

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期に骨髄由来の 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)「アテ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. アテ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テ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 PTLD after allogeneic SCT

Table 1. Risk of PTLD by time since transplantation

Variable	Less than 1 year		1 to less than 2 years		2 to less than 3 years		More than 3 years	
	No.	PR (95% CI)	No.	PR (95% CI)	No.	PR (95% CI)	No.	PR (95% CI)
Total disposition rate (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
CR (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
PR (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
ORR (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
CR/PR (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
CR/PR/ORR (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
CR/PR/ORR/CMV (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
CR/PR/ORR/CMV/EBV (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
CR/PR/ORR/CMV/EBV/PTLD (%)	1	100 (100)	0	0 (0)	3	100 (100)	2	100 (100)
Total PTLD cases (n/total)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)

(Blood 2009;113:4992-2001)

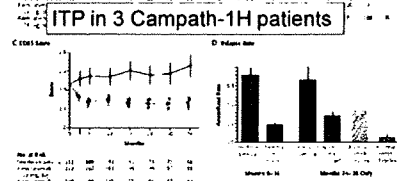
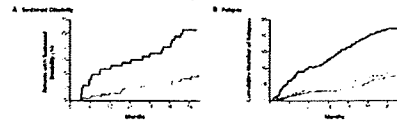
Campath-1H vs IFNβ1a in early MS

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)

Campath-1H vs IFNβ1a in early MS



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

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 併行バイエル薬品株式会社 戦略的提携に最終合意

2009年4月15日

バイエル薬品株式会社(バイエル)と併行バイエル薬品株式会社(併行)は、2009年4月15日、併行がバイエルの日本における医薬品販売権を譲渡する旨の最終合意に達したことを発表しました。

併行は、バイエルが日本において販売している医薬品を、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱います。併行は、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱う医薬品を、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱います。

併行は、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱う医薬品を、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱います。併行は、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱う医薬品を、併行がバイエルの日本における唯一の代理店として取り扱います。

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

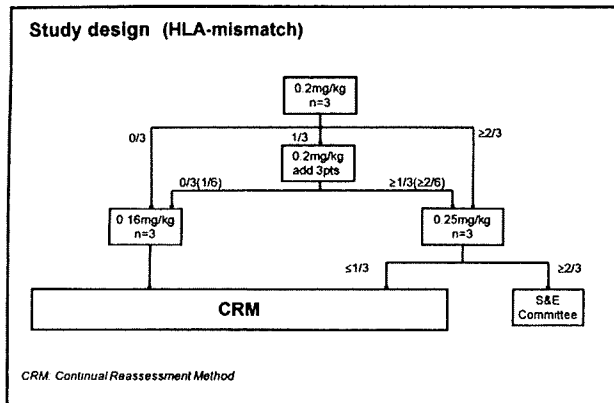
- ▶ 前処置療法A: 自家移植の既往のない55歳未満の患者

	(May)	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alemizumab	0.16, 0.20 or 0.25	mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	0
TBI	4	Gy	1	1	1	1	1	1	1	0
CY	60	mg/kg								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)
Alemizumab	0.16, 0.20 or 0.25	mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	0
Fludara	30	mg/m ²	1	1	1	1	1	1	1	0
Bu	4	mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	0
TBI	4	Gy	1	1	1	1	1	1	1	0

Flu:リン酸フルダラビン、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

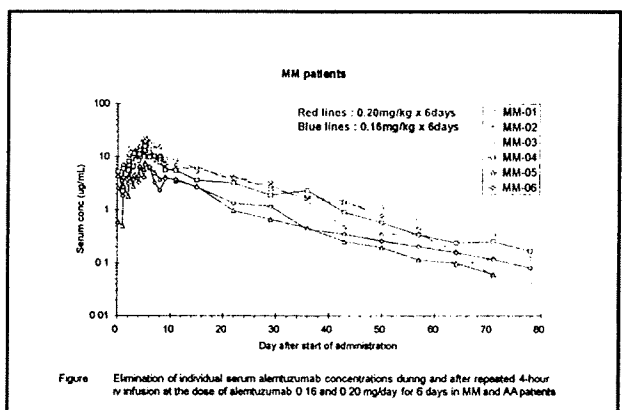
- 2002年に開始
- 2003年(2/3Q)治験のプロトコル、組織などについて検討開始。
- 2004年2月 機構相談
 - 2005年5月に追加相談
- その後の進行状況
 - 2004年8月~ : 参加施設でのIRB提出、承認
 - 2004年11月 : 治験届提出
 - 2004年12月 : 症例登録開始
 - 2005年5月 : HLA mismatched studyの第一例目登録
 - 2006年2月 : HLA mismatched studyの第2コホート登録開始
 - 2007年1月 : HLA mismatched studyの第2コホート登録終了

HLA mismatch study

No engraftment failure and no grade 3-4 GVHD

Patient	Age 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



PK parameters of alemtuzumab

Indication	GVHD			CLL
	HE-402,403 Japanese	Published data (UK) Non-Japanese		CAM213 Caucasian
Study Subjects				
Dosage	0.16mg/kg/day	0.20mg/kg/day	20mg/day	90mg/week
Treatment period	6days	6days	5days	< 12weeks
Total dose / body	42-99mg	52-82mg	100mg	90mg/week
Baseline ALC (x10 ⁹ /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 (7.0-15.8)	13.7 (12.7-26.6)	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 (6-14)	≈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
熊野恵城	東京大学医学部附属病院 無菌治療部・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 10⁶ 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 5.9x10⁶ cells/kg
 CD3 2.8x10⁸ 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年乳癌に対して取束音波療法。(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/m² 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

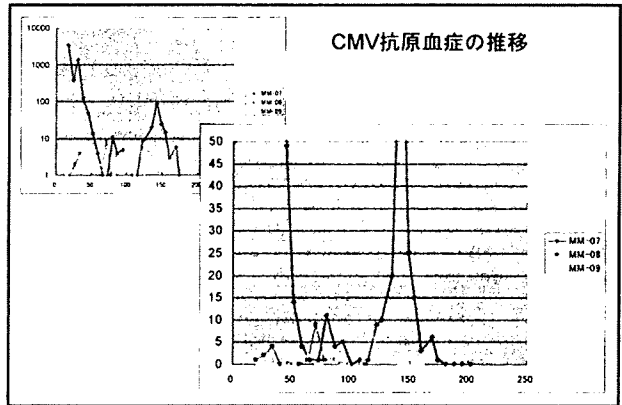
患者 A 26,31 B 35,61 DR 11,14
 ドナー A 26,- B 35,60 DR 4,14
 (抗HLA抗体はA24,B62,B70,B75と反応、リンパ球クロスマッチ陰性)

前処置 Cy120 + TBI12 + Campath-1H
 輸注細胞数 CD34 6.5x10⁶ cells/kg
 CD3 5.2x10⁸ 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



2nd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、プロトコール作成へと進んだ。

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 による骨髄非破壊の前処置の安全性・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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「成人 T 細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1
排除機構の解明に関する研究」（H19-がん臨床-一般-013）

主任研究者 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 岡村 純

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

平成21年6月21日（日） 12:00-12:15

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

課題名；成人 T 細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1 排除機構の解明に関する研究（H19-がん臨床-一般-013）

主任研究者 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 岡村 純

ATL は HTLV-1 感染により発症する極めて予後不良の疾患であり、同種幹細胞移植が唯一の根治的治療法である。しかし、従来の移植法は毒性が強いために普遍的な治療とはなり得ない。我々は、急性型、リンパ腫型 ATL に対する治療法の開発を目指して、血縁者末梢血を移植幹細胞源とした骨髄非破壊的移植療法（RIST）を試みて、その安全性と抗ウイルス療法としての有効性を初めて証明し、標準的治療としての可能性を指摘した。本研究班では、これを確認して普遍化するための臨床試験を実施している。また、RIST による HTLV-1 排除機構を解明して ATL に対する新たな免疫療法の開発を目指している。これまでに、RIST は従来型の骨髄破壊的移植法と比較して、治療関連毒性が軽度で、高齢患者でも十分に実施可能なこと (*Blood*, 2005)、一部の長期寛解症例では、抗腫瘍免疫機構が発動し、HTLV-1tax を標的抗原とした特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が誘導されること (*Cancer Res*, 2004, *J Virol*, 2005)、半数以上の患者では、体内のウイルスが測定感度以下まで低下することを証明した。20 年度は、血縁者間 RIST 症例において grade I および II 急性 GVHD 発症が唯一の良好な予後予測因子であること、1/3 の長期生存症例は満足すべき QOL を維持していることを報告した (*Biol BMT*, 2008, *ESMO abstract*, 2008)。この事実は、本療法が有効な免疫療法および抗ウイルス療法としての意義を持つことを示唆している。20 年度は、本治療法の有効性を検討することを目的として第 3 期試験を推進し、これまでに 16 例が登録され、10 例の移植が終了した。さらに、非血縁者間骨髄幹細胞を利用した RIST の安全性を検討するため、第 4 期試験（第 1 相）を開始した。対象は、第 3 期試験と同じである。実施計画書は、12 施設の倫理委員会で承認され、これまでに 7 例が登録され、1 例の移植を実施した。21 年度は引き続き第 3 期試験、第 4 期試験を実施する。また、HTLV-1tax を標的抗原として、ペプチドと樹状細胞を利用した免疫療法の実施計画書を倫理委員会へ提出し、承認後に試験を開始する。

1. Taosaki, R, Uike N, Utsunomiya A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T-Cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. **Biol Bone Marrow Transplant 14:02-08, 2008**
2. Okamura J, Tanosaki R, Utsunomiya A, et al. Long-term survival of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) by reduced- intensity stem cell transplantation (RIST) from HLA-matched sibling donors: The Japanese ATL-RIST study. **The 33rd ESMO (abstr 741), 2008**
3. Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A et al. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. **Cancer Science 100: 481-489, 2009**

6月21日(日)
午後

2009年6月21日

厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究事業 森班

「再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究」

平成21年度第一回班会議プログラム

1. 本研究班の目的と班研究の方向性 (13:00 - 13:10)

国立がんセンター中央病院 森 慎一郎

2. 移植前処置薬としての ATG (サイモグロブリン) の適正使用に関する研究 protocol の提案 (13:10 - 13:20)

国立がんセンター中央病院 森 慎一郎

3. ivBusulfan 一日一回投与の安全性と有効性に関する研究 (13:20 - 13:35)

都立駒込病院 山下 卓也

4. Flu/Bu16 前処置法による ivBu 投与時の薬物動態解析 protocol の検討 (13:35 - 13:50)

国家公務員共済虎の門病院 内田 直之

5. 移植後ウイルス感染症に対する薬物治 (13:50 - 14:00)

久留米大学医学部 長藤宏司

平成 21 年度厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研
究」班 (H20-免疫-一般-017)

研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院)

プログラム

愛知県がんセンター国際医学交流センター大ホール

平成 21 年 6 月 21 日 (日) 午後 2 時～4 時

司会：宮村耕一

小寺 良尚：血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究
(15 分)

豊嶋 崇徳：PBSCT ガイドライン改定と院内における血液細胞処理のための指針 (15 分)

宮村耕一：アンケート結果 (20 分)

田中淳司：施設認定基準 (15 分)

日野 雅之：ドナー適格性とコーディネート (15 分)

長藤 宏司：末梢血幹細胞採取 (15 分)

宮村 耕一：開始に向けての課題 (15 分)

JMDP における非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植

課題・論点整理表

(2009/6/14 版)

1 目的

本論点整理表は骨髄移植推進財団に登録されたドナーからG-CSF動員末相血幹細胞を採取し患者に移植する非血縁者間同種末相血幹細胞採取・移植をドナー、患者双方にとって安全に行うために、厚生労働科学研究補助金(免疫アレルギー等予防・治療研究事業)「同種末相血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究」(H20-免疫-017)が策定するプロトコル作成のために、課題・論点を整理するために作成されたものです。

2 背景

G-CSF動員同種末相血幹細胞移植療法は、海外では1990年代初めより、我が国では1990年代半ばより臨床応用が開始された。2000年初頭までにそれぞれ3000例、300～500例の経験が蓄積された。そして厚生労働省の造血細胞移植に関する研究班による我が国の実態調査によりドナーと患者における本移植法の、少なくとも短期、中期の安全性が確認されたとして、海外の成績も参照の上、2000年4月日本造血細胞移植学会が殊にドナーの短、中、長期安全性を全例フォローアップすることを前提に健康保険の適用を受けた。健康適用後の血縁者間同種末相血幹細胞移植療法の普及は目覚しく、造血細胞移植学会ドナー登録センターに2005年3月までの5年間に登録された数は3,264例であった。この数は同一期間に行われた血縁者間骨髄移植数の1.5倍以上である。これは本移植法採取法が、様々な不確定要素を減しつつも、患者、ドナー、医療チームにとって「馴染みやすい」治療法であること、このことは同一期間に行われた血縁者間から非血縁者間へも広げる作業を急がせるものでもある。ドナー、患者、医療現場から要請が強く、すでに10年前より諸外国で行われている非血縁者間末相血幹細胞移植(UR-PBSCT)を日本においてすみやかに開始することを最終目的とし、その医学、医療、社会的基盤を作る。具体的にはドナーの安全性を基に、ドナーの意向を尊重したコーディネーター・コミュニティ、ドナーの適格基準、および安全で効率的な末相血幹細胞の採取のための採取施設基準、採取マニュアルを作成する。

■ 主たる論点・検討事項

I. UR-PBSCT施設基準

分担研究員：田中淳司先生 研究項目：非血縁者間末梢血幹細胞移植・採取施設基準策定に関する研究

○現在骨髓バンクは骨髓移植・採取認定施設基準を作りこれを認定している。非血縁者末梢血幹細胞移植・採取においても、施設の認定基準を作る必要がある。将来のバンクを介しての末梢血幹細胞移植の件数を予想し、必要となる施設数を検討する。施設に備えるべき、医師、看護師、救急体制などの要件を検討し、これをもとに採取施設認定基準を作成する。また実施後はこれらの施設の査察を行う。

(21年6月21日)現在

課 題 ・ 問 題 点	決 定 事 項	課 題 ・ 未 定 ・ 意 見 等
<p>①末梢血幹細胞採取施設認定基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢血幹細胞採取施設認定基準策定 	<p>非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. JMDPの非血縁者間骨髓採取施設認定基準(資料1)とDLU採血施設基準(資料2)を満たすこと。 2. 日本造血細胞移植学会血縁者間PBSCT実施施設基準(資料3)を満たすこと。 3. CD34測定可能であること。 4. 日本輸血・細胞治療学会認定施設であること。 	<p>⇒2009.1.18 班員打ち合わせ</p> <p>実施施設については、現在DLU認定している51施設で実施することが望ましいと考えられるが、移植希望者の需要や施設の状態を把握するためアンケートを実施し、再検討することとした。</p> <p>⇒修正原案</p> <p>非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準(案)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. JMDPの非血縁者間骨髓採取施設認定基準とDLU採取施設基準を満たすこと。 2. (改訂)同種末梢血幹細胞移植のための健康ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドラインの実施施設の適性を満たすこと。 3. CD34測定可能であること。 4. 日本輸血細胞治療学会認定施設であること。 5. 施設において下記の(1)または(2)のいずれかを満たすこと。 <ol style="list-style-type: none"> (1)過去2年以内に健康人からの末梢血幹細胞採取術を5例以上実施していること。 (2)過去1年以内に健康人からの末梢血幹細胞採取術を3例以上実施していること、かつ、過去に健康人からの末梢血幹細胞採取術を10例以上経験している医師が採取責任医師となること。 <p>アンケートによる結果と血縁末梢血幹細胞採取実施数を条件にすると、現時点でわずか19施設になる。</p> <p>輸血認定施設、CD34測定、血縁末梢血幹細胞採取実施数を満たさない施設が多くあった。</p>