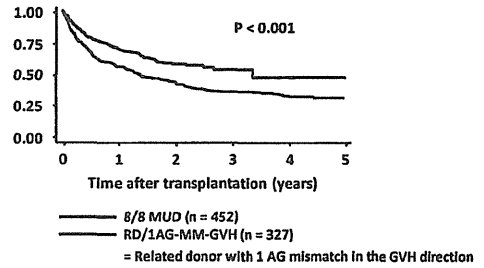


平成24年度 第1回 造血幹細胞移植 合同研究会
 @名古屋第一赤十字病院内ヶ島講堂(2012年7月7日~8日)
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 神田班
 「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」

**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
 陳田 淳也

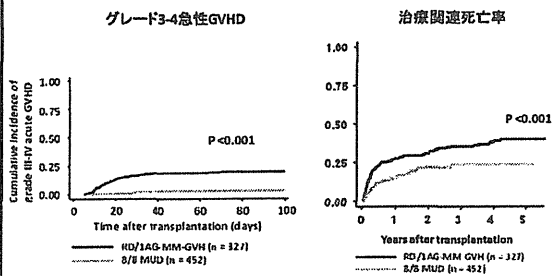
全生存率
 (GVH方向1抗原不適合血縁者 vs. 8/8アレル適合非血縁者)



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):2409-16

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)

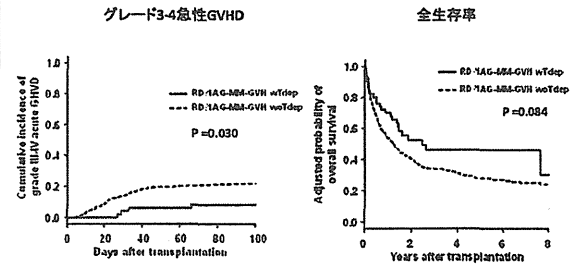


GVH方向1抗原不適合血縁者間移植群で、グレード3-4急性GVHD
 および治療関連死亡率の有意な上昇を認める。

→ 重症GVHDの予防・ATG投与により生存率は改善する?

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)

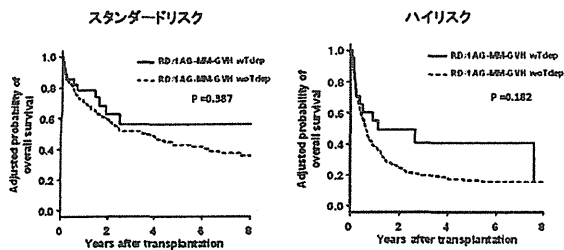


グレード3-4急性GVHDの発症頻度はATG使用群において有意に低い。
 ATG使用群は、未使用群と比較し生存率が高い傾向にある。

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)



リスク別に分類すると、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、1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

平成 24 年度

第 2 回 造血細胞移植合同班会議

平成 24 年度第 2 回造血細胞移植合同班会議 総合プログラム

場所 国立がん研究センター 国際交流会館 (国際会議場)

平成 25 年 1 月 13 日 (日)

午前 10 時～午後 1 時

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる
基盤整備のための多施設共同研究 (研究代表者 福田 隆浩)

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

(研究代表者 熱田 由子)

午後 2 時～7 時

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

(研究代表者 神田 善伸)

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症 (VOD) に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための研究 : 第 I 相および第 II 相試験 (医師主導治験) (研究代表者 菊田 敦)

非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究 (研究代表者 宮村 耕一)

造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究

(研究代表者 福田 隆浩)

平成 25 年 1 月 14 日 (月・祝)

午前 8 時 30 分～午後 0 時 30 分

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法 : 基礎から臨床へ

(研究代表者 池原 進)

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と

移植選択アルゴリズムの確立に関する研究 (研究代表者 森島 泰雄)

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

(研究代表者 高橋 聡)

成人 T 細胞白血病 (ATL) の根治を目指した細胞療法の確立およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究 (研究代表者 鵜池 直邦)

午後 1 時 30 分～3 時

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

(研究代表者 山下 卓也)

平成 24 年度第 2 回造血細胞移植合同班会議（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」

（H23-免疫-一般-009） 研究代表者 神田 善伸

平成25 年1 月13 日（日） 14：00～15：30 神田班

1. アレムツズマブを用いたHLA 2 抗原以上不適合同種造血幹細胞移植

（自治医大さいたま医療センター 賀古真一、神田善伸）

2. HLA 不適合移植不適合移植後のHSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の日韓共同治験

（自治医大さいたま医療センター 神田善伸）

3. 血縁者間HLA 半合致フル移植

（兵庫医科大学 池亀和博、石井慎一、海田勝仁、小川啓恭）

4. MEK 阻害剤によるアロ反応性T 細胞サブセットの選択的阻害効果とHLA 不適合移植への応用可能性

（佐賀大学 進藤岳郎、広島大学 一戸辰夫）

5. 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 前田嘉信）

6. 造血幹細胞移植における間葉系幹細胞による新規治療法の安全性と有効性に関する臨床研究

（名古屋大学 高橋義行）

7. 減量サイモグロブリンを用いたHLA 一抗原不適合移植の前方視的試験

（自治医大さいたま医療センター 諫田淳也）

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)

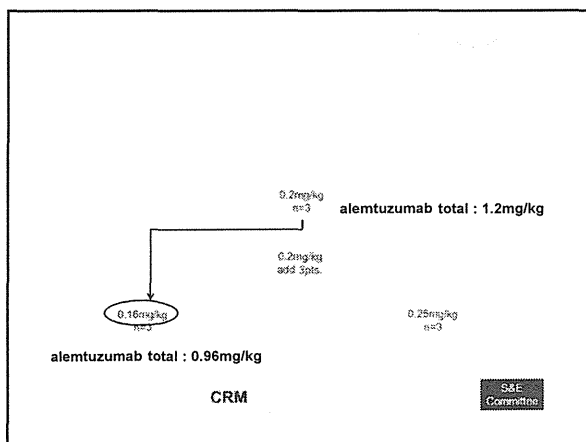
移植後感染症

CMV

Reactivation: 12/12 in the AA study
9/10 in the Mismatch study
Disease: 1 in the AA study
3 in the Mismatch study
(3 retinitis, 1 gastroenteritis, none were fatal)

EBV

Reactivation: 26000 and 1500 copies in the AA study
<1000 in the Mismatch study
PTLD: None



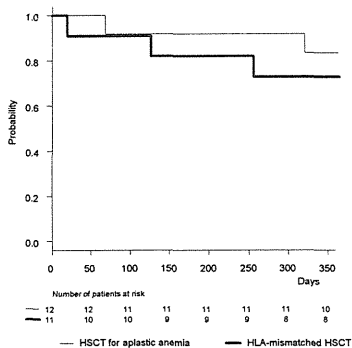
Campath haplo (0.16mg/kg x 6 days)

No grade II-IV acute GVHD !!

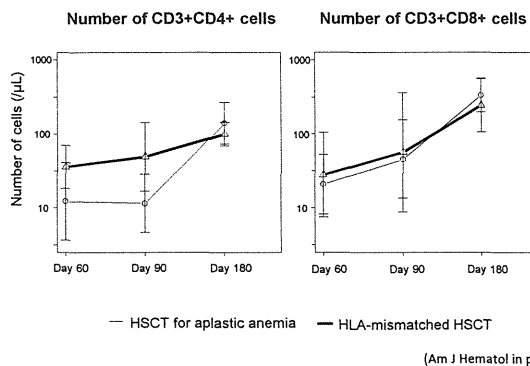
Disease status	TRM	Relapse
CR1 (n=2)	0	1
CR2 (n=3)	1	0
nonCR (n=4)	0	3
MDS (n=2)	0	0
Total (n=11)	1	4

Safe, but excessively immunosuppressive...

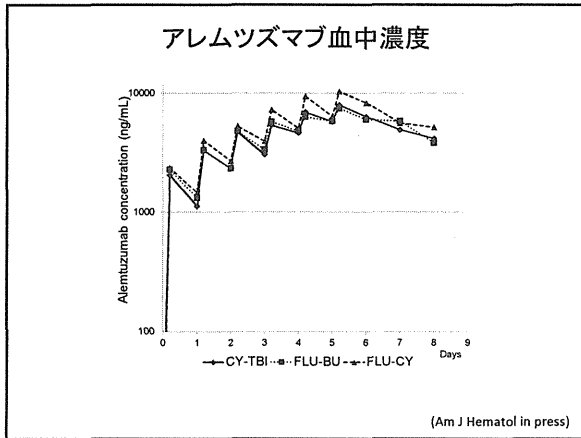
1年生存率



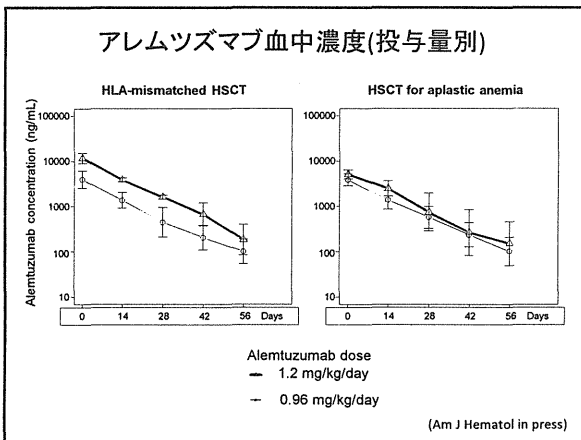
移植後免疫回復



(Am J Hematol in press)



次の国内臨床試験で
Campathの投与量をどのように設定する
か??
(2抗原以上不適合ハプロ)



Campath投与量の漸減試験

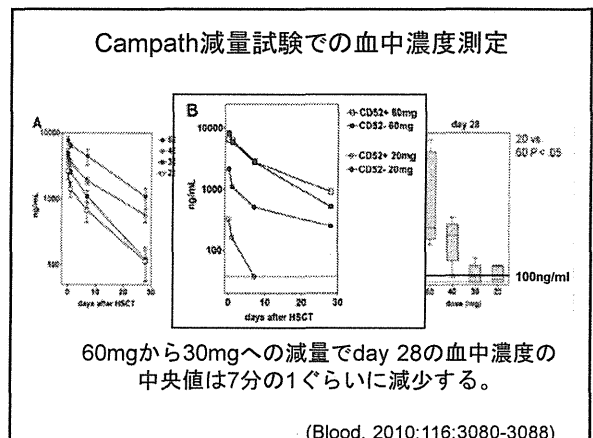
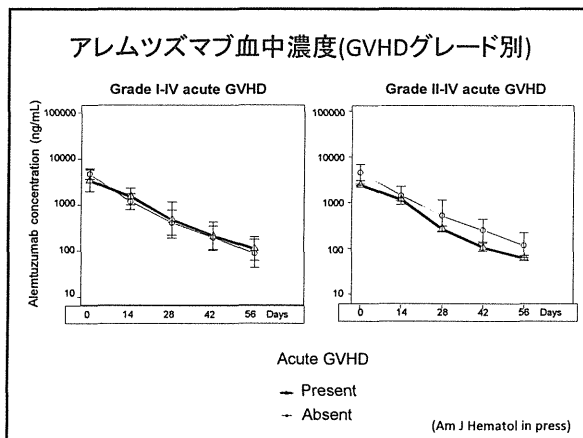
30mg x 2 → 20mg x 2 → 30mg x 1 → 20mg x 1

	> 20 mg (n = 63)	20 mg (n = 25)	P
Grat-versus-host disease			
Grade II-IV aGVHD events (%)	4 (6%)	2 (8%)	NS
HR (95% CI)	1.0 (ref)	1.6 (0.4-6.1)	
Grade II-IV aGVHD events (n)	1 (1.6)	3 (12)	0.4
HR (95% CI)	1.0 (ref)	NA	
Extensive aGVHD events	7 (11)	5 (20)	0.01
HR (95% CI)	1.0 (ref)	4.3 (1.6-12.4)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	3 (5%)	3 (12)	0.20
HR (95% CI)	1.0 (ref)	6.7 (2.5-18.3)	

	> 30 mg (n = 52)	30 mg (n = 28)	P
Grat-versus-host disease			
Grade II-IV aGVHD events (%)	3 (6%)	1 (4%)	NS
HR (95% CI)	1.0 (ref)	0.84 (0.1-10.6)	
Grade II-IV aGVHD events (n)	3 (6)	1 (4)	NS
HR (95% CI)	1.0 (ref)	NA	
Extensive aGVHD events	4 (8%)	1 (4%)	NS
HR (95% CI)	1.0 (ref)	0.2 (0.03-1.7)	
Grade III-IV aGVHD events (%)	4 (8%)	2 (7%)	NS
HR (95% CI)	1.0 (ref)	0.4 (0.1-1.2)	

英国のHLA適合同胞間移植では
30mg on day -1が至適量??

(Blood. 2010;116:3080-3088)

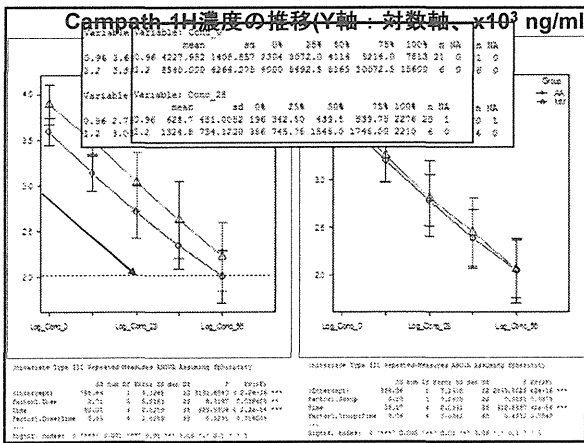


低用量アレムツズマブを用いた
進行期造血器腫瘍に対する
HLA不適合同種造血幹細胞移植の有効性の検討

対象 → 16歳
20歳以上、65歳未満

ドナーはHLA A,B,DRで2座以上不一致血縁者
HLA-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GVT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)
JMDDPI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



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

欧米のHLA一致血縁者、非血縁者間移植においては
10~20mg/bodyのalemtuzumabが至適投与量では。



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
0.5 mg/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。

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。

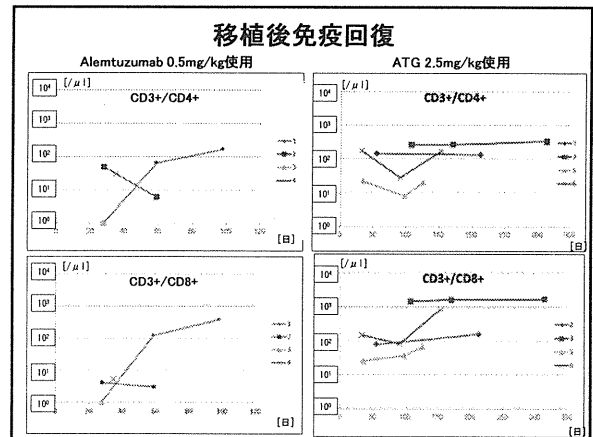
患者背景 *全例alemtuzumab併用

患者	移植時年齢	性別	疾患	移植時病期	前処置*	移植回数
1	60	男性	MDS (RAEB2)	初回無治療	Flu/ivBU2/TB4	1
2	22	女性	AML (M4)	CR2	Flu/ivBU2/TB4	2 (初回HLA一致同種)
3	43	男性	AML (M2)	PIF	CY/TBI	1
4	19	男性	AML (M2)	Rel1	Flu/ivBU2/TB4	2 (初回バンク)
5	29	男性	ALL	Rel1	CY/TBI	1

ドナー情報

患者	ドナー	ドナー年齢	ドナーソース	GVH方向不一致	HVG方向不一致	血型	CD34陽性細胞数 [×10 ⁶ /kg]	CD3陽性細胞数 [×10 ⁶ /kg]
1	弟	57	末梢血	2座*	2座*	一致	3.8	1.0
2	兄	38	末梢血	2座	2座	major	3.9	2.9
3	妹	40	末梢血	3座	3座	一致	4.5	0.9
4	父	49	末梢血	2座	2座	minor	4.1	1.0
5	妹	25	末梢血	3座	3座	一致	3.9	0.9

*1抗原・1遺伝子座不一致



移植後情報 生着日中央値: day 22

患者	生着日 (GCSF使用)	血小板 >2万/μl	移植後CR	aGVHD	cGVHD	再発	最終転帰	死因
1	31 (-)	21	day28	—	limited	—	生存 196	
2	20 (-)	到達せず	移植前CR	grade I (skin 1)		—	死亡 85	ARDS 心不全
3	24 (-)	未到達	CRに至らず	grade I (skin 2)		—	生存 56	
4	18 (-)	16	day34	grade I (skin 2)		—	生存 42	
5*								

ATG 2.5mg/kg使用症例との比較 (n = 7)
 ・敗血症による早期死亡1例を除き全例生着
 生着中央値: day20 (GCSF無使用例のみ day 27 (n = 3))
 ・寛解期移植 (n = 3) 全例無再発生存 (day 104, day 308 (aGVHD grade III, cGVHD extensive), day 710 (cGVHD limited without IST))
 ・非寛解期移植 (n = 4) 1名TRM (day 27) 3名原病死 (day 231, 288, 328)

- ・Alemtuzumabの1日投与量は治験時よりも増えているが、投与開始日がday-4からとなり前処置がすでに開始されているため、infusion reactionはほとんど問題とならない。
- ・評価可能症例では全例好中球生着を認めている。
- ・Grade 3以上の重篤なGVHDは認められていない。
- ・day 30の時点では、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞の回復はATG 2.5mg/kgよりも遅いのかもかもしれない。
- ・原病に対する効果の評価は現時点ではまだ難しい。

ウイルス感染症

患者	移植前 CMV IgG (R/D)	移植前 EBV VCA IgG (R/D)	CMV* 抗原血症	CMV 感染症	EBV-LPD	その他のウイルス感染症
1	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
2	+/+	+/+	あり	なし	なし	単純ヘルペス
3	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
4	+/+	+/+	なし	なし	なし	髄膜炎 (起因ウイルス不明)
5	+/+	+/+				

* CMV抗原血症検査陽性症例はDHPG 5mg/kg投与で全例速やかに陰性化

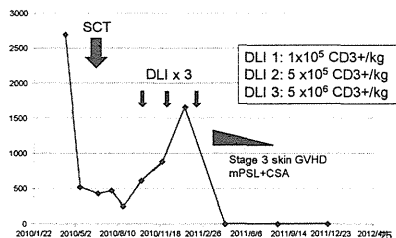
ATG 2.5mg/kg使用症例との比較 (n = 7)
 ・CMV抗原血症検査陽性: 3名 (CMV disease発症例なし)
 ・EBV-LPDを1名発症
 ・そのほかのウイルス感染症: 軽度の出血性膀胱炎1名のみ

HLA不適合移植後のHSV-TKドナーリンパ球輸注療法に関する日韓共同臨床治験

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
神田善伸

Campath-1Hハプロ移植後のDLI

- 23歳男性、AML(M2)、t(8;21) in CR2
- 2010年5月母親からのHaploidentical SCT
- 2010年9月CSA終了。
- AML-MTG8の経過 (AML1-MTG8上昇時にCD33+CD56+細胞も増加)



in vivo T細胞除去による HLA不適合移植後のHSV-TKドナーリンパ球 輸注療法に関する日韓共同臨床試験

TBI-1101試験

28

DLIの位置づけ

- 血液学的再発に対する効果は限定的だが、MRDの段階で行えば、その後の再発を抑制する効果がある。
 - 特にHLA適合ドナーがない患者に対して、HLA不適合血縁者間移植と臍帯血移植を比較する際に、HLA不適合血縁者間移植の大きなアドバンテージとなりえる。
 - 一方で特にHLA不適合移植後のDLIはGVHDを増悪させるリスクがある。
- ↓
- HSV-TK遺伝子を導入したDLIを計画的に行うことはHLA不適合移植後の合理的な戦略である。

26

TBI-1101試験 計画概要

試験課題名

- in vivo T細胞除去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、血中耐薬
 - 第II相期: 抗白血病効果、抗感染症効果、GCV投与によるGVHD沈静化能

対象

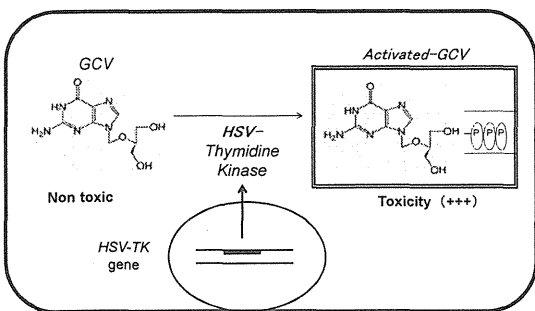
- in vivo T細胞除去によるHLA不適合移植を受けた非寛解もしくは再発、又はHLA不適合移植後に重篤な感染症を呈している造血器悪性腫瘍の患者 (移植後12カ月以内)

目標症例数 (評価可能例として)

- 第I相期: 3例
- 第II相期: 27例
- 合計: 30例

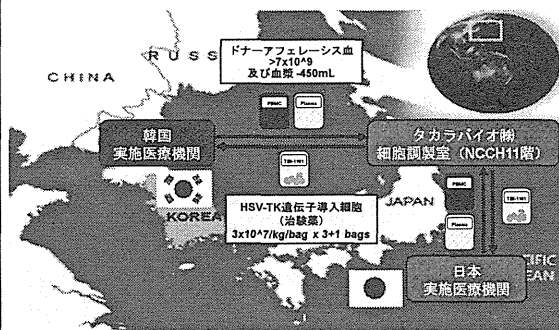
28

HSV-TK / GCV 自殺システム

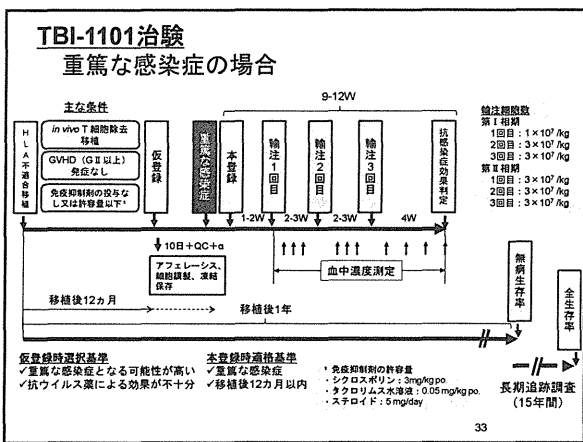
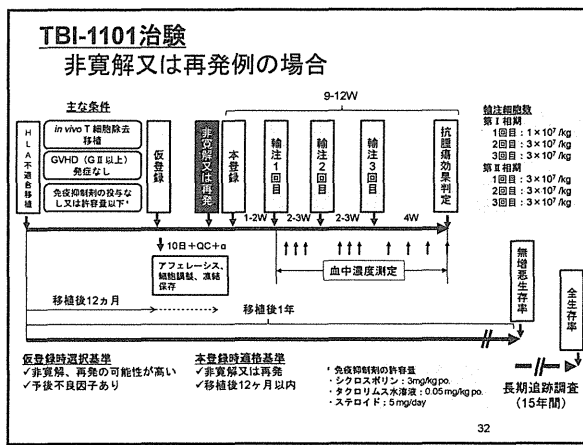
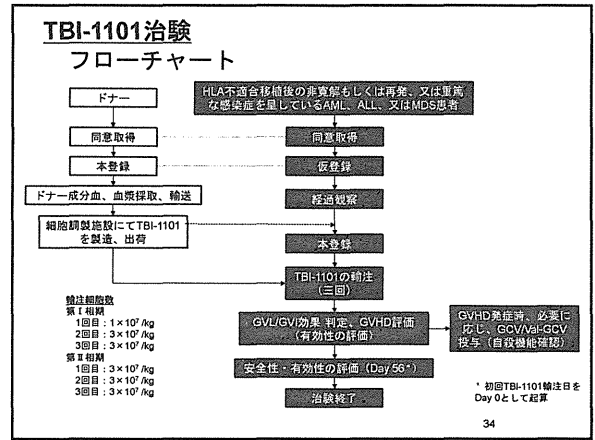
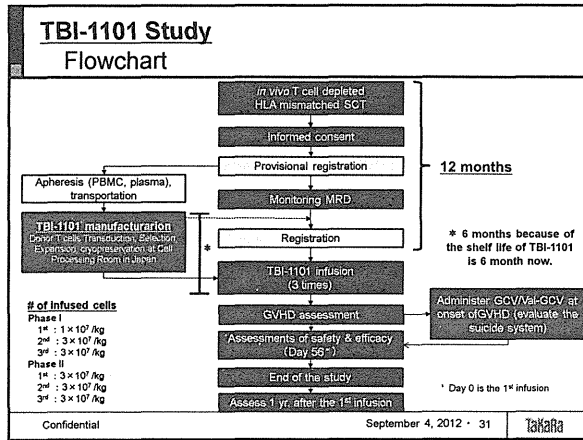


TBI-1101試験

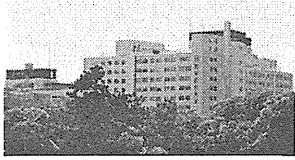
日本・韓国国際共同試験



30

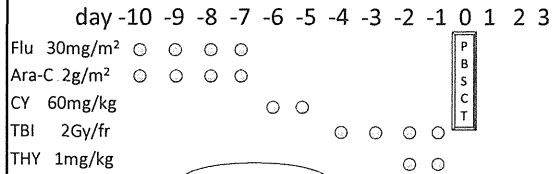


HLA-haploidentical myeloablative stem cell transplantation using anti-T-lymphocyte globulin for patients with high tumor burden

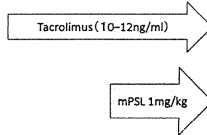


兵庫医科大学 内科学講座血液内科
池亀和博、石井慎一、海田勝仁、小川啓恭

骨髓破壊的前処置によるハプロ移植 (ATGを加えたレジメン) haplo-full with ATG



移植後のGVHD予防としてのtacrolimusやmPSLを減量することができる考えた。
High risk症例を対象として、主にPBSCTで施行。



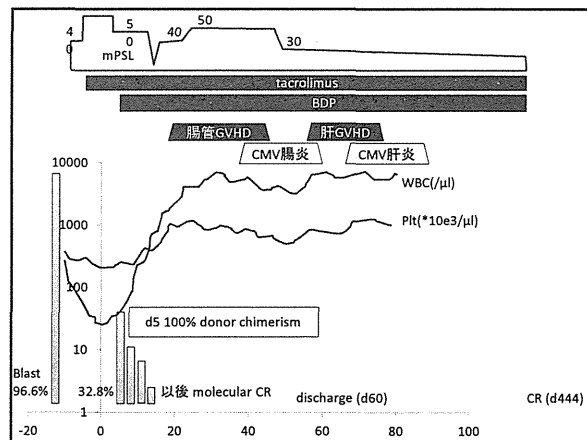
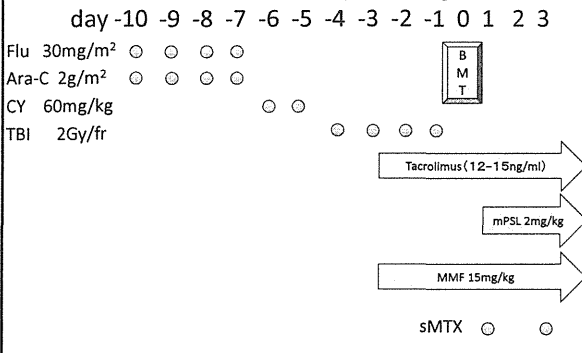
HLA半合致(2-3抗原不適合)移植

	2008.11	以後4年間	計
MAST	86	49	135
RIST	157	181	338
合計	243	230	473

症例

38歳女性 急性混合性白血病
 既往歴 1型糖尿病
 現病歴 38歳時に発症。
 寛解導入不能で当科紹介となる。
 →ハプロフル移植(haplo-full with ATG)を行った。
 ドナー: 母
 HLA: GVH方向に2座/HVG方向に3座不一致

骨髓破壊的前処置によるハプロ移植 (オリジナルレジメン) haplo-full original

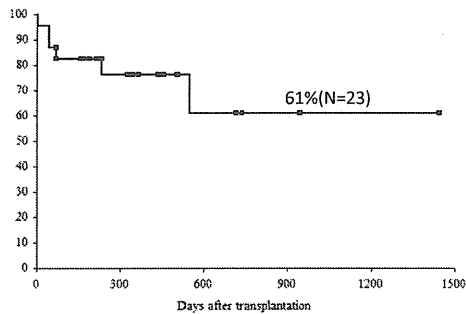


haplo-full with ATG を施行した 23例での検討

- 年齢: 中央値 34歳 (range, 17-46)
- 疾患
AML 8例 ALL 9例 NHL 5例 CMML 1例
- 病期
CR1 2例 CR2 2例 CR3 1例 IF 5例 RR 13例

- ハプロ移植では様々なT細胞除去がなされている
In vitroでのT細胞除去(Pergia)
In vivoでのT細胞除去
high dose ATG(Bejing)
post transplant cyclophosphamide(Johns Hopkins)
- ATGの投与量により
移植後免疫不全となる場合
GVHDが強くなる場合
良好な経過をとる場合
現在の投与量では、ほぼ均等に分かれてる。
移植後の免疫抑制剤量で調節する。

haplo-full with ATG を施行した 23例での検討

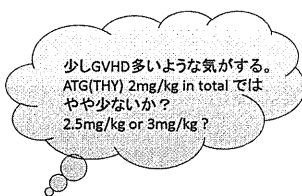


まとめ

- ハプロフル移植にATGを追加することで、GVHDのリスクを軽減し、移植後のGVHD予防としてのステロイドやtacrolimusを減量することができた。
- High risk症例にも関わらず、移植後1500日の観察期間で、生存率61%と良好な成績を得ている。
- 今後ATGの至適投与量をさらに検討する。

- grade II -IVのGVHD
9例/23例 39.1%

- 主な死因
再発 6例 心不全1例 SOS 1例



MEK阻害剤によるアロ反応性 T細胞サブセットの選択的阻害効果と HLA不適合移植への応用可能性

遠藤岳郎 (佐賀大学医学部 血液・腫瘍内科)
一戸辰夫 (広島大学厚研 血液・腫瘍内科)

An idea of "selective inhibition"

Kim et al., Ph.D. thesis, 2010

Is it possible to selectively inhibit naïve and early memory T cells, while sparing late memory T cells?

"Naive/memory T cell" paradigm and GVHD

In murine GVHD models, increasing evidence suggests that naïve and central memory T cell subsets are more potent at inducing GVHD than effector memory T cells.
Anderson BE, et al. *JCI* 2003
Chen BJ, et al. *Blood* 2004 etc.

We showed that CMV-specific T cells in human are highly differentiated.
Ozdemir E, et al. *Blood* 2002

Sallusto F, et al. *Nature* 1999; 401; 708-712

Materials and methods

- 1. Phospho-flow cytometry**
6-color flow cytometry to detect intracellular phosphorylated ERK1/2 (pERK).
- 2. Mixed lymphocyte reaction (MLR)**
Allogeneic PBMC or sorted naïve T cells were cultured with 25Gy-irradiated Mo-DC for 7 days.
- 3. Cytokine flow cytometry (CFC) to detect CMV- or EBV-specific T cells**
- 4. Murine experimental GVHD and administration of selumetinib**
Balb/c (H-2k^d) mice were irradiated 7.5Gy on day -1. On day 0, they received B6 cells (H-2k^b, 5x10⁶ T cell-depleted bone marrow cells and 0.5x10⁶ T cells). Selumetinib was administered via oral gavage from day 0 through day 7.

MEK/ERK cascade

Nakayama T and Yamashita M *Semin Immunol* 2010; 22; 303-309

The RAS/MEK/ERK pathway is preferentially activated in naïve and central memory T cells

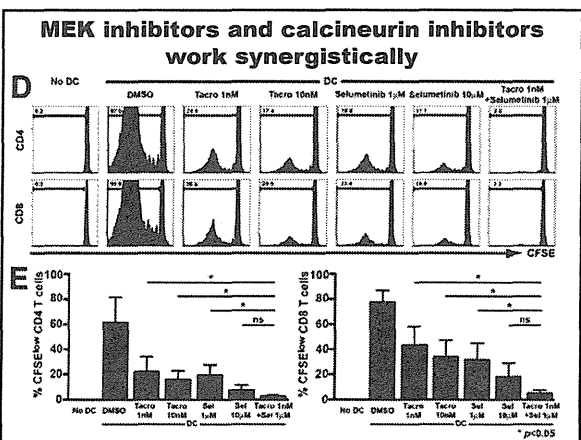
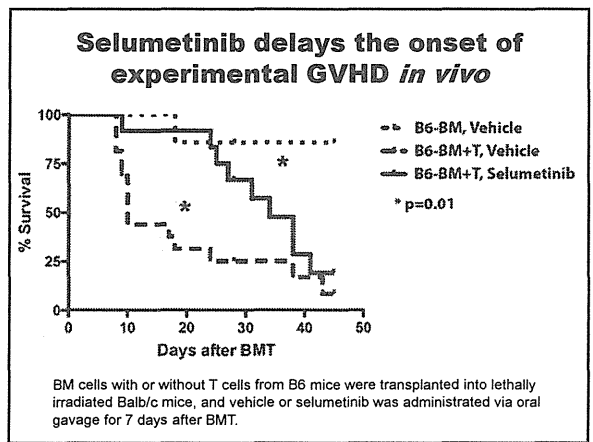
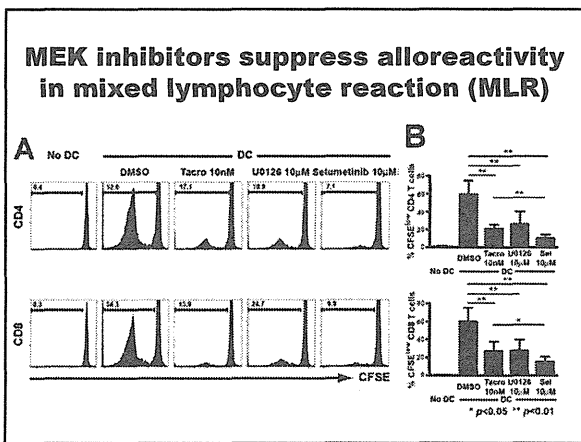
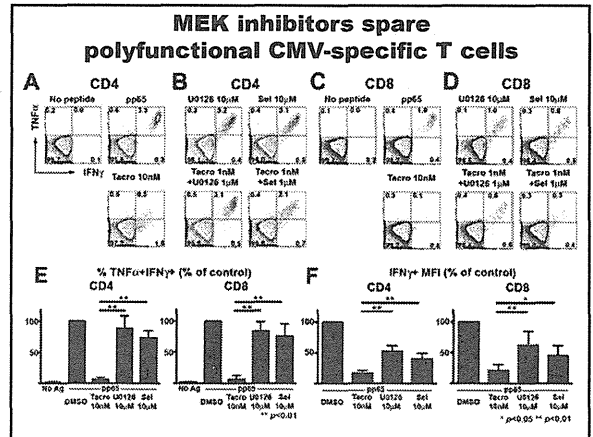
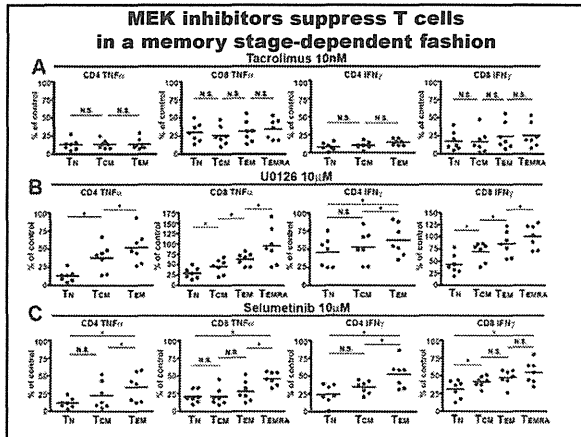
CD4
N 14.0, TCM 53.6, TEM 28.4, TEMRA 23.0

CD8
N 18.0, TH 19.9, TCM 28.8, TEM 18.0, TEMRA 23.0

CD4
N, TCM, TEM, TEMRA

CD8
N, TCM, TEM, TEMRA

* p<0.01 ** p<0.0005



Summary

1. The RAS/MEK/ERK pathway is preferentially activated in naive and central memory T cells, which is blocked by MEK inhibitors in a memory stage-dependent manner.
2. MEK inhibitors suppress alloreactivity as effectively as calcineurin inhibition, and it works synergistically with calcineurin inhibition.
3. MEK inhibition spares functions of effector memory T cells, resulting in sparing CMV- or EBV-specific immunity.
4. Selumetinib delays the onset of murine experimental GVHD *in vivo*.

Acknowledgements

Komanduri Lab@UM

Krishna Komanduri
Eric Wieder
Cara Benjamin
Tae Kon Kim
Heather Harricharran
Joy Prewitt

Komanduri Lab@MDACC

Lisa St. John
Evren Ozdemir
Enrico Oricuolo
Marta Stanzani
Sergio Martins
Rich Joseph
Jahan Khalili

Levy Lab@UM

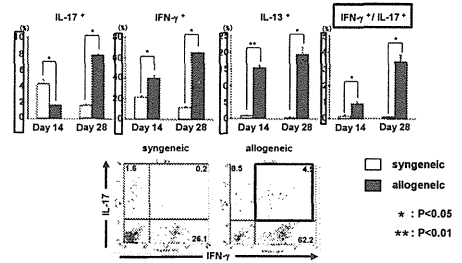
Robert Levy
Monica Jones
Robby Newman
Duncan Ross



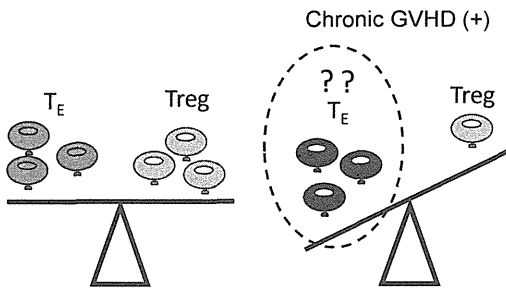
再発難治性慢性移植片対宿主病に対する
 合成レチノイドAm80の有効性に関する研究

前田嘉信
 岡山大学病院 血液・腫瘍内科

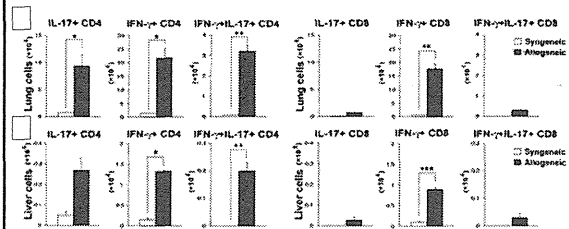
慢性GVHDでは末梢リンパ節における
 Th1/Th2/Th17細胞が増加している



慢性GVHD発症メカニズム

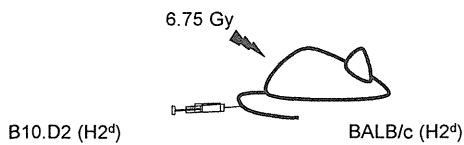


Th1 / Th17 細胞は 肺、肝臓に浸潤している

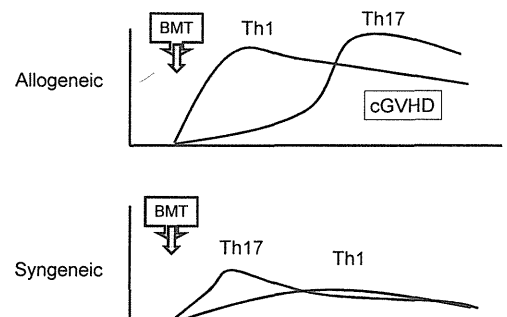


慢性GVHDマウスモデルを用いた
 Th1/Th2/Th17カイネティクスの検討

MHC-matched, multiple minor HA-mismatched
 (B10.D2→BALB/c) chronic GVHD model



慢性GVHDにおけるヘルパーT細胞のカイネティクス

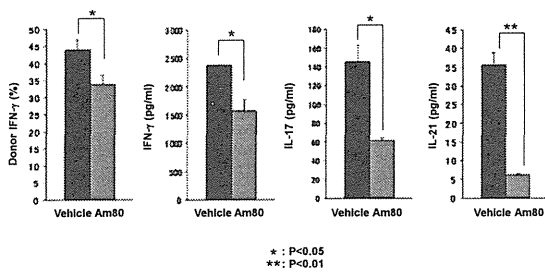


レチノイン酸

- all-*trans* レチノイン酸 (ATRA) はTh17細胞への分化を抑制する。
 - レチノイン酸レセプター (RAR) α への結合とそれに伴うROR γ tの抑制
 - Tregの誘導 *Science* 317:256-260, 2007
Blood 111:1013-1020, 2008
- Am80はRAR α/β に特異的な合成レチノイドで、ATRAに比べ約10倍の生物学的活性を持つ。 *Pharmacology* 58:101-112, 1999
- Am80は炎症性疾患のマウスモデルにおいて、直接的にTh1サイトカインの産生を抑制する。 *Pharmacology* 60:208-214, 2000
Am J Pathol 174:2234-2245, 2009

再発・難治の慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイド Am80の有効性に関する臨床試験

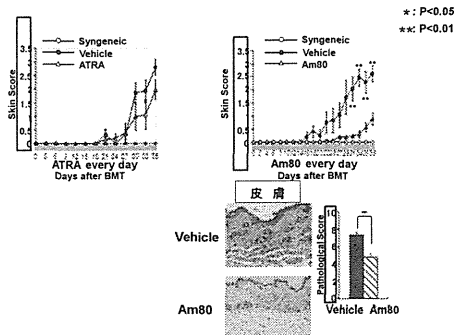
Am80は、Th1・Th17サイトカイン産生を抑制する



臓器別スコア

		Score 1	Score 2	Score 3
全身状態	ECOG	1	2	3
皮膚	病変の範囲	体積 < 18%	体積 19-50%	体積 >50%
	硬化性病変	And (-)	Or (+) 表層	Or (+) 深部
口腔	症状	Mild	Moderate	Severe
	食事摂取	ほぼ正常	やや制限	摂取不能に近い
眼球	乾燥症状	Mild	Moderate	Severe
	ADL	正常	部分的に支障	視力障害
肝	T.Bil, ALP, AST, ALT	< 2 × ULN	2-5 × ULN	> 5 × ULN
肺	FEV1	60-79%	40-59%	< 39%
	LFS*	3-5	6-9	10-12
関節, 筋膜炎	可動域の制限	Mild	Moderate	拘縮
	ADL	正常	やや制限	強い制限

ATRA・Am80は慢性GVHDを抑制する



慢性GVHDの重症度分類

	Mild	Moderate	Severe
臓器数	1~2	≥3	≥3
臓器別スコア	1(肺以外)	2 (or 肺で1)	3(or 肺で2)

一次治療の適応

- “moderate”以上で全身治療を
- “mild”でもHigh risk徴候があれば治療を考慮
 - Progressive onset(acute GVHD治療中の発症)
 - 血小板数<10万/μL

薬剤	推奨 grade	evidence	副作用	コメント
ステロイド 1mg/kg/d	A	I	骨粗しょう症 大腿骨頭壊死 糖尿病	Mildではできるだけ使用しない Moderate・severeではCNIと併用
CNI	C	II	腎障害 高血圧	必ずステロイドと併用 ステロイドの副作用を減らす

Wolff D et al. BBMT 2010 16: 1611-28

慢性GVHDIに対する二次治療

- ECP
- MMF
- Thalidomide
- Sirolimus
- Everolimus
- Rituximab
- Pentostatin
- MTX
- Tacrolimus
- Imatinib
- Thraco-abdominal RT
- Pulse steroid
- Mesenchymal stem cells
- Etretnate
- Etanercept
- Clofazimine
- Chloroquine
- Alefacept

慢性GVHD一次治療の第III相試験

著者 (発表年)	比較薬剤	二重盲検 試験	N	結果
Sullivan (1988)	PSL±azathioprine	Yes	179	Decreased survival
Koc (2002)	PSL±CyA	No	287	Limited benefit
Koc (2000)	CyA/PSL±thalidomide	Yes	51	Toxicity
Arora (2001)	CyA/PSL±thalidomide	No	54	No benefit
Martin (2009)	MMF	Yes	151	No benefit
Gilman (2012)	Hydroxychloroquine	Yes	54	No benefit

慢性GVHD二次治療の主な成績

著者(発表年)	二次治療法	N	奏効率
Flowers (1988)	ECP	48	40%
Furlong (2009)	MMF	42	26%
Browne (2000)	Thalidomide	37	38%
Jedlickova (2010)	mTOR inhibitor	34	76%
Kim (2010)	Rituximab	37	86%
Pidala (2010)	Pentostatin	18	56%
Olivieri (2009)	Imatinib	19	79%
Gilman (2000)	Hydroxychloroquine	40	53%
Akpek (2001)	Steroid pulse	61	76%
Weng (2010)	Mesenchymal stem cells	19	74%

二次治療を考慮するタイミング

- 一次治療中の臓器症状の増悪
- 一次治療中に新たな臓器の症状出現
- 治療開始1-2か月で改善がみられない
- 2か月の治療でPSLを0.5-1.0mg/kg以下に減量できない

Wolff D et al. BBMT 2011 17: 1-17

再発・難治の慢性移植片対宿主病に対する合成レチノイドAm80の有効性に関する臨床試験

目的:
同種造血幹細胞移植後の再発難治性慢性移植片対宿主病(GVHD)患者に対して合成レチノイドAm80を投与し、その安全性、有効性を検討する。

対象:
一次治療であるPSL 1mg/kgで開始され、以下のいずれかに該当する移植後180日以上経過した治療抵抗性慢性GVHD患者

- 1) PSL 1mg/kgを2週間投与しても増悪する
- 2) PSL 0.5mg/kg以上2週間を含む4週間の治療で改善しない
- 3) ステロイド減量中の再燃、悪化

主要評価項目:

- ・奏効率(CR+PR) *

副次的評価項目:

- ・ステロイドの50%以上の減量
- ・Grade別副作用発現例数、発現頻度
- ・Am80治療開始から1年後の無増悪生存率、全生存率
- ・Am80投与後のTh1細胞、Th17細胞、Th2細胞、Tregの動態

*** Complete response (CR) :**

慢性GVHDによるすべての臓器障害が軽快

Partial response (PR):

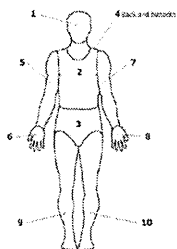
- 皮膚: Total Skin Score (Rodman score)の50%以上の改善
- 眼: 症状と点眼薬回数50%以上の軽減 またはシルマーテスト改善
- 口腔: 病変面積の50%以上の改善
- 消化器: 下痢量、T.Bil、ALPの50%以上の改善
- 肺(BO): FEV1の改善

Am80 副作用

市販後調査2005/6/13-2010/5/31
調査対象症例 748例

TG上昇	294	39.4%
T.Chol上昇	210	28.1%
発疹	90	12.0%
LDH上昇	84	11.2%
AST上昇	63	8.4%
ALT上昇	62	8.3%
CRP上昇	50	6.7%
ALP上昇	46	6.1%
骨・関節痛	45	6.0%
アミラーゼ	29	3.9%
DIC	25	3.3%
RA症候群	14	1.9%
紅斑	14	1.9%
湿疹	13	1.7%
皮膚乾燥	10	1.3%
口唇乾燥・口唇炎	10	1.3%

Total Skin Score
(BBMT 13: 715 2007)



Region	Score	Weight	Total
1	0-4	1	0-4
2	0-4	1	0-4
3	0-4	1	0-4
4	0-4	2	0-8
5	0-4	1	0-4
6	0-4	1	0-4
7	0-4	1	0-4
8	0-4	1	0-4
9	0-4	1	0-4
10	0-4	1	0-4
Total			0-40

合成レチノイドAm80の用法用量(案)

二次治療の治療期間は罹患臓器によって異なり、例えば皮膚硬化性病変には効果発現まで長期間(6カ月)を要する。
Wolf D et al. BBMT 2011 17: 1-17

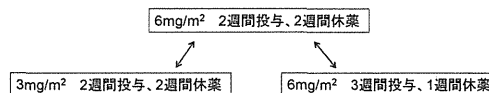
用法用量

Am80 6mg/m² 分2 経口連日で2週間投与後、2週間休薬を1コースとする。

2コース後

PDであれば 試験中止

副作用なければ(G0-1) 3週間投与、1週間休薬とし、
副作用があれば(G2) 2週間投与、2週間休薬のまま3mg/m²に減量
という投与方法で最大6コース(6カ月間)投与する。



Etretinate Therapy for Refractory Sclerodermatous Chronic Graft-Versus-Host Disease

By D.C. Marcelius, V.L. Alencastro, F.R. Formis, T.D. Roer, C.S. Fraeiser, J. Grant, and G.B. Vogelvang

Case No.	Age	Sex	Time to onset	Time to diagnosis	Time to treatment	Response
1	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
2	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
3	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
4	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
5	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
6	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
7	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
8	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
9	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
10	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
11	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
12	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
13	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
14	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
15	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
16	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
17	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
18	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
19	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
20	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
21	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
22	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
23	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
24	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
25	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
26	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
27	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
28	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
29	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
30	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
31	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
32	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
33	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
34	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
35	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
36	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
37	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
38	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
39	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
40	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
41	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
42	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
43	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
44	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
45	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
46	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
47	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
48	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
49	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
50	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
51	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
52	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
53	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
54	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
55	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
56	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
57	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
58	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
59	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
60	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
61	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
62	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
63	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
64	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
65	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
66	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
67	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
68	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
69	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
70	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
71	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
72	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
73	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
74	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
75	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
76	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
77	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
78	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
79	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
80	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
81	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
82	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
83	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
84	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
85	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
86	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
87	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
88	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
89	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
90	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
91	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
92	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
93	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
94	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
95	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
96	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
97	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
98	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
99	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement
100	45	M	10 mo	10 mo	10 mo	Improvement

Etretinate (テガソン Tegison)

- ・乾癬の内服治療薬として認可
- ・治療抵抗性皮膚硬化型慢性GVHD
- ・3月間内服
- ・27人中20人に効果あり

Table 1. Toxicities of Etretinate

Toxicity	No. of patients
Headache	10
Diarrhea	10
Nausea	10
Stomatitis	10
Exacerbation of skin	10
Cholelithiasis	10
Supraventricular tachycardia	10
Myocardial infarction	10
Stroke	10
Eye irritation	10
Myeloma	10
Acute angle-closure glaucoma	10
Cardiomegaly	10
Encephalopathy	10

Etretinate, Vol 43, No 1 (January 12, 1994): pp 66-70

**再発・難治の慢性移植片対宿主病、
特に皮膚病変でお困りの症例をお持ちの先生方
試験へのご意見と参加をお待ちしております。**

yosmaeda@md.okayama-u.ac.jp