

Table 3. Multivariate analyses for NRM, relapse and overall mortality after allogeneic HCT based on age and donor source

	All patients			Related HCT			UBMT			UCBT		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
<i>Patient's age at transplant: 16–49 years</i>												
NRM												
1997–2000	1.00			1.00			1.00			1.00		
2001–2004	0.80	(0.63–1.01)	0.06	0.93	(0.62–1.40)	0.74	0.64	(0.44–0.92)	0.02	1.00		
2005–2008	0.52	(0.41–0.68)	<0.01	0.79	(0.51–1.24)	0.31	0.44	(0.30–0.62)	<0.01	0.60	(0.37–0.97)	0.04
Relapse												
1997–2000	1.00			1.00			1.00			1.00		
2001–2004	1.02	(0.85–1.21)	0.86	0.83	(0.64–1.06)	0.14	1.42	(1.07–1.88)	0.02	1.00		
2005–2008	1.13	(0.94–1.35)	0.19	0.91	(0.70–1.18)	0.47	1.45	(1.10–1.92)	<0.01	1.28	(0.87–1.89)	0.22
Overall mortality												
1997–2000	1.00			1.00			1.00			1.00		
2001–2004	0.90	(0.77–1.04)	0.14	0.88	(0.71–1.08)	0.22	0.92	(0.73–1.15)	0.45	1.00		
2005–2008	0.79	(0.68–0.92)	<0.01	0.88	(0.71–1.10)	0.26	0.79	(0.62–0.99)	0.05	0.68	((0.52–0.90)	<0.01
<i>Patient's age at transplant: 50–70 years</i>												
NRM												
2001–2004	1.00			1.00			1.00			1.00		
2005–2008	0.87	(0.68–1.11)	0.27	0.91	(0.59–1.40)	0.67	0.75	(0.49–1.13)	0.17	0.83	(0.54–1.29)	0.41
Relapse												
2001–2004	1.00			1.00			1.00			1.00		
2005–2008	1.00	(0.80–1.25)	0.99	0.97	(0.72–1.30)	0.83	1.04	(0.66–1.64)	0.87	1.39	(0.82–2.35)	0.22
Overall mortality												
2001–2004	1.00			1.00			1.00			1.00		
2005–2008	0.95	(0.80–1.13)	0.53	0.96	((0.75–1.22)	0.72	0.81	(0.60–1.11)	0.18	1.13	(0.75–1.72)	0.56

Abbreviations: CI = confidence interval; HCT = hematopoietic cell transplantation; HR = hazard ratio; NRM = non-relapse mortality; UBMT = unrelated BMT; UCBT = unrelated CB transplantation.

Year of allo-HCT (1997–2000 vs 2001–2004 or 2005–2008 among younger patients; because of the small number of HCT performed in 1997–2000, we considered 2001–2004 as reference vs 2005–2008 in subgroup analyses among older patients or those who received unrelated CB transplantation), disease type (AML vs ALL), patient's age (16–29 years vs 30–39 or 40–49 among younger patients, 50–59 vs 60–70 among older patients), patient gender (male vs female), donor source (HLA-matched sibling vs other family donors, HLA-matched-unrelated BM, mismatched-unrelated BM or unrelated CB), and conditioning regimens (myeloablative vs reduced-intensity) were considered as covariates. In the analysis for related HCT, HLA-matched sibling vs other family donors were considered as covariates in donor source in addition to the other five factors. In the analysis for unrelated BMT, HLA-matched BM vs mismatched-unrelated BM were considered as covariates in donor source in addition to the other five factors. In the analysis for unrelated CB transplantation, the five covariates were considered other than the donor source.

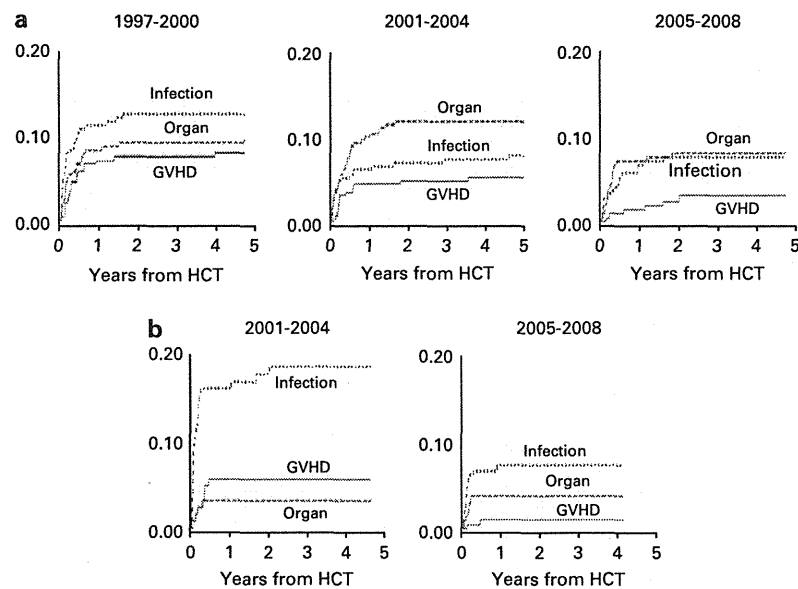


Figure 2. Change in causes of NRM among different time periods in younger patients who received allo-HCT from an unrelated BM donor (a), and younger patients who received allo-HCT from an unrelated CB donor (b). Because of the small number of transplantation performed in 1997–2000, we considered 2001–2004 as reference in patients who received CB transplantation (Figure 2b). Cumulative incidences of death associated with GVHD (solid line), infection (dotted line) and organ failure (dashed line) are shown in each time period. Significant reductions in the incidences of GVHD-related and infection-related mortality were observed among younger patients who received UBMT (a, GVHD: 1997–2000, 8%; 2001–2004, 5%; 2005–2008, 3%; $P=0.01$, infection: 13%, 7%, 7%; $P=0.04$, organ failure: 9%, 12%, 8%; $P=0.58$) and UCBT (b, GVHD: 2001–2004, 6%; 2005–2008, 1%; $P=0.04$, infection: 18%, 7%; $P=0.02$, organ failure: 3%, 4%; $P=0.77$).

leukemia in non-remission, using a large nationwide consecutive data. In subgroups that showed a reduced risk of NRM, significant reductions in the incidences of GVHD- and infection-related mortality were observed. We also indicated that there has been no decrease of NRM in older patients or in related donor transplant. In addition, our study showed that non-remission ALL continues to remain a major challenge. As none of the subgroups showed improved survival without a reduction in the HR for NRM, not only the control of refractory disease but also effective prevention, monitoring and treatment of transplant-related complications may be necessary to improve outcomes after allo-HCT in non-remission. Our findings may provide a foundation for future studies to improve outcomes of allo-HCT for acute leukemia in non-remission.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and the National Cancer Research and Development Fund (23-A-28). The results were presented at the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology in Orlando, FL, 7 December, 2010.

REFERENCES

- Giebel S, Labopin M, Holowiecki J, Labar B, Komarnicki M, Koza V *et al*. Outcome of HLA-matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann Hematol* 2009; **88**: 1005–1013.
- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M *et al*. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2091–2101.
- Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P *et al*. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005; **36**: 757–769.
- Horan JT, Logan BR, Agovi-Johnson MA, Lazarus HM, Bacigalupo AA, Ballen KK *et al*. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? *J Clin Oncol* 2011; **29**: 805–813.
- Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllof G, Dlugosz A *et al*. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**: 1688–1697.
- Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H *et al*. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**: 529–536.
- Barrett AJ. Conditioning regimens for allogeneic stem cell transplants. *Curr Opin Hematol* 2000; **7**: 339–342.
- Feinstein L, Storb R. Reducing transplant toxicity. *Curr Opin Hematol* 2001; **8**: 342–348.
- Sayer HG, Kroger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K *et al*. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003; **31**: 1089–1095.
- Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A *et al*. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia* 2006; **20**: 322–328.
- Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; **24**: 369–379.
- Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A *et al*. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP System. *Int J Hematol* 2007; **86**: 269–274.
- Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M *et al*. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**: 367–369.
- Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y *et al*. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011; **25**: 41–47.
- Yanada M, Ohno R, Naoe T. Recent advances in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009; **89**: 3–13.
- Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F *et al*. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 460–466.
- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE *et al*. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; **107**: 3481–3485.
- Andersson BS, Valdez BC, de Lima M, Wang X, Thall PF, Worth LL *et al*. Clofarabine +/- fludarabine with once daily i.v. busulfan as pretransplant conditioning therapy for advanced myeloid leukemia and MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**: 893–900.
- Chevallier P, Prebet T, Turlure P, Hunault M, Vigouroux S, Harousseau JL *et al*. Prior treatment with gemtuzumab ozogamicin and the risk of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**: 165–170.
- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrcc-Krzemien S, Kuliczowski K *et al*. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: A Multicenter, Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2441–2448.
- Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA, Shamshiri AR, Tavakoli M, Ashouri A *et al*. Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant* 2007; **40**: 105–110.
- Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, Arellano M, Lyons RM, Kovascovics T *et al*. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 549–555.
- Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A *et al*. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1235–1248.
- Magenau J, Tobai H, Pawarode A, Braun T, Peres E, Reddy P *et al*. Clofarabine and busulfan conditioning facilitates engraftment and provides significant antitumor activity in nonremission hematologic malignancies. *Blood* 2011; **118**: 4258–4264.
- Tran H, Yang D. Clofarabine in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Ann Pharmacother* 2012; **46**: 89–96.
- Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M *et al*. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004; **104**: 1923–1930.
- Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M *et al*. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; **110**: 4576–4583.
- Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Takahashi S, Hirabayashi N *et al*. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2004; **34**: 331–337.
- Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM *et al*. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; **96**: 2062–2068.
- Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, Moriyama Y, Nagao T, Kodera Y *et al*. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; **28**: 181–185.
- Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ *et al*. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; **10**: 320–327.
- Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S *et al*. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; **84**: 814–820.

- 33 Hahn T, McCarthy Jr PL, Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H *et al*. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5728–5734.
- 34 Oh H, Loberiza Jr FR, Zhang MJ, Ringden O, Akiyama H, Asai T *et al*. Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood* 2005; **105**: 1408–1416.
- 35 Paulin T, Ringden O, Nilsson B. Immunological recovery after bone marrow transplantation: role of age, graft-versus-host disease, prednisolone treatment and infections. *Bone Marrow Transplant* 1987; **1**: 317–328.
- 36 Sayer HG, Longton G, Bowden R, Pepe M, Storb R. Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood* 1994; **84**: 1328–1332.
- 37 Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 531–540.
- 38 Lee JL, Gooley T, Bensinger W, Schiffman K, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning therapy: incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; **5**: 306–315.
- 39 Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L *et al*. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2004; **104**: 1898–1906.
- 40 Khera N, Storer B, Flowers ME, Carpenter PA, Inamoto Y, Sandmaier BM *et al*. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 71–77.
- 41 Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3730–3738.

Supplementary Information accompanies this paper on Bone Marrow Transplantation website (<http://www.nature.com/bmt>)

V. 班會議記錄

平成 25 年度

第 1 回 造血細胞移植合同班会議

平成 25 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議 プログラム

期日：2013 年 7 月 6 日（土）10 時 30 分～18 時 30 分
7 月 7 日（日） 8 時 30 分～15 時 30 分

会場：名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

一日目

7 月 6 日（土）

10 時 30 分～10 時 40 分

オリエンテーション

挨拶 厚生労働省 健康局疾病対策課 臓器対策室 西脇 聡史 室長補佐

10 時 40 分～11 時 45 分

新たな造血幹細胞移植法の開発：生着効率の向上を目指して

(H25-難治等(免)-一般-104) 研究代表者 村田 誠 (1 時間 5 分)

11 時 45 分～13 時 00 分

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

(H24-難治等(免)-一般 008) 研究代表者 高橋 聡 (1 時間 15 分)

13 時 00 分～14 時 00 分

昼食、WG、その他 (1 時間)

14 時 00 分～15 時 00 分

臓器移植・造血幹細胞移植後の日和見感染に対する有効でかつ安全な多ウイルス特異的な T 細胞療法の開発と導入に関する研究

(H25-難治等(免)-一般-105) 研究代表者 森尾 友宏 (1 時間)

15 時 00 分～15 時 30 分

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)

(H24-被災地域-一般-006) 研究代表者 菊田 敦 (30 分)

15 時 30 分～17 時 00 分

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

(H23-免疫-一般-010) 研究代表者 森島 泰雄 (1 時間 30 分)

続く

17時00分～18時30分

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

(がん研究開発費 23-A-28) 研究代表者 福田 隆浩 (1時間 30分)

二日目

7月7日(日)

8時30分～10時00分

難治性造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の治療成績向上を目指した未承認・適応外薬のエビデンス確立に関する研究

(H25-がん臨床-一般-012) 研究代表者 福田 隆浩 (1時間 30分)

10時00分～11時30分

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 (1時間 30分)

11時30分～13時00分

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

(H23-免疫-一般-013) 研究代表者 熱田 由子 (1時間30分)

13時00分～14時00分

昼食、WG、その他 (1時間)

14時00分～15時30分

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

(H23-免疫-一般-014) 研究代表者 宮村 耕一 (1時間 30分)

平成 25 年度第 1 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 7 月 7 日 (日) 午前 10 時～11 時 30 分

1. 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
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
2. HLA 半合致移植の現状分析と今後の方向性
兵庫医科大学 血液内科 小川啓恭、池亀和博
3. 母子間マイクロキメリズムの臨床応用の新展開 ～国際キメリズムシンポジウムの話から～
広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 一戸辰夫
4. 造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究
筑波大学医学医療系血液内科 栗田尚樹、千葉滋
5. CD34 陽性細胞選択 HLA 不適合移植の開発・HSV-TK 遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 山下卓也
6. 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
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 賀古真一
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
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 諫田淳也
8. 造血幹細胞移植における骨髄由来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第 I 相試験
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 高橋義行、小島勢二
9. マウスモデルを使った慢性移植片対宿主病の病態解明と新規治療薬開発に関する研究
岡山大学 血液・腫瘍内科 前田嘉信

平成25年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野

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)

- メンバー紹介 (H24→25年度の変化)
- 小川 啓恭先生 (兵庫医大)
 - 千葉 滋先生 (筑波大学)
 - 谷口 修一先生 (虎の門病院)
 - 田中 淳司先生 (北海道大学)
 - 平家 勇司先生 (国がん研究C)
 - 一戸 辰夫先生 (佐賀大学)
 - 高橋 義行先生 (名古屋大学)
 - 前田 嘉信先生 (岡山大学)
 - 森田 智視先生 (横浜市大)
 - 熱田 由子先生 (名古屋大学)
 - 神田 善伸 (自治医大さいたま)

●平成25年度継続中の前方視的臨床試験の実施(HLA2抗原以上不適合血縁者間移植)

アレルゲン特異的 HLA不適合移植	各学域免疫寛容に基いた HLA不適合移植	多剤併用TBI+TBIによる HLA不適合移植	シンドラファ+TBIによる HLA不適合移植	液体CD34Kt選択性による HLA不適合移植
-------------------	----------------------	-------------------------	------------------------	-------------------------

それぞれの方法の利点、欠点の抽出

移植血縁者 → 移植成績、医療費などについて比較する。

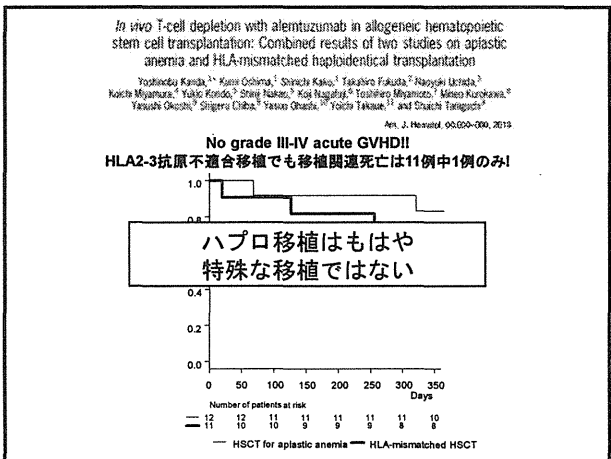
期待される成果

- ① HLA2抗原以上不適合血縁者間移植の適応に関する提言(ガイドライン作成)
- ② 骨髄バンク、さい帯血バンクへのドナープール拡大の経路
- ③ 薬剤の適応外使用の状況の把握と今後の治療実施についての提言
- ④ 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」の活動促進

⑤ 将来のHLA不適合移植の安全性、有効性の向上

- HSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法による免疫回復促進の臨床試験*
- HLA不適合(移植成績)におよぼす影響の後方視的解析(造血細胞移植学会データベース)
- 抗HLA抗体がHLA不適合移植後の拒絶や再発におよぼす影響の解析
- HLA不適合による免疫学的抗腫瘍効果の解析
- 白血病細胞の不適合HLA抗原免疫低下と白血病再発の関連*
- 移植後の腫瘍特異的あるいは病原微生物特異的免疫療法の開発研究
- マウスモデルを使ったHLA不適合移植後の免疫寛容の誘導

* =平成25年に実施 ● =前方視的臨床試験 ■ =観察研究、後方視的臨床研究 ● =基礎的研究



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

5

DLIの位置づけ

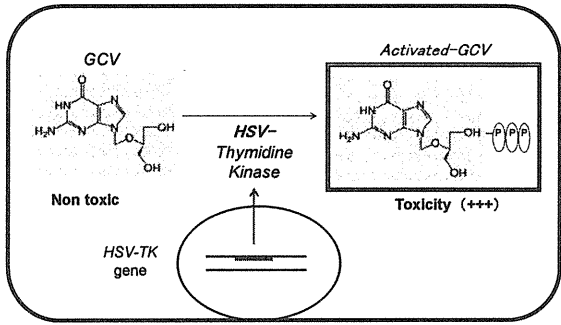
- ・血液学的再発に対する効果は限定的だが、MRDの段階で行えば、その後の再発を抑制する効果がある。
- ・特にHLA適合ドナーがない患者に対して、HLA不適合血縁者間移植と臍帯血移植を比較する際に、HLA不適合血縁者間移植の大きなアドバンテージとなりえる。
- ・一方で特にHLA不適合移植後のDLIはGVHDを増悪させるリスクがある。

↓

- ・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。

6

HSV-TK / GCV 自殺システム



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

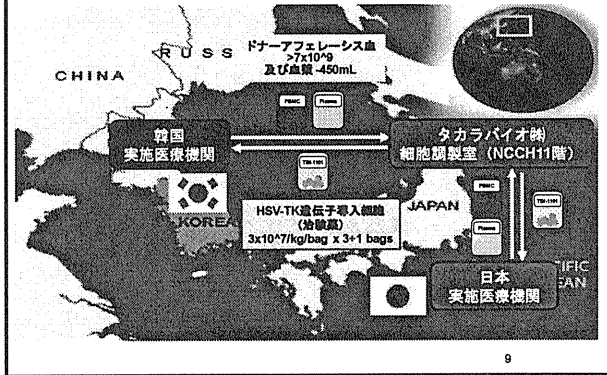
- in vivo* T細胞除去によるHLA不適合移植を受けた非寛解もしくは再発、又はHLA不適合移植後に重篤な感染症を呈している造血器悪性腫瘍の患者 (移植後12カ月以内)

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

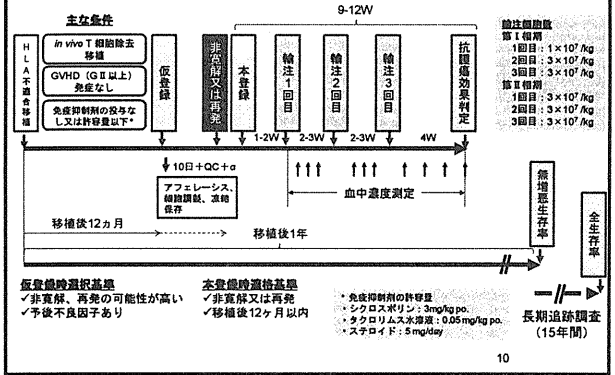
8

TBI-1101 治験 日本・韓国国際共同治験



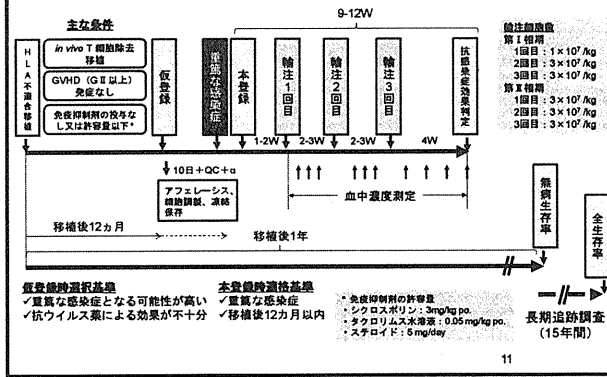
9

TBI-1101 治験 非寛解又は再発例の場合



10

TBI-1101 治験 重篤な感染症の場合



11

「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)

名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

「HLA 半合致移植の現状分析と今後の方向性」

兵庫医科大学 血液内科

小川 啓恭、池亀 和博

HLA 半合致(ハプロ)移植は、post-transplant cyclophosphamide(PTC)療法が欧米で普及して、俄然、脚光を浴びてきた。歴史的には、Perugia (イタリア)、South Carolina (アメリカ)の T 細胞除去移植に始まり、Beijing(中国)の高用量 ATG 投与による in vivo purging を経て、Johns Hopkins(米国)で始まった、今日の PTC(cyclophosphamide による in vivo purging)に至った。これらの移植は、基本的には alternative donor を求めて行われたものである。実際、HLA 半合致移植を HLA 適合同胞間移植と比較して、あるいは 2 unit cord blood transplantation と比較しても、移植成績に有意の差はなかったと結論づけている。これらの HLA 半合致移植は、ドナー T 細胞を、in vitro で移植前に移植片から減量しておくのか、移植後に in vivo で減量するのかの違いはあるものの、ドナー T 細胞を数的(1 部は質的)に減量することで、重症 GVHD の発症を回避できることを示した。しかし、海外からの報告では、GVL 効果が高いという話は出てこない。GVL 効果の担い手であるドナー T 細胞を、数的に大きく削減してしまったのでは、tolerance を誘導することはできても、matched sibling donor を越える高い GVL 効果を生み出すことはできないと考える。

一方、本邦では、HLA 半合致移植に、高い GVL 効果を求める傾向が強い。これが、海外の HLA 半合致移植との大きな相違である。一戸らが中心となって実施した、NIMA 不適合フル移植においては、全て advanced 症例であるにも関わらず、3 年で 40%近い長期生存率が得られた(Blood 104; 3821)。論文の中で、GVL 効果が高いという表現はされていないが、それを示唆する data である。私共は、HLA 半合致移植が、GVL 効果が高いということ、いくつかの論文の中を公表してきた。私共は、少なくとも移植直後には、FK506 (or CSP)+MTX のような通常の GVHD 予防では、GVHD が起きてしまう条件、すなわち GVH 反応 >> HVG 反応の settings が必要と考える。現在施行中のレジメン、Flu+CA+Mel+TBI(3Gy)+Thy(2.5 mg/kg)を用いた RIST では、day 3-4 には、すでに 100% donor chimerism を達成しており、これは、移植直後から強い抗腫瘍効果の発現につながるはずである。一方、mechanism 上、少し遅れて発生するはずの臨床的な GVHD に対しては、少量のステロイド剤 (mPSL: 1 mg/kg)を予防的に投与

することで防ぐ。ステロイドの予防投与に対する negative な考えの移植医も多いが、実際、マウスのハプロ移植の系では、ステロイド剤は、腸における adhesion molecule (MadCAM-1, ICAM-1)、炎症性 cytokine (IFN- γ , TNF- α)、chemokine receptor (CXCL9-11, CCL2-4)の発現レベルを下げるという報告がある(Exp Hematol 2011; 39: 238)。つまり、ステロイドには、ドナーT細胞の腸への homing を妨げる効果がある。将来は、この目的のため、種々の cytokine-blocker, chemokine receptor blocker が試されることになると思われる。このように、ドナーT細胞を量的に減量させるだけでなく、その GVHD 標的臓器への homing を妨げることで、GVHD と GVL の解離、さらには GVHD を伴わない GVH 効果の発現が可能になると考える。

実際の臨床の場にあっては、私共の HLA 半合致移植におけるドナーT細胞のアロ免疫反応は、HLA 適合移植ではけっして見られないほど、強いものである。しかし、より厳しい症例に適用すればするほど、再発例も多く出現する。一方、本邦における HLA 適合移植の非寛解期の移植データは、長期無病生存が、10-20%と報告されており、けっして芳しいものではない。非寛解期例に対する、HLA 適合同胞間移植に関する海外からの報告では、長期生存率は、同様に 10-20%程度であるが、3年で31%というものもあって、バラツキがある。GVL 効果の強さを論ずるには、生存(あるいは再発)に関して予後因子を合わせる必要がある。同種移植の生存に関係する因子として、染色体核型、病期、年齢などが挙げられるが、ここで問題となるのは病期である。「非寛解」の中にも段階があり、具体的には、移植前の芽球%が移植成績に与える影響について、種々の論文で報告されている。その中には、芽球 12%以下の非寛解期の患者の成績は、CR 例と変わらないという報告がある(IJH 2013; 97: 640)。また、芽球 20%を cut-off とする論文、25%を cut-off とする論文もあって、少なくとも芽球 5%を cut-off とする、つまり寛解/非寛解で切めることは、不適切なようである。また、芽球%が 10%増加することにより、再発率が有意に上昇していくという報告もある。一方、本邦においては、このようなデータは存在しないように思われる。したがって、少なくとも、AML/ALL に関しては、TRUMP のデータを元に、移植前芽球%と生存率/再発率との関係を明らかにしておくことが必要である。これによって、今後、HLA 半合致移植を始め、様々な移植源、移植様式の抗腫瘍効果を論じるための土台作りができる。

平成25年度免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「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)
第一回研究会(2013年7月7日 於:名古屋第一赤十字病院)

母子間マイクロキメリズムの臨床応用の新展開
～国際キメリズムシンポジウムにおける話題から～

一戸 辰夫
広島大学 血液内科
広島大学原医研 血液・腫瘍内科研究分野

Symposium on Chimerism
Graz, Austria, May 30th & June 1st, 2013

Chimerism
Volume 10 Number 1 February 2013

Symposium on Chimerism
Graz, Austria, May 30th & June 1st, 2013

ORGANIZING COMMITTEE

Peter Sedlmayr (Univ. of Graz)
Thomas Kroneis (Univ. of Graz)
J. Lee Nelson (FHCRC)
Will J. Burlingham (Univ. of Wisconsin)

OPEN ACCESS Freely available online
PLOS ONE

Distant Mesenchymal Progenitors Contribute to Skin Wound Healing and Produce Collagen: Evidence from a Murine Fetal Microchimerism Model

Elke Seppanen¹, Eshvige Roy¹, Rebecca Ellis¹, George Bou-Gharios^{1,2}, Nicholas M. Fisk^{1,3}, Klarash Khorotehrani^{1*}

Day 0 Day 1

Seppanen, PLOSone 2013

Trans-maternal cell flow leads to Ag-experienced cord blood

A

B

Dierselhuys, Blood 2012

臍帯血移植におけるマイクロキメリズム(Mc)を介するH-Y効果?

Mother → Male sib → H-Y(+)

Mother → Male sib → H-Y(-)

M -> M or F -> M: more GVHD? less relapse?

造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究

栗田 尚樹, 千葉 滋 (筑波大学医学医療系血液内科)

HLA 半合致移植 (以下, ハプロ移植) は, HLA 合致血縁ドナーがいない場合やタイミングよく非血縁ドナーが得られない造血器疾患患者における有望な選択肢のひとつである. ハプロ移植では, 生着不全, 重篤な GVHD, 免疫再構築遅延による感染症の克服が課題であり, 種々の方法が試みられた. 近年, 移植後早期のシクロフォスファミド投与 (以下, 移植後 CY) を組み合わせたハプロ移植の有用性が相次いで報告されている.

Luznik らは 68 名に対し, 骨髄非破壊的前処置と移植後 CY を用いてハプロ移植を行ない, 2 年 OS, EFS はそれぞれ 36%, 26% と報告した (BMT, 2008). 重症 GVHD (III-IV) はわずか 6% であったが, 1 年再発率は 51% であった. また移植後 CY を用いたハプロ移植の成績は, HLA 一致血縁・非血縁移植にも匹敵するとした報告もある (Bachey, JCO 2013). その一方で, 骨髄非破壊的移植を用いた移植後 CY では, 高い再発率が問題であった. この問題に対する解決策として, 前処置の強度を上げることが試みられている. 例えば Bacigalupo らは 50 例の報告で, 45 例で生着し, 急性 GVHD (II-III) は 12%, 22 ヶ月時点での OS は 68% (寛解期移植), 37% (非寛解期移植) であり, 再発率は 26% であった (BMT 2012). また Solomon らも同様に骨髄破壊的前処置を用いた 20 例のハプロ移植で, 1 年 OS, DFS はそれぞれ 69% および 50%, 急性 GVHD (II-IV) は 30%, 1 年再発率は 40% という成績を報告した. 両者の報告において, 移植後 CY を用いたハプロ移植で, 前処置の強度を上げることで生着, GVHD, TRM と再発を両立できる可能性が示された.

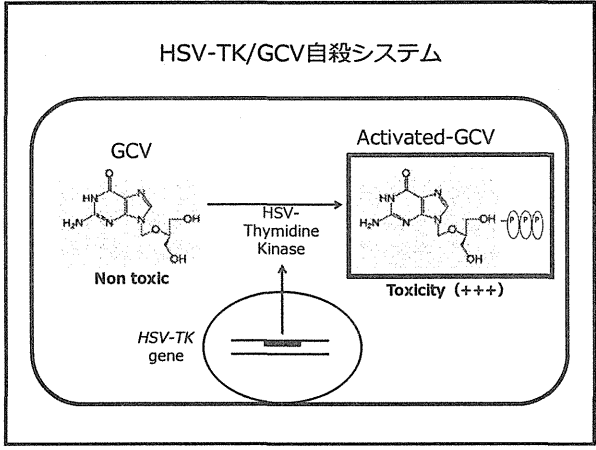
そこで我々は, Bacigalupo らが用いた方法を, 前処置の強度を据え置いたまま, 我が国で施行しやすいように前処置の薬剤を変更して実施することとした.

対象患者は, 同種造血幹細胞移植適応のある造血器腫瘍患者で, 8/7 または 8/8 の HLA アレル一致の血縁および非血縁ドナーを有さず, 4/8-6/8 の HLA アレル一致の血縁ドナーを有する場合である. 幹細胞ソースは末梢血幹細胞, 骨髄のいずれも許容する. 前処置は, (1) 全身放射線照射 (12 Gy/6 Fr), リン酸フルダラビン (150 mg/m²) または (2) 静注ブスルファン (12.8 mg/kg), リン酸フルダラビン (150 mg/m²), 全身放射線照射 (2 Gy) のいずれかを症例および疾患背景により選択する. シクロフォスファミドを day 3 および day 5 に 50 mg/kg ずつ 2 日間投与することとし, 免疫抑制剤としてはシクロスポリン (day -1 から持続静注) および MMF (day -1 から day 30 まで) 2000 mg/日を用いることとした.

今回, 我々は自験例の結果を含め報告する.

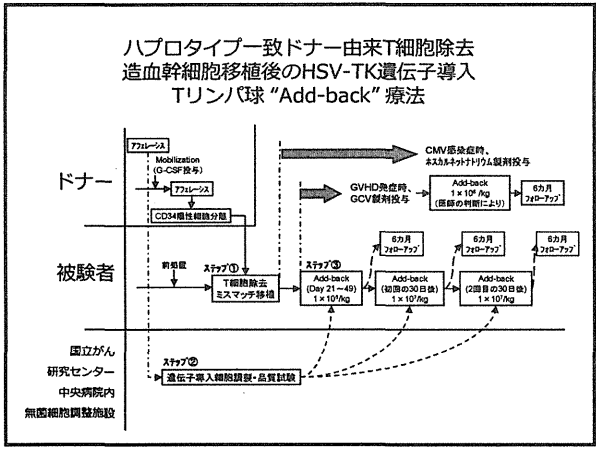
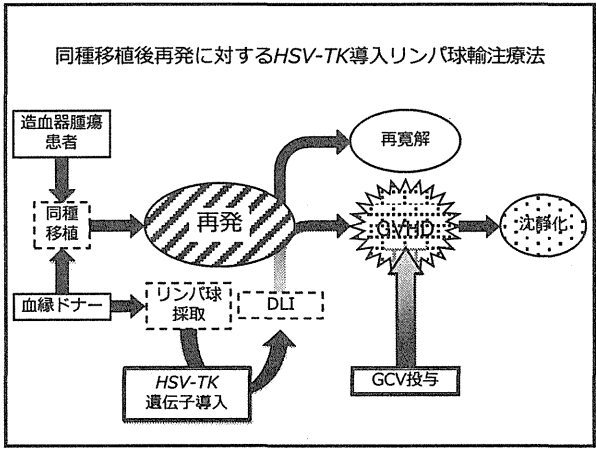
CD34陽性細胞選択HLA不適合移植の開発
 HSV-TK遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発

国立がん研究センター中央病院
 造血幹細胞移植科
 山下 卓也



国立がん研究センターにおける
 HSV-TK遺伝子導入リンパ球を用いた
 同種造血幹細胞移植関連遺伝子治療

- 1) 同種移植後再発に対するHSV-TK導入リンパ球輸注療法
 → 治験
- 2) CD34陽性細胞選択HLA不適合移植
 +
 HSV-TK導入リンパ球“Add-back”療法
 → 臨床研究



ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去
 造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入
 Tリンパ球“Add-back”療法

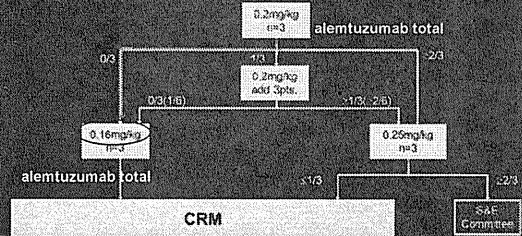
プロトコール改訂作業中

- 1) 初回“Add back”細胞数
- 2) 被験者選択基準及び除外基準

低用量アテ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

アテムツズマブ(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
「アテムツズマブを用いた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 (班長神田善伸)



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)

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
0.5mg/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

16歳以上、65歳未満

ドナーはHLA 2座以上不一致血縁者

HLA-A抗原不一致までの血縁ドナーがいない

(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)

JMDPIにHLA 1遺伝子座不一致までのドナーがいない、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	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI 2x2 Gy/day		↓	↓						
Cy 60 mg/kg/day							↓		
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day						↓	↓		
PBSCT									↓
GVHD予防は									
CsA 3mg/kg day-1~									target血中濃度は500ng/ml
MTX 10mg/m ² day1, 7mg/m ² day3,6,11									
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day							↓	↓	
PBSCT									↓
Age>=55	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabine 25 mg/m ²		↓	↓	↓	↓				
Melphalan 40 mg/m ² /day						↓	↓		
TBI 2x2 Gy/day									↓
alemtuzumab 0.25 mg/kg/day							↓	↓	
PBSCT									↓

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	移植時期	前処置*	移植回数
1	60	男性	MDS (RAEB2)	初回無治療	Flu/rtBU2/TB4	1
2	22	女性	AML (M4)	CR2	Flu/rtBU2/TB4	2 (初回HLA一致同種)
3	43	男性	AML (M2)	PRF	CY/TBI	1
4	19	男性	AML (M2)	Rel1	Flu/rtBU2/TB4	2 (初回ハク)
5	29	男性	ALL	CR2	CY/TBI	1
6	61	男性	MDS(RAEB1)	Rel1	Flu/rtBU2/TB4	2(初回調骨血)
7	27	女性	SAA	refractory	Flu/Mei30/TB4	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 [$\times 10^4/\text{kg}$]	CD3陽性細胞数 [$\times 10^4/\text{kg}$]
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	2.7
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
6	妹	37	末梢血	3座	3座	一致	3.3	3.2
7	父	63	末梢血	3座	3座	一致	5.5	2.2

生存日中央値: day 20

患者	移植日 (G-CSF使用)	血小板 $>77/\mu\text{l}$	移植後 CR	aGVHD	cGVHD	再発	最終転帰	死因
1	31 (-)	21	day28	—	limited	—	生存 271	—
2	20 (-)	到達せず	移植前 CR	grade 1 (skin 1)	—	—	死亡 85	ARDS 心不全
3	24 (-)	到達せず	移植前 CR	grade 1 (skin 2)	—	CRに達しず	死亡 109	原病
4	18 (-)	10	day34	grade 1 (skin 2)	—	day60に再発確認	死亡 198	原病
5	20 (-)	102	移植前 CR	—	—	—	生存 180	—
6	21 (-)	20	day41	grade 1 (skin 2)	—	—	生存 78	—
7	14 (-)	10	—	—	—	—	生存 22	—

- ・Alemtuzumab 0.5mg/kg使用症例との比較 (n=6)
- ・敗血症による早期死亡1例を除き全例生存
生存中央値: day17 (G-CSF無使用例のみ day 27 (n=3))
- ・寛解期移植 全例無再発生存 (day 265, day 468 (aGVHD gradeIII, cGVHD extensive→消失) (n=3)
day 906 (cGVHD limited without IST→消失)
- ・非寛解期移植 1名TRM (day 27) 3名原病死 (day 231, 288, 328) 1名再発生存 (day 96) (n=5)

ウイルス感染症

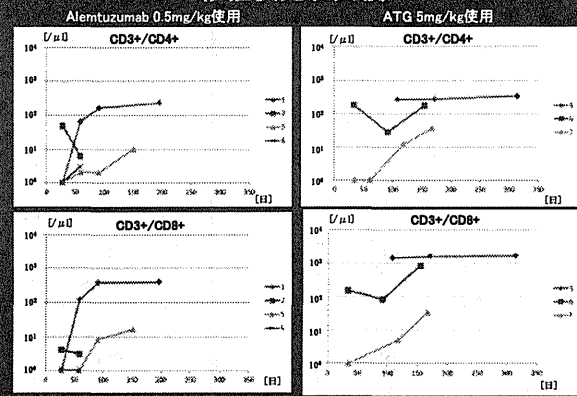
患者	移植前 CMV IgG (R/D)	移植前 EBV VCA IgG (R/D)	CMV* 抗原血症	CMV 感染症	EBV-LPD	その他のウイルス感染症
1	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
2	+/+	+/+	あり	なし	なし	単純ヘルペス
3	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
4	+/+	+/+	あり	なし	なし	髄膜炎 (原因ウイルス不明)
5	+/+	+/+	あり	なし	なし	なし
6	+/+	+/+	なし	なし	なし	なし
7	+/+	+/+	なし	なし	なし	なし

- ・CMV抗原血症検査陽性症例はDHPG 5mg/kg or valgancyclovir 900mg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=8)

- ・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
- ・その他のウイルス感染症: 軽度の出血性膀胱炎1名のみ

移植後免疫回復



・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。

・CD4陽性細胞、CD8陽性細胞の回復に関しては、個人差が大きく、少数では傾向の評価は困難。
CMV抗原血症のコントロールは0.96mg/kg使用時より明らかに容易。

・0.5mg/kgまで減量しても移植関連合併症は少なく、移植を安全に行えている。非寛解期移植に対しては今後さらなる減量を考慮しても良いかもしれない。

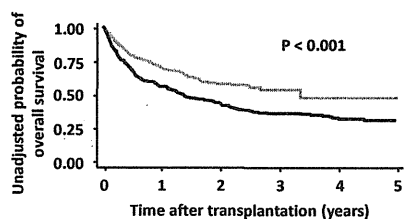
平成25年度第1回造血幹細胞移植 合同班会議
 ◎名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂(2013年7月6日~7日)
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 神田班
 「HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究」

減量サイモグロブリンを用いた HLA-I抗原不適合移植の前方視的試験

～日本造血細胞移植学会主導の臨床研究～

自治医科大学附属
さいたま医療センター 血液科
藤田 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

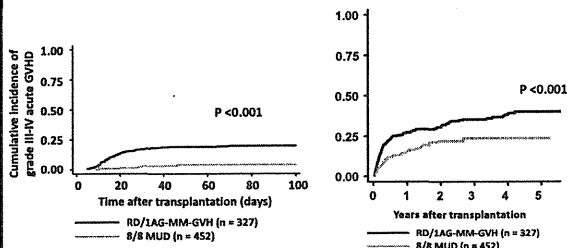
全生存率は、8/8アレル適合非血縁者移植群と比較し、GVH方向1抗原不適合血縁者間移植群で有意に低下する。

P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J. et al. Blood. 2012;119(10):2409-16

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)

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。

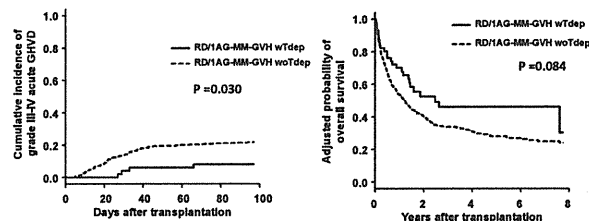
→ 重症GVHDの予防・ATG投与により生存は改善する？

P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J. et al. Blood. 2012;119(10):2409-16

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。

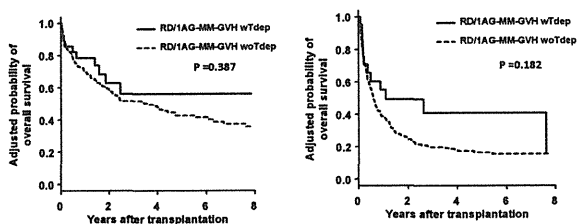
P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J. et al. Leukemia. 2013;27(2):286-94

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



リスク別に分類すると、ATG未使用群・使用群の生存率に有意差は認めないが、いずれもATG使用群で生存率が高い？

P値: 多変量解析にて補正後の値
 Kanda J. et al. Leukemia. 2013;27(2):286-94

本研究の目的

GVHD予防法にATGを用いた、GVH方向HLA-I抗原不適合血縁者からの造血幹細胞移植療法の有効性および安全性を多施設共同第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、急性転化期、
あるいは2種類のTKIにFailureの症例
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: 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)

- ❖ 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
- ❖ GVH方向HLA-A, -B, -DR一抗原不適合の血縁者が存在する
- ❖ ドナーの年齢が16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
- ❖ ATGIに対する重篤なアレルギーの既往

移植源

- ❖ 移植する幹細胞は骨髄、末梢血幹細胞のいずれでも
可とする。ただし体外ドナーT細胞除去は認めない。

GVHD予防法

Tac+MTX+サイモグロブリン

- 1) Tac day-1~; Tac目標血中濃度 12-15 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。
ただし個々の抗癌剤・全身放射線照射の投与量は、患者の年
齢や全身状態、疾患の種類により異なるため各施設の方針に
委ねる。

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)

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 (80-140 mg/m²) ± TBI (2-4 Gy)

PTLDの評価

day 30±3からday 100±3まで、週1回、血漿中EBウイルスDNAをPCR法で定量する。

検体は随時SRLにて測定する。(検査費用はJSHCT臨床研究委員会が負担)

PTLDは、血漿中EBウイルスDNAの上昇と疑わしい組織の生検による病理学的診断によって確定する。治療は各施設の方針に従う。

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

症例数 39症例

今後の予定

日本造血細胞移植学会主導の臨床研究

✓ プロトコル作成

↓
✓ JSHCT臨床研究委員会の
プロトコルレビュー

↓
✓ データセンター(C-SHOT)の
プロトコルレビュー

↓
自治医大さいたま医療センター
およびJSHCTの倫理委員会での審査(進行中)

The screenshot shows the JSHCT website with a navigation menu and a table of clinical trials. The table lists trial numbers, titles, descriptions, and statuses.

臨床試験番号	試験タイトル	試験の種類	現状
JSHCT	本邦の同種造血幹細胞移植後長期生存患者におけるQuality of Lifeに関する調査研究 (C-SHOT1204)	横断的観察研究	募集中
JSHCT	本邦の自家および同種造血幹細胞移植後長期生存小児患者におけるQuality of Lifeに関する調査研究 (C-SHOT1205)	横断的観察研究	募集中
JSHCT	GVHD予防法に抗ヒト幹細胞抗原抗体γグロブリンを用いた graft-versus-host 効果の増強による移植後GVHDの軽減に関する調査研究 (C-SHOT1206)	第II相試験	準備中

2013年8月頃から開始可能となる予定です。
ご協力何卒よろしくお願い申し上げます。