

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時の シクロスポリン薬物動態の検討

背景：同種造血幹細胞移植後のシクロスポリンの持続静注からネオール® 内服投与への切り替えにおいては、用量の変換比 1:2 を用いる場合が多いが、1:2 の変換比が妥当とする報告もあれば、1:1 を推奨している報告もあり一定していない。今回われわれは、造血幹細胞移植後の持続静注から経口投与への切替時におけるシクロスポリン血中濃度の推移を調べ、ネオール® のバイオアベイラビリティを検討した。

方法：シクロスポリン持続静注とメソトレキサートで GVHD 予防を受けた同種造血幹細胞移植患者を対象とした。シクロスポリン持続静注中から経口投与への切り替え前日 (day -1) の 9:00、15:00、21:00、切り替え日 (day 0) と切り替え後 3~5 日目の濃度安定期にそれぞれ、ネオール® 内服直前 (C0)、内服後 1 時間 (C1)、2 時間 (C2)、3 時間 (C3)、4 時間 (C4)、6 時間 (C6) で血中濃度の測定を行った。静注と経口投与の用量の変換比は 1:2 を原則としたが、最終的な判断は症例ごとで担当医の判断にゆだねた。

結果：2008 年 1 月から 2009 年 4 月までの期間で 12 人の患者が登録された。ネオール® は 1 人の患者を除いて持続静注最終日の投与量の 2 倍量を 2 回に等しく分けて 12 時間ごとに投与した。1 人の患者では静注量と同量に切り替え、3 人の患者では変換日の血中濃度が高値であったため翌日から減量したにも関わらず、経口投与への変換後 3~5 日目の濃度安定期の AUC (AUC_{PO}) は持続静注時の AUC (AUC_{IV}) よりも有意に高値となった (中央値 7508 ng/ml x h vs. 6705 ng/ml x h, $P = 0.050$) (表 1)。AUC_{PO} / DOSE_{PO} と AUC_{IV} / DOSE_{IV} の比で計算されるネオール® のバイオアベイラビリティは中央値で 0.685 (範囲 0.45 ~ 1.04) であった。シクロスポリンの薬物動態に影響を与えうる因子について解析を行ったところ、ポリコナゾールの投与を受けていた患者 (n = 4、全例経口投与) において、それ以外の患者 (n = 8、フルコナゾール経口投与、イトラコナゾール経口投与、ミカファンギン静注のいずれかの投与を受けていた) と比較して有意にネオール® のバイオアベイラビリティが高値であった (中央値 0.87 vs. 0.54, $P = 0.017$)。また、トラフ値と AUC の相関関係を用いた解析から、持続静注時の目標濃度を 300ng/ml あるいは 500ng/ml に設定した場合、経口投与への変換後に静注時と同等の AUC を得るために目標となるトラフ濃度は、それぞれ 150ng/ml、250ng/ml という結果であった。

結論：シクロスポリンの静注から経口投与への変換時には、大部分の患者では 1:2 の用量変換比が適切と考えられたが、経口ポリコナゾールの投与を受けている患者ではより低い変換比が妥当と考えられた。

表 1. 静注から経口投与への切り替え時におけるシクロスポリンの用量と薬物動態

Patient No.	Day -1			Day 0			Steady state (Day 3-5)						
	DOSE _{IV} (mg/day)	C _{mean} (ng/ml)	AUC _{IV} (ng/ml x h)	DOSE _{PO} (mg/day)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	C _{min} (ng/ml)	AUC _{IV+PO} (ng/ml x h)	DOSE _{PO} (mg/day)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	C _{min} (ng/ml)	AUC _{PO} (ng/ml x h)
1	96	590	7110	200	1300	2	370	9525	160	1400	3	550	10625
2	140	643	7680	280	1600	3	480	10860	250	1000	2	320	7080
3	130	553	6630	260	2700	3	360	12555	160	1200	2	290	7790
4	173	663	7950	360	1900	2	340	11785	360	2500	1	420	12420
5	192	677	7920	400	1500	3	240	8685	400	1500	2	280	8355
6	125	577	6780	260	1200	2	360	8300	260	1200	3	360	8450
7	80	527	6330	160	650	0	390	5725	160	800	2	280	6105
8	192	717	8730	200	930	2	360	8100	200	990	4	300	7225
9	240	477	5820	500	1600	3	280	9035	500	2400	2	290	11265
10	125	357	4350	260	840	2	210	5285	260	880	2	210	5310
11	58	257	3090	120	720	2	130	3375	120	360	4	110	2860
12	77	303	3690	160	1100	2	190	6025	160	1000	1	260	6590

DOSE_{IV}: 持続静注時のシクロスポリン投与量、AUC_{IV}: 持続静注時の area under the concentration-time curve (AUC)

AUC_{IV+PO}: 持続静注から内服への切り替え日のAUC

DOSE_{PO}: 経口投与時のシクロスポリン投与量、AUC_{PO}: 経口への切り替え後3~5日目でのAUC

平成21年度 第1回合同班会議 プログラム

2009年6月20日（土） 17:00-19:00

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

座長 今村雅寛

- 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（Medium-dose VP-16/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～」の進捗状況（10分）
重松 明男 今村 雅寛：北海道大学 血液内科
- 2 「成人難治性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～」の進捗状況（10分）
西田 徹也：名古屋大学 血液腫瘍内科
宮村 耕一：名古屋第1赤十字病院 血液内科
- 3 「わが国における骨髄異形成症候群に対する臍帯血移植の成績」（15分）
高橋 聡：東京大学医科学研究所
- 4 「非血縁者間移植の動向」（15分）
加藤 俊一：東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学

座長 谷本光音

- 5 「プロペンティシスコア法を用いた末梢血幹細胞移植と骨髄移植の比較検討」（15分）
長藤 宏司：久留米大学 血液内科
豊嶋 崇徳：九州大学 遺伝子細胞療法部
松尾 恵太郎：愛知県がんセンター
原田 実根：大牟田病院 院長
- 6 「成人各種移植法の単一施設における評価」（10分）
坂巻 壽 大橋 一輝：都立駒込病院 血液内科
- 7 「同種造血細胞移植の基盤整備」（10分）
石川 淳：大阪府立成人病センター 血液・化学療法科
- 8 「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」（10分）
石山 謙 中尾 真二：金沢大学
佐倉 徹 宮脇 修一：済生会前橋
吉田 喬：富山県立中央病院
山口 正木：石川県立中央病院
- 9 「同種造血幹細胞移植後の制御性 T 細胞再構築」（15分）
前田 嘉信 杉山 暖子 谷本 光音：岡山大学病院 血液・腫瘍内科

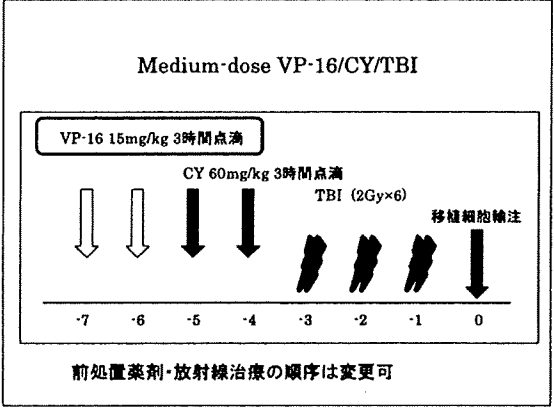
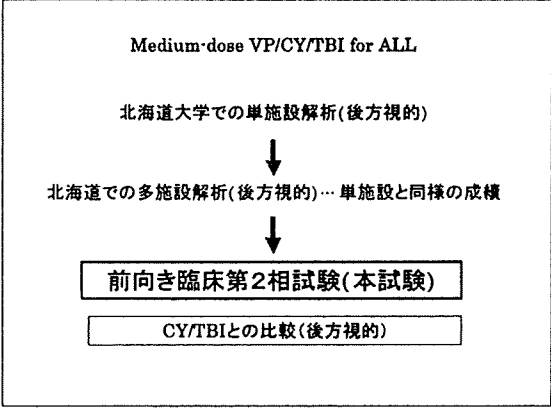
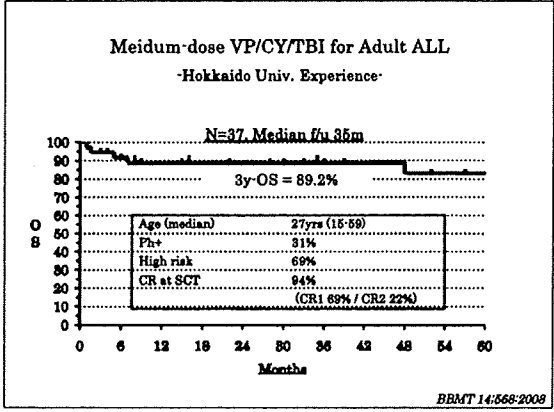
成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植の確立に関する研究班 (がん研究助成金19-1 主任研究者 森島泰雄)

急性リンパ性白血病患者に対する中等量VP-16、シクロホスファミド、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~

進捗状況
2009年6月21日現在

(C-SHOT試験番号0901/UMIN ID 000001672)

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、今村雅寛

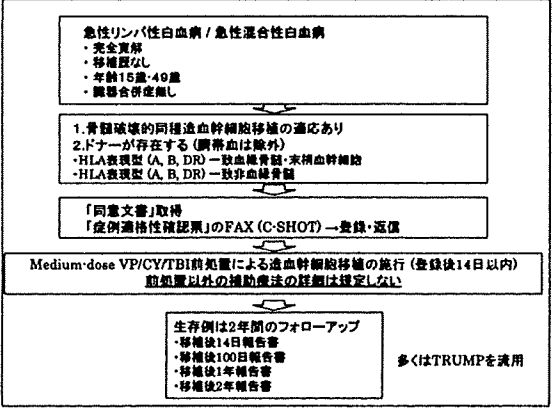


Study design & Purpose

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による骨髄破滅的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
移植後1年EFS (Event: 再発 or 死亡)
必要症例数: 50例
試験期間: 2009年2月から2年間 (フォローアップ2年間)



Eligibility

1. 疾患; ALL, ABL ... L3は除外
2. 年齢; 15歳以上50歳未満
3. 血液学的完全寛解... non-CR例は除外
4. 初回移植症例
5. PS 0-2
6. 主要臓器機能が保たれている
7. 移植細胞ソースが存在する
(HLA表現型6座一致BM, PBSC)
... 表現型不一致, CBは除外
8. 文書で同意が得られた患者

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
*PaO ₂	>80mmHg (またはSpO ₂ >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	

Eligibility -Exclusion Criteria-

1. HBs抗原, HCV抗体, HIV抗体のいずれかが陽性
2. 活動性の悪性腫瘍を有する患者
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/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

Enrollment

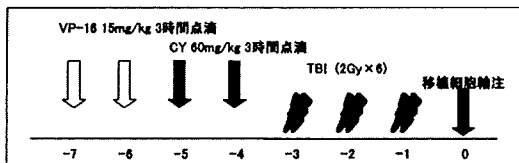
N=50

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の閾値を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2年、フォローアップ期間2年

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法によることを許容する。

抗腫瘍薬 (CY, VP-16) の投与日は、施設のTBI照射可能日 (通常平日と思われる) により、前後させてもかまわない。その際は抗腫瘍薬最終投与から48時間以上の間隔を空けてから、造血幹細胞輸注を行うこととする。この場合、許容開始日はday -8からとなる。

TBIはday 0の造血幹細胞輸注前なら照射してもかまわない。

登録方法

1. 施設担当医師は、被験者適格基準を満たしていると思われるら、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

記録用紙の種類と提出期限

基本的には移植登録一元管理プログラム(TRUMPI)のデータベースの調査項目に準じる (TRUMPI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TRUMPIにおいて記載される電子データについては、TRUMPI提出データのコピーを記憶媒体CD-R等で郵送することとする。

・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
・追跡調査依頼書	: 追跡調査依頼書に別途記載

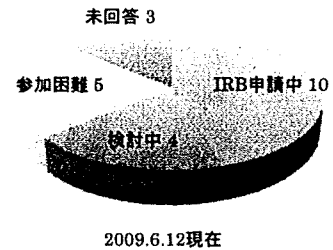
進捗状況 -09.6.12現在-

IRB通過施設	11施設
症例登録数	0名

IRB通過施設

- 1 北海道大学病院
- 2 札幌北橋病院血液内科
- 3 東京都立駒込病院血液内科
- 4 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部
- 5 亀田総合病院血液内科
- 6 札幌医科大学附属病院第一内科
- 7 市立札幌病院リウマチ・血液内科
- 8 東海大学医学部血液内科
- 9 徳島大学病院血液内科
- 10 横浜国立大学附属市民総合医療センター血液内科
- 11 秋田大学第3内科

IRB申請状況 -22施設に問い合わせ-



IRB申請 -4月の指針改定について-

4月の臨床試験指針改訂に伴って...

- ・IRB開催自体が停止/遅延している施設
- ・本試験参加患者に対する補償に関わる論点

厚労省の見解
「他施設ですでに(4/1以前に)実施され、当院が共同実施施設として参加する場合は今回の倫理指針改正の対象とはならないとされており、

本試験はすでに実施されておりますので、これからIRB申請をしていただく施設においても、「改正前の指針の対象」となる試験であり、「改正後の倫理指針の対象」とはならないと考えられます。

IRB承認後

IRB承認書類をデータセンターへFAXを忘れず
お願いいたします

C-SHOT FAX:062-719-1984

研究組織

がん研究助成会(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 森島泰雄)

- 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
- 効果・安全性評価委員
名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 加藤剛二
北横会 札幌北横病院小児科 小林良二
- 統計解析担当者
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 鈴木律朗
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 熱田由子
- プロトコル委員
慶応義塾大学医学部血液内科 岡本真一郎
国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法科 森 慎一郎
九州大学病院遺伝子・細胞療法部 豊嶋 崇徳
東京大学医科学研究所内科 高橋 聡
北海道大学病院造血細胞治療センター 近藤誠、西尾克史、通野知之、重松明男

事務局/データセンター

- 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: shigema@med.hokudai.ac.jp
- 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

ご不明な点は事務局まで遠慮なくお尋ね下さい

IRB申請および症例のご登録の程よろしくお願ひ申し上げます

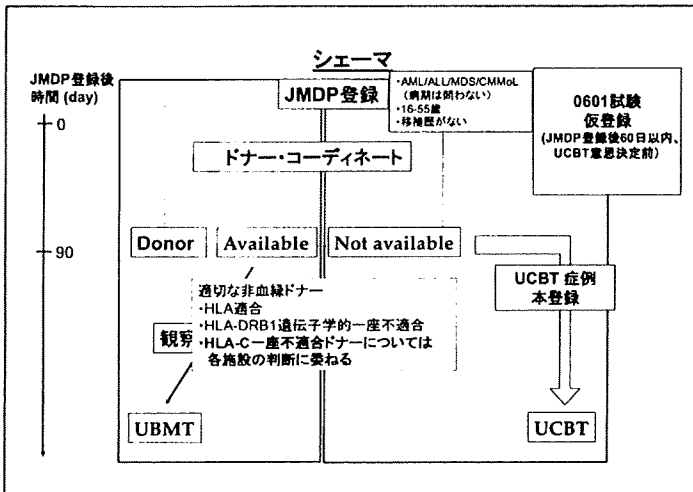
厚生労働省がん研究助成金「成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」班(総19-1)
2009年8月20日

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

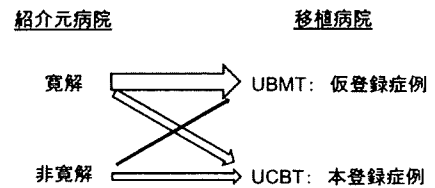
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 西田 徹也
名古屋第一赤十字病院 血液内科 宮村 耕一

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。



症例を紹介してくださる病院でのIRB承認が必要です

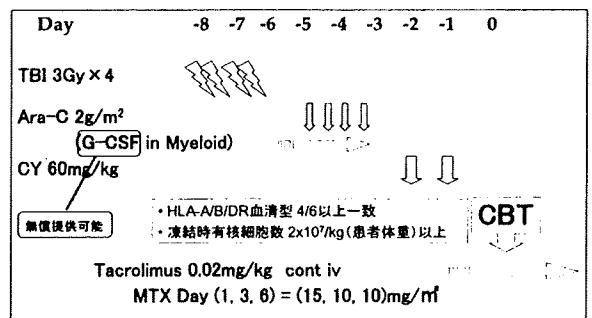


- ・患者さんが移植病院に来られない場合には、紹介元病院からデータをいただかなくてはなりません。
- ・仮登録後にIRBを通していただくということでも対応します。

適格基準(本登録)

- AML : ① CR1; a. Poor risk Karyotype features
b. FAB. M0, M6, M7
c. 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; a. WBC at onset >30,000/ μ l and >30 y.o.
b. Ph chromosome (+)
c. 11q23 translocation or MLL recombination (+)
d. Poor primary response or delayed CR (4 weeks or more needed)
- ② CR2 or later CR
- T-ALL : ① CR1; a. WBC at onset >50,000/ μ l and >30 y.o.
d. 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. 副次的評価割合、期待奏効割合の設定根拠」に示す根拠に基づき開植生存割合を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、適合症例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例の非血縁者間骨髄ドナー検索の開始が期待される。そのうち約20%の患者が本試験の適格基準を満たし、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

有害事象報告

整理番号:0601-ADR-001

登録番号:0601-046-011

54歳 男性

移植前処置開始から移植後100日までのすべての死亡:死因 間質性肺炎

経過

D+23 生着

D+44 CTIにて肺真菌症(疑)の陰影あり。抗真菌剤を変更(VRCZ内服からL-AMP)

D+49 頭痛・嘔気・吐きあり。髄液検査施行するも異常なし。Aciclovir追加。

D+50 CTIにて両肺のスリガラス影悪化。VRCZ内服併用。

D+55 酸素化悪化

D+59 CTIにて両下肺野に間質影出現。

精密のため気管支鏡実施。生検部位からのoozing持続にて酸素化保てず気管内挿管。

血液培養からGCP(+))にて右鎖骨下CVC抜去。

D+60 mPSL 1g/day x 3 days開始。

D+65 永眠。

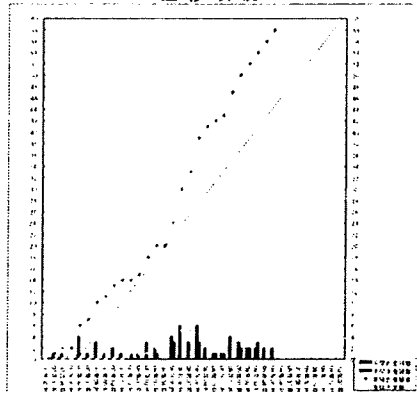
研究代表者の対応:間質性肺炎は同種移植後に一定の頻度で生ずる致死的な合併症であり、試験の継続を妨げる事例ではない。
 効果安全性評価委員へ報告し、試験継続可とした。

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 安城厚生病院	血液内科	18 国立豆腐産センター	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 静岡県立総合病院	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 名鉄病院	血液内科	24 岐阜大学付属病院	血液感染症内科
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 岡崎市立病院	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 山台医療センター	血液内科
14 市立函館病院	内科	30 愛知医科大学病院	血液内科
15 宮城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 札幌北療病院	血液内科	32 札幌医科大学附属病院	第一内科
		33 藤立胸達病院	血液内科

(IRB承認番号順)

進捗状況



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

宮村 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

lnishida@med.nagoya-u.ac.jp

Tel: 052-744-2145

Fax: 052-744-2161

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

わが国における骨髓異形成症候群に対する臍帯血移植の成績

分担研究員：東大医科研 高橋 聡

[背景・目的] 骨髓異形成症候群（MDS）の根治的治療は未だ造血幹細胞移植のみであり、移植細胞ソースの多様化に伴い、わが国でも本疾患に対する臍帯血移植の施行数は増加しているが、その位置づけ等については明確にすべき点が多い。このため、MDS 治療として臍帯血移植法の至適化を目指して、本邦における移植成績の解析を行なった。

[方法] 1993 年から 2006 年までに MDS（急性骨髓性白血病への転化例も含む）に対して非血縁ドナーから臍帯血（433 例）あるいは骨髓（532 例）を用いて移植を行なった臨床成績について、それぞれ臍帯血バンクネットワークと骨髓移植推進財団が収集したデータを基にして解析を行なった。

[結果] データ収集時点での生存患者の観察期間中央値は、臍帯血移植 12 ヶ月、骨髓移植 21 ヶ月であった。多変量解析の結果、臍帯血移植では骨髓移植に比べ有意に造血回復（好中球・血小板）の遅延を認めた。急性・慢性 GVHD の発症率には差は認めなかったが、移植関連死亡（TRM）（1 年：25% vs 38%; $P < 0.01$ ）、再発（3 年：15% vs 26%; $P < 0.01$ ）、無病生存（DFS）（3 年：57% vs 29%; $P < 0.01$ ）といずれも骨髓移植で勝っていた。一方、8 Gy 以上の全身放射線照射を含んだ前処置（TBI レジメン）と GVHD 予防としてカルシニューリン阻害剤（シクロスポリンあるいはタクロリムス）とメトトレキサートの組み合わせ（CsA/FK+MTX 法）を用いた 498 例（臍帯血：128 例；骨髓 370 例）について多変量解析を行なったところ、DFS に関しては高齢および疾患リスクが高いことのみが有意な因子として残り、移植細胞ソース間での有意な差は認めなかった（3 年で臍帯血：51%；骨髓：57%）。TRM も同等（1 年で臍帯血：23%；骨髓：25%）であったが、再発率に関しては骨髓で 16%（3 年）であったのに対して臍帯血では 21%（同）と有意に高かった。次に、移植歴のない臍帯血移植患者（333 例）のみで多変量解析を行なったところ、TBI レジメンの選択は血小板生着の向上と再発率の低下に有意に働き、CsA/FK+MTX 法は重症（III+IV 度）GVHD の発症抑制と TRM の低下に有意に関与していることが判明した。そのため、TBI レジメンと CsA/FK+MTX 法を用いた 116 例の中で、移植細胞数および HLA 一致度の移植成績に与える影響について検討した。造血回復に関する単変量解析では HLA 一致度が一部に影響したが、多変量解析では有意な因子として残らず、TRM にも影響を与えなかった。一方、HLA 不一致グラフトの選択は再発率の低下と DFS の向上について有意に関与した。移植細胞数は、これらの結果に影響を与えなかった。

[考察] MDS に対する移植成績の解析では、臍帯血移植は造血回復の問題が主な原因として非血縁骨髓移植に劣ることが明らかになったが、今回の臨床解析から TBI レジメンと CsA/FK+MTX 法を用いることにより移植成績は向上することが期待された。また、移植臍帯血の HLA が不一致していることは少なくとも部分的に再発の抑制と生存率の向上に寄与する可能性が示唆された。

非血縁者間移植の動向

東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学
加藤俊一

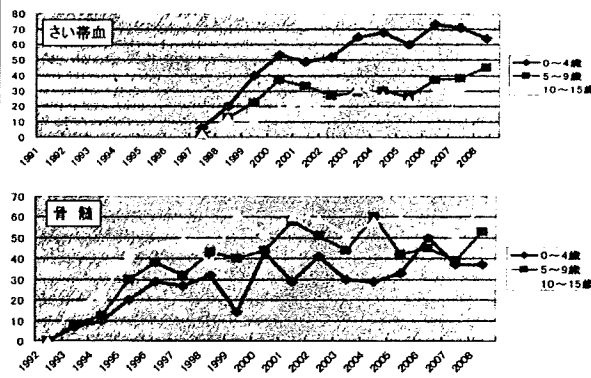
共通点と相違点

	骨髄バンク	さい帯血バンク
患者(ユーザー) レシピエント	白血病、再生不良性貧血、先天性免疫不全症など造血器疾患	
医師(ユーザー)	血液内科・小児科などの移植施設	
ドナー	成人ボランティア	妊産婦(新生児)
提供に伴う負担	麻酔・入院	ほとんどなし
バンキング内容	HLA情報	さい帯血 (HLA情報)
移植細胞	新鮮骨髄	冷凍さい帯血

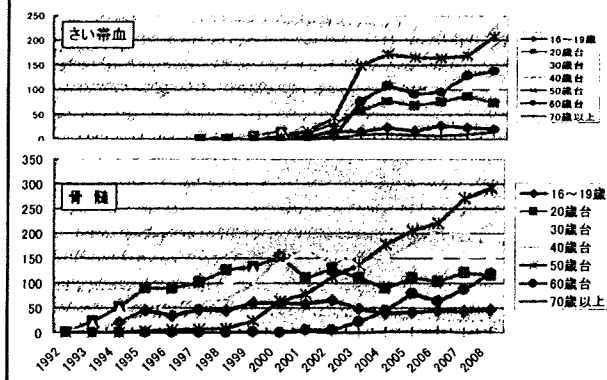
同種造血細胞移植の需要予測

- 成人
白血病、悪性リンパ腫などの症例増加
高齢者での治療法(支持療法)の改良
→ 増加
- 小児
小児人口の減少
化学療法などの他の治療法の進歩
→ 減少
* 遺伝性疾患における重要度には変化なし

小児における非血縁者間移植



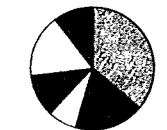
成人における非血縁者間移植



非血縁者間骨髄移植 —疾患別—

全体(N=10069)

小児(N=1892)

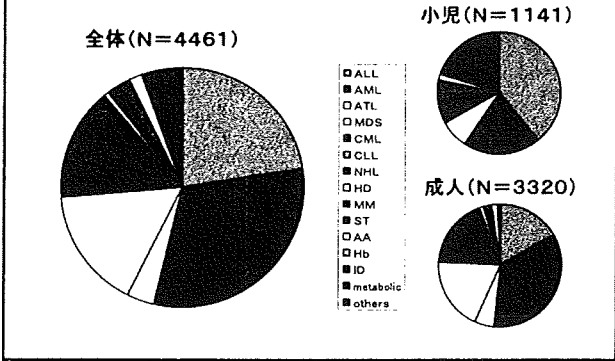


成人(N=8177)

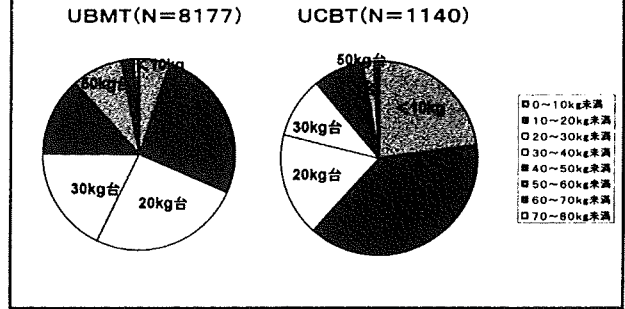


ALL
AML
ATL
MDS
CML
CLL
NHL
HO
MM
ST
AA
HD
ID
Myeloid
others

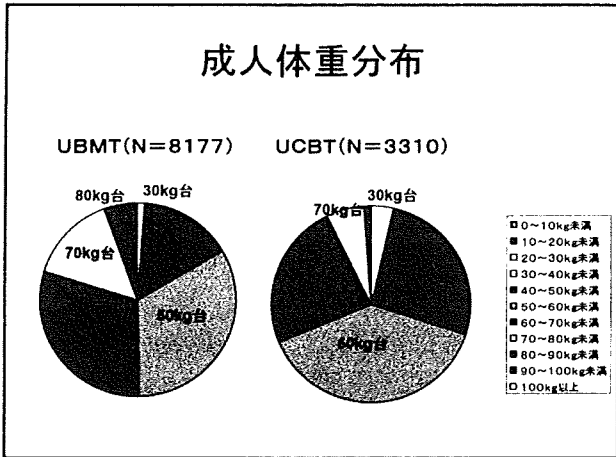
非血縁者間臍帯血移植 —疾患別—



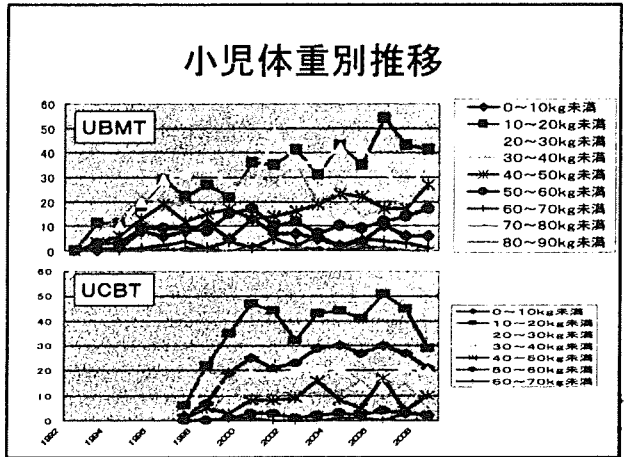
小児体重分布



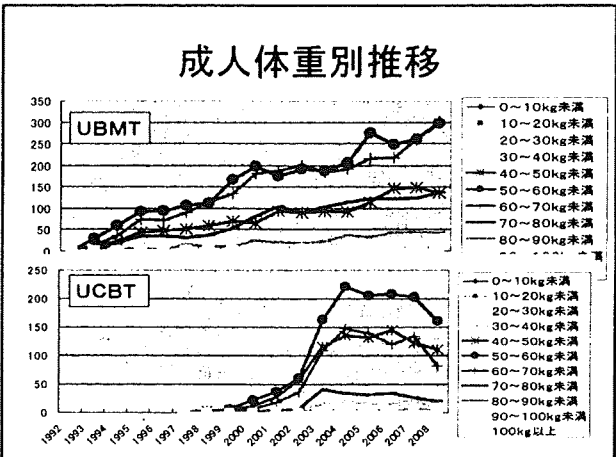
成人体重分布



小児体重別推移



成人体重別推移



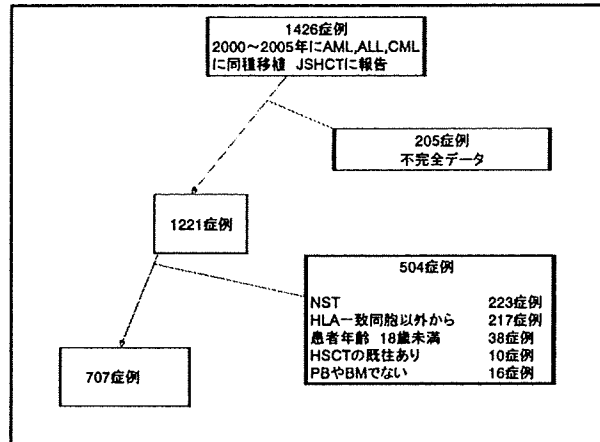
まとめ

- 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.

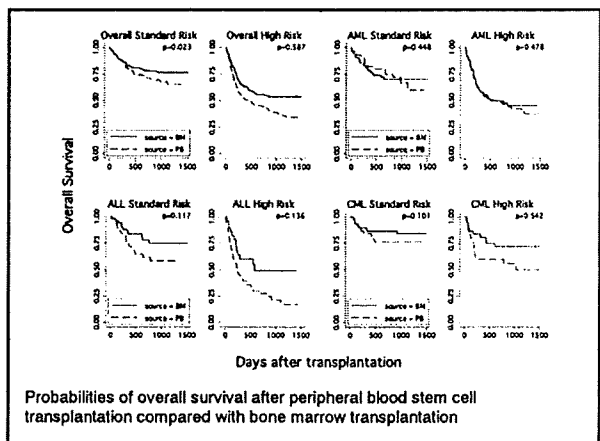
**Propensity score calculation
pscore command in the STATA ver. 10.1 program**

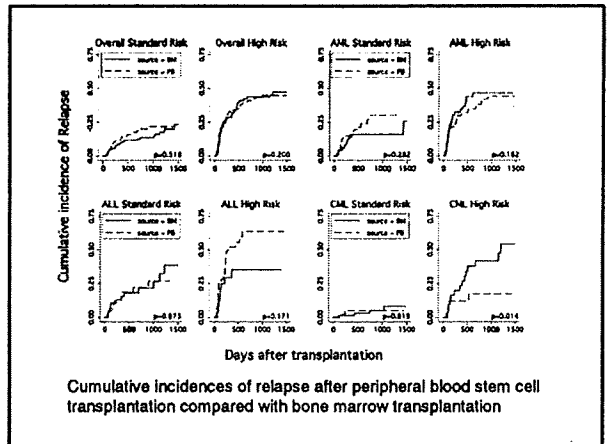
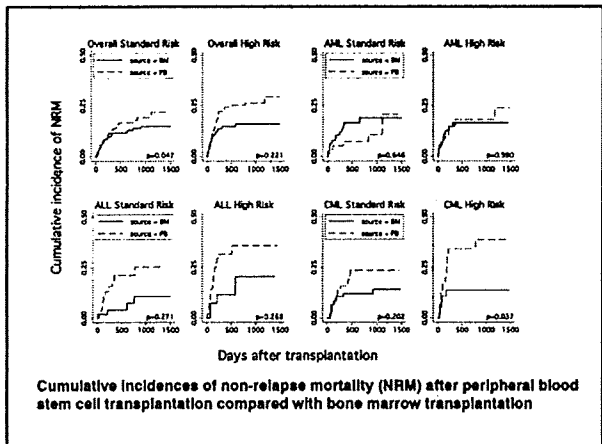
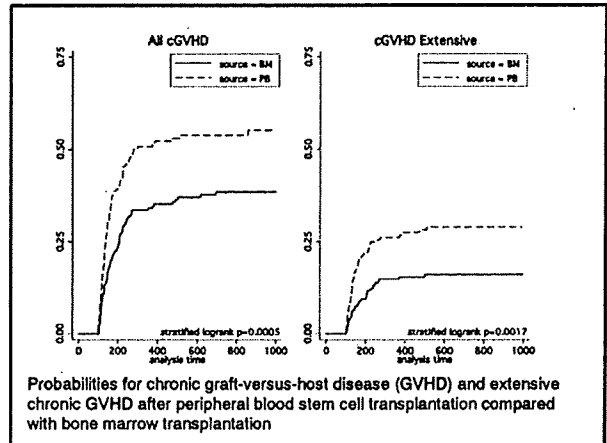
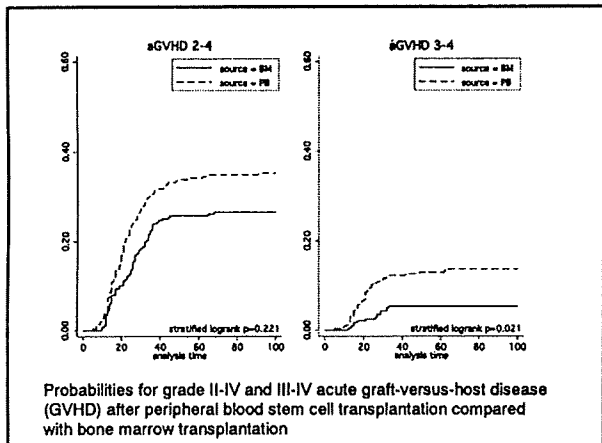
1. age at HSCT in categories (<40, 40-49, and 50-)
2. sex (male, female)
3. year of transplantation
4. performance status at transplantation
5. risk status (CR1/CP1, CR2/CP2, or more advanced)
6. a cumulative number of HSCT from related donors at an institution between 2000-2005 (1: one to four, 62 institution;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

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





Results Multivariate Cox analysis

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

PBSCT 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 PBSCT,

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 PBSCT.

Non-relapse mortality did not differ significantly
 the risk of relapse was similar.

Conclusion

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

However, OS was significantly lower after PBSCT 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—

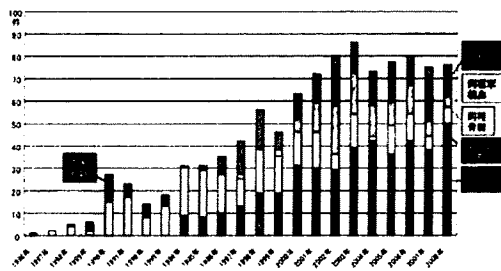
がん・感染症センター都立駒込病院駒込病院
坂巻 壽 秋山勇樹 大橋一輝 山下卓也 小林 寛

駒込病院における造血幹細胞移植

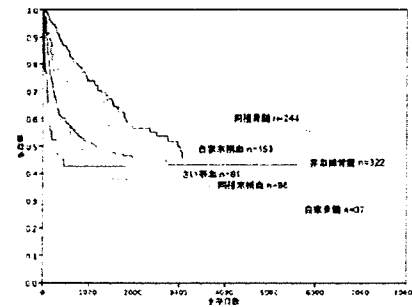
2008年12月31日までの移植件数

	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

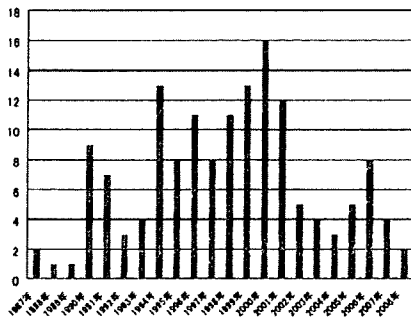
駒込病院における造血幹細胞移植



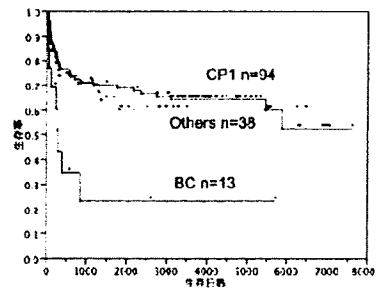
移植法別生存率



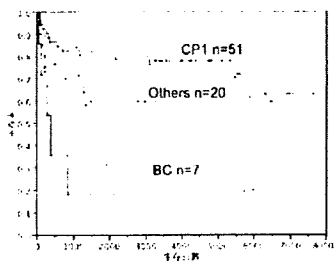
駒込病院におけるCML移植数の推移



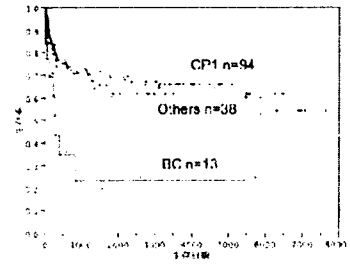
CML病期別生存率



CML血緣移植病期別

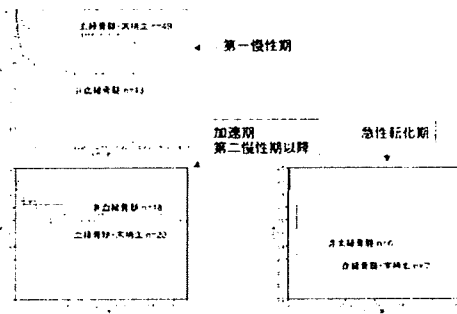


CML病期別生存率

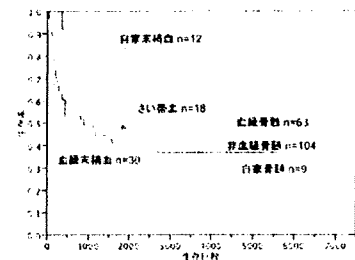


CML病期別生存率

血緣骨髓·末梢血 vs 非血緣骨髓

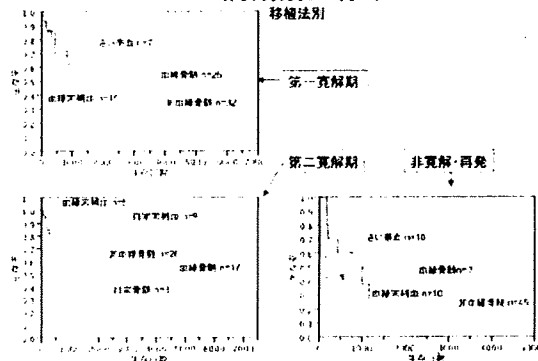


AML 移植法別生存率

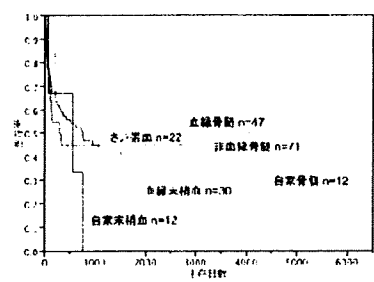


AML病期別生存率

移植法別



ALL 移植法別生存率

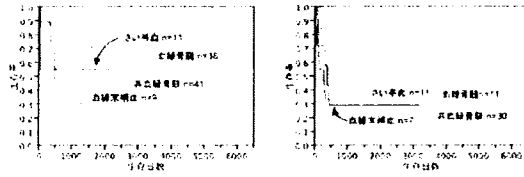


ALL病期別生存率

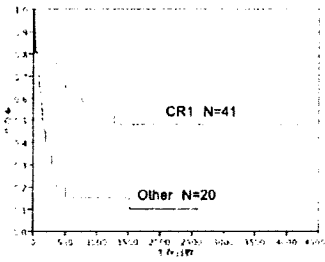
移植法別

第一寛解期

再発以降



Ph+ALL病期別

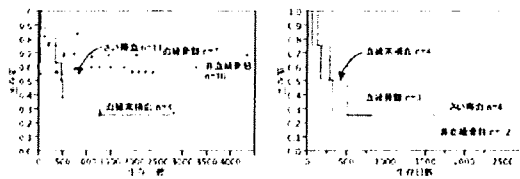


Ph+ ALL病期別生存率

移植法別

第一寛解期

再発以降



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 は同種造血幹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 真二

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

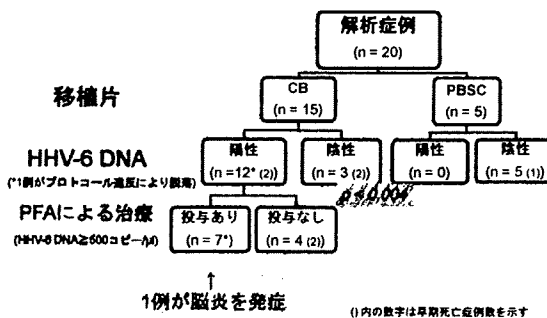
		移植後病日													
		0	...	8	11	13	15	18	20	22	25	27	29	32	35
HHV-6 DNA検査*															
ホスカルネット (PFA) 投与	HHV-6 DNAが陽性化後、3回連続陰性になるまで**														
	90 mg/kg、1日1回***														

* 好中球生着日が第28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 5×10^3 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 1×10^3 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		患者背景	
Age	18-72 (Median: 51)	Graft	n
Gender	M:F=11:10	PBSC	5 1.7-14.6 $\times 10^6$ /kg (Median 3.5)
Diagnosis		CB	16* 1.4-3.0 $\times 10^6$ /kg (Median 2.7)
AML		(*1例は早期死亡のため除外)	
refractory	3	Regimen	
1CR	1	Myeloablative	8
1CR+ref	1	TBI + α (4例)	8
1rel	1	RIC	13*
$\geq 2CR$	3	Flu + α (下記以外)	8*
ALL		Flu + ATG + α	3
2CR	2	Flu + L-PAM + Campath	1
Acute Leukemia, biphenotypic		TBI + VP16 + CY	1
2CR	1	GVHD prophylaxis	
refractory	2	CyA base	5
CML		FK506 base	16*
2CP	1		
PLL (-)			
refractory	1		
MDS			
RAEB-1	1		
RAEB-2	3		
MHL			
1rel	1		

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 (Full 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
試験完全不能例	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

