べた。また慢性 GVHD 発症の程度を検討した。

【結果】 移植後 day21 に脾臓細胞において宿主由来の制御性 T 細胞は認められず、脾臓由来の制御性 T 細胞が 83% を占めた。移植後後期 day120 には骨髄由来の Treg が 93.8% と優位であった。胸腺、リンパ節においても同様の再構築が確認された。骨髄由来の Treg は MLR にて naive Treg と同様の制御活性を示した。CSA、RAPA、RAD 群においても移植後後に骨髄由来の Treg が優位であった。しかし CSA 群において脾臓細胞と胸腺中の Treg の絶対数が減少していたのに対し RAPA 群と RAD 群において減少は認められなかった。また CSA 群においてのみ皮膚と唾液腺に慢性 GVHD を示唆する組織像が認められた。

【まとめ】 1. 移植片に含まれている Treg は移植後期まで残存できず、骨髄由来の新たに分化した Treg が主たる制御性 T 細胞である。2. CSA は骨髄由来の Treg の再構築を阻害し慢性 GVHD の発症に関与する可能性がある。3. mTOR インヒビターは Treg の再構築を阻害せず、急性と慢性 GVHD に効果が期待される。

6月21日(日)  
午前

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)「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」

1. 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アレムツズマブを用いた再生不良性貧血に対する同種骨髄移植の医師主導治験

自治医科大学附属さいたま医療センター 神田善伸

2. 高齢者 ALL に対するフルダラビン・全身放射線照射を前処置とした同種移植療法の臨床第 I / II 相試験

兵庫医科大学 吉原哲

3. 非血縁者間同種造血幹細胞移植後の生着不全症例に対する再移植法に関する多施設共同後方視的研究 (Cord vs Haplo)

NTT 西日本大阪病院 藤重夫  
和歌山県立医科大学 畑中一生

## 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

## Campath-1H

最近の報告から

## ASH2008

Campath-1H for ATL (abstr 2010)

n=24 (NCI, single center)  
chronic 2, acute 13, lymphoma 9  
30mg/body three times weekly for a max of 12w  
response: 10 out of 23 evaluable patients  
(median response duration: 3.9 months)  
median PFS: acute 2.4 months, lymphoma 1 month  
all developed CMV antigenemia; 3 symptomatic

## ASH2008

Campath-1H+CHOP for T-cell lymphoma (abstr 1999)

n=20 (Phase II HOVON 69 trial)  
PTCL-NOS 10, AITL 6, SCPTL 3, enteropathy-type 1  
CHOP14 + Campath-1H 30mg sc on day 1, 5, 10  
for 8 cycles  
CR 12, PR 6 (ORR 85%)  
CMV antigenemia 7 of 20, CMV disease 1  
EBV-LPD 3

## Risk for PTLN after allogeneic SCT

Table 5. Risk of PTLNs by time since transplantation

Variable	Less than 2 yrs		3 to less than 5 yrs		6 to less than 10 yrs		More than 10 yrs	
	No. PTLNs	RR (95% CI)	No. PTLNs	RR (95% CI)	No. PTLNs	RR (95% CI)	No. PTLNs	RR (95% CI)
Total lymphoma cases	1	1.0 (0.1-8.2)	0	0.0 (0.0-0.0)	3	3.0 (0.2-99)	2	2.0 (0.5-10)
Chronic lymphocytic leukemia	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)
Acute lymphocytic leukemia	1	1.0 (0.1-8.2)	0	0.0 (0.0-0.0)	3	3.0 (0.2-99)	2	2.0 (0.5-10)
PTCL not otherwise specified	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)
Enteropathy-type T-cell lymphoma	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)
Small cell lymphoma	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)
Large cell lymphoma	1	1.0 (0.1-8.2)	0	0.0 (0.0-0.0)	3	3.0 (0.2-99)	2	2.0 (0.5-10)
Other lymphomas	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0 (0.0-0.0)
Total PTLN cases (per 1000 person-years)	40	0.076	0	0.000	16	0.260	22	0.330

Abbreviations: PTLN, posttransplant lymphoproliferative disorder; RR, relative risk; CI, confidence interval; CR, complete response; PR, partial response; ORR, overall response rate; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; SCPTL, small cell peripheral T-cell lymphoma; AITL, atypical T-cell lymphoma; PTCL-NOS, peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; CHOP14, cyclophosphamide, hydrocortisone, doxorubicin, and vincristine; EBV-LPD, Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder. Data are based on 1000 person-years.

(Blood 2009;113:4992-2001)

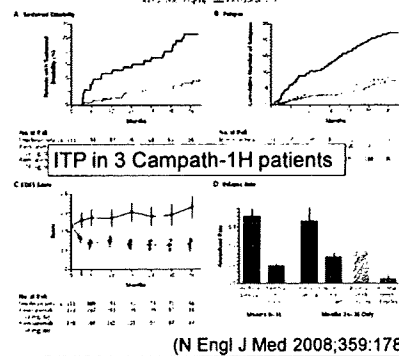
## Campath-1H vs IFNβ1a in early MS

Phase II randomized blinded trial  
Previously untreated relapsing-remitting multiple sclerosis

IFN arm: 44microg 3 times weekly  
Campath-1H arm 1: 12mg d1-5 on month 1  
12mg d1-3 on months 12,24  
Campath-1H arm 2: 24mg d1-5 on month 1  
24mg d1-3 on months 12,24

(N Engl J Med 2008;359:1786-1801)

## Camaph-1H vs IFNβ1a in early MS



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

### アレムツズマブ

- B細胞性慢性リンパ性白血病
- バイエル薬品(株)

(厚生労働省ホームページより)

バイエル薬品株式会社

「アレムツズマブ」の治験結果について、我々が  
積極的に提供し、最終合意

2009年4月

アレムツズマブ(商品名:アレムツズマブ)は、B細胞性慢性リンパ性白血病(CLL)の患者に有効性を示した。本薬は、B細胞性慢性リンパ性白血病の患者に有効性を示した。本薬は、B細胞性慢性リンパ性白血病の患者に有効性を示した。

アレムツズマブ(商品名:アレムツズマブ)は、B細胞性慢性リンパ性白血病(CLL)の患者に有効性を示した。本薬は、B細胞性慢性リンパ性白血病の患者に有効性を示した。本薬は、B細胞性慢性リンパ性白血病の患者に有効性を示した。

アレムツズマブ(商品名:アレムツズマブ)は、B細胞性慢性リンパ性白血病(CLL)の患者に有効性を示した。本薬は、B細胞性慢性リンパ性白血病の患者に有効性を示した。本薬は、B細胞性慢性リンパ性白血病の患者に有効性を示した。

## 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

## 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

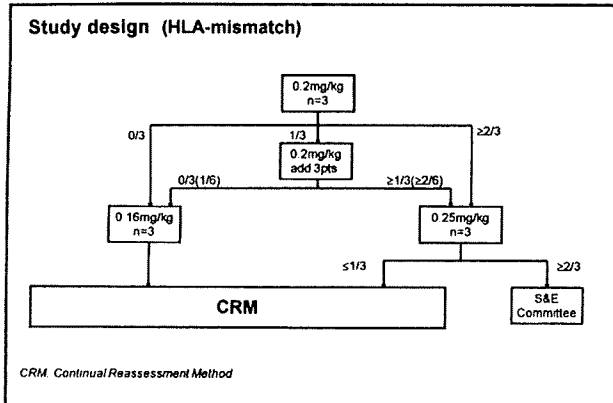
▶ 前処置療法A: 自家移植の既往のない55歳未満の患者

	(May)	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alemtuzumab	0.16, 0.20 or 0.26 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	1	0
TBI	4 Gy	1	1	1	1	1	1	1	1	0
CY	60 mg/kg							1	1	

▶ 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

	(May)	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alemtuzumab	0.16, 0.20 or 0.26 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Fludara	30 mg/m <sup>2</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Bu	4 mg/kg									
TBI	4 Gy									

Flu:リン酸フルダリン, TBI:全身放射線照射 (Total body irradiation), CY:シクロホスファミド, Bu:ブスルファン



### プロジェクトの経過

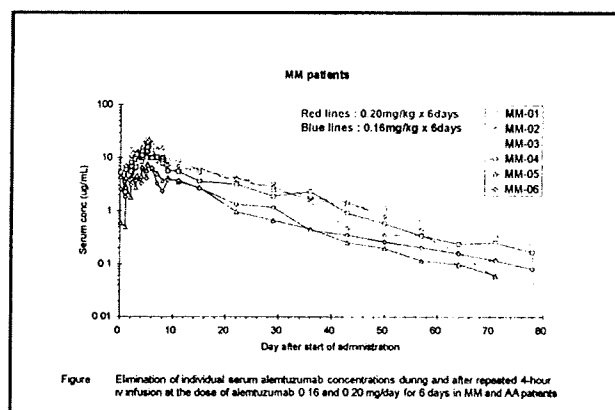
- 2002年に開始
- 2003年(2/3Q)治験のプロトコル、組織などについて検討開始。
- 2004年2月 機構相談
  - ・2005年5月に追加相談
- その後の進行状況
  - ・2004年8月~ : 参加施設でのIRB提出、承認
  - ・2004年11月 : 治験届提出
  - ・2004年12月 : 症例登録開始
  - ・2005年5月 : HLA mismatched studyの第一例目登録
  - ・2006年2月 : HLA mismatched studyの第2コホート登録開始
  - ・2007年1月 : HLA mismatched studyの第2コホート登録終了

### HLA mismatch study

No engraftment failure and no grade 3-4 GVHD

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

\*3 loci mismatch in all donors



### PK parameters of alemtuzumab

Indication	GVHD			CLL
	HE-402,403 Japanese	0.20mg/kg/day	Published data (UK) Non-Japanese	CAM213 Caucasian
Study			20mg/day	90mg/week
Subjects				< 12weeks
Dosage	0.16mg/kg/day	0.20mg/kg/day	100mg	90mg/week
Treatment period	6days	6days		
Total dose / body	42-59mg	52-82mg		
Baseline ALC (x10 <sup>9</sup> /L)	0.8 (0.4-2.5)	0.8 (0.06-1.0)	N/A	49.2 (0.5-399)
N	6	6	10	30
Cmax (ug/mL)	9.2 (7.0-15.6)	13.7 (12.7-25.5)	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)
t1/2 (days)	13 (9-18)	11 (8-14)	≈8 (Mean)	6 (1-14)

Median (range)

### これまでの治験成績のサマリー

- ・ 9例中 TRM1例、再発死亡3例
- ・ 移植後100日以内の死亡例なし
- ・ 0.16mg/kgに減量後は6例中5例が無病生存中(1例再発死亡)。
- ・ 0.16mg/kgでもGrade II以上の急性GVHDは6例中1例(CSA増量のみで軽快)しか出現していない。

参加施設

氏名	所属及び職名	住所
谷口修一	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2-2-2 TEL 03-3588-1111
旗野恵城	東京大学医学部附属病院 麻酔治療部・助教	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 TEL 03-3815-5411
中尾眞二	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
宮本敏浩	九州大学医学部附属病院 遺伝子細胞療法部 講師	〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 TEL 092-641-1151
鈴木憲史	日本赤十字社医療センター 血液内科 部長	〒150-0012 東京都渋谷区広尾4-1-22 TEL 03-3400-1311
宮村耕一	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. 筑波大学附属病院
4. 都立駒込病院

Campath-1H 0.16 mg/kg/dayに減量してからの症例

MM-04	52F	Ph-ALL CR1	Child	0.16	Day 14	Grade 1	CR	Alive
MM-05	32M	AML PIF	Sibling	0.16	Day 20	No	Relapse	Dead
MM-06	26M	AML CR2	Sibling	0.16	Day 17	Grade 1	CR	Alive
MM-07	51M	AML PIF	Sibling	0.16	Day 15	No	CR	Alive
MM-08	45F	AML CR1	Sibling	0.16	Day 15	Grade 1	CR	Alive
MM-09	59F	MDS RCMD	Child	0.16	Day 16	Grade 2	CR	Alive
MM-10				0.16				

MM-07 (移植時51歳男性)

2007年7月発症のAML(M0)。IDR+AraC、HAMでCRが得られず、GVHD方向2抗原の弟からのHLA不適合移植を計画。HAMを1コース追加した際に肺結節影が出現したが、VCZの投与で増悪することはなく、移植へ。

MM-07

患者 A 24,26 B 62,67 DR 9,-  
ドナー A 24,- B 54,67 DR 9,15

前処置 Cy120 + TBI12 + Campath-1H  
輸注細胞数 CD34 4.3 x 10<sup>6</sup> cells/kg

GVHD予防 CSA300+MTX、感染症予防 VCZ+ACV+LVFX

好中球生着 Day 16、血小板>5万 Day 23  
急性GVHD なし  
感染症 Day 69から発熱、軽度血尿  
血中ADV-DNA(+) →10日ほどで自然軽快  
→ CMV抗原血症が遷延しDay 124 退院  
Day 151 右下腿蜂巣織炎で再入院。抗菌薬で軽快。  
Day 497 CsA offで外来通院中。

MM-09 (移植時59歳女性)

1998年10月に中等症再生不良性貧血の診断され、プリモボラン、PSLで経過観察。  
2005年から血球減少進行、2006年に重症型となり、転院。  
2007年11月にCyA+hATG、2008年2月にCyA+rALG行うも無効。  
G-CSF、赤血球輸血、血小板輸血依存性となる。  
染色体は20細胞中13細胞にdel(20)、骨髓穿刺、生検では正形成の部分と低形成の部分が混在している様子。→MDS??

2008年8月心不全で緊急入院。利尿剤で改善。  
同月発熱で入院。抗菌薬で改善。

→GVHD方向2抗原、の娘からのHLA不適合移植を計画。  
術前のCTで優襲性肺アスペルギルス症疑い→移植延期



MM-09

患者 A 2,11 B 51,62 DR 14,15  
 ドナー A 2,11 B 62,- DR 4,14

前処置 Flu180 + Bu8 + TBI4 + Campath-1H  
 輸注細胞数 CD34 5.9x10<sup>6</sup> cells/kg  
 CD3 2.8x10<sup>8</sup> cells/kg  
 GVHD予防 CSA+MTX、感染症予防 VCZ+ACV+LVFX

好中球生着 Day 15、血小板>5万 Day 23  
 急性GVHD Day 30 Grade 2 (3-0-0) 外用とCSA増量で軽快  
 → Day 52 退院

Day115 発熱、息切れで再入院。  
 → PSL 20mgで軽快、Day 132退院  
 Day 197 CsA off、PSLは緩徐減量中(現在 15mg)

MM-08 (移植時45歳女性)

2006年乳癌に対して収束音波療法。(抗がん剤投与は無し)  
 2007年から汎血球減少出現。  
 2008年1月にAML with multilineage dysplasia  
 DNR+AraCで寛解となるも、その後の寛解後療法中を通して  
 形態異常は残存。  
 さい帯血移植目的で他院紹介となったが抗HLA抗体陽性のため  
 適応なしとの判断。  
 Campath-1Hを用いたHLA不適合移植目的で紹介。

PET、CT、エコー、マンモグラフィーで乳癌の寛解を再確認。

寛解後療法としてAra C 2 g/m<sup>2</sup> x 2 days x 4 daysを実施したところ  
 侵襲性肺アスペルギルス症(proven)を合併。移植を延期し、VRCZ  
 投与を行うも増悪。L-AMPH-Bの変更に改善したが、右上葉の  
 病変が残存したため右上葉切除術実施。

MM-08

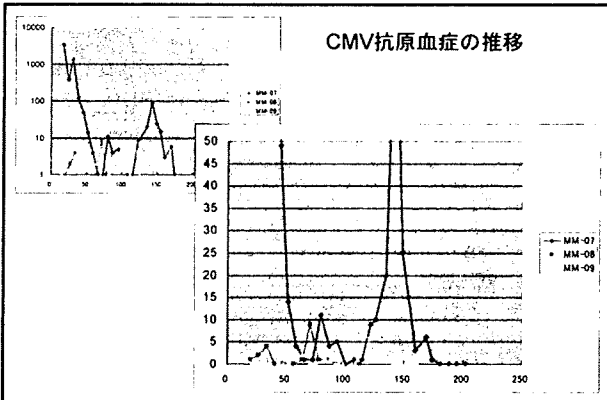
患者 A 26,31 B 35,61 DR 11,14  
 ドナー A 26,- B 35,60 DR 4,14  
 (抗HLA抗体はA24,B62,B70,B75と反応、リンパ球クロスマッチ陰性)

前処置 Cy120 + TBI12 + Campath-1H  
 輸注細胞数 CD34 6.5x10<sup>6</sup> cells/kg  
 CD3 5.2x10<sup>8</sup> cells/kg  
 GVHD予防 CSA+MTX、感染症予防 VCZ+ACV+LVFX

好中球生着 Day 16、血小板>5万 Day 17  
 急性GVHD Day 30 Grade 1 (2-0-0) 外用で軽快  
 → Day 52 退院

Day 127 CsA 20mg、緩徐減量中

CMV抗原血症の推移



2009年6月21日 合同班会議

## 非血縁者間同種造血幹細胞移植後の生着不全症例に対する再移植法に関する後方視的研究

NTT西日本大阪病院 藤 重夫  
和歌山県立医科大学 畑中 一生  
阪和血液病カンファレンス

### 背景1

4月27日 阪和血液病カンファレンスのメーリングリストに症例相談のメールが流れた。  
"26歳AML CR2に対してフル移植でCBTを施行したが、graft failureのようである。再移植はCBT? Haplo? 感染症は何とか増悪しない程度、骨髄はHPSのようである。"

↓  
土地柄もあってか、阪和血液病カンファレンスでは総意でHaploを選択

↓  
2<sup>nd</sup>移植後day 7で無事生着を得た。

### 背景2

しかし、Haploの選択がCBTの選択よりも本当に良かったのだろうか？

↓  
HaploとCBTを比較した研究は存在しない。  
生着に関してはHaploが良い？

しかし、急性期を乗り切った後はCBTの方が良い？

↓  
移植学会のデータベースを利用しての多数例での検討を行うことで参考となるデータが得られるのではないかと考え、プロトコル作成へと進んだ。

### 研究概要

- ・ 解析対象は、日本造血細胞移植学会のデータベースに登録された症例の内、移植時期が2000年1月から2007年12月までの期間に同種造血幹細胞移植(移植前処置、ドナー、幹細胞源は問わない)を受けた後に一次性的もしくは二次性の生着不全と診断され再移植を施行された患者とする。手順は以下のように進める。
- ・ 1. 学会のデータベースよりまず生着不全を認めた症例を抽出し、その後上記の条件を満たす症例を抽出する。
- ・ 2. 生着不全後の3ヶ月以内に2回目の移植を行っている症例を抽出する。原病の増悪・再発が再移植前に認められる症例は除く。
- ・ 3. 抽出された症例の移植施設、移植日、移植ソースと患者の性別、年齢もしくは生年月日のデータを送付していただく。
- ・ 4. その施設に、患者さん毎の2次調査票(学会データで足りない項目のみ要求)を送付して、研究に協力して頂ける施設には記載して返送していただく。
- ・ 5. 学会の登録データと2次調査票のデータを統計解析可能な状況に入力し直す。
- ・ 6. 統計担当者によって解析を行う。

福田班（厚生労働科学研究 がん臨床研究事業：(H19-がん臨床-一般-019)

「治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」

9:45 – 12:00

#1 班研究の進行状況について

福田 隆浩／国立がんセンター中央病院

#2 造血細胞移植における foscarnet の使用実態全国調査

池亀 和博、鈴木 律朗／兵庫医科大学、名古屋大学

#3 非血縁者間骨髄移植を対象とした HHV-6 再活性化に対する予防的ホスカルネット投与の効果を評価するランダム化比較試験

緒方 正男／大分大学

#4 造血幹細胞移植後 GVHD 発症患者における VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症予防効果（有効性と安全性）を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験

神田 善伸／自治医科大学附属さいたま医療センター

#5 非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量 ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験

福田 隆浩／国立がんセンター中央病院

#6 同種造血細胞移植における抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン（ATG-F：ゼットプリン）使用実態全国調査（経過報告）

畑中 一生、熱田 由子、鈴木 律朗／和歌山県立医科大学、名古屋大学

#7 薬物動態解析に基づく至適ミコフェノール酸モフェチル（MMF）投与法の確立

岡村 篤夫、松井 利充／神戸大学

#8 高齢者臍帯血ミニ移植における GVHD 予防法の比較：Tac+MMF vs Tac 単独 (Matched pair analysis)

内田 直之、谷口 修一／虎の門病院

#9 造血細胞移植における MMF の使用実態全国調査

飯田 美奈子、鈴木 律朗／愛知医科大学、名古屋大学

#10 同種造血幹細胞移植における MMF 投与の急性 GVHD 予防効果（有効性と安全性）に対する多施設共同 phase II 臨床試験

中根 孝彦、日野 雅之／大阪市立大学

#11 ステロイド抵抗性 GVHD に対する MMF の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検第 II 相臨床試験

高見 昭良／金沢大学

#12 造血幹細胞移植における栄養管理に関する前向き臨床試験：進捗状況

金 成元、藤 重夫／国立がんセンター中央病院、NTT 西日本大阪病院

#13 第一寛解期急性骨髄性白血病に対する同種移植を含めた治療に関する臨床決断分析（中間解析）

黒澤 彩子、山口 拓洋、福田 隆浩／国立がんセンター中央病院、東京大学