

TBI-1101治験 計画概要

治験課題名

- HLA不適合移植を受けた非寛解もしくは再発患者、又はHLA不適合移植後に重篤な感染症を呈している患者に対するHSV-TKドナーリンパ球 (TBI-1101) の安全性及び有効性の検討 (第I/II相臨床試験)

試験デザイン

- 第I/II相非盲検試験
- 国際共同試験 (日本、韓国)

試験の目的

主要目的

- 第I相期: 安全性、血中動態
- 第II相期: 抗白血病効果、抗感染症効果、GCV投与によるGVHD予防効果

対象

- in vivo T細胞除去によるHLA不適合移植を受けた非寛解もしくは再発、又はHLA不適合移植後に重篤な感染症を呈している造血器悪性腫瘍の患者 (移植後12か月以内)

目標症例数 (詳細可能例として)

- 第I相期: 3例
- 第II相期: 27例
- 合計: 30例

7

TBI-1101治験 日本・韓国国際共同治験

8

TBI-1101治験 非寛解又は再発例の場合

9

TBI-1101治験 重篤な感染症の場合

10

TBI-1101治験 AML, ALLの再発の定義

(1) 血液学的再発

- 白血病再発以外の原因 (造血回復期など) で説明できない末梢血への芽球の出現、又は骨髄中の芽球割合が5%以上の場合
- 骨髄又は末梢血でアウエル小体の出現
- 髄外白血球の出現

(2) 細胞遺伝学的再発

- 骨髄又は末梢血を用いた染色体分析にて、白血病細胞特異的と考えられる核型異常が再出現した場合

(3) 分子生物学的再発

- 白血病細胞特異的と考えられるキメラ遺伝子 (major-BCR/ABL, minor-BCR/ABL, AML1/ETO, CBFβ/MYH11, PML/RARα, TEL/AML1, PBX/E2A, AF4/MLL等) mRNAが定量的RT-PCR法による検索にて1ポイントの増加、又はWT1 mRNAが定量的RT-PCR法による検索にて2ポイント以上の連続した検出で増加傾向もしくは1ポイントの増加の見られる場合。ただし、WT1 mRNAの1ポイントの増加については、腫瘍特異的細胞表面マーカー、IgG遺伝子再構成を指標としたクローナリティの確認、或いは患者・ドナー間キメリズムの動態等の検索結果から、総合的に再発を最終判断する。

11

TBI-1101治験 MDSの再発の定義

(1) 血液学的再発

- MDS再発以外の原因 (造血回復期など) で説明できない末梢血中への芽球の出現、又は骨髄中の芽球割合が5%以上の場合
- 骨髄又は末梢血でアウエル小体の出現
- MDS再発以外の原因 (薬剤性、ビタミン欠乏など) で説明できない骨髄中で二球系統の異形成を認める場合
- 骨髄中の環状鉄芽球割合が15%以上の場合

(2) 細胞遺伝学的再発

- 骨髄又は末梢血を用いた染色体分析にて、MDSクローン特異的と考えられる核型異常の再出現した場合

(3) 分子生物学的再発

- 白血病細胞がRT-PCR検査で検出できる染色体異常を有する場合にその異常mRNAの消失を伴う完全寛解状態から、異常mRNAの再出現を認めるとき、又はWT1 mRNAの定量的RT-PCR法による検索にて増加傾向の見られる場合及び患者・ドナー間キメリズムの動態等の検索結果から、総合的に再発を最終判断する。

12

TBI-1101治験

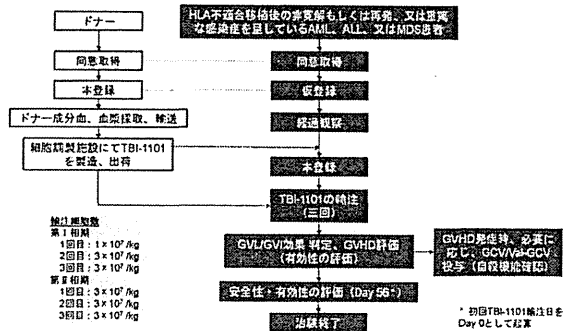
重篤な感染症の定義

- 一次治療で効果を得られなかったサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) 感染症、エプスタインバーウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) 感染症、アデノウイルス (Adenovirus; AdV) 感染症。

13

TBI-1101治験

フローチャート



14

血縁HLA半合致ミニ移植(haplo-mini)の多施設前向き臨床試験 phase I/II

兵庫医科大学 内科学講座 血液内科
池亀和博、小川啓恭

臨床試験の目的 (Primary endpoint)

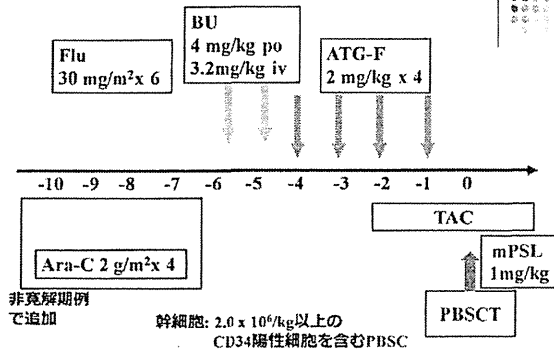
第I相: day 35生着

第II相: day 100生存

対象疾患

AML, ALL CR1以外 (PhALLのCR1は可)かつBM blast <30%
CML CP1以外
MDS, MDS/MPD Low以外
ML nonCR

本臨床試験の移植 regimen (haplo-mini)

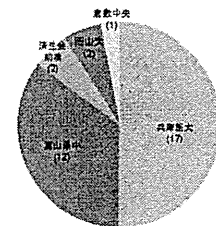


第I相 10症例、第II相 24症例(1例は登録後適格条件を満たさなくなり脱落)

合計34症例

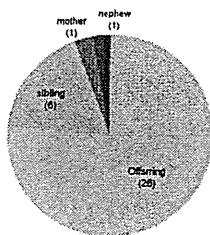
age: 32-60 years old (median 51)

sex: M/F = 21/13

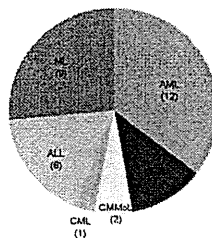


haplo-mini phase I+II (34症例)

ドナー統柄



疾患



臨床試験の目的 (Primary endpoint)

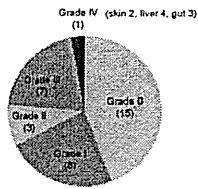
第I相: day 35生着 33/34 で生着 (生着率 97%)

第II相: day 100生存 28/34 で生存

(生存の28例中、23例が寛解生存
5例が非寛解生存)

臨床試験の目的 (Secondary endpoint)

急性GVHD

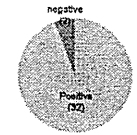


1年生存: 14/34 で生存

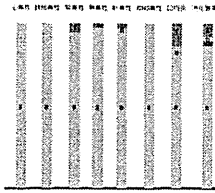
〔生存の14例中、13例が寛解生存
1例が非寛解生存〕

臨床試験の目的 (Secondary endpoint)

CMV抗原血症



前処置関連毒性



その他の感染性合併症

肺炎	3
sepsis	2
IPA	1
帯状疱疹	4
EKV-HC	6
EKV+ADV-HC	2
ADV肺炎	2

haplo-mini 第I/II相試験のまとめ

- 目標症例(第I相10例、第II相24例)の登録が得られ、観察期間を終了した。
- 100日以内の重篤な有害事象なし。
- Primary endpoint(第I相 生着@d35、第II相 生存@d100)については、期待された結果が得られた。
- 感染合併症については改善の余地があるかもしれない。
- 今後、さらに詳細な解析を行い、報告する予定である。

ご登録をいただきましたご施設の先生方に感謝いたします

低用量アテムツマブを用いた

進行期造血器腫瘍に対する

HLA不適合同種造血幹細胞移植の有効性の検討

血縁者間HLA2抗原以上不適合移植

- CD34陽性細胞選択 (in vitro)
- T細胞除去 (in vitro, in vivo)
- 母子間免疫寛容
- 強力なGVHD予防

alemtuzumab

In Vivo Alemtuzumab Enables Haploidentical Human Leukocyte Antigen-Mismatched Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Ex Vivo Graft Manipulation

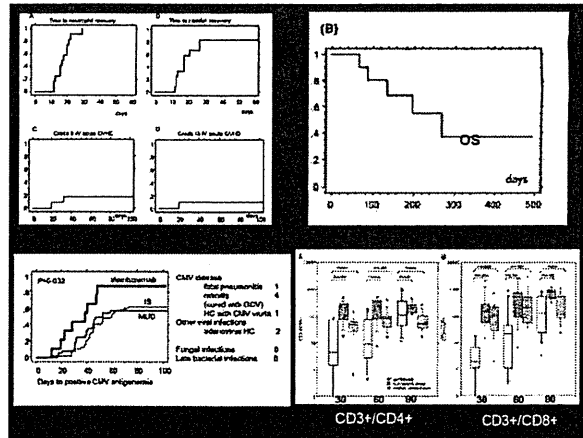
Kanda et al

(Transplantation 2010;90: 1351-1357)

Conditioning regimen

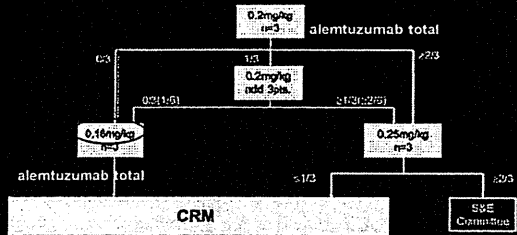
	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Age<55									
TBI 2x2 Gy/day		↓	↓	↓	↓				
Cy 60 mg/kg/day							↓		
alemtuzumab 0.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓		
PBSCT									↓
Age≥55									
Fludarabine 30 mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓			
Bustifan 4 mg/kg/day							↓		
TBI 2x2 Gy/day								↓	
alemtuzumab 0.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓		
PBSCT									↓
Post-transplant immunosuppression									
CyA 3 mg/kg div from day -1									
MTX 15 mg/m ² on day 1,									
10 mg/m ² on day 3, 6, 11									

alemtuzumab total:



アテムツマブ(Campath-1H)の医師主導治験

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



Disease status	TRM	Relapse
CR1 (n=2)	0	1
CR2 (n=3)	1	0
nonCR (n=4)	0	3
MDS (n=2)	0	0
Total (n=11)	1	4

Safe, but excessively immunosuppressive...
(no grade II-IV acute GVHD)

Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution

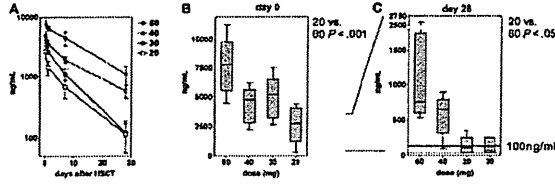
Chakraverly R. et al. Blood; 2010;116:3080-

alemtuzumab投与量の漸減試験

30mg × 2 → 20mg × 2 → 30mg × 1 → 20mg × 1

UKのHLA適合同胞移植では 30mg day -1が至適投与量?

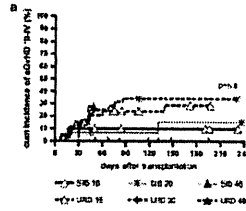
alemtuzumab血中濃度



A Novel GVHD-Prophylaxis with Low-Dose Alemtuzumab in Allogeneic Sibling or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: The Feasibility of Deescalation

Rid Blood Marrow Transplant 15: 1563-1570 (2009)

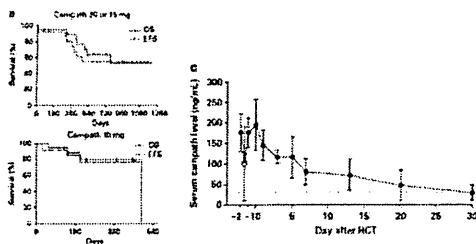
20mg/day day-2,-1 → 10mg/day day-2,-1 → 10mg/day day-1
CsA単独



Pharmacokinetics and clinical activity of very low-dose alemtuzumab in transplantation for acute leukemia

Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 1363-1368

10mg/day day-2,-1 または 5mg/day day-2,-1
CsA単独



欧米のHLA一致血縁者、非血縁者間移植では
10~20mg/bodyのalemtuzumabが至適投与量?



日本人のGVHD発症率は欧米人よりも低い

日本人でのHLA不一致血縁者間移植なら
0.5mg/kgまで減量しても可能では。

投与のタイミングはこれまでに合わせてday-4,-3で。
* 1日投与量は最大15mg (2日で1バイアル(30mg)を超えない。)

対象

20歳以上、65歳未満

ドナーはHLA 2座以上不一致血縁者

HLA一致抗原不一致までの血縁ドナーがない

(ただし、移植後再発で強力なGVHD効果を期待する場合には、

適切な血縁ドナーがいてもHLA不適合ドナーを優先しても良い)

JMDPIにHLA 1遺伝子座不一致までのドナーがない、もしくは待てない

acute leukemia: 第一再発期以降あるいは初回治療抵抗性症例

* Ph+ALLや寛解導入が困難であった急性白血病では、CR1でも良い

CML: 第一急性転化期以降の症例

ML: 治療抵抗性症例あるいは自家移植後の再発例

MDS: 他の治療に反応せず重症あるいは最重症のAAIに相当する血球減少が持続する症例あるいは芽球が20%以上に増加した症例

ATLL: 急性型あるいはリンパ腫型の症例

AA: 免疫抑制療法に反応せず重症あるいは最重症の規準を満たす症例

Age < 55
TBI 2x2 Gy/day
Cy 60 mg/kg/day
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day
PBST

GVHD予防は

CsA 3mg/kg day-1 ~ target血中濃度は500ng/ml

MTX 10mg/m² day1, 7mg/m² day3,6,11

10mg/kg/day
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day

PBST

Age ≥ 55
Fludarabine 25 mg/m²

Melphalan 40 mg/m²/day

TBI 2x2 Gy/day

alemtuzumab 0.25 mg/kg/day

PBST

主要評価項目：

移植後60日の時点でドナー細胞が生着し、3度以上の急性GVHDの発症が無く、かつ生存している場合に成功例と判断する。

副次的評価項目：

(i) 1年再発率、非再発死亡率

(ii) 1年生存率

(iii) 免疫回復(CD4、CD8、CD4/8比、CD19、CD56、サイトメガロウイルス抗原

血症陽性化頻度、EBV活性化頻度等)

2012年4月から2015年3月までの3年間で14症例を目標とする。

T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較

分担研究者:一戸 辰夫^{1,2} 研究協力者:諫田 淳也^{1,3}

1 日本造血細胞移植学会「HLA と移植成績」ワーキンググループ

2 佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科

3 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

[緒言] 母親をドナーとする造血細胞移植においては、妊娠中における子供由来の同種抗原への曝露歴が、移植後の免疫学的合併症や原疾患再発のリスクに影響を与えている可能性が報告されている。われわれは、昨年の当班会議において、本邦で実施された T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の成績を比較し、母親をドナーとする移植の生存率が良好な傾向が見られたことを報告した。今回は、その要因を明らかにすることを目的として、データクリーニング後のデータセットを用いた再解析を行うとともに、特に移植後に II 度以上の急性 GVHD を発症した例に限定して、母ドナー群と父ドナー群の移植成績の比較を行った。

[方法と結果] 1999 年から 2009 年までに移植が実施され、患者の母親あるいは父親がドナーであった血縁者間移植例のうち、in vivo または ex vivo での T 細胞除去が用いられた例等を除いた 429 例を対象として以下のような解析を行った。

- 全例を対象とする解析では、母ドナー群(n=274)と比較して父ドナー群(n=155)の移植後死亡リスクが高い傾向が見られたが(Cox モデルによる多変量解析にて HR=1.31, 95%CI: 0.99-1.73, P=0.056)、II 度以上急性 GVHD の発症率、再発率については両群間で有意な差を認めなかった。
- HLA-A, -B, -DR 抗原に GVH 方向の不適合が存在しない場合には、父ドナー群(n=66)と母ドナー群(n=89)の間に有意な移植後死亡リスクの差は認められなかった(HR=1.08, 95%CI: 0.67-1.75, P=0.750)。
- GVH 方向に不適合が存在する場合には、父ドナー群(n=89)において、母ドナー群(n=185)よりも移植後の死亡リスクが有意に高かった(HR=1.45, 95%CI: 1.04-2.04, P=0.031)。
- 移植後に II 度以上の急性 GVHD を発症した群のみを対象として、父ドナー群、母ドナー群における GVHD の発症日を起点とする生存率、累積治療関連死亡率、累積再発率の比較を行ったところ(参考資料 1・2)、生存率は同等であったが、父ドナー群において TRM が高い傾向が確認された。

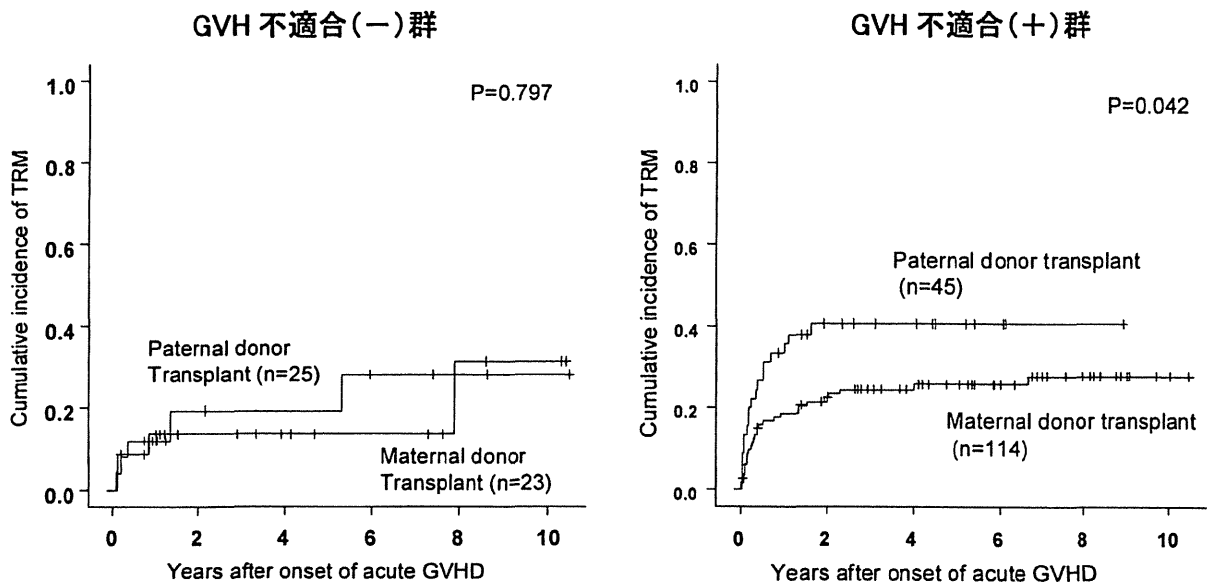
[考察と結論] 今回の解析においても、GVH 方向に不適合が存在する親子間移植においては、母親をドナーとする移植の成績が良好である傾向が確認された。現時点では母ドナー群において生存率が高い要因は明らかではないが、急性 GVHD 発症時の移植関連死亡率が父ドナー群と比較して母ドナー群において低い傾向が見られたことは興味深く、その他の解析結果とあわせ、今後の HLA 不適合血縁ドナーの選択基準を考慮する際の有益な情報になり得るものと考ええる。

●参考資料1: II度以上の急性 GVHD を発症した症例群における GVHD 発症日を起点とする移植成績の比較

Outcome	HR* (95%CI)	P value
Transplant with no GVH mismatch		
Overall mortality	1.91 (0.72-5.08)	0.196
Treatment-related mortality	1.31 (0.36-4.71)	0.680
Relapse	2.89 (0.64-13.14)	0.170
Transplant with GVH mismatch		
Overall mortality	1.19 (0.76-1.88)	0.452
Treatment-related mortality	1.86 (1.03-3.36)	0.041
Relapse	0.57 (0.28-1.18)	0.129

*母親ドナー群が参照カテゴリー

●参考資料2: II度以上急性 GVHD 発症例における累積治療関連死亡率の比較



再発難治性慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80 の有効性に関する研究

岡山大学 血液・腫瘍内科 前田嘉信

近年の移植後支持療法を含めた治療法の発達によって長期生存者は増加傾向にあり、慢性 GVHD は、allo-HSCT 後の晩期合併症としての重要性を増している。しかし慢性 GVHD は、第一選択の治療である副腎皮質ステロイド療法を施行しても治療抵抗性を示す例が多く、著しく患者の QOL を損なうだけでなく致死的となり得る。従来から Th2 細胞の病態への関与が推定されているが、慢性 GVHD の発症メカニズムの解明は不十分であり、副腎皮質ステロイド以外に有効な治療法もいまだ確立されていない。我々は、マウス慢性 GVHD モデルを用い、リンパ節あるいは病変組織中に IL-17 産生細胞が多く存在すること、IL-17 ノックアウトマウスをドナーに用いて移植した場合、有意に慢性 GVHD が軽減することを報告した。また、Th1 細胞の増加も認められ、IFN- γ ノックアウトマウスをドナーに用いて移植した場合にも有意に慢性 GVHD が軽減した。以上より慢性 GVHD マウスモデルにおいて、慢性 GVHD の発症に Th2 細胞だけでなく Th1 細胞と Th17 細胞も関与していることが示唆された。

Am80 は、わが国で合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドであり、APL 治療における ATRA 耐性の克服と、ATRA を上回る治療効果が期待されている。また、Am80 には皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないため、皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。Am80 の様々の薬理作用に Th17 への分化抑制作用に加え IFN- γ 抑制効果が報告されている。慢性 GVHD マウスモデルにおいて Am80 を投与した群では、有意に慢性 GVHD が軽減され、特に皮膚病変の改善が顕著であった。また、Am80 投与のタイミングは発症前に投与した予防群、発症後に投与した治療群のどちらにおいても効果を認めた。これらの基礎研究を踏まえ、本臨床試験において慢性 GVHD に対する Am80 の安全性と有効性を検討する。

平成24年度第1回造血細胞移植合同班会議
「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性
向上のための包括的研究」班(神田班) 平成24年7月7日(土)

同種造血幹細胞移植後のVOD発症と 超音波検査での早期発症予測の検討

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野
○安本篤史 田中淳司

北海道大学病院 検査・輸血部
西田睦

SOS/VOD

sinusoidal obstruction syndrome / veno-occlusive disease

- 肝類洞の内皮障害から始まり、末梢類洞の非血栓性の閉塞を起こす。最終的に肝静脈の血栓性閉塞、線維性狭窄、肝細胞壊死を引き起こす疾患群である。
- 発症頻度は、3～53%と報告により様々。
- 診断には生検が重要であるが、観血的処置が困難な状況が多いことで臨床的診断でなされている。
- 重症例は致死率が高いため、予防・早期診断が重要である。

自主臨床研究

「肝中心静脈閉塞症の診断における 超音波検査の有用性の検討」

研究責任者 北海道大学病院 検査・輸血部 西田 睦

研究実施期間: 平成22年5月～平成25年5月31日
目標症例数: VOD発症例として10例

B mode 計測項目	基準値 1	基準値 2	各 1点	合計
1 肝臓サイズ	右葉 <10mm	左葉 <110mm	各 1点	2
2 脾臓サイズ	spleen index=長径 x 短径 X0.07330			1
3 胆嚢壁厚	<5mm			1
4 門脈管径	<12mm			1
5 肝静脈径(図 1)	左、中、右(合流部から 20mm 両側部)<3mm		各 1点	3
6 腹水	無し			1
7 傍門静脈径	<2mm			1
B mode score				小計 10
Doppler 計測項目				
8 門脈平均血流速(図 2)	>10cm/sec			1
9 門脈血流方向	求肝性			1
10 傍門静脈血流逆等の有無	無し			1
11 肝静脈波形	左、中、右 各三相波		各 1点	3
12 肝動脈 resistive index(RI)<0.75				1
Doppler score				小計 7
北大 score				合計 17

肝VOD発症のrisk factor

移植前因子

AST上昇
高齢
2回以上の移植
アシクロビル、バンコマイシンの長期使用
腹部(特に肝臓)への放射線照射の既往
gemtuzumab ozogamicin (GO)の使用
HCV感染

移植関連因子

移植前処置 (Busifan、Cyclophosphamide、TBI)
HLA不一致
同種移植 (>自家移植)
short-term MTX

肝VODの診断基準

- ◆ Seattle criteria
移植後30日以内に下記の3つのうち少なくとも2つを満たす
1) 黄疸
2) 右上腹部痛を伴う肝腫大
3) 腹水もしくは原因不明の体重増加
- ◆ Modified Seattle criteria
移植後20日以内に下記の3つのうち少なくとも2つを満たす
1) 黄疸 (> 2mg/dl)
2) 右季肋部痛を伴う肝腫大
3) 水分貯留による2%以上の体重増加
- ◆ Baltimore criteria
移植後21日以内に出現する黄疸 (> 2mg/dl)に加え、下記の臨床症状のうち少なくとも2つを満たす。
1) (有痛性)肝腫大
2) 5%以上の体重増加
3) 腹水

患者背景

	症例数=106		超常溶解新総数=117	
年齢	18-69歳	(中央値48)	移植前病態	CR 66 non-CR 51
	<50		移植種類	血縁奇髄 13 血縁末梢血 16 非血縁 59 脐帯血 22 自家 5 移植なし(GO) 2
	≥50		HLA	完全一致 76 不一致 39
性別	Male 60	Female 46	免疫抑制剤	+MTXあり 107 +MTXなし 13
疾患	AML 31 ALL 23 ATL 7 AA 5 CML 1 ML 21 MDS 15 MM 3		前処置	CST 51 RIST 59 Auto 5
			VOD予防	UDCA+LMWH 105 UDCA+rTM 2 UDCA 4 LMWH 1 DS 1 なし 4

結果

	解析症例=117	
VOD criteria陽性例	8例	6.8%
day30以降のVOD criteria陽性例	5例	4.3%
VOD発症	7例	6.0%

VOD発症	Criteria score	発症契機	生検	診断	治療	転帰
症例19	Seattle 2, Modified 2, Baltimore2	移植後再発→GO後	無	VOD	利尿	原病死
症例23	Seattle 2, Modified 1, Baltimore2	移植後再発→GO後	無	VOD	rTM	GVHD死亡
症例54	Seattle 3, Modified 3, Baltimore3	移植後再発→GO→再移植後	無	VOD	rTM	VOD死亡
症例55	Seattle 3, Modified 3, Baltimore3	Late onset (>day30)	無	VOD	rTM	VOD死亡
症例62	Seattle 3, Modified 1, Baltimore2		無	VOD	rTM	原病死
症例75	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2	出血性膀胱炎後	無	VOD	rTM	TMA死亡
症例90	Seattle 2, Modified 2, Baltimore1	Very late onset (>day100)	無	VOD	rTM	生存

結果 VOD陽性例の検討

	Criteria score	発症契機	生検	診断	治療	転帰
症例18	Seattle 2, Modified 2, Baltimore2	肝生検を施行しGVHDの診断	有	GVHD	PSL	TMA死亡
症例19	Seattle 2, Modified 2, Baltimore2	移植後再発→GO後	無	VOD	利尿	原病死
症例23	Seattle 2, Modified 1, Baltimore2	移植後再発→GO後	無	VOD	rTM	GVHD死亡
症例48	Seattle 2	敗血症	無	感染	rTM	原病死
症例54	Seattle 3, Modified 3, Baltimore3	移植後再発→GO→再移植後	無	VOD	rTM	VOD死亡
症例62	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2		無	VOD	rTM	原病死
症例75	Seattle 3, Modified 2, Baltimore2	出血性膀胱炎後	無	VOD	rTM	TMA死亡
症例88	Seattle 2	敗血症	無	感染	rTM	生存

↓

VOD criteriaを満たした症例のうち、3例がVODではなかった。
Criteriaを満たし、かつVODであったのは5例で全例死亡した。

今後の方針

- ◆ VODエコーによるスコアリング(北大スコア)と臨床診断基準の一致率を検討する
- ◆ 北大スコアによるVOD、GVHDまたは薬剤性肝障害の鑑別
- ◆ 北大スコアによるVOD早期診断の可能性
- ◆ VOD新規血液マーカーの検討

小児血液・腫瘍疾患患者における緊急 HLA ハプロ一致移植の有用性

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋義行

背景: HLA ハプロ一致移植は小児においては 1)両親のいずれかよりドナーが得られやすい。2)臍帯血移植に比して生着が確実である。3)移植後の細胞療法が可能である。などの理由により、当科では、緊急を要する移植の場合には HLA ハプロ一致移植を選択している。当科における経験をもとに、小児緊急 HLA ハプロ一致移植の安全性と有用性を検討した。

対象と方法: 対象は名古屋大学医学部附属病院小児科で緊急 HLA ハプロ一致移植を行なった 7 例 (AA3 例、JMML2 例、CMML1 例、CAEBV 悪性転化 1 例)。前処置は疾患と病期によって異なり、骨髄移植後 Day6 に末梢血幹細胞移植を併用した。in vivo T 細胞除去として ATG を骨髄移植前に 10mg/kg (2.5mg/kg×4 日)、末梢血幹細胞移植前に 5mg/kg/日を投与した。GVHD 予防は FK506+短期 MTX、予定ステロイド投与は行わなかった。

結果: 7例の患者年齢中央値 9 歳 (1-15)、男児 2 例、女児 5 例、ドナーは父 3 例、母 3 例、兄 1 例で、患者・ドナー性一致 5 例、不一致 2 例、HLA-A,B,DR、3座不一致が 3 例、2 座不一致が 4 例であった。緊急移植理由は、肺炎などの感染コントロール不能 3 例、腫瘍の増殖が早く早期の移植が必要 4 例であった。7例全例で生着が得られ、生着日中央値 17 日 (14-30)、急性 GVHD は 3 度が 3 例あり 2 例がステロイド抵抗性のため抗 TNF α 抗体と抗 CD25 抗体を投与し、1 例ではさらにドナー骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) 療法にて改善した。Extensive な慢性 GVHD を 1 例に認めた。CMV 5 例に GCV または Foscarnet を投与し、うち 1 例で CMV 特異的 CTL を輸注した。EBV 再活性化に対しリツキサン投与が 3 例。1 歳の JMML で移植前に脾臓摘出した症例が Day512 に肺炎球菌敗血症で緊急入院し 3 時間後に亡くなった以外は無病生存している。

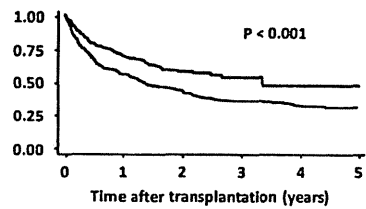
考察: 小児における HLA ハプロ一致移植は生着が確実で、緊急移植ソースとして有用と考えられた。一方、重度な移植関連合併症に対する対策として MSC 療法やウイルス特異的 CTL 療法が欠かせないと考えられた。

平成24年度 第1回 造血幹細胞移植 合同班会議
 ◎名古屋第一赤十字病院内ヶ島講堂(2012年7月7日~8日)
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 神田班
 「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」

**GVHD予防法に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた
 GVH方向HLA-抗原不適合血縁者からの
 造血幹細胞移植療法の多施設共同第II相試験**

自治医科大学附属
 さいたま医療センター 血液科
 鎌田 淳也

全生存率
 (GVH方向1抗原不適合血縁者 vs. 8/8アレル適合非血縁者)



8/8 MUD (n = 452)
 RD/1AG-MM-GVH (n = 327)
 = Related donor with 1 AG mismatch in the GVH direction

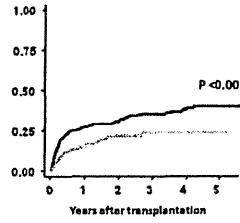
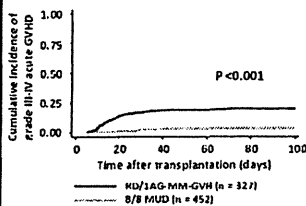
全生存率は、8/8アレル適合非血縁者移植群と比較し、GVH方向1抗原不適合血縁者間移植群で有意に低下する。

P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J, et al. Blood. 2012;119(10):2409-15

グレード3-4急性GVHDおよび治療関連死亡率
 (GVH方向1抗原不適合血縁者 vs. 8/8アレル適合非血縁者)

グレード3-4急性GVHD

治療関連死亡率



GVH方向1抗原不適合血縁者間移植群で、グレード3-4急性GVHDおよび治療関連死亡率の有意な上昇を認める。

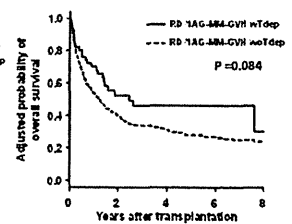
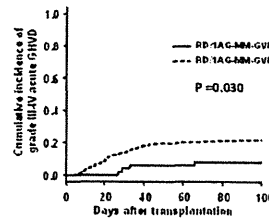
→ 重症GVHDの予防・ATG投与により生存は改善する？

P値: 多変量解析にて補正後の値

グレード3-4急性GVHDおよび全生存率
 (GVH方向1抗原不適合血縁者: ATG未使用群 vs. ATG使用群)

グレード3-4急性GVHD

全生存率



グレード3-4急性GVHDの発症頻度はATG使用群において有意に低い。ATG使用群は、未使用群と比較し生存率が高い傾向にある。

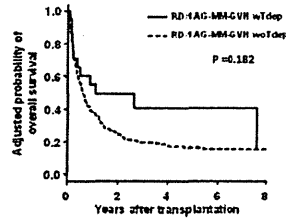
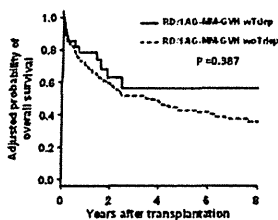
P値: 多変量解析にて補正後の値

全生存率(リスク別)

(GVH方向1抗原不適合血縁者: ATG未使用群 vs. ATG使用群)

スタンダードリスク

ハイリスク



リスク別に分れると、両群の生存率に有意差は認めない。

P値: 多変量解析にて補正後の値

本研究の目的

GVHDの発症頻度低下を目的としてGVHD予防法に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた、GVH方向HLA-抗原不適合血縁者からの造血幹細胞移植療法の有効性を多施設共同第II相試験により検討する。

選択基準 (1)

- ❖ AML, ALL: 病期は問わない。
ただし、骨髄・末梢血中の芽球<50%
- ❖ ATL: 病期は問わない。
ただし、骨髄・末梢血中の腫瘍細胞<50%
- ❖ CML: 第二慢性期以降の慢性期、移行期、および急性転化期
ただし、骨髄・末梢血中の芽球<50%
- ❖ MDS: IPSS; intermediate-II/high, WPSS; high/very high
または寛解後の再発症例
- ❖ ML 低悪性度: 第三寛解期以降の完全寛解期・部分寛解期
化学療法抵抗性、自家移植後の再発
中悪性度: 部分寛解期、第二寛解期以降の完全寛解期
高悪性度: 部分寛解期、完全寛解期

選択基準 (2)

- ❖ 同意取得時の年齢が16歳以上65歳以下
- ❖ HLA-A, -B, -DR抗原適合の血縁者が存在しない
- ❖ 骨髄バンクにHLA-A, -B, -C, -DRB1 8/8座適合のドナー候補がない、もしくは病状より骨髄バンクからの骨髄・末梢血幹細胞提供までの期間の移植実施の延期が困難であると主治医によって判断されること
- ❖ GVH方向HLA-A, -B, -DR一抗原不適合の血縁者が存在する
なお、HVG方向のHLA不適合数・アレルの不適合数・HLA-C座適合の有無は問わない
- ❖ ドナーの年齢が12歳以上65歳以下
- ❖ PSがECOGの基準で0、または2
- ❖ 心臓、肺、肝臓、腎臓に重篤な臓器障害がない

除外基準

- ❖ ドナー特異的HLA抗体が陽性である
- ❖ HBs抗原、HIV抗体が陽性である
- ❖ コントロール不良な精神症状を有し、試験への参加が困難と判断される
- ❖ 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性がある女性
- ❖ 活動性の重複癌の現有
- ❖ コントロール不良な活動性の感染症の現有

GVHD予防法

原則としてTac+MTX+サイモグロブリン

ただしCyA+MTX+サイモグロブリンの3剤併用も可

- 1) Tac day-1~; Tac目標血中濃度 (12~)15 ng/ml
CyA day-1~; 目標血中濃度 500 ng/ml
- 2) MTX 10mg/m² day1, 7 mg/m² day3, 6
非感染性発熱を認める場合はday11 MTX 7 mg/m²の投与可
- 3) サイモグロブリン 1.25mg/kg/day day-4, -3

移植前処置

移植前処置は、下記から選択する。
投与日や一日投与量などは各施設の方針に従う。

A 骨髄破壊的前処置

- (a) TBI (12Gy) + CPA (120 mg/kg) ± Ara-C (2-12g/m²)
- (b) ivBU (12.8 mg/kg) + CPA (120 mg/kg)
- (c) (a)または(b)の変法

B 緩和的前処置

- (a) FLU (120-180mg/m²) + ivBU (6.4-12.8mg/kg) ± TBI (2-4 Gy)
- (b) FLU (120-180mg/m²) + MEL (140 mg/m²) ± TBI (2-4 Gy)
- (c) (a)または(b)の変法

評価項目

主要評価項目: 移植1年後の治療成功率

移植後1年以内に以下のいずれにも該当しない場合に治療の成功とみなす。

- (a) 死亡
- (b) 再発
- (c) グレード3以上の急性GVHDの発症
- (d) NIH 基準による重度の慢性GVHDの発症

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業

「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 24 年度第 1 回班会議

平成 24 年 7 月 7 日（土） 15:30～17:00

- 15:30～15:35 (1)山下 卓也（国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）
研究の概要及び今後の方向性について
- 15:35～15:45 (2)後藤 辰徳（名古屋第一赤十字病院 血液内科）
「Ferriscan による移植後の除鉄治療の効果判定」
- 15:45～15:55 (3)黒澤 彩子（国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）
課題名「高齢者 AML の移植後再発割合の低下を目指した治療法の研究」
- 15:55～16:05 (4)山本 弘史・渡部 大介（国立がん研究センター中央病院 薬剤部）
課題名「造血幹細胞移植療法に重要な薬剤を果たす免疫抑制剤等薬剤の PK/PD 理論に基づいた投与量適正化に関する研究」
- 16:05～16:20 (5)矢野 真吾（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）
課題名「新規免疫抑制剤の造血幹細胞移植への最適化に関する研究」
- 16:20～16:35 (6)山口 博樹・福永 景子（日本医科大学 第 3 内科）
課題名「ファーマコジェネティクに基づく薬物療法の開発」
- 16:35～16:50 (7)山下 卓也（国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）
課題名「同種造血幹細胞移植における前処置薬剤の体内薬物動態の解析と至適前処置法の開発」

平成24年度第1回造血幹細胞移植合同班会議(平成24年7月8日)
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
(H22がん臨床一般-018) 研究代表者 山下 卓也

移植後鉄過剰症に対する 鉄キレート療法

後藤 辰徳*, 小澤幸泰, 宮村耕一
名古屋第一赤十字病院 血液内科
(*現名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)

目的

- 名古屋第一赤十字病院において、同種造血幹細胞移植後に高フェリチン血症を呈し鉄過剰症の状態にある5例の患者に対して、鉄キレート療法を行い、その安全性と有効性について検討を行った。

主要評価項目

血清フェリチン値

副評価項目

肝鉄濃度(Ferriscan®)、肝機能、耐糖能、腎機能

鉄キレート療法

Deferasirox (Exjade®) n = 4

500mg/day n = 3

625mg/day → 250mg/day n = 1

※Cr値の上昇あり(1.21mg/dl)、休薬後に250mg/dayで再開。

Deferasirox投与期間: 698日(467-1029日)

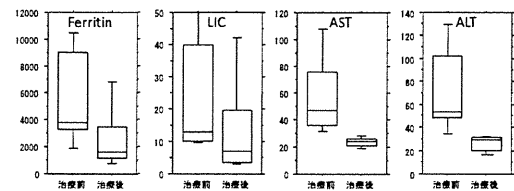
瀉血(400mL × 5) n = 1

N = 5	
Age at HCT (range), years	29 (22-37)
Time since HCT (range), days	2373 (809-3867)
Sex	Females, 3 / Males, 2
Diagnosis	AA, 4 / MDS, 1
Acute GVHD (Grade2-4)	2
Chronic GVHD	Extensive, 2 / Limited, 1
RBC transfusion (range), units	
Pre-HCT	132 (100-140)
Post-HCT	10 (8-48)
Ferritin (range), ng/mL	
Pre-HCT	4810 (2360-5800)
At the start of chelation therapy	3740 (1860-10500)
NTBI* (range), μmol/L	1.116 (0.767-2.092)
Liver dysfunction, n	4
Diabetes, n	2
Hepatitis, n	HCV, 1

治療効果

* Mann-Whitney test.

	治療前	治療後	P*
Ferritin (range), ng/mL	3749 (1860-10500)	1590 (775-6840)	0.076
LIC (range), mg/g dry tissue	12.8 (9.6 - >43.0)	6.7 (2.8-42.3)	0.17
*NR 0.17-1.8			
AST (range), U/L	47 (31-108)	24 (19-28)	0.009
ALT (range), U/L	53 (34-130)	29 (17-32)	0.009
HbA1c (range), %	5.2 (4.9-10.9)	6.2 (5.2-10.4)	0.45

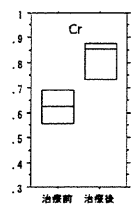


副作用

* Mann-Whitney test.

Deferasirox投与 4例

	治療前	治療後	P*
Cr (range), mg/dL	0.65 (0.54-0.70)	0.86 (0.63-0.88)	0.083



- Deferasirox投与4例ともにCr値の上昇を認めた。
- Deferasirox 625mg/dayで治療開始した1例は、Cr値が0.68mg/dLから1.21mg/dLまで上昇し休薬。Cr値の改善後に250mg/dayで再開し、Cr 0.8mg/dL程で推移した。
- 重篤な消化器毒性や難聴・視力障害は認めなかった。

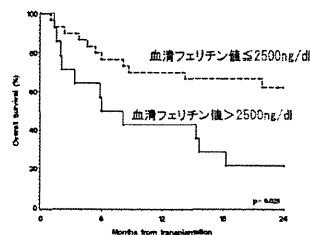
考察

- 鉄キレート療法を行った移植後鉄過剰症5例全例において血清フェリチン値及び肝鉄濃度の低下を認めた。
- 鉄キレート療法により有意な肝機能(AST・ALT値)の改善を認め、その有効性が確認された。
- Deferasiroxを投与した4例にCr値の上昇を認め、副作用としては注意が必要である。
- 腎障害によりDeferasiroxを250mg/dayに減量した症例でも除鉄の効果が得られており、輸血依存でない患者に対しては、少量の投与でも効果が得られる可能性が考えられた。

造血幹細胞移植施行後の鉄過剰患者に対する
鉄キレート治療の有効性と安全性検討試験

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
黒澤 彩子 山下 卓也

移植後の予後との関連
:移植前 鉄過剰症は予後を増悪させる



移植前血清フェリチン値が高値の症例では移植後OSが有意に不良しかし、MRIで測定した肝鉄濃度と移植後の予後は相関しないと報告

Armand P, Am J Hematol. 2012

移植後の予後との関連

:移植後 鉄過剰症は予後を増悪させる

◎同種移植後1年以上生存し、フェリチンが測定された症例240例
5年OSは高値群(1000ng/ml以上)64%対低値群85%($p<0.001$)

Goldberg SL, 2010 ASH. Abstract 3453

◎同種移植後1年以上生存した症例107例

血清フェリチン値1000ng/ml以上は、多変量解析でも生存率を低下させ、再発率を上昇させる因子であった

Kanamori H, 2010 ASH. Abstract 3444

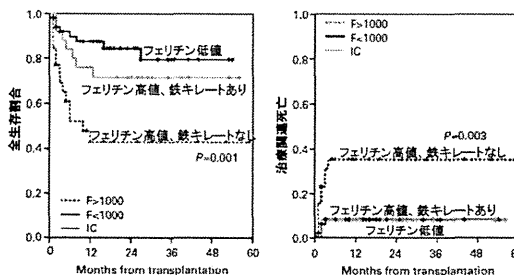
◎同種移植後100日以上生存しフォローアップ可能症例116例

血清フェリチン値1000ng/ml以上は、肝機能異常に関する有意な因子であり、また、血清フェリチン値は非トランスフェリン結合鉄と相関した

Goto T, 2010 ASH. Abstract 3455

移植後の予後との関連

:移植前 鉄キレート療法



小児科の後方視的研究ではあるが、移植前の鉄キレート療法による予後への影響が示されている

Lee JW, BMT. 2009

移植後の予後との関連

:鉄過剰症に対する移植後鉄キレート療法

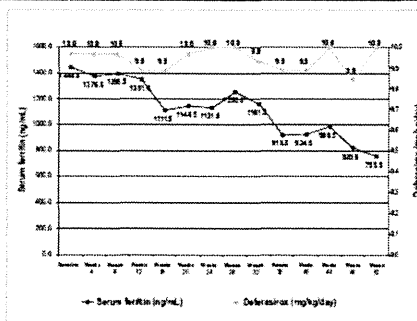
- ✓今のところ、少数の症例報告のみ
- ✓スペインでPhase IV 多施設臨床試験が行われた

対象症例

- 18歳以上
- 移植後6か月経過
- 血清フェリチン値1000ng/ml以上もしくは赤血球輸血20単位以上

→deferasirox 10mg/kgの投与を52週間、もしくは血清フェリチン値400ng/ml以下となるまで継続

Efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation: results of C1CL670AES04 trial



脱落は30例中8例 副作用(クレアチニン上昇)による脱落は1例

本研究の目的・デザイン

- ◆同種造血幹細胞移植後の鉄過剰状態にある患者に対する、経口鉄キレート剤エクジエドの有効性と安全性を前方視的に検討する
- ◆単施設前方視的介入試験

対象:適格規準

- ✓ 初回同種移植後、3か月以上経過
- ✓ 20歳以上
- ✓ 血清フェリチン値 $\geq 1000\text{ng/ml}$
- ✓ 総赤血球輸血量約20単位以上と見込まれる
- ✓ 鉄キレート剤の投与歴がない
- ✓ ECOG performance status score 0または1

対象:除外規準

- ✓ 活動性のGVHDを有する
- ✓ 活動性の癌を合併している患者
- ✓ 妊娠中、あるいは授乳中の女性
- ✓ 精神症状を合併しており試験への参加が困難
- ✓ デフェラシロクスの配合成分に対する過敏症
- ✓ eGFR 50 ml/min/1.73m^2 未満

治療

- ◆ デフェラシロクス 10mg/kg/day を、1日1回水 100mL 以上で用時懸濁し、食事の30分以上前の空腹時に服用
- ◆ 4週毎に血清フェリチン値を測定し、その測定結果に従って、1か月ごとに投与量を増量する
- ◆ 増量は、 5mg/kg 単位で、最大 20mg/kg まで
- ◆ 試験期間中に、血清フェリチン値が 500ng/mL 未満に到達した場合、デフェラシロクス投与終了・試験終了とする

評価項目

- > 主要評価項目
 - 内服開始から6ヶ月間の完遂
 - もしくは血清フェリチン値 500ng/ml 未満達成
- > 副次的評価項目
 - 非トランスフェリン結合鉄
 - 慢性GVHD発生率
 - 感染症発生率
 - 有害事象発生率
- > 付随研究として
 - MRI(FerriScan)で測定した肝鉄濃度

研究期間・予定登録症例数

予定登録症例数:20名
登録期間:6か月
追跡期間:登録後6か月
総研究期間:計1年間

デフェラシロクス治療開始後6か月時での治療成功(6か月の完遂もしくはSF 500ng/ml 未満への低下)の割合について期待値を60%、閾値を30%と仮定
片側有意水準5%、検出力80%とすると、17例の評価可能症例数が必要となる
→目標症例数を20例と設定

タクロリムス1日1回投与製剤を用いたGVHD予防とリンパ球の再構築

研究代表者：山下 卓也
 国立がん研究センター中央病院 幹細胞移植科
 試験責任者：矢野 真吾
 東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科

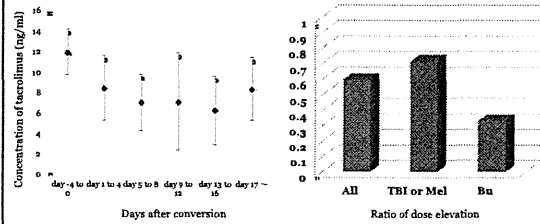
背景

- 臓器移植患者において免疫抑制剤のノンコンプライアンス(服薬不遵守)は、拒絶反応、臓器廃絶、慢性拒絶を引き起こす主要因となる。
- 腎移植、肝移植において、タクロリムス1日1回経口製剤はノンコンプライアンスを改善し、従来の1日2回製剤に劣らない有効性と安全性が報告されている。
- 造血幹細胞移植においても、ノンコンプライアンスの低下と従来製剤に劣らない有効性と安全性が期待できる。

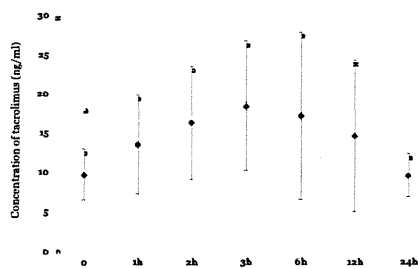
PK試験の患者背景

Case	年齢	性別	診断	病期	移植source	前処置
1	57	M	AML	CR2	HLA適合非血縁	Flu/ Bu16
2	65	M	MDS	overt	臍帯血	Flu/ Mel/ TBI2
3	42	M	AML	CR1	HLA適合非血縁	Flu/ Bu16
4	23	F	PTCL	PD	HLA不適合非血縁	ETOP/ CY/ TBI
5	42	M	AML	nonCR	臍帯血	Flu/ Bu8/ TBI10
6	33	M	MDS	RAEB-1	HLA不適合非血縁	CY/ TBI12
7	45	M	ALL	CR1	HLA不適合非血縁	ETOP/ CY/ TBI
8	38	F	AML	CR2	HLA不適合非血縁	CY/ TBI12
9	63	M	AML	CR2	HLA適合非血縁	Flu/ Mel
10	57	F	AML	CR1	HLA適合非血縁	Flu/ Bu16

グラセプター変更後のトラフ値 (プログラフx4 dose)



グラセプターの薬物動態



トラフ値とAUC

