

2017年度
北日本血液研究会活動年度報告



1. 活動実績
 - 1) 臨床研究
 - 2) 臨床研究ミーティング
 - 3) 造血細胞移植拠点病院研修会
 - 4) 市民講演会
 - 5) 学術講演

2. 研究成果

3. 会務
 - 1) 総会、幹事会
 - 2) 会計報告

4. 会則

5. 役員、参加施設

1. 活動実績

1) 臨床研究

「多施設共同研究」

1-1) 「抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた HLA 適合ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の多施設共同第 II 相試験 (JSCT-ATG15)」

- ・ 目標症例数：70 例
- ・ 登録症例数：58 例
- ・ 登録期間：3 年間 (2015 年 11 月 1 日～2018 年 10 月 31 日)
- ・ 担当者：北大血液内科 白鳥聡一

1-2) 「急性白血病における遺伝子変異と治療反応性・白血病発症機序の解明 (Hokkaido Leukemia Net : HLN)」

- ・ 対象：初発/再発 急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病
- ・ 目標症例数：500例
- ・ 登録症例数：222症例登録 (2018/3/13現在)
- ・ 登録期間：5 年間 (～2021 年 3 月 31 日終了)
- ・ 担当者：北大血液内科 小野澤真弘

1-3) 「がんの進展におけるサイトカインの役割」

- ・ 対象：初発/再発 骨髄腫患者 (患者検体の収集)
- ・ 目標症例数：30例
- ・ 登録症例数：21例
- ・ 登録期間：5 年間 (平成 25 年 9 月 15 日～平成 30 年 3 月 31 日)
- ・ 担当者：北大血液内科 後藤秀樹
- ・ 共同研究部署：遺伝子病制御研究所 免疫生物分野 清野研一郎 先生

1-4) 「慢性骨髄性白血病/Ph 陽性急性リンパ性白血病における新規 BCR 複合体シグナル伝達系の白血病細胞増殖への関与」

- ・ 対象：初発・再発時の慢性骨髄性白血病 (患者検体の収集)
- ・ 目標症例数：30例
- ・ 登録症例数：5例
- ・ 登録期間：4 年間 (2016 年 7 月 13 日～2020 年 3 月 31 日)
- ・ 担当者：北大血液内科 後藤秀樹
- ・ 共同研究部署：遺伝子病制御研究所 分子神経免疫分野 村上正晃 先生

1-5) 「同種造血幹細胞移植後の卵巣機能評価」

・ 対象：平成 28 年 9 月 1 日から平成 35 年 8 月 31 日に、同種造血幹細胞移植を受けた患者。移植時 12 歳以上 50 歳未満の女性患者に限る。

- ・ 目標症例数：全体 20 例（本院:10 例）
- ・ 登録症例数：全体 1 例
- ・ 登録期間：2016 年 10 月 7 日～2023 年 8 月 31 日
- ・ 担当者：北大血液内科 橋本大吾

「北海道大学血液内科 単施設研究」

1-6) 「同種造血幹細胞移植後の quality of life (QOL) に影響を及ぼす因子の検討 (NJHSG QOL 17)」

- ・ 対象：北海道大学病院で同種造血幹細胞移植が行われた患者
- ・ 目標症例数：50例
- ・ 登録症例数：18例
- ・ 登録期間：2 年間（2017 年 3 月 24 日～2019 年 3 月 31 日）
- ・ 担当者：北大血液内科 後藤秀樹

1-7) 「パターン認識受容体を活性化させる新規リガンドによる白血病細胞の細胞死の解析」

- ・ 対象：初発急性白血病（患者検体の収集）
- ・ 目標症例数：20例
- ・ 登録期間：3 年間（2017 年 3 月 23 日～2020 年 3 月 31 日）
- ・ 担当者：北大血液内科 後藤秀樹
- ・ 共同研究部署：遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野 高岡晃教 先生

1-8) 「同種造血幹細胞移植後の免疫パラメーターの解析」

- ・ 対象：北海道大学病院血液内科に通院または入院し、2014 年 4 月以降から 2018 年 3 月 31 日までの間に、研究目的で検体を採取、保管した同種造血幹細胞移植施行患者およびその血縁ドナーを対象とする。
- ・ 登録期間：2016 年 1 月日～2018 年 3 月 31 日 登録終了
- ・ 目標症例数：75例
- ・ 登録症例数：173例
- ・ 担当者：北大血液内科 橋本大吾

1-9) 「同種造血幹細胞移植患者の腸内細菌叢の網羅的解析」

- ・ 対象：北海道大学病院血液内科で、同種造血幹細胞移植を行う全患者。移植時に 18 歳以上 70 歳以下の症例に限る。
- ・ 目標症例数：200 例
- ・ 登録症例数：55 例
- ・ 登録期間：2016 年 5 月～2021 年 4 月
- ・ 担当者：北大血液内科 橋本大吾

1-10) 「骨髄破壊的前処置による移植後シクロホファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植後における併用免疫抑制剤の減量および早期中止の多施設共同第Ⅱ相試験 (JSCT Haplo17 MAC) 」

目標症例数：42例

登録症例数：66例

登録期間：2年間（2017年4月17日～2019年3月31日）登録終了

担当者：北大血液内科 杉田純一

1-11) 「強度減弱前処置による移植後シクロホファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植後における併用免疫抑制剤の減量および早期中止の多施設共同第Ⅱ相試験 (JSCT Haplo17 RIC) 」

目標症例数：55例

登録症例数：82例

登録期間：2年間（2017年4月17日～2019年3月31日）登録終了

担当者：北大血液内科 杉田純一

1-12) 「造血幹細胞移植後アデノウイルス感染症に対するシドフォビル投与の臨床試験」

目標症例数：10例

登録症例数：10例

登録期間：5年間（平成25年6月1日～平成30年8月31日）登録終了

担当者：北大血液内科 後藤秀樹

2) 臨床研究ミーティング

平成29年度第1回北日本血液研究会臨床研究マネージャーミーティング

平成29年6月17日（土）14:00-15:30 京王プラザホテル

平成29年度第1回北日本血液研究会臨床研究ミーティング

平成29年9月16日（土）13:30～15:30 札幌プリンスホテル

平成29年度第2回北日本血液研究会臨床研究マネージャーミーティング

平成29年1月20日（土）13:00～15:30 ホテルニューオータニイン札幌

3) 造血細胞移植拠点病院研修会

平成29年度第1回造血幹細胞移植セミナー

平成29年6月24日（土）15:00～17:30 会議・研修施設/ACU（アスティ45 16F）

『造血幹細胞移植と薬～臨床につなげる「薬の理解」を深める～』

一般講演

北海道大学病院薬剤部 田澤佑基

札幌医科大学附属病院薬剤部 大森克哉

特別講演 1

「私の晩期合併症と社会的自立まで」 NPO 法人つばさ 理事 宮城 順

特別講演 2

「血液内科病棟における薬剤師の介入」 市立旭川病院薬剤科 寺田和文

平成 29 年度第 2 回造血幹細胞移植セミナー

平成 29 年 9 月 23 日 (土) 14:00~17:00 アスティ 45 会議・研修施設 ACU

『造血幹細胞移植と看護』

特別講演 1

「造血幹細胞移植の基礎知識」 札幌北楡病院 重松明男

一般演題

札幌北楡病院看護師 寺尾円香

市立函館病院看護師 水本健人

市立旭川病院看護師 沓澤理香子

釧路労災病院看護師 佐々木祐美

札幌医科大学附属病院副看護師長 三上孝洋

特別講演 2

「造血幹細胞移植のトピックス」 北海道大学病院 杉田純一

平成 29 年度第 3 回造血幹細胞移植セミナー

平成 29 年 11 月 12 日 (日) 9:30~12:00 北海道大学医学部臨床大講堂

『造血幹細胞移植におけるコーディネート』

「骨髄バンクの現状と課題」

日本骨髄バンクドナーコーディネート部長 五月女忠雄

移植調整部長 兼 新規事業部長 小瀧 美加

「HCTC 委員会からの報告」

札幌北楡病院 HCTC 山崎 奈美恵

「札幌医科大学附属病院における HCTC の取り組み」

札幌医科大学附属病院 HCTC 須藤 薫

「北海道大学病院における HCTC の取り組み」

北海道大学病院 HCTC 神澤 雅美

「北海道大学病院における移植チーム医療」

北海道大学病院血液内科 特任助教 岡田 耕平

平成 29 年度第 4 回造血幹細胞移植セミナー

平成 29 年 3 月 17 日 (土) 15:00~17:30 アスティ 45 会議・研修施設 ACU

『終末期医療と緩和ケア』

一般演題 「当院における血液悪性腫瘍患者への終末期医療」

札幌清田病院 4 階病棟看護師 細谷麻弥、チェンバレン恵子

「血液内科と緩和ケア」

北海道大学病院腫瘍センター/緩和ケアチーム 講師 敦賀健吉

特別講演1「血液の患者さんに在宅医療を実践してみました」

名古屋記念病院血液・化学療法内科部長、在宅医療部長 粥川哲

特別講演2「生命（いのち）より大切なものに寄り添う援助 ～スピリチュアルケアと

は何か～」 栄光病院 チャプレン 清田直人

4) 市民講演会

「リンパ腫医療セミナー in 北海道」

平成 29 年 5 月 20 日 (土) 13:00～17:00 北海道大学学術交流会館 2 階大講堂

「リンパ腫ってどんな病気」 (ホジキンリンパ腫の治療について)

北海道大学病院 早瀬英子

「リンパ腫の治療について」 (B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、NH 細胞リンパ腫の治療について) 北楡病院 岩崎純子

「リンパ腫治療の最新情報、移植について」 北海道大学病院 白鳥聡一

「がん登録からみた北海道の現状」 北海道がんセンター院長 近藤啓史

「第 3 回北海道市民セミナー」

平成 29 年 10 月 7 日 (土) 13:00～16:00 TKP 札幌駅カンファレンスセンター

「血液がんについて」 愛育病院 盛 暁生

「悪性リンパ腫」 北海道がんセンター 藤本勝也

「多発性骨髄腫」 手稲溪仁会病院 林 敏昭

「骨髄異形成症候群」 札幌北楡病院 皆内康一郎

「白血病」 北海道大学 後藤秀樹

5) 学術講演会

第 5 回血液がん研究会

平成 29 年 4 月 21 日 (金) 19:00～21:00 京王プラザホテル札幌

ミニレクチャー 『日本における Splenic marginal zone lymphoma の検討』

北海道大学病院 血液内科 下埜 城嗣

特別講演 『血球貪食症候群の診断と治療』

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 講師 竹中 克斗

特別講演 『ダニ媒介性疾患-重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) を中心に-』

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 教授 安川 正貴

北日本血液研究会学術講演会

平成 29 年 11 月 17 日 (金) 19:00～ 京王プラザホテル札幌

「北海道白血病ネットの取り組み」

北海道大学血液内科学 教育助教 小野澤 真弘

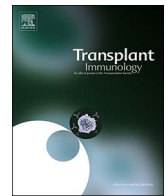
「悪性リンパ腫治療における最新の進歩と当院の取り組み」

岡山大学血液・腫瘍・呼吸器内科学 教授 前田 嘉信



Contents lists available at ScienceDirect

Transplant Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trim

Letter to the Editor

T-cell depletion effects of low-dose antithymocyte globulin for GVHD prophylaxis in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation



Souichi Shiratori^{*,1}, Mizuha Kosugi-Kanaya¹, Eiko Hayase, Kohei Okada, Hideki Goto, Junichi Sugita, Masahiro Onozawa, Masao Nakagawa, Kaoru Kahata, Daigo Hashimoto, Tomoyuki Endo, Takeshi Kondo, Takanori Teshima

Department of Hematology, Hokkaido University, Faculty of Medicine, Sapporo, Japan

Dear Editor,

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is potentially curative treatment for patients with hematological malignancies, but graft-versus-host disease (GVHD) remains a major problem after HSCT. Compared to bone marrow transplantation (BMT), peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) is a risk for severe acute and chronic GVHD [1]. Recent large scale randomized controlled trials indicate that antithymocyte globulin (ATG) reduces severe acute GVHD and chronic GVHD after PBSCT [2,3]. However, doses of ATG differ between studies and optimal dose of ATG needs to be determined. Lower dose of ATG was suggested to have a survival benefit compared to higher dose of ATG [4]. In this study, we evaluated effects of low-dose rabbit ATG (Thymoglobulin; ATG-T) on T-cell depletion in the context of GVHD prophylaxis after PBSCT.

A total of 12 patients with a median age of 53, including 5 patients who underwent HLA-matched PBSCT with 2 mg/kg of ATG-T (1 mg/kg on days -2 and -1 before transplantation) and 7 patients who underwent HLA-matched PBSCT without ATG-T were examined in this study. Diagnosis included myelodysplastic syndrome in 6 patients, acute myeloid leukemia in 5 patients, and acute lymphoblastic leukemia in 1 patient. We analyzed peripheral blood T-cell subsets on day 28 after PBSCT in these patients by flow cytometry. The following monoclonal antibodies were purchased from BD Biosciences (Franklin Lakes, USA), BioLegend (San Diego, USA) or e-Bioscience (San Diego, USA); anti-CD45RA-FITC, anti-CD27-PE, anti-CD4-PerCP/Cy5.5, anti-Foxp3-APC, anti-CD3-Pacific Blue, and anti-CD8-BV510. Intracellular Foxp3 was stained using a Cytofix/Cytoperm kit (e-Bioscience). CD4 gated cells were separated into four populations, including naïve T cells defined as CD45RA⁺ Foxp3⁻ cells, memory/effector T cells defined as CD45RA⁻ Foxp3⁻ cells, regulatory T cells defined as Foxp3⁺ cells, and cytokine-secreting T cells defined as CD45RA⁻ Foxp3^{dim} cells [5,6]. CD8 gated cells were separated into three functionally different populations,

including naïve T cells defined as CD45RA⁺ CD27⁺ cells, memory T cells defined as CD45RA⁻ CD27⁺ cells, and effector T cells defined as CD27⁻ cells [7,8]. Statistical analysis of were carried out using Mann-Whitney *U* test. All *P*-values were two-sided and a *P*-value under 0.05 was used as the cut-off for statistical significance. All written data are shown as mean value ± SD.

All patients received myeloablative conditioning regimen and achieved neutrophil engraftment. Grade II to IV acute GVHD developed in none of 5 patients with ATG-T, but in 3 of 7 patients without ATG-T. Chronic GVHD developed in 1 of 5 patients with ATG-T and in 4 of 7 patients without ATG-T. Flow cytometric analysis of T-cell subsets in the peripheral blood on day 28 after PBSCT showed that frequencies of naïve CD4⁺ and CD8⁺ T-cell fractions were distinctively less in ATG-T treated patients than controls (Naïve CD4⁺ T cells: 8.9% ± 3.7% vs 29.5% ± 13.7%; *P* = 0.005, Naïve CD8⁺ T cells: 12.2% ± 4.7% vs 28.6% ± 17.1%; *P* = 0.048) (Fig. 1). Concordantly, absolute numbers of both naïve CD4⁺ and CD8⁺ T-cells were significantly decreased in patients with ATG-T, and ATG-T also significantly decreased in absolute numbers of all T-cell subsets evaluated (Table 1).

Although the dose of ATG-T used in this study seems to be minimal ever reported, a total 2 mg/kg of ATG-T given on day -2 and -1 was sufficient to decrease T cells in vivo. Donor T cells that promote GVHD reside mainly within the naïve T-cell fraction [9]. ATG-T preferentially depletes naïve T-cell fraction due to its high affinity against naïve T cells [10]. We showed the significant depletion of naïve T cell fractions with 2 mg/kg of ATG-T. Now we are conducting a prospective, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of 2 mg/kg of ATG-T containing GVHD prophylaxis for HLA-matched PBSCT after myeloablative conditioning (UMIN-CTR UMIN000018645).

Ethical approval

This study was approved by the institutional review board of

* Corresponding author at: Department of Hematology, Hokkaido University, Faculty of Medicine, Kita-15 Nishi-7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan.

E-mail address: s.shiratori@med.hokudai.ac.jp (S. Shiratori).

¹ These authors contributed equally to this work.

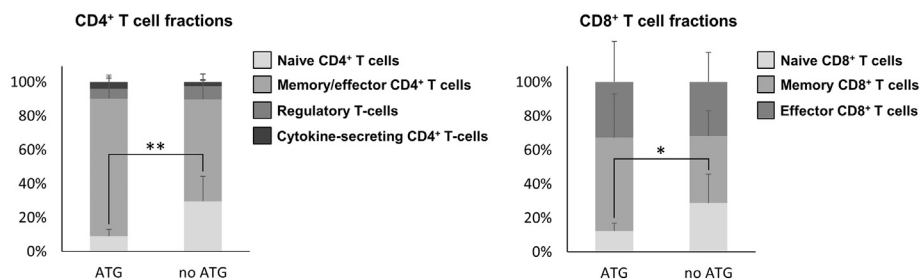


Fig. 1. Flow cytometric analysis of T-cell subsets after PBSCT.

Flow cytometric analysis of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets in peripheral blood on day 28 after PBSCT in patients with low-dose ATG-T (n = 5) and without low-dose ATG-T (n = 7). *p < 0.05; **p < 0.01.

Table 1

Absolute numbers of T cell subsets in peripheral blood on day 28 after PBSCT.

	ATG-T (n = 5)	No ATG-T (n = 7)	P
Total CD3 ⁺ T cells	74.8 ± 53.4/μl	424.7 ± 192.6/μl	0.003
Total CD4 ⁺ T cells	37.6 ± 28.4/μl	193.7 ± 99.7/μl	0.003
Naive CD4 ⁺ T cells	3.5 ± 2.8/μl	55.8 ± 34.0/μl	0.003
Memory/effector CD4 ⁺ T cells	29.0 ± 19.0/μl	120.3 ± 71.7/μl	0.018
Regulatory T-cells	3.8 ± 6.6/μl	13.3 ± 4.7/μl	0.048
Cytokine-secreting CD4 ⁺ T-cells	1.3 ± 1.4/μl	4.3 ± 2.1/μl	0.018
Total CD8 ⁺ T cells	30.8 ± 20.2/μl	209.8 ± 141.1/μl	0.003
Naive CD8 ⁺ T cells	3.2 ± 2.0/μl	67.8 ± 67.5/μl	0.004
Memory CD8 ⁺ T cells	17.4 ± 10.0/μl	77.2 ± 47.7/μl	0.005
Effector CD8 ⁺ T cells	10.1 ± 10.3/μl	64.8 ± 63.0/μl	0.010

Hokkaido University.

Funding disclosure and conflict of interest

All authors received no financial support, and have no conflicts of interest.

Authors' contribution

S. Shiratori interpreted data, preparation of the article, figure and tables. M. K-K. performed recruitment and treatment of patients, and flow cytometric analysis of T-cell subsets. E. H., K. O., H. G., J. S., M. O., M. N., K. K., D. H., T. E., and T. K. performed recruitment and treatment

of patients. T.T. designed the study, reviewed and edited the article.

References

- [1] U. Holtick, M. Albrecht, J.M. Chemnitz, et al., Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults, *Cochrane Database Syst. Rev.* 20 (2014) CD010189.
- [2] J. Finke, W.A. Bethge, C. Schmoor, et al., Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 10 (2009) 855–864.
- [3] N. Kröger, C. Solano, C. Wolschke, et al., Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease, *N. Engl. J. Med.* 374 (2016) 43–53.
- [4] L. Binkert, M. Medinger, J.P. Halter, et al., Lower dose anti-thymocyte globulin for GvHD prophylaxis results in improved survival after allogeneic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant.* 50 (2015) 1331–1336.
- [5] M. Miyara, Y. Yoshioka, A. Kitoh, et al., Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor, *Immunity* 30 (2009) 899–911.
- [6] C.G. Kanakry, S. Ganguly, M. Zahurak, et al., Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide, *Sci. Transl. Med.* 5 (2013) 211ra157.
- [7] D. Hamann, P.A. Baars, M.H. Rep, et al., Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8⁺ T cells, *J. Exp. Med.* 186 (1997) 1407–1418.
- [8] P. Romero, A. Zippelius, I. Kurth, et al., Four functionally distinct populations of human effector-memory CD8⁺ T lymphocytes, *J. Immunol.* 178 (2007) 4112–4119.
- [9] M. Bleakley, S. Heimfeld, K.R. Loeb, et al., Outcomes of acute leukemia patients transplanted with naive T cell-depleted stem cell grafts, *J. Clin. Invest.* 125 (2015) 2677–2689.
- [10] M.C. Ruzek, K.S. Neff, M. Luong, et al., In vivo characterization of rabbit anti-mouse thymocyte globulin: a surrogate for rabbit anti-human thymocyte globulin, *Transplantation* 88 (2009) 170–179.

学会発表（国際学会）

2017年8月 The International Congress of BMT 2017 (Seoul)

HLA-haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide - a single institute analysis -

Junichi Sugita, Takanori Teshima

Department of Hematology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo,
Japan

Background: HLA-haploidentical stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide (PTCy) is increasingly performed. We previously conducted a prospective multicenter phase II study (Haplo13) of PTCy-based HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation (PTCy-haploPBSCT) after reduced-intensity conditioning and reported the safety and efficacy of PTCy-haploPBSCT in Japanese patients.

Methods: We conducted a retrospective analysis of PTCy-based HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation (PTCy-haploPBSCT) in our institute. Busulfan (BU) based myeloablative conditioning (MAC) regimen consisted of Fludarabine (Flu, 150mg/m²), BU (12.8 mg/kg), and TBI (4 Gy). Total body irradiation (TBI) based MAC regimen consisted of Flu (90 mg/m²), and TBI (12 Gy). Reduced intensity conditioning regimen consisted of Flu (150 mg/m²), BU (6.4 mg/kg), and TBI (4 Gy). GVHD prophylaxis consisted of Cy (40-50 mg/kg/day on days 3 and 4), tacrolimus, and mycophenolate mofetil.

Results: Forty-seven patients received PTCy-haploPBSCT between 2014 and 2017. Median age was 43 (range 18-70) with 31 male and 16 female. Diagnosis of the patients included AML (n=21), ALL (n=11), MDS (n=6), lymphoma (n=5), and other (n=4). Ten patients had a history of prior allogeneic stem cell transplantation. Eighteen patients received MAC regimen and 29 patients received RIC regimen. Neutrophil engraftment was achieved in all patients with a median of 14 days (range, 12-25). The cumulative incidence of grades II to IV and III to IV acute graft-versus-host disease (GVHD) were 19% and 2%. The cumulative incidence of chronic GVHD was 27% at 2 year. Overall survival, disease free survival, relapse rate, and NRM were 78%, 56%, 39%, and 5%, respectively, at 2 year.

Conclusions: Our results suggest that PTCy-haploPBSCT achieved low incidences of GVHD and NRM and stable donor engraftment. We are now conducting prospective multicenter phase II studies (Haplo14, Haplo16, Haplo17) by Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT).

HLA-haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide - a single institute analysis -

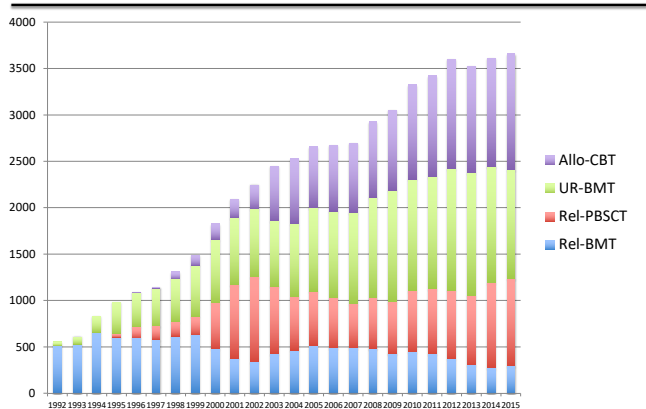
Junichi Sugita, Takanori Teshima

Department of Hematology, Faculty of Medicine,
 Hokkaido University, Sapporo, Japan

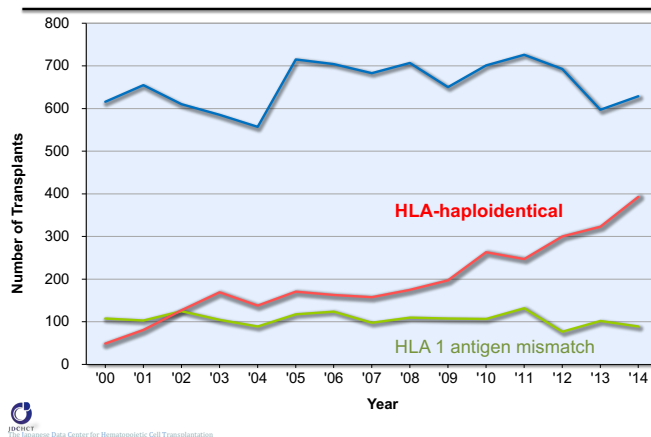
COI disclosure
Junichi Sugita

I have no personal or financial interests to declare:
 I have no financial support from an industry source
 at the current presentation.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan (1992 - 2015)



HLA-haploidentical SCT is increasing in Japan



Several strategies to overcome HLA barriers in HLA-haploidentical SCT

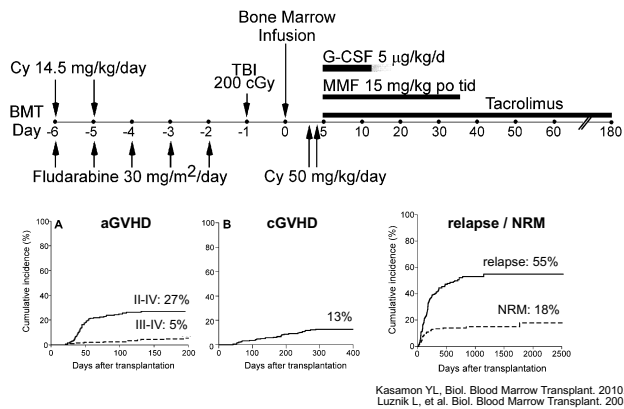
T-cell deplete: TCD (*ex vivo* T-cell depletion)

- CD34 positive selection (*Aversa, Italy*)
- CD3/CD19 depletion (*Handgretinger, Germany*)
- TCRαβ/CD19 depletion (*Handgretinger, Germany*)

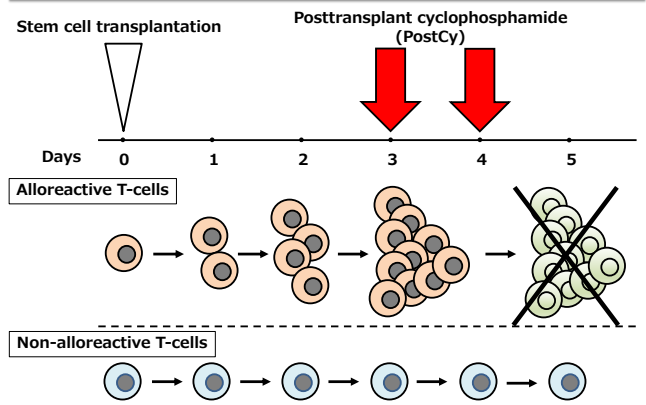
T-cell replete: TCR (*in vivo* T-cell depletion)

- CsA+MTX+MMF+ATG, G-CSF primed BM+PB (*China*)
- CsA+MTX+ATG (*Korea*)
- Tac+mPSL+ATG (*Ikegame, Japan*)
- CsA+MMF+Alemtuzumab (*Canada*)
- CsA+MTX+Alemtuzumab (*Kanda, Japan*)

Posttransplant cyclophosphamide (Post CY)



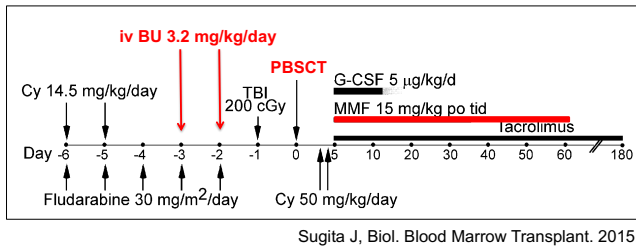
Rationale of posttransplant cyclophosphamide
Selective depletion of alloreactive T-cells



JSCT Haplo13 Study

This prospective multicenter phase II study (UMIN000010316) was conducted by the Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT).

Patients aged from 15 to 65 with hematological malignancies who has no HLA-matched related or unrelated available donor were enrolled.



	Johns Hopkins¹ BM (n=210)	US/UK/AU² PBSC (n=53)	Haplo13³ PBSC (n=31)
Conditioning regimen	Flu/CY/TBI	Flu/CY/TBI	Flu/CY/TBI +BU(6.4mg/kg)
GVHD prophylaxis	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF
Engraftment	87% day15 (11-42)	96% day17 (12-29)	87% day19 (15-27)
acute GVHD			
II-IV	28%	53%	23%
III-IV	4%	8%	3%
Chronic GVHD	13%	16%	15%
NRM	18%	17%	23%
Relapse	55%	28%	45%

1) Munchel AT, Best Pract Res Clin Haematol. 2011.
2) Raj K, Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2014.
3) Sugita J, Biol. Blood Marrow Transplant. 2015.

Conditioning regimen

Myeloablative conditioning (MAC)

BU based regimen

Flu (150mg/m²) + ivBU (12.8mg/kg) + TBI (4Gy)

TBI based regimen

Flu (90mg/m²) + TBI (12Gy)

Reduced-intensity conditioning (RIC)

BU based regimen

Flu (150mg/m²) + ivBU (6.4mg/kg) + TBI (4Gy)



- single institute analysis -

We conducted a retrospective analysis of 47 patients who received PTCy-based HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in Hokkaido university between March 2014 and April 2017.

Patient characteristics (n=47)

Median Age (range)	43 (18-70)
Gender	
Male	31 (66%)
Female	16 (34%)
Diagnosis	
AML	21 (45%)
ALL	11 (23%)
MDS	6 (13%)
Lymphoma	5 (11%)
Others	4 (9%)
Disease status	
1 st CR	19 (40%)
2 nd CR-	7 (15%)
non CR	21 (45%)
Allogeneic Transplantation	
1 st Transplantation	38 (79%)
2nd or 3rd Transplantation	10 (21%)

Conditioning regimen

Myeloablative conditioning (MAC)

BU based regimen (n=7)

Flu (150mg/m²) + ivBU (12.8mg/kg) + TBI (4Gy)

TBI based regimen (n=12)

Flu (90mg/m²) + TBI (12Gy)

Reduced-intensity conditioning (RIC)

BU based regimen (n=28)

Flu (150mg/m²) + ivBU (6.4mg/kg) + TBI (4Gy)

Stem cell source

Peripheral blood stem cell (PBSC)

CD34: 5.4 x 10⁶/kg (2.4-9.9)

CD3 : 1.5 x 10⁸/kg (0.5-3.8)

Donor relationship

Parent	13 (28%)
Sibling	16 (34%)
Child	16 (34%)
Other	2 (4%)

GVHD prophylaxis

CY (50 mg/kg, day3, 4), n=31

OR

CY (40 mg/kg, day3, 4), n=9

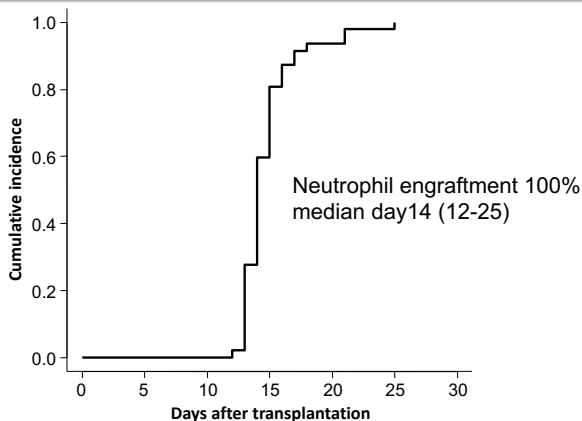
+

Tacrolimus (day5-)

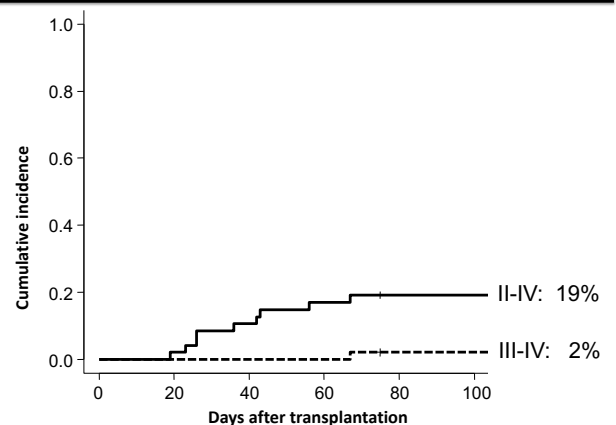
+

MMF (15 mg/kg x 3, day5-)

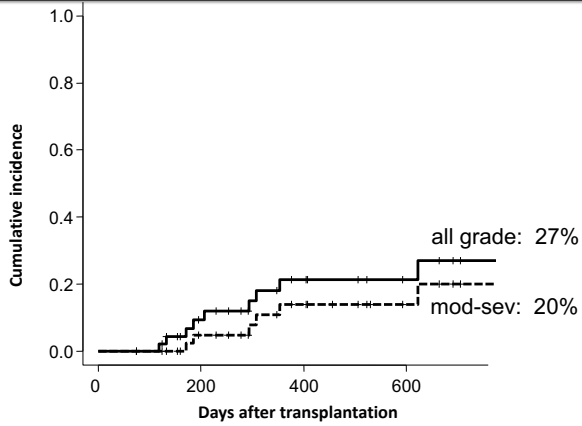
Engraftment



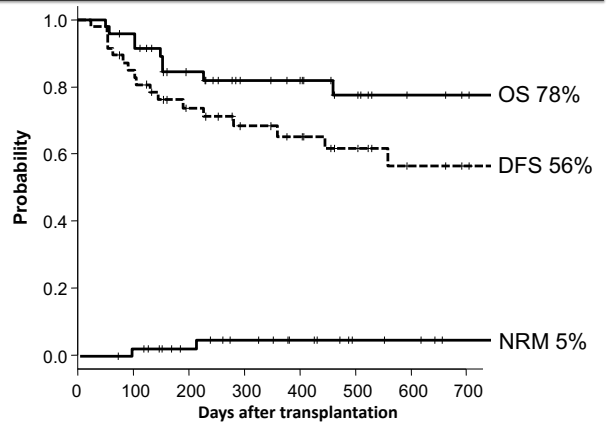
acute GVHD



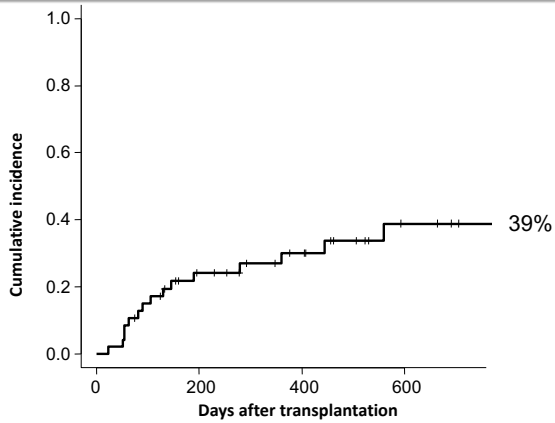
chronic GVHD



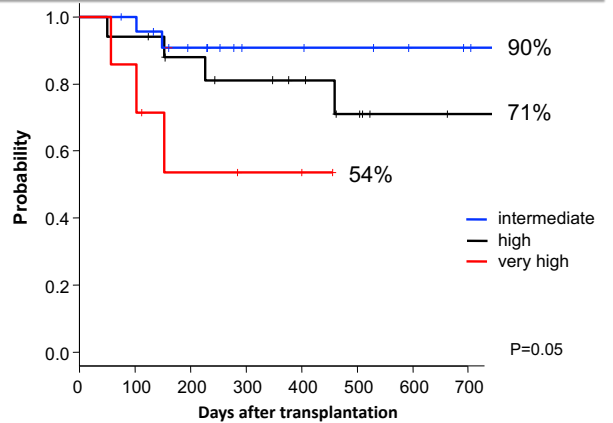
OS·DFS·NRM



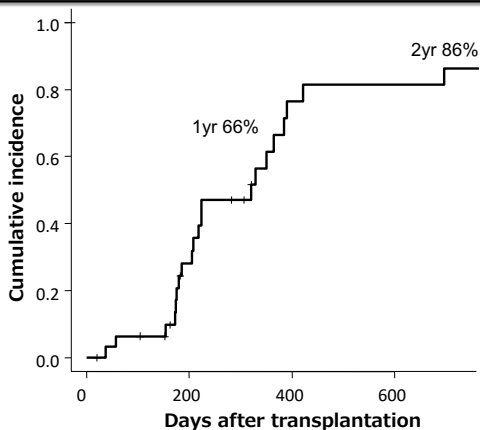
Relapse



OS (disease risk index)



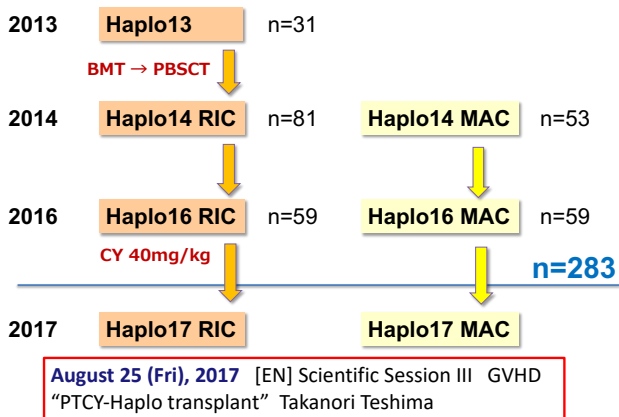
Rates of off-immunosuppressant



Summary

Engraftment	100% (median day14)
acute GVHD	II-IV 19% III-IV 2%
chronic GVHD	all : 27% mod-sev : 20%
NRM at 2yr	5%
Relapse at 2 yr	39%
DFS at 2yr	56%
OS at 2yr	78%

Prospective Multicenter Phase II studies in Japan



Conclusions

- Our results suggest that PTCy-haploPBSCT achieved low incidences of GVHD and NRM with an acceptable relapse rate.
- We are now conducting prospective phase II studies of PTCy-haploPBSCT using myeloablative conditioning and reduced intensity conditioning.

Acknowledgement

Department of Hematology, Faculty of Medicine, Hokkaido University

Takanori Teshima
Daigo Hashimoto
Masahiro Onozawa
Souichi Shiratori
Eiko Hayase



Tomoyuki Endo
Kaoru Kahata
Masao Nakagawa
Hideki Goto
Kohei Okada

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

JSCT

North Japan Hematology Study Group (NJHSG)



2017年8月 The International Congress of BMT 2017 (Seoul)

T-cell depletion effects of minimal low-dose antithymocyte globulin for GVHD prophylaxis in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation

Souichi Shiratori, Mizuha Kosugi-Kanaya, Takanori Teshima

Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine, Sapporo, Japan

【Background】

Incidence of graft-versus-host disease (GVHD) is higher in patients receiving allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) than bone marrow transplantation. Antithymocyte globulin (ATG) has been shown to reduce GVHD after PBSCT, but its optimal dose remains to be determined. We conducted NJHSG-ATG, a pilot study to evaluate a minimal low-dose rabbit ATG (Thymoglobulin; ATG-T) for GVHD prophylaxis at a dose of 2 mg/kg of ATG-T (1 mg/kg on days -2 and -1) before HLA-matched PBSCT.

【Methods】

To evaluate the T-cell depletion effects of low-dose ATG-T in NJHSG-ATG study, we analyzed peripheral blood T-cell subsets by flow cytometry in patients who underwent PBSCT with or without low-dose ATG-T.

【Results】

We analyzed peripheral blood on day 28 after PBSCT in total 11 patients, including 3 patients who were enrolled in NJHSG-ATG study, 2 patients who underwent HLA-matched PBSCT with the same dose of ATG-T as NJHSG-ATG study but could not be enrolled for the organ dysfunction, and 6 patients who underwent HLA-matched PBSCT without ATG-T at the period of NJHSG-ATG study in our institution. Flow cytometric analysis showed that the numbers of total CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells were significantly decreased in patients with low-dose ATG-T compared to those without low-dose ATG-T. In particular, naïve T cell fractions were significantly depleted by low-dose ATG-T compared to memory/effector fractions in both CD4⁺ and CD8⁺ T cells.

【Conclusion】

This study suggested that low-dose ATG-T in NJHSG-ATG study has a potential to reduce GVHD. Now we are conducting a prospective, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of this GVHD prophylaxis for HLA-matched PBSCT.

T-cell depletion effects of minimal low-dose antithymocyte globulin for GVHD prophylaxis in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation

Souichi Shiratori, Mizuha Kosugi-Kanaya, Takanori Teshima

Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine, Sapporo, Japan

24/Aug/2017 ICBMT

International congress of BMT 2017

Disclosure of COI

Name of first author: Souichi Shiratori

I have no COI with regard to our presentation.

24/Aug/2017 ICBMT

Introduction

- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curable treatment for patients with hematological malignancies, but graft-versus-host disease (GVHD) remains a major problem after HSCT.
- Compared to bone marrow transplantation (BMT), peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) is a risk for severe acute GVHD and chronic GVHD
- Recent randomized controlled trials indicate that antithymocyte globulin (ATG) reduces severe acute GVHD and chronic GVHD after PBSCT, however, doses of ATG differ between studies and optimal dose of ATG need to be determined.

24/Aug/2017 ICBMT

Introduction

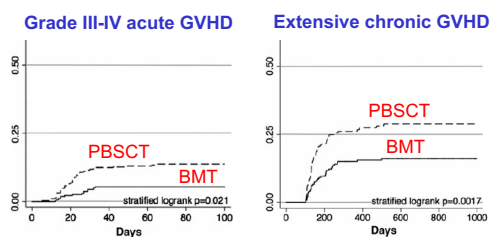
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curable treatment for patients with hematological malignancies, but graft-versus-host disease (GVHD) remains a major problem after HSCT.
- Compared to bone marrow transplantation (BMT), peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) is a risk for severe acute GVHD and chronic GVHD
- Recent randomized controlled trials indicate that antithymocyte globulin (ATG) reduces severe acute GVHD and chronic GVHD after PBSCT, however, doses of ATG differ between studies and optimal dose of ATG need to be determined.

24/Aug/2017 ICBMT

Introduction

ORIGINAL ARTICLE

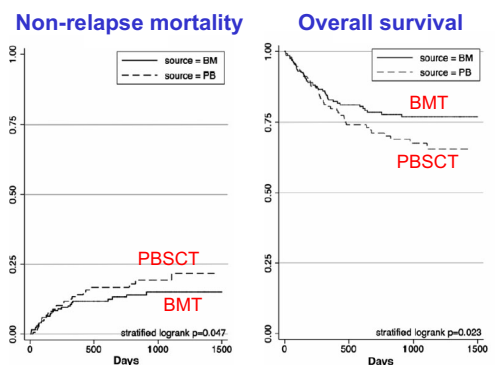
Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry



24/Aug/2017 ICBMT

(Nagafuji K, Int J Hematol, 2010)

Introduction



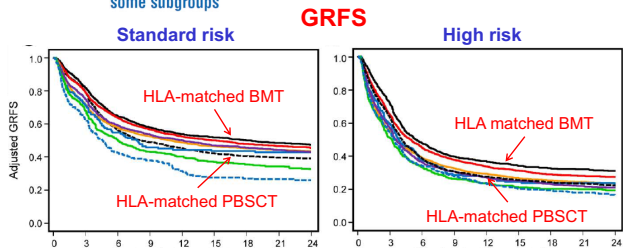
24/Aug/2017 ICBMT

(Nagafuji K, Int J Hematol, 2010)

Introduction



Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups



24/Aug/2017 ICBMT

(Inamoto Y, Haematologica, 2016)

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curable treatment for patients with hematological malignancies, but graft-versus-host disease (GVHD) remains a major problem after HSCT.

Compared to bone marrow transplantation (BMT), peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) is a risk for severe acute GVHD and chronic GVHD

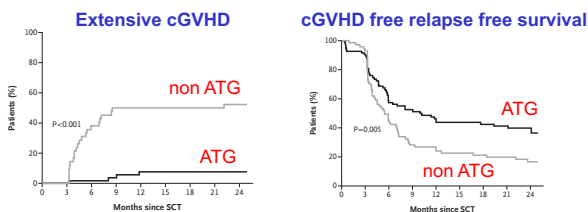
Recent randomized controlled trials indicate that antithymocyte globulin (ATG) reduces severe acute GVHD and chronic GVHD after PBSCT, however, doses of ATG differ between studies and optimal dose of ATG need to be determined.

24/Aug/2017 ICBMT

Introduction

ORIGINAL ARTICLE

Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease

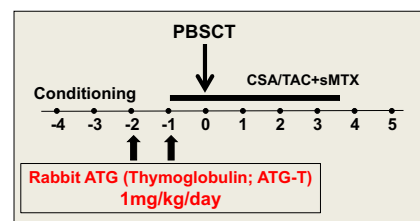


24/Aug/2017 ICBMT

(Kröger N, N Engl J Med, 2016)

Introduction

NJHSG (North Japan Hematology Study Group) -ATG study



- Six patients were enrolled in this study.
- No patient developed grade II to IV acute GVHD.
- Chronic GVHD developed in 3 patients, however, 2 patients achieved CR and 1 patient achieved PR only by an increase in dose of calcineurin inhibitors.

24/Aug/2017 ICBMT

Study aim

To evaluate effects of 2 mg/kg of ATG-T on T-cell depletion in the context of GVHD prophylaxis after PBSCT.

24/Aug/2017 ICBMT

Methods

- A total of 12 patients who underwent HLA-matched PBSCT were enrolled.
- T-cell subsets of PB on day 28 after PBSCT were analyzed by flow cytometry.
- CD4 gated cells were separated into four populations.
 - Naïve T cells: CD45RA⁺ Foxp3⁻ cells
 - Memory/effector T cells: CD45RA⁻ Foxp3⁻ cells
 - Cytokine-secreting T cells: CD45RA⁻ Foxp3^{dim} cells. (Miyara M, Immunity, 2009)
 - Regulatory T cells: Foxp3⁺ cells (Kanakry CG, Sci Transl Med, 2013)
- CD8 gated cells were separated into three populations.
 - Naïve T cells: CD45RA⁺ CD27⁺ cellsM
 - Memory T cells: CD45RA⁻ CD27⁺ cells (Hamann D, J Exp Med, 1997)
 - Effector T cells: CD27⁻ cells. (Romero P, J Immunol, 2007)
- Statistical analysis was carried out using Mann-Whitney U-test. Statistical analyses were performed with EZR. (Kanda Y, Bone Marrow Transplant, 2013)

24/Aug/2017 ICBMT

Results

Pt No.	Age/Sex	Disease	Donor		Disease		Low-dose		GVHD prophylaxis
			type	Status	Conditioning	ATG			
1	52/M	MDS	R	CR	Bu based	Yes	CsA+sMTX		
2	61/M	MDS	R	untreated	Bu based	Yes	CsA+sMTX		
3	31/M	AML	UR	CR	TBI based	Yes	CsA+sMTX		
4	53/M	MDS	R	non CR	Bu based	Yes	Tac+sMTX		
5	59/M	AML	R	CR	Bu based	Yes	Tac+sMTX		
6	18/M	ALL	R	non CR	TBI based	No	Tac+sMTX		
7	48/F	AML	R	CR	TBI based	No	Tac+sMTX		
8	61/M	MDS	R	non CR	Bu based	No	Tac+sMTX		
9	31/M	MDS	R	non CR	TBI based	No	Tac+sMTX		
10	53/F	MDS	R	untreated	TBI based	No	Tac+sMTX		
11	58/M	AML	R	non CR	Bu based	No	Tac+sMTX		
12	55/M	AML	R	non CR	Bu based	No	Tac+sMTX		

24/Aug/2017 ICBMT

Results

Pt No.	Age/Sex	Disease	Donor		Disease		Low-dose		GVHD prophylaxis
			type	Status	Conditioning	ATG			
1	52/M	MDS	R	CR	Bu based	Yes	CsA+sMTX		
2	61/M	MDS	R	untreated	Bu based	Yes	CsA+sMTX		
3	31/M	AML	UR	CR	TBI based	Yes	CsA+sMTX		
4	53/M	MDS	R	non CR	Bu based	Yes	Tac+sMTX		
5	59/M	AML	R	CR	Bu based	Yes	Tac+sMTX		
6	18/M	ALL	R	non CR	TBI based	No	Tac+sMTX		
7	48/F	AML	R	CR	TBI based	No	Tac+sMTX		
8	61/M	MDS	R	non CR	Bu based	No	Tac+sMTX		
9	31/M	MDS	R	non CR	TBI based	No	Tac+sMTX		
10	53/F	MDS	R	untreated	TBI based	No	Tac+sMTX		
11	58/M	AML	R	non CR	Bu based	No	Tac+sMTX		
12	55/M	AML	R	non CR	Bu based	No	Tac+sMTX		

24/Aug/2017 ICBMT

Results

Pt No.	Neutrophil				
	engraftment	aGVHD	cGVHD	Relapse	Outcome
1	day 15	No	Moderate	No	Alive in CR
2	day 12	No	No	day 228	Alive in CR after 2 nd HSCT
3	day 14	No	No	No	Alive in CR
4	day 15	No	No	day 154	Died of TRM after 2 nd HSCT
5	day 15	No	No	day 127	Died of TRM after 2 nd HSCT
6	day 11	Grade III	Severe	No	Alive in CR
7	day 13	Grade II	Moderate	day 1333	Alive with disease relapse
8	day 13	No	Severe	No	Alive in CR
9	day 12	No	No	No	Alive in CR
10	day 12	No	Mild	No	Alive in CR
11	day 12	Grade II	No	day 120	Died of disease progression
12	day 14	No	No	day 111	Died of disease progression

24/Aug/2017 ICBMT

Results

Pt No.	Neutrophil				
	engraftment	aGVHD	cGVHD	Relapse	Outcome
1	day 15	No	Moderate	No	Alive in CR
2	day 12	No	No	day 228	Alive in CR after 2 nd HSCT
3	day 14	No	No	No	Alive in CR
4	day 15	No	No	day 154	Died of TRM after 2 nd HSCT
5	day 15	No	No	day 127	Died of TRM after 2 nd HSCT
6	day 11	Grade III	Severe	No	Alive in CR
7	day 13	Grade II	Moderate	day 1333	Alive with disease relapse
8	day 13	No	Severe	No	Alive in CR
9	day 12	No	No	No	Alive in CR
10	day 12	No	Mild	No	Alive in CR
11	day 12	Grade II	No	day 120	Died of disease progression
12	day 14	No	No	day 111	Died of disease progression

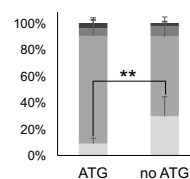
24/Aug/2017 ICBMT

Results

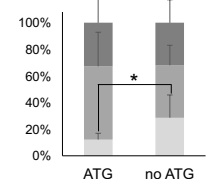
Flow cytometric analysis of T-cell subsets on day 28 after PBSCT

Results

CD4⁺ T cell fractions



CD8⁺ T cell fractions



Naive CD4⁺ T cells
 Memory/effector CD4⁺ T cells
 Regulatory T-cells
 Cytokine-secreting CD4⁺ T-cells

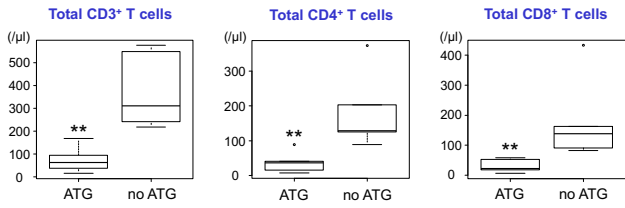
Naive CD8⁺ T cells
 Memory CD8⁺ T cells
 Effector CD8⁺ T cells

*p < 0.05; **p < 0.01

24/Aug/2017 ICBMT

24/Aug/2017 ICBMT

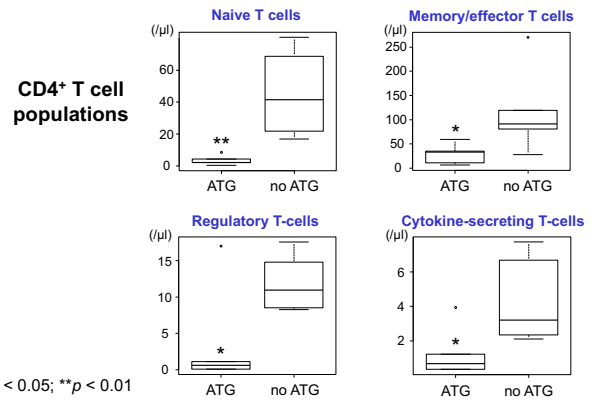
Results



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

24/Aug/2017 ICBMT

Results

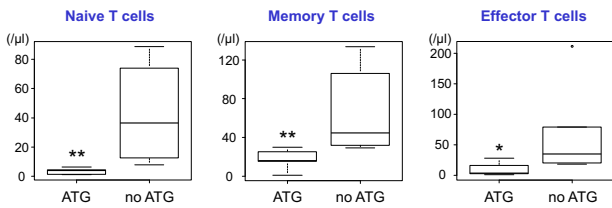


* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

24/Aug/2017 ICBMT

Results

CD8⁺ T cell populations



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

24/Aug/2017 ICBMT

Summary

- Flow cytometric analysis of T-cells in PB on day 28 after PBSCT showed that frequencies of naive CD4⁺ and CD8⁺ T-cell fractions were distinctively less in patients with low-dose ATG-T than those without it.

- Absolute numbers of total CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells were significantly less in patients with low-dose ATG-T than those without it.

- ATG-T also decreased in absolute numbers of all T-cell subsets evaluated in this study, and in particular, naive CD4⁺ and CD8⁺ T-cells were shown the most significant decrease in patients with low-dose ATG-T.

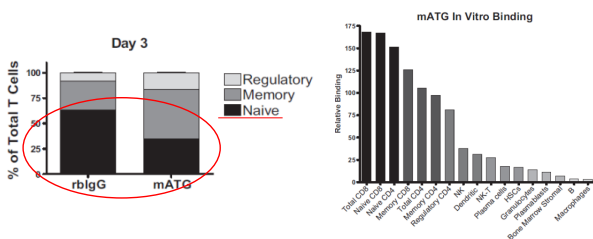
- Clinical course of the patients enrolled in this study also indicated the inhibitory effect on both acute and chronic GVHD by low-dose ATG-T.

24/Aug/2017 ICBMT

Discussion

BASIC AND EXPERIMENTAL RESEARCH

In Vivo Characterization of Rabbit Anti-Mouse Thymocyte Globulin: A Surrogate for Rabbit Anti-Human Thymocyte Globulin



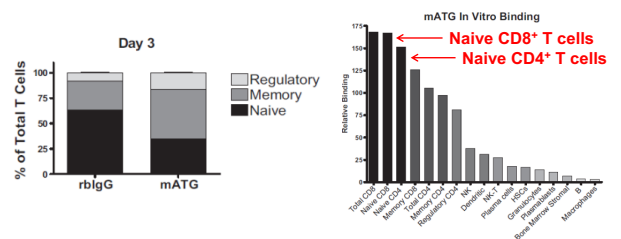
24/Aug/2017 ICBMT

(Ruzek MC, Transplantation, 2009)

Discussion

BASIC AND EXPERIMENTAL RESEARCH

In Vivo Characterization of Rabbit Anti-Mouse Thymocyte Globulin: A Surrogate for Rabbit Anti-Human Thymocyte Globulin



24/Aug/2017 ICBMT

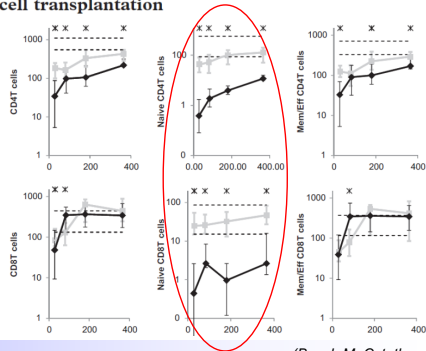
(Ruzek MC, Transplantation, 2009)

Discussion

Cytotherapy, 2012; 14: 1258–1275

Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation

ATG-T: 4.5 mg/kg



24/Aug/2017 ICBMT

(Bosch M, *Cytotherapy*, 2012)

Conclusion

• Our preliminary data suggested that 2 mg/kg of ATG-T may result in reduction of acute and chronic GVHD.

• Now we are conducting a prospective, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of 2 mg/kg of ATG-T containing GVHD prophylaxis for HLA-matched PBSCT (UMIN-CTR UMIN000018645).

24/Aug/2017 ICBMT

Acknowledgement

Department of Hematology
Hokkaido University Faculty of Medicine

Eiko Hayase
Kohei Okada
Hideki Goto
Junichi Sugita
Masahiro Onozawa
Masao Nakagawa
Kaoru Kahata
Daigo Hashimoto
Tomoyuki Endo
Takeshi Kondo

North Japan Hematology Study Group
(NJHSG)

Japan Study Group for Cell Therapy
and Transplantation (JSCT)



24/Aug/2017 ICBMT

2017年12月 59th ASH Annual Meeting & Exposition (Atlanta)

Feasibility and kinetics of CD34+ hematopoietic cells mobilization by low-dose pegfilgrastim in lymphoma patients

Hideki Goto¹, Daisuke Hidaka¹, Satoshi Yamamoto², Koji Hayasaka³, Rie Michimata³, Ikuko Kagawa³, Kana Sunagoya³, Hiroaki Iijima⁴, Eiko Hayase¹, Souichi Shiratori¹, Kohei Okada¹, Junichi Sugita¹, Masahiro Onozawa¹, Daigo Hashimoto¹, Kaoru Kahata¹, Katsuya Fujimoto¹, Tomoyuki Endo¹, Chikara Shimizu³, Takanori Teshima¹.

1: Hokkaido University Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, Department of Hematology, Sapporo, Japan

2: Sapporo City General Hospital, Department of Hematology, Sapporo, Japan

3: Hokkaido University Hospital, Division of Laboratory and Transfusion Medicine

4: Hokkaido University Hospital, Clinical Research and Medical Innovation Center, Department of Biostatistics, Sapporo, Japan

【Introduction】

Hematopoietic stem cell rescue with autologous peripheral blood stem cells (PBSC) following high-dose chemotherapy has been used for the treatment of lymphoma and myeloma. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is used for PBSC mobilization but data on PBSC mobilization by pegfilgrastim is limited. Recent studies showed successful PBSC harvest by single dose of pegfilgrastim given at 6mg or 12mg within 4 days after chemotherapy in patients with malignant lymphoma. However, administration of pegfilgrastim early after chemotherapy treatment induces overshoot of neutrophils, which may result in rapid plasma clearance of G-CSF due to internalization of the G-CSF/G-CSF receptor complexes via endocytosis in neutrophils. Previous studies demonstrated that day 7 injection of pegfilgrastim in the course of chemotherapy mitigated the neutrophil overshoot compared to day 4 injection of pegfilgrastim. We hypothesized that day 7 administration of lower dose 3.6mg pegfilgrastim could avoid neutrophil overshoot and efficiently mobilize PBSCs. Here we show the kinetics of CD34+ PBSC mobilization after 3.6mg pegfilgrastim given on day 7 in the course of chemotherapy.

【Patients and Methods】

Between February 2016 and May 2017, twenty patients with malignant lymphoma enrolled in this study (14 DLBCL, 2 AITL, 2 ALCL, 1 ATLL, 1 FL). Median age was 54 (range 30-65). Eight patients had clinical stage III-IV. Median number of prior chemotherapy was 0 (range 0-2). All patients received cytotoxic chemotherapy (13 CHOP, 2 DeVIC, 2 ESHAP, 1 DHAP, 1 EPOCH, 1 HD-AraC) on day 1 and 3.6mg of pegfilgrastim was administered subcutaneously on day 7. Peripheral blood CD34+ cell counts were analyzed from day 11 to 14 after chemotherapy by flowcytometric

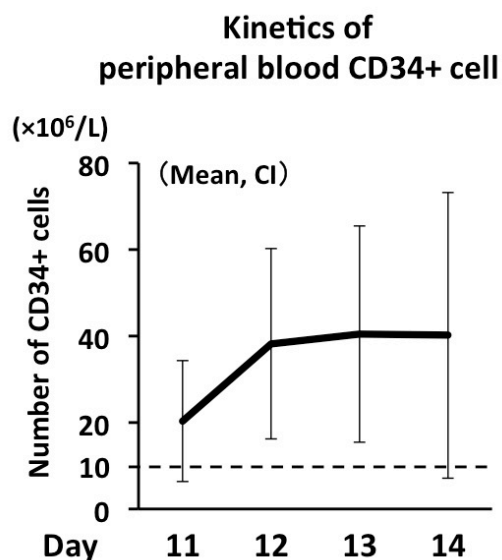
analysis using single platform method based on ISHAGE guideline. The primary objective is to clarify the kinetics of peripheral blood CD34+ cells without harvesting intervention. CD34+ values on each time point is statistically tested using one-sample t-test. To visualize the primary result, bar graph with mean and its confidence interval on each day is represented with the reference line (figure). The secondary objectives are to find peak point of CD34+ cell counts after each chemotherapy regimen and the feasibility of pegfilgrastim administration on day 7. Successful mobilization was defined as to achieve more than $10 \times 10^6/L$ peripheral blood CD34+ cells on any time points between day 11 and 14. All patients were assessed for toxicity according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 4.0. This study was approved by the institutional review board and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

【Results】

Successful mobilization was achieved in 19 of the 20 patients (95%). Mean number (SD) of WBC ($\times 10^9/L$) on each day between day 11 and day 14 was 5.4 (3.7), 11.4 (9.1), 14.2 (9.1) and 13.9 (7.4), respectively. Mean number (SD) of CD34+ cells ($\times 10^6/L$) on each day between day 11 and day 14 was 20.3 (22.5), 38.0 (35.7), 40.3 (39.8), and 40.1 (53.5), respectively. The 98.75% confidence interval [CI] of CD34+ cells ($\times 10^6/L$) on each day between day 11 and day 14 was [6.39-34.22], [16.16-60.25], [15.77-64.97] and [7.09-73.16], respectively (Figure). The number of CD34+ cells on day 12 or 13 showed significantly higher than $10 \times 10^6/L$ CD34+ cell ($P = 0.0022$ and 0.0030 , respectively) (Figure). We then compared the peak of CD34+ cells in a peripheral blood in each chemotherapy regimens. The peak day of CD34+ cell in patients who received CHOP regimen was day 13 (mean $54.3 \times 10^6/L$, range $15.8-151.0 \times 10^6/L$). However, in 4 of 5 patients who received platinum containing regimen, CD34+ cells failed to reach the peak before day 14 because of prolonged myelosuppression. The number of prior chemotherapy regimen (0 vs 1-2) was not associated with the kinetics of CD34+ cells ($p = 0.35$). No infectious events including febrile neutropenia were observed. Back pain and LDH elevation (Grade 1-2) were the main adverse events related to pegfilgrastim administration. We had not detected any severe adverse events.

【Conclusion】

Our data indicated that 3.6mg pegfilgrastim on day 7 can mobilize CD34+ cells to peripheral blood without any severe adverse events.



Feasibility and kinetics of CD34+ hematopoietic cells mobilization by low-dose pegfilgrastim in lymphoma patients

Hideki Goto², Daisuke Hidaka¹, Satoshi Yamamoto², Koji Hayasaka³, Rie Michimata³, Ikuko Kagawa³, Kana Sunagoya³, Hiroaki Iijima⁴, Eiko Hayase¹, Souichi Shiratori¹, Kohji Okada¹, Junichi Sugita¹, Masahiro Onozawa¹, Daigo Hashimoto¹, Kaoru Kahata⁴, Katsuya Fujimoto¹, Tomoyuki Endo¹, Chikara Shimizu³, Takanori Teshima¹

¹ Hokkaido University Hospital, Department of Hematology, Sapporo, Japan ² Sapporo City General Hospital, Department of Hematology, Sapporo, Japan ³ Hokkaido University Hospital, Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Sapporo, Japan ⁴ Hokkaido University Hospital, Clinical Research and Medical Innovation Center, Department of Biostatistics, Sapporo, Japan



Background

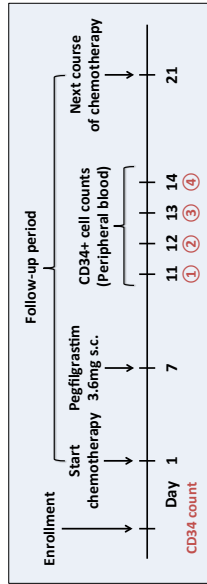
Hematopoietic stem cell rescue with autologous peripheral blood stem cells (PBSC) following high-dose chemotherapy has been used for the treatment of lymphoma and myeloma. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is used for PBSC mobilization but data on PBSC mobilization by pegfilgrastim is limited. Recent studies showed successful PBSC harvest by single dose of pegfilgrastim given at 6mg or 12mg within 6 days after chemotherapy in patients with malignant lymphoma¹⁾. However, administration of pegfilgrastim early after chemotherapy treatment induces overshoot of neutrophils, which may result in rapid plasma clearance of G-CSF due to internalization of the G-CSF/G-CSF receptor complexes via endocytosis in neutrophils. Previous studies demonstrated that day 7 injection of pegfilgrastim in the course of chemotherapy mitigated the neutrophil overshoot compared to day 4 injection of pegfilgrastim. We hypothesized that day 7 administration of low dose 3.6mg pegfilgrastim could avoid neutrophil overshoot and efficiently mobilize PBSCs. Here we show the kinetics of CD34+ PBSC mobilization after 3.6mg pegfilgrastim given on day 7 in the course of chemotherapy.

¹⁾ M5, Yin et al. Bone Marrow Transplantation 2005; 50: 23-29.

Methods

- Between February 2016 and May 2017, twenty patients with malignant lymphoma enrolled in this study.
- All patients received cytotoxic chemotherapy on day 1 and 3.6mg of pegfilgrastim was administered subcutaneously on day 7. Peripheral blood CD34+ cell counts were analyzed from day 11 to 14 after chemotherapy by flow cytometric analysis using single platform method based on ISHAGE guideline. Successful mobilization was defined as to achieve more than 10 × 10⁹ / L peripheral blood CD34+ cells on any time points between day 11 and 14.
- The primary objective is to clarify the kinetics of peripheral blood CD34+ cells without harvesting intervention. The main secondary objectives are to find peak point of CD34+ cell counts after each chemotherapy regimen and the feasibility of pegfilgrastim administration on day 7.
- CD34+ values on each time point is statistically tested using one-sample t-test. To visualize the primary result, bar graph with mean and its confidence interval on each day is represented with the reference line. All patients were assessed for toxicity according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 4.0. This study was approved by the institutional review board and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Study design



Results

Table 1. Patients characteristics	
N = 20	
Age median (range)	54 (30-65)
Male: Female	9:11
Body surface area (BSA) median (range)	1.66 (1.41-2.08)
Disease (N)	DLBCL 14 FL 1 AITL 2 ALCL 2 ATLL 1
Clinical stage (N)	I 4 II 6 III 3 IV 7
International Prognostic Index (IPI) (N)	low 6 Low-intermediate 6 High-intermediate 4 High 4 Unknown 1
Chemotherapy regimen (N)	CHOP 13 DeVIC 2 ESHAP 2 DHAP 1 EPOCH 1 HD-AraC 1
Prior chemotherapy regimen number (N)	0 13 1 or 2 7
Prior autologous stem cell transplantation (N)	Yes 0 No 20

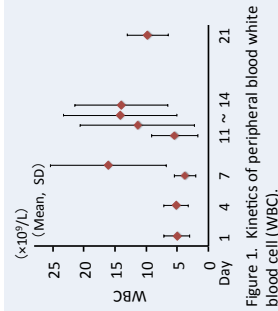


Figure 1. Kinetics of peripheral blood white blood cell (WBC).

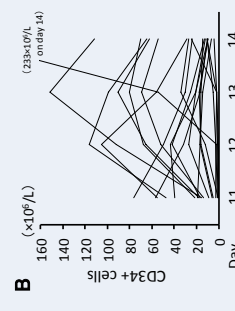
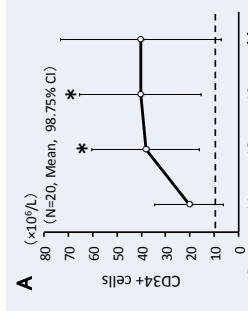


Figure 2. A) Kinetics of peripheral blood CD34+ cell. B) Spaghetti plots of CD34+ cell.

Results

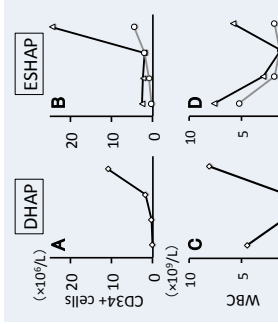


Figure 3. Kinetics of peripheral blood CD34+ cell (A, B) and WBC (C, D) in a treatment with platinum containing regimen.

Adverse Events	1-2	3	4-5	with pegfilgrastim
Back pain	7	1	1	No
Diarrhea	1	1	1	No
Nausea	4	1	1	No
Appetite loss	2	1	1	No
Peripheral neuropathy	1	1	1	No
Phlebitis	1	1	1	No
Aortitis	1	1	1	No
Skin eruption	2	1	1	Unknown
Fever	2	1	1	Unknown
LDH elevation	8	1	1	Yes
Cr. elevation	1	1	1	Unknown
AST elevation	1	1	1	Unknown
ALT elevation	1	1	1	Unknown
ALP elevation	3	1	1	Unknown

The Patients who received platinum containing regimen, CD34+ cells failed to reach the peak before day 14 because of prolonged myelosuppression (Figure 3). The number of prior chemotherapy regimen (0 vs 1-2) was not associated with the kinetics of CD34+ cells ($p = 0.35$) (Data not shown). There was no relationship between CD34+ cell mobilization and BSA (Figure 4). Back pain and LDH elevation (Grade 1-2) were the main adverse events related to pegfilgrastim administration. We had not detected any severe adverse events (Table 2).

Conclusion

Administration of 3.6mg pegfilgrastim on day 7 in the course of chemotherapy can mobilize CD34+ cells to peripheral blood without any severe adverse events.

Conflict of interest: Research funding was provided by Kyowa Hakko Kirin.

2018年2月 BMT Tandem Meetings (Salt Lake City)

Myeloablative Versus Reduced Intensity Conditioning in HLA Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide

Junichi Sugita¹, Toshihiro Miyamoto², Yasuhiko Shibasaki³, Koji Nagafuji⁴, Shuichi Ota⁵, Tatsuo Furukawa⁶, Miho Nara⁷, Yusuke Kagaya⁸, Keitaro Matsuo⁹, Koichi Akashi², Shuichi Taniguchi¹⁰, Mine Harada¹¹, Takanori Teshima¹

¹Hokkaido University

²Kyushu University

³Niigata University

⁴Kurume University

⁵Sapporo Hokuyu Hospital

⁶Nagaoka Red Cross Hospital

⁷Akita University

⁸Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

⁹Aichi Cancer Center Research Institution

¹⁰Toranomon Hospital

¹¹Karatsu Higashimatsuura Medical Association

HLA haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide (PTCyhaploSCT) is increasingly performed worldwide. Since relapse remains a major problem, myeloablative conditioned (MAC) peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) approach using PTCy (PTCyhaploPBSCT) has been developed. However, it remains to be investigated whether this approach could increase risks of GVHD and nonrelapse mortality (NRM) compared to reduced intensity conditioned (RIC) PTCyhaploPBSCT or not.

We conducted a prospective, multicenter, phase II study to evaluate the safety and efficacy of PTCyhaploPBSCT following MAC and RIC regimen (JSCT Haplo14). MAC regimen was fludarabine (Flu, 90 mg/m²) plus total body irradiation (TBI, 12 Gy), or Flu (150 mg/m²), busulfan (BU, 12.8 mg/kg), and TBI (4Gy). RIC regimen was Flu (150 mg/m²), BU (6.4 mg/kg), and TBI (4Gy). GVHD prophylaxis consisted of cyclophosphamide (50 mg/kg/day on days 3 and 4) and tacrolimus plus mycophenolate mofetil.

Fifty patients with a median age of 36 (range, 17 to 60) and 77 patients with a median age of 58 (range, 22 to 65) were enrolled in the MAC protocol and the RIC protocol, respectively, between 2014 and 2016. Diagnoses included AML/MDS (MAC; n=27, RIC; n=46), ALL (MAC; n=11, RIC; n=14), lymphoma (MAC; n=6, RIC; n=14), and

others (MAC; n=6, RIC; n=3). Twentyfour patients (48%) and 45 patients (58%) in the MAC group and RIC group, respectively, were not in remission, and 30 patients (42%) in the RIC group had a history of prior alloSCT. Neutrophil engraftment was achieved in 98% and 94% with a median of 17 and 18 days in the MAC group and RIC group, respectively (P=0.10). The cumulative incidence of grades II-IV and III-IV acute GVHD at days 100 were 18%, 8% in the MAC group, and 14%, 5% in the RIC group, respectively (III-IV; P=0.52, III-IV; P=0.52). All grade and moderate to severe chronic GVHD at 1 year were 30%, 14% in the MAC group, and 23%, 17% in the RIC group, respectively (all grade; P=0.37, moderate to severe; P=0.71). Overall survival (OS) and event free survival (EFS) at 1 year were significantly superior in the MAC group (OS: 76% vs 54%, P=0.01, EFS: 68% vs 44%, P=0.02). There was no significant difference in NRM and relapse rate (RR) at 1 year between the groups (NRM: 8% vs 18%, P=0.08, RR: 28% vs 39%, P=0.33). In a subgroup analysis of patients who had no history of prior alloSCT, there was no difference in OS, EFS, NRM, and RR between the MAC and RIC groups (OS: 76% vs 60%, P=0.11, EFS: 68% vs 53%, P=0.27, NRM: 8% vs 19.1%, P=0.07, RR: 28% vs 30%, P=0.77). In a subgroup analysis of patients in remission, there was also no difference in OS, EFS, NRM, and RR between the groups (OS: 89% vs 74%, P=0.16, EFS: 77% vs 69%, P=0.59, NRM: 8% vs 13%, P=0.55, RR: 15% vs 22%, P=0.88). Our results suggest that MAC PTCy haploPBSCT and RIC PTCyhaplo PBSCT produce comparable rates of engraftment, acute and chronic GVHD, and NRM.

Myeloablative versus reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide

Junichi Sugita¹, Yusuke Kagaya², Toshihiro Miyamoto³, Yasuhiko Shibasaki⁴, Koji Nagafuji⁵, Shuichi Ota⁶, Tatsuo Furukawa⁷, Miho Nara⁸, Keitaro Matsuo⁹, Koichi Akashi³, Shuichi Taniguchi¹⁰, Mine Harada¹¹, Takanori Teshima¹, **on behalf of the Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)**

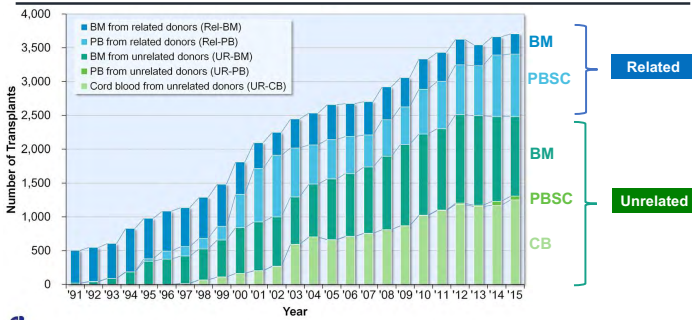
¹Hematology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan. ²Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan. ³Hematology/Oncology, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan. ⁴Stem Cell Transplantation, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan. ⁵Hematology and Oncology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan. ⁶Hematology, Sapporo Hokuryu Hospital, Sapporo, Japan. ⁷Hematology, Nagaoka Red Cross Hospital, Nagaoka, Japan. ⁸Hematology/Nephrology / Rheumatology, Akita University Hospital, Akita, Japan. ⁹Molecular and Clinical Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan. ¹⁰Hematology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan. ¹¹Karatsu Higashimatsuura Medical Center, Karatsu, Japan

COI disclosure

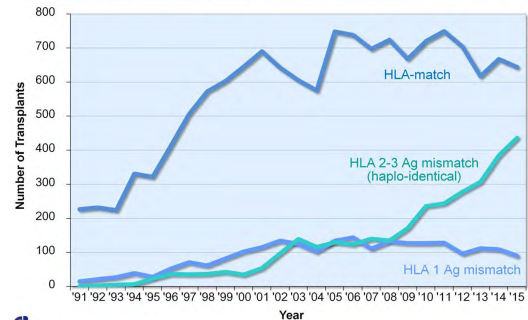
Name of first author : Junichi Sugita

I have no personal or financial interests to declare: I have no financial support from an industry source at the current presentation.

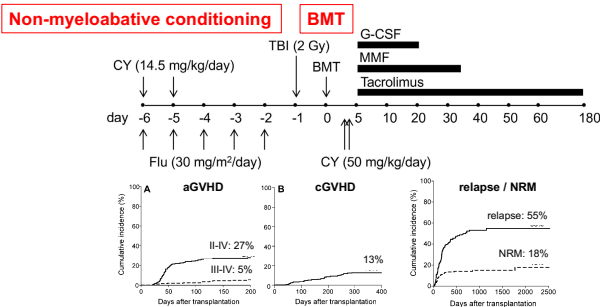
Allogeneic SCT in Japan



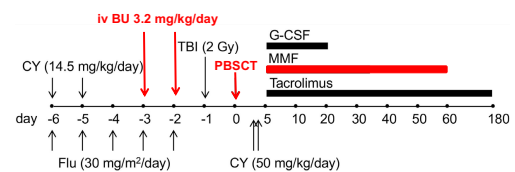
Annual Number of Allogeneic HCTs from related donors by Year and Donor Type (HLA-matched/HLA-non-id relative)



JOHNS HOPKINS, Baltimore



JSCT Haplo13 Study (prospective multicenter phase II study)



Challenge of this study:
 • PBSC is a risk for GVHD

Sugita J, Biol. Blood Marrow Transplant. 2015.

	Johns Hopkins ¹ BM (n=210)	US/UK/AU ² PBSC (n=53)	Haplo13 ³ PBSC (n=31)
Conditioning regimen	Flu/CY/TBI	Flu/CY/TBI	Flu/CY/TBI +BU(6.4mg/kg)
GVHD prophylaxis	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF
Engraftment	87% day15 (11-42)	96% day17 (12-29)	87% day19 (15-27)
acute GVHD			
II-IV	28%	53%	23%
III-IV	4%	8%	3%
Chronic GVHD	13%	16%	15%
NRM	18%	17%	23%
Relapse	55%	28%	45%

1) Munchel AT. Best Pract Res Clin Haematol. 2011.
2) Raj K. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2014.
3) Sugita J. Biol. Blood Marrow Transplant. 2015.

JSCT Haplo14 Study

(two parallel, prospective, multicenter phase II studies)

JSCT Haplo14 MAC

HaploPBST following Myeloablative conditioning (MAC)

Challenge of this study:

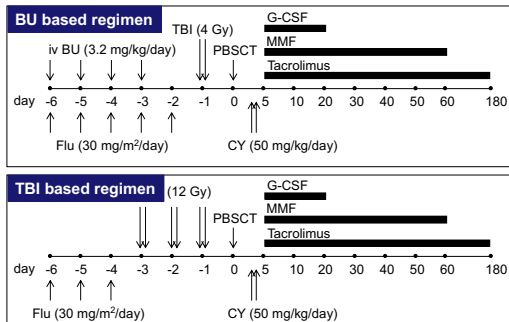
- HLA-mismatch
 - Myeloablative
 - PBST
- Worst risk for GVHD

Jagasia: BLOOD 2012

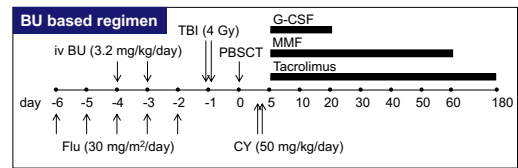
JSCT Haplo14 RIC

HaploPBST following reduced-intensity conditioning (RIC)

Myeloablative conditioning (MAC)



Reduced-intensity conditioning (RIC)



JSCT Haplo13 Flu + CY + BU + TBI (2Gy)

JSCT Haplo14 RIC Flu + ~~CY~~ + BU + **TBI (4Gy)**

Results of Haplo14 study

Patient characteristics

	MAC (n=50)	RIC (n=77)	P-value
Age at transplant			<0.01
Median (range), years	36 (17-60)	58 (22-65)	
17-50	41 (82%)	26 (34%)	<0.01
50-65	9 (18%)	51 (66%)	
Sex, no (%)			0.028
Male	41 (82%)	48 (62%)	
Female	9 (18%)	29 (38%)	
Diagnosis			0.72
AML	23 (46%)	34 (44%)	
ALL	11 (22%)	14 (18%)	
MDS/MPN	6 (12%)	12 (16%)	
Lymphoma	6 (12%)	14 (18%)	
Others	4 (8%)	3 (4%)	

Patient characteristics

	MAC (n=50)	RIC (n=77)	P-value
Disease status			0.48
CR1	15 (30%)	17 (22%)	
CR2-	11 (22%)	15 (20%)	
Not in remission	24 (48%)	45 (58%)	
refined DRI			0.34
low	2 (4%)	3 (4%)	
intermediate	22 (44%)	22 (29%)	
high	14 (28%)	25 (33%)	
very high	12 (24%)	27 (35%)	
HCT-CI, no (%)			0.14
0	37 (74%)	43 (59%)	
1-2	9 (18%)	24 (31%)	
≥3	3 (8%)	10 (13%)	
History of prior allo-SCT, no(%)			<0.01
No	50 (100%)	47 (61%)	
Yes	-	30 (39%)	

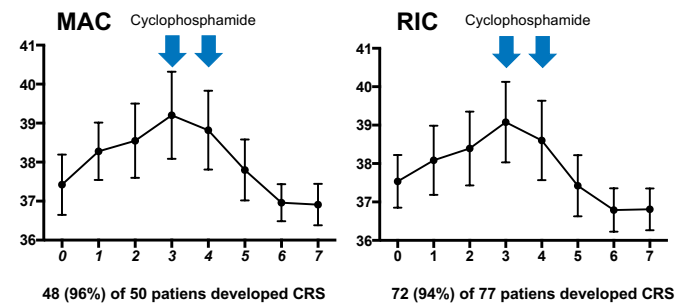
Donor and graft characteristics

	MAC (n=50)	RIC (n=77)	P-value
HLA match, no.(%)			
(GVH direction)			0.44
4/8	28 (56%)	33 (43%)	
5/8	16 (32%)	33 (43%)	
6/8	6 (12%)	10 (13%)	
7/8	-	1 (1%)	
(HVG direction)			0.13
4/8	31 (62%)	38 (49%)	
5/8	16 (32%)	27 (35%)	
6/8	2 (4%)	11 (14%)	
7/8	-	1 (1%)	
8/8	1 (2%)	-	
Donor relationship, no (%)			<0.01
Parent	14 (28%)	6 (8%)	
Sibling	25 (50%)	25 (33%)	
Child	8 (16%)	46 (60%)	
Others	3 (6%)	-	

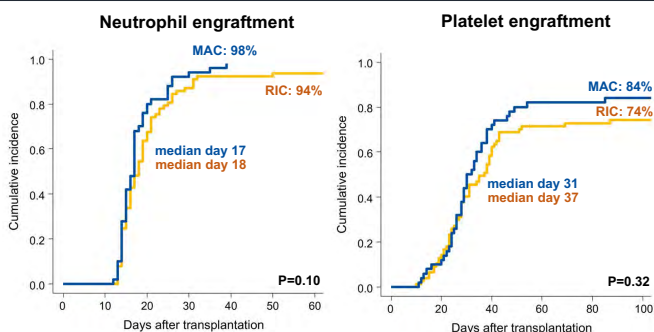
Donor and graft characteristics

	MAC (n=50)	RIC (n=77)	P-value
D/R gender mismatch, no. (%)			0.033
Match	26 (52%)	48 (62%)	
Female to Male	21 (42%)	17 (22%)	
Male to Female	3 (6%)	12 (16%)	
D/R CMV serostatus, no.(%)			0.91
D+R+	34 (71%)	49 (71%)	
D-R-	9 (19%)	15 (22%)	
D+R-	4 (8%)	4 (6%)	
D-R-	1 (2%)	1 (1%)	
NA	2 (4%)	8 (12%)	
CD34 (x10⁶/kg) of PBSCs			0.36
median (range)	4.0 (2.0-11.4)	4.2(1.4-11.1)	
<4.0	25 (50%)	33 (43%)	0.47
≥4.0	25 (50%)	44 (57%)	

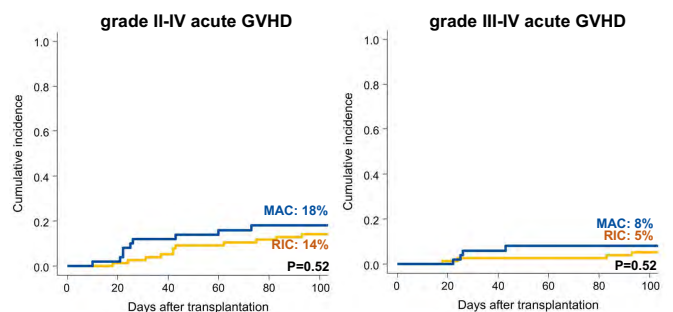
Cytokine release syndrome (CRS)



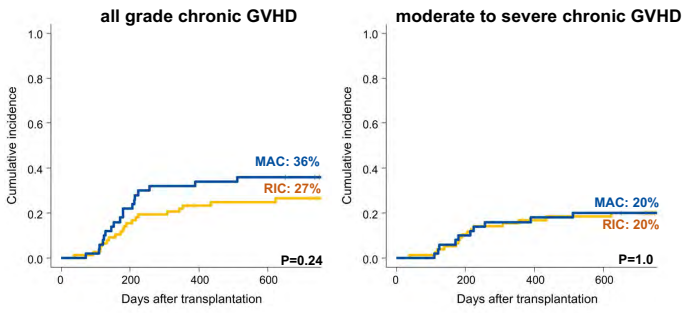
Engraftment



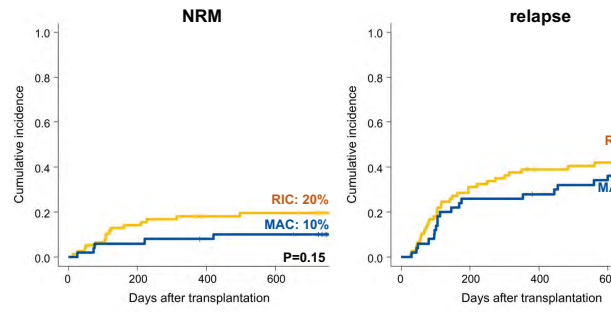
acute GVHD



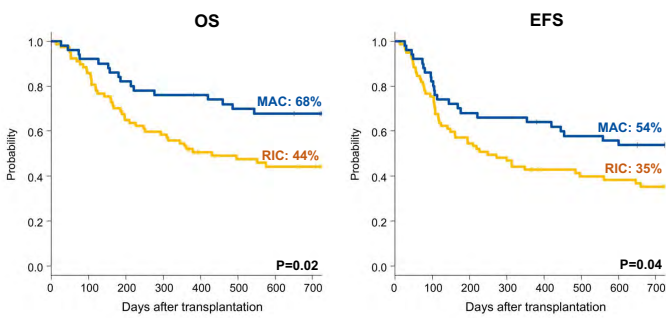
chronic GVHD



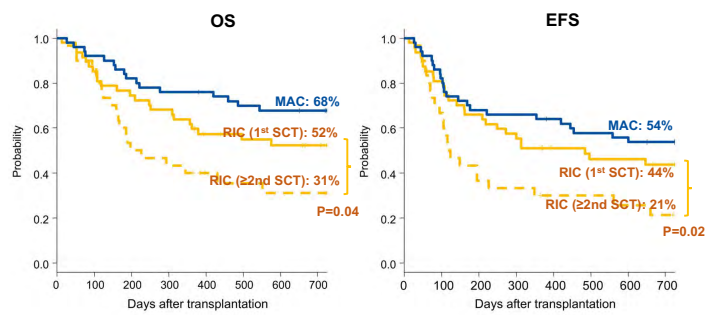
NRM • Relapse



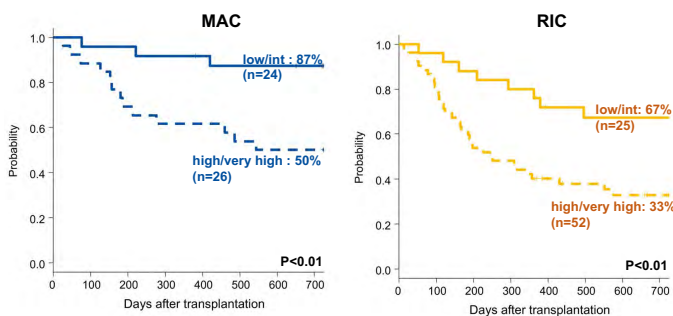
OS • EFS



OS • EFS



OS stratified by DRI

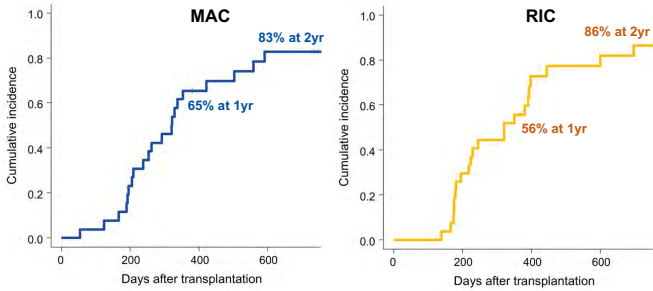


Cause of death

	MAC (n=28)	RIC (n=43)
Relapse	13 (72%)	28 (65%)
Non-relapse mortality (NRM)	5 (28%)	15 (35%)
Infection	3	6
Graft failure		3
Graft-versus-host disease (GVHD)		2
Sinusoidal obstruction syndrome (SOS)	1	1
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)		1
Interstitial pneumonia		1
Multiple organ failure (MOF)	1	1

Rates of off-immunosuppressants

in patients who survived at last follow-up without relapse (MAC:n=26, RIC:n=27)



Multivariate analysis

	NRM HR (95%CI)	P-value	Relapse HR (95%CI)	P-value
Conditioning regimen				
MAC	1		1	
RIC	1.13 (0.33-3.84)	0.85	0.81 (0.41-1.58)	0.53
Age at transplant				
<50	1		-	-
≥50	3.39 (0.95-12.0)	0.06		
refined DRI				
low/Int	-	-	1	
high/very high			3.09 (1.60-5.97)	<0.01
History of prior allo-SCT				
No	-	-	1	
Yes			2.01 (1.02-3.97)	0.04

Multivariate analysis

	OS HR (95%CI)	P-value	EFS HR (95%CI)	P-value
Conditioning regimen				
MAC	1		1	
RIC	0.85 (0.41-1.75)	0.66	0.73 (0.39-1.38)	0.34
Age at transplant				
<50	1		1	
≥50	2.12 (1.18-3.84)	0.01	2.15 (1.26-3.65)	<0.01
refined DRI				
low/Int	1		1	
high/very high	3.42 (1.82-6.43)	0.01	2.87 (1.67-4.95)	0.01
History of prior allo-SCT				
No	1		1	
Yes	2.43 (1.26-4.67)	<0.01	2.38 (1.30-4.33)	<0.01

	Johns Hopkins ¹ BM (n=210)	Haplo14 MAC PBSC (n=50)	Haplo14 RIC PBSC (n=77)
Conditioning regimen	Flu/CY/TBI	Flu/TBI Flu/BU4/TBI	Flu/BU2/TBI
GVHD prophylaxis	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF
Engraftment	87% day15 (11-42)	98% day17 (12-39)	94% day18 (13-50)
Acute GVHD			
II-IV	27%	18%	14%
III-IV	5%	8%	5%
Chronic GVHD			
all	13%	36%	27%
mod-sev	-	20%	20%
NRM	18%	10%	20%

1) Munchel AT. Best Pract Res Clin Haematol. 2011;24:359-368.

Conclusion

- We presented outcomes of two parallel prospective, multicenter, phase II studies of MAC and RIC based PTCy-haploPBSC in Japan.
- In the multivariate analysis, recipient age at transplant, DRI, and history of prior allo-SCT were independent risk factors for OS and EFS.
- Our results indicate that both MAC and RIC are valid options for PTCy-haploSCT for adults with hematological malignancy. Ideally, more precise comparison of MAC and RIC should be studied further in the setting of a randomized trial.

Acknowledgement

Department of Hematology,
Faculty of Medicine,
Hokkaido University

Takanori Teshima
Daigo Hashimoto
Masahiro Onozawa
Hideki Goto
Souichi Shiratori
Kohei Okada
Eiko Hayase
Reiki Ogasawara
Takahide Ara



Japan Study Group for Cell Therapy
and Transplantation (JSCT)

JSCT

North Japan Hematology
Study Group (NJHSG)

NJHSG
North Japan Hematology Study Group

Japan Agency for Medical Research and Development
(AMED, JP17ek0510012)



学会発表（国内学会）

2017年10月 第79回日本血液学会学術集会（JSH2017）（東京）

骨髓破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間

HLA半合致移植の多施設共同第II相試験

杉田 純一¹、宮本 敏浩²、長藤 宏司³、加賀谷 裕介⁴、町田 真一郎⁵、奈良 美保⁶、宮崎 泰彦⁷、柴崎 康彦⁸、松尾 恵太郎⁹、赤司 浩一²、谷口 修一¹⁰、原田 実根¹¹、豊嶋 崇徳¹

1:北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室, 2:九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科, 3:久留米大学病院 血液・腫瘍内

科, 4:名古屋第一赤十字病院 血液内科, 5:東海大学医学部附属病院 血液腫瘍内科, 6:秋田大学病院血液内科/腎臓内科/リウマ

チ科, 7:大分県立病院 血液内科, 8:新潟大学病院 血液内科, 9:愛知県がんセンター研究所遺伝子医療研究部, 10:虎の門病院

血液内科, 11:唐津東松浦医師会医療センター

HLA-haploidentical stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide (PTCy-haploSCT) after nonmyeloablative conditioning ensures good GVHD controls and low non-relapse mortality (NRM), however, relapse remains a major problem. We conducted a prospective, multicenter, phase II study to evaluate the safety and efficacy of PTCy-haploPBSCT using myeloablative conditioning (MAC: JSCT Haplo14 MAC, UMIN000014406). The primary endpoint of this study was 1-year event-free survival (EFS). Myeloablative conditioning regimen were fludarabine (Flu, 90mg/m²) plus total body irradiation (TBI, 12Gy), or Flu (150mg/m²), busulfan (12.8mg/kg), and 4Gy TBI. GVHD prophylaxis consisted of Cy (50 mg/kg/day on days 3 and 4) and tacrolimus plus mycophenolate mofetil starting on day 5. Fifty-patients with a median age of 36 (range, 17 to 60) were enrolled between 2014 and 2015. Diagnoses included AML/MDS (n=27), ALL(n=11), lymphoma (n=6), and others (n=6). Neutrophil engraftment was achieved in 98% of patients with a median of 17 days. The cumulative incidence of grades II-IV and III-IV acute GVHD and chronic GVHD at 1 year were 18%, 8%, and 32%, respectively. Overall survival, EFS, relapse rate, and NRM were 76%, 64%, 28%, and 8%, respectively, at 1 year. EFS 64% (95%CI: 49%-76%) was over the threshold (30%). EFS and relapse rate at 1year were 77% and 15% in remission patients, and 50% and 42% in patients with active disease. Our results suggest that PTCy-haploPBSCT after MAC achieved low incidences of GVHD and NRM with an acceptable relapse rate, particularly in remission patients.

骨髄破壊的前治療による
移植後シクロホスファミドを用いた
血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植の第II相試験
JSCT-Haplo14 MAC (UMIN000014406)

杉田純一¹⁾, 宮本敏浩²⁾, 長藤宏司³⁾, 加賀谷裕介⁴⁾, 町田真一郎⁵⁾,
奈良美保⁶⁾, 宮崎泰彦⁷⁾, 柴崎康彦⁸⁾, 松尾恵太郎⁹⁾, 赤司浩一²⁾,
谷口修一¹¹⁾, 原田実根¹²⁾, 豊嶋崇徳¹⁾

- 1) 北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室
- 2) 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科
- 3) 久留米大学病院 血液・腫瘍内科
- 4) 名古屋第一赤十字病院 血液内科
- 5) 東海大学医学部付属病院 血液腫瘍内科
- 6) 秋田大学医学部附属病院 血液内科/腎臓内科/リウマチ科
- 7) 大分県立病院 血液内科
- 8) 新潟大学医学部総合病院 高密度無菌治療部
- 9) 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部
- 11) 虎の門病院 血液内科
- 12) 唐津東松浦医師会医療センター



日本血液学会
COI 開示

筆頭発表者名： 杉田 純一

- すべての共同発表者を代表し、本発表演題に関連して開示すべきCOI 関係にある企業などはありません。
- 本研究は北海道大学病院および各参加施設においてIRB の承認を得ています。

Introduction

・ Johns Hopkins のLuzunikらにより移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致骨髄移植の報告がなされ、GVHD抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことが報告されている。
Luznik L, BBMT. 2008;14:641-650.

・ 一方で再発率に課題が残ることから、前治療強化や末梢血幹細胞を用いる試みなど欧米では多くの臨床研究が進行中である。
Solomon SR, BBMT. 2012;18:1859-1866.
Raiola AM, BBMT. 2013;19:117-122.

・ 我々は過去にJohns Hopkinsの原法にBusulfan (6.4mg/kg) を追加し、移植片を末梢血幹細胞への変更を行った多施設共同第II相試験 (Haplo13) を実施し、欧米からの報告と同様にGVHD抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことを報告した。
Sugita J. BBMT. 2015;21:1646-1652.

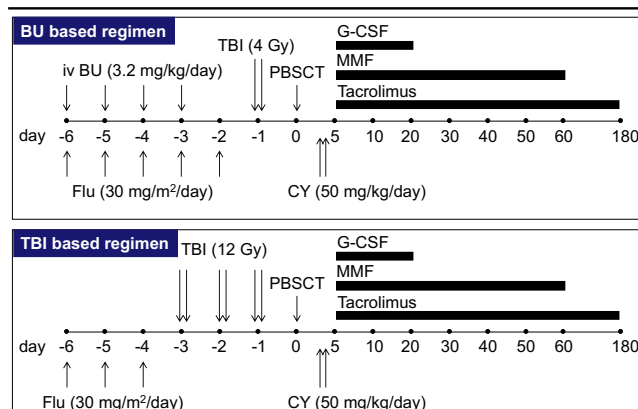
・ 今回我々は骨髄破壊的前治療を用いた血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植の第II相試験 (Haplo14 MAC) を実施したのでその結果を報告する。



Methods

- ・ 多施設共同第II相試験 (JSCT研究会)
- ・ 登録症例数：53例 (2014/08 - 2015/09)
解析症例数：50例
不適合1例：HLA一致度6/8
移植中止2例：原病増悪、採取細胞数不足
- ・ 観察期間中央値：705日 (369-957)
- ・ 主要評価項目
移植後1年時点での無イベント生存率 (EFS)
- ・ 副次評価項目
移植後100日、移植後1年、移植後2年時点での生着達成割合、急性GVHD、慢性GVHD、再発率、全生存率、無病生存率など

移植前治療・GVHD予防



Results

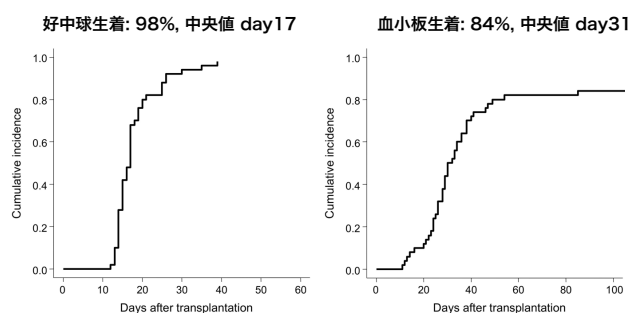
Patient characteristics

Median age, y (range)	36(17-60)
Sex (M:F)	41:9
Diagnosis	
AML	23 (46%)
ALL/LBL	11 (22%)
MDS/MPN	6 (12%)
Lymphoma	6 (12%)
Others	4 (8%)
Disease status	
1 st CR	15 (30%)
2 nd CR or 3 rd CR	11 (22%)
non CR	24 (48%)
Refined Disease Risk Index (DRI)	
Low	2 (4%)
Intermediate	22 (44%)
High	14 (28%)
Very High	12 (24%)

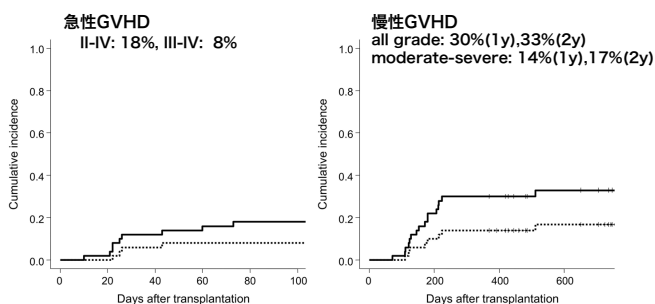
Donor and graft characteristics

Donor relationship	
Parent	14 (28%)
Sibling	25 (50%)
Child	8 (16%)
Other	3 (6%)
CMV serostatus	
D+R+	34 (68%)
D-R+	9 (18%)
D+R-	4 (8%)
D-R-	1 (2%)
NA	2 (4%)
Cell dose	
CD34 (x10 ⁶ /kg)	4.0 (2.0-11.4)

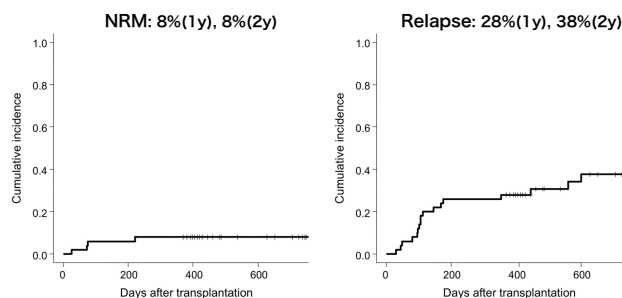
Engraftment



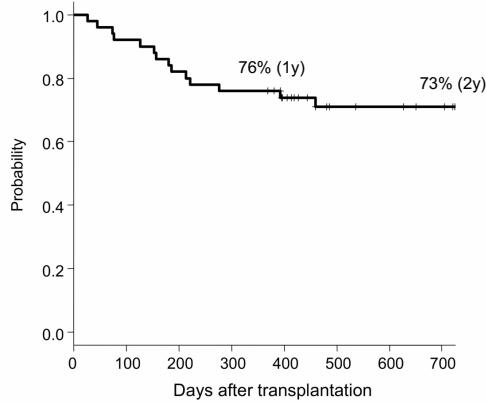
GVHD



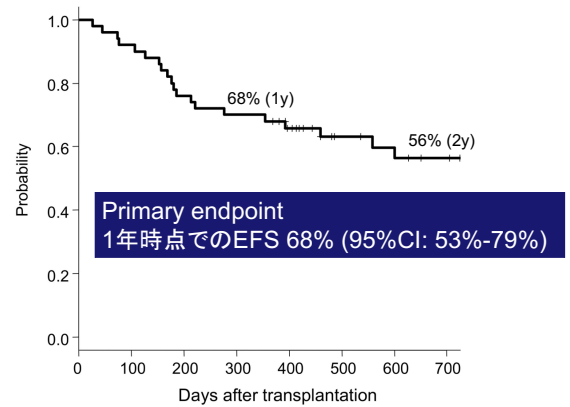
NRM・Relapse



Overall survival (OS)



Event-free survival (EFS)

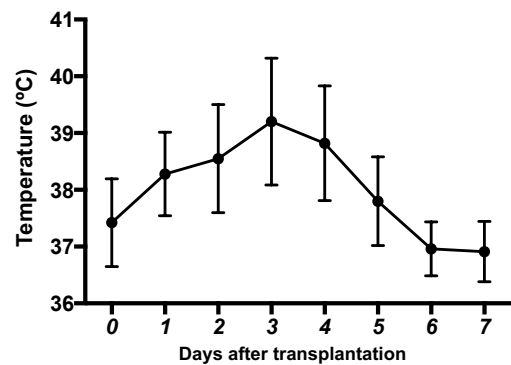


Cause of death

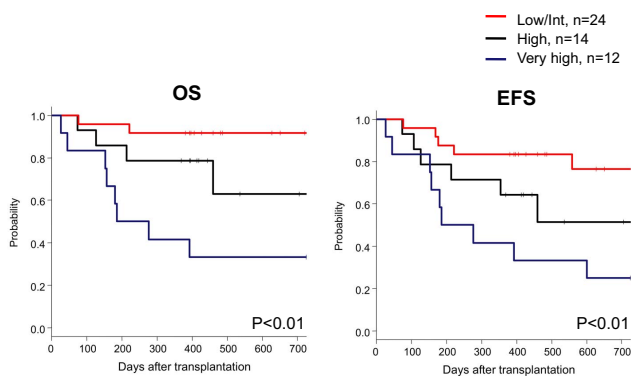
Relapse	11 (73%)
Non relapse mortality (NRM)	4 (27%)
Infection	2
Sinusoidal obstruction syndrome (SOS)	1
Multiple organ failure (MOF)	1

Haploimmunostorm syndrome

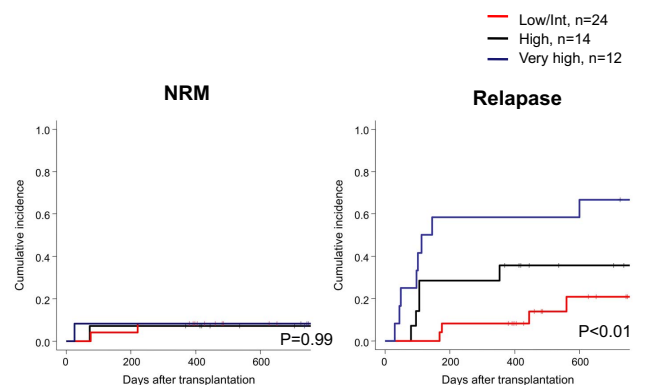
50例中48例(96%)で38°C以上の非感染性発熱



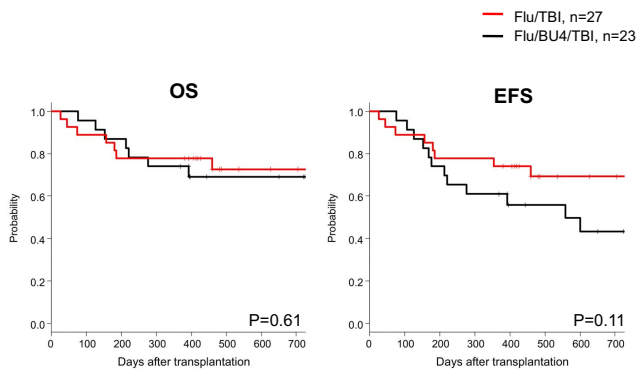
Disease risk index



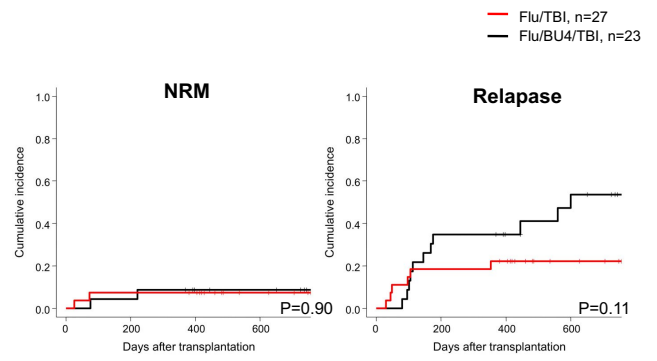
Disease risk index



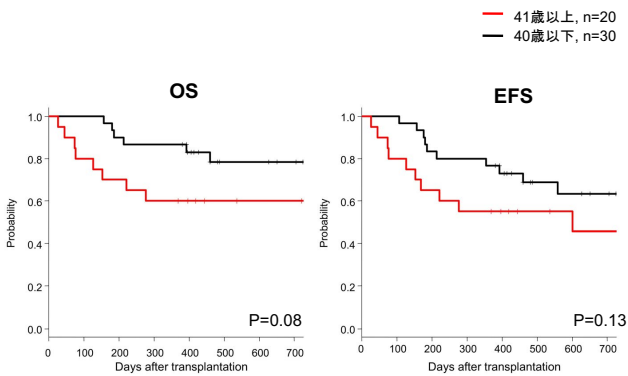
Conditioning regimen



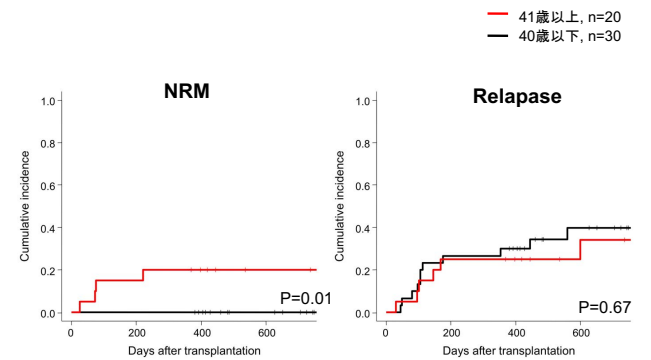
Conditioning regimen



患者年齡



患者年齡



Multivariate analysis

	OS		EFS	
	Hazard Ratio (95%CI)	P-value	Hazard Ratio (95%CI)	P-value
Age at PBSCT				
40歲以下	1		1	
41歲以上	1.77 (0.58-5.5)	P=0.32	1.20 (0.46-3.1)	P=0.72
Conditioning regimen				
Flu/BU4/TBI	1		1	
Flu/TBI	0.93 (0.33-2.7)	P=0.91	0.54 (0.21-1.4)	P=0.20
Disease risk index				
Low/Int	1		1	
High	3.31 (0.58-19.2)	P=0.18	2.52 (0.72-8.8)	P=0.15
Very high	10.3 (2.1-49.6)	P<0.01	4.70 (1.54-14.2)	P<0.01

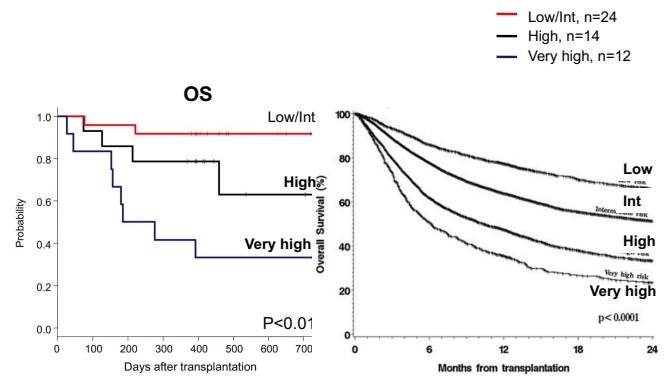
Discussion

Safety of PTCy-haploPBSCT

	Johns Hopkins ¹ BM (n=210)	Haplo13 ² PBSC (n=31)	Haplo14 MAC PBSC (n=50)
Conditioning regimen	Flu/CY/TBI	Flu/CY/TBI +BU(6.4mg/kg)	Flu/TBI Flu/BU4/TBI
GVHD prophylaxis	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF	PTCy+Tac+MMF
Engraftment	87% day15 (11-42)	87% (100%) day19 (15-27)	98% day17 (12-39)
acute GVHD			
II-IV	28%	23%	18%
III-IV	4%	3%	8%
Chronic GVHD	13%	15%	30%
NRM (1yr)	18%	23% (11%)	8%

1) Munchel AT, Best Pract Res Clin Haematol. 2011;24:359-368.
2) Sugita J, Biol. Blood Marrow Transplant. 2015;21:1646-1652.

Efficacy of PTCy-haploPBSCT



Armand P. Blood. 2014;123:3664-3671.

Conclusion

- ・骨髄破壊的前治療を用いた血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植後の1年EFS:68%(95%CI: 49%-76%)であり、設定した閾値である30%を上回った。
- ・GVHD発症率、非再発死亡率は骨髄破壊的前治療を用いても十分に許容できる結果であったと考える。
- ・今回の検討ではOS、EFSに影響を与える因子はDisease risk indexのみであったが、Haplo16、Haplo17など今後集積されたより多数例での検討が必要である。

Acknowledgement

- 北海道大学病院 血液内科
- 札幌医科大学附属病院 第一内科
- 札幌医科大学附属病院 腫瘍・血液内科
- 北越金 札幌北後病院 血液内科
- 市立旭川病院 血液内科
- 秋田大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
- 山金産科センター 血液内科
- 青森県立がんセンター 血液内科
- 東北大学病院 血液・免疫科
- 山形県立中央病院 血液内科
- 福島県立医科大学附属病院 血液内科
- 新潟大学医学部附属病院 高度医療治療部
- 長野赤十字病院 血液内科
- 長野赤十字病院 血液内科
- 信州大学医学部附属病院 血液内科
- 群馬県済生会前橋病院 白血病治療センター
- 群馬医科大学病院 血液・腫瘍内科
- 東京医科歯科大学 小児科
- 慶応義塾大学医学部 血液内科
- 東京女子医科大学病院 血液内科
- 東京医科歯科大学 血液内科
- 東京医科歯科大学 腫瘍・血液内科
- NTT東日本関東病院 血液内科
- 虎の門病院 血液内科
- がん・血液センター 血液内科
- 東京医科歯科大学 血液内科
- 千歳門前病院 血液内科
- 虎の門病院分館 血液内科
- 横浜市立大学附属市民総合医療センター 血液内科
- 神奈川県立がんセンター 血液科
- 東海大学医学部附属病院 血液腫瘍内科
- 亀田総合病院 血液・腫瘍内科
- 成田赤十字病院 血液腫瘍科
- 埼玉医科大学総合医療センター 血液内科
- 名古屋第一赤十字病院 血液内科
- 名古屋大学医学部附属病院 血液内科
- 名古屋赤十字病院 血液・腫瘍内科
- 浜松医科大学 血液内科
- 慶知医科大学病院 血液内科
- 岐阜大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
- 岐阜市市民病院 血液内科
- 江東厚生病院 血液・腫瘍内科
- 三重大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
- 伊勢赤十字病院 血液・腫瘍内科
- 田沼真金 医学研究所 北野病院 血液内科
- 近畿大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
- 高槻赤十字病院 血液腫瘍内科
- 和歌山県立医科大学附属病院 血液内科
- 天理よるこ病院附属病院 血液内科
- 京都第二赤十字病院 血液内科
- 京都府立医科大学附属病院 血液内科
- 石川県立中央病院 血液内科
- 金沢大学附属病院 血液内科
- 富山県立中央病院 血液内科
- 神戸市立医療センター中央市民病院 免疫・血液内科
- 常陸中央病院 血液・腫瘍内科
- 神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
- 山口大学医学部附属病院 腫瘍内科
- 公立学校共済組合 中国中央病院 血液内科
- 鳥取大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
- 米子医療センター 血液腫瘍科
- 岡山大学病院 血液・腫瘍内科
- 川崎医科大学附属病院 血液内科
- 香川大学医学部附属病院 血液内科
- 徳島赤十字病院 血液内科
- 徳島大学病院 血液内科
- 徳島赤十字病院 内科
- 徳島県立中央病院 血液内科
- 愛媛大学病院 第一内科
- 愛媛赤十字病院 血液内科
- 九州がんセンター 血液内科
- 九州大学病院 血液・腫瘍内科
- 英の町病院 血液内科
- 九州医療センター 血液内科
- CHO 九州病院 血液・腫瘍内科
- 久喜米大赤十字病院 血液・腫瘍内科
- 聖マリア病院 血液内科
- 佐賀県医療センター好生館 血液内科
- 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
- 佐賀県立総合病院 血液内科
- 長崎医科大学 血液内科
- 長崎医療センター 血液内科
- 熊本医療センター 血液内科
- 熊本大学医学部附属病院 血液内科
- 大分県立病院 血液内科
- 大分大学医学部附属病院 血液内科
- 宮崎県立直方病院 血液内科
- 今村病院分館 血液内科
- 鹿児島大学病院 血液・腫瘍内科

2017年10月 第79回日本血液学会学術集会（JSH2017）（東京）

A pilot study of minimal low-dose antithymocyte globulin for GVHD prophylaxis in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: NJHSG-ATG

Souichi Shiratori¹, Akio Shigematsu², Mizuha Kosugi-Kanaya¹, Satomi Matsuoka³, Shojiro Takahashi², Kohei Okada¹, Hideki Goto¹, Junichi Sugita¹, Masahiro Onozawa¹, Masao Nakagawa¹, Kaoru Kahata¹, Katsuya Fujimoto¹, Daigo Hashimoto¹, Tomoyuki Endo¹, Takeshi Kondo¹, Takanori Teshima¹, on behalf of North Japan Hematology Study Group

¹ Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

² Department of Hematology, Sapporo Hokuyu Hospital, Sapporo, Japan.

³ Department of Hematology, Hakodate Municipal Hospital, Hakodate, Japan.

Abstract

Background: Incidence of graft-versus-host disease (GVHD) is higher after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) than after bone marrow transplantation. Antithymocyte globulin (ATG) has been shown to reduce GVHD after PBSCT, but its optimal dose remains to be determined.

Methods: We conducted a pilot study to evaluate the safety of minimal low-dose rabbit ATG (Thymoglobulin; ATG-T) for GVHD prophylaxis in HLA-matched PBSCT. ATG-T was administered at a dose of 1 mg/kg on days -2 and -1 before PBSCT from an HLA-8/8 matched sibling or unrelated donor. The primary study objective was the incidence of cytomegalovirus (CMV) infection, hemorrhagic cystitis (HC), and posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) at 1 year posttransplant. Flow cytometric analysis of T-cell subsets in peripheral blood after PBSCT were also performed.

Results: Six patients were enrolled in this study. All patients achieved engraftment and no patient developed CMV infection, HC, or PTLD. No patient developed acute or chronic GVHD requiring systemic corticosteroids. Low-dose ATG-T significantly decreased in numbers of CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and naïve T cell fractions on day 28 after PBSCT.

Conclusion: Our study suggested that minimal low-dose ATG-T containing GVHD prophylaxis is safe in HLA-matched PBSCT in Japanese. Now we are conducting a prospective, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of this GVHD prophylaxis for HLA-matched PBSCT.

少量ATGを用いた同種末梢血幹細胞移植療法の多施設共同パイロット試験 :北日本血液研究会

◎白鳥 聡一,¹ 重松 明男,² 小杉 瑞葉,¹ 松岡 里湖,³
高橋 正二郎,² 岡田 耕平,¹ 後藤 秀樹,¹ 杉田 純一,¹
小野澤 真弘,¹ 中川 雅夫,¹ 加畑 馨,¹ 藤本 勝也,¹
橋本 大吾,¹ 遠藤 知之,¹ 近藤 健,¹ 豊嶋 崇徳¹

1. 北海道大学大学院 医学研究院 血液内科
2. 札幌北楡病院 血液内科
3. 市立函館病院 血液内科

日本血液学会 COI開示

筆頭発表者名: 白鳥 聡一

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係
にある企業等はありません。

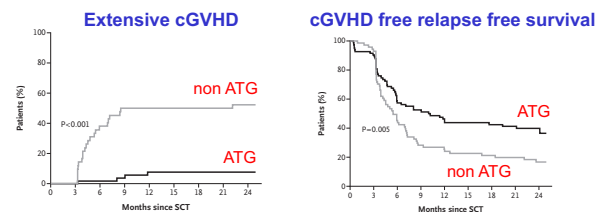
Background

- ・同種末梢血幹細胞移植 (PBSCT) の頻度は年々増加傾向を示しており、本邦では2010年より非血縁者間PBSCTも開始された。
- ・一方でPBSCTは、骨髄移植と比較して(慢性)GVHDの増加、およびそれに伴う移植後のQOLの低下が報告されてきた。
- ・近年、抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)におけるGVHDの抑制効果が示されてきたが、その投与量については、近年様々な報告がみられる。

Inhibition of GVHD by ATG

ORIGINAL ARTICLE

Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease



ATG-F: 30mg/kg

(Kröger N et al, N Engl J Med, 2016)

Inhibition of GVHD by ATG



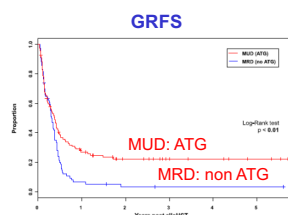
Biology of Blood and Marrow Transplantation
journal homepage: www.bbmt.org



Low-Dose Antithymocyte Globulin for Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Matched Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Adam Bryant¹, Ranjeeta Mallick², Lothar Huebsch^{3,4,5}, David Allan^{3,4,5}, Harold Atkins^{3,4,5}, Grizel Anstee², Mitchell Sabloff^{3,4,5}, Nicholas Scrivens², Dawn Maze², Chris Bredeson^{3,4,5}, Natasha Kekre^{3,4,5}

MRD: no ATG
MUD: ATG-T: 2.5 mg/kg



(Bryant A et al, Biol Blood Marrow Transplant, 2017)

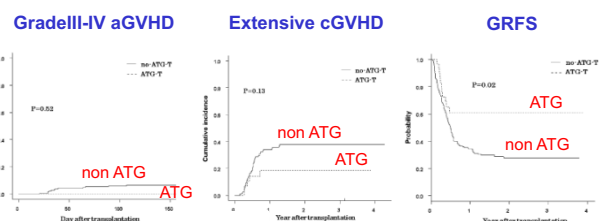
Inhibition of GVHD by ATG

ORIGINAL ARTICLE

Impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation

Kodai Kuriyama^{1,2}, Shigeo Fujii³, Yoshihiro Inamoto¹, Kinuko Tajima¹, Takashi Tanaka¹, Yoshitaka Inoue¹, Reiko Ito¹, Yoshiki Hayashi¹, Ayumu Ito⁴, Saito Kurosawa¹, Sung-Won Kim¹, Takuya Yamashita¹, Takahiro Fukuda¹

ATG-T: 1.5 mg/kg
(1.0 - 4.0mg/kg)



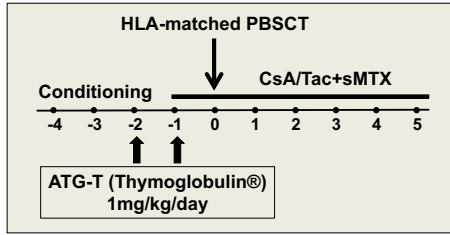
(Kuriyama K et al, Int J Hematol, 2016)

NJHSG-ATG study

【目的】

HLA-matched PBSCTに対する少量ATGを用いたGVHD予防法の安全性を検証する。

Study schema



NJHSG-ATG study

【適格基準】

- 対象疾患・病期：
 - 急性白血病：第一もしくは第二完全寛解期。
 - 悪性リンパ腫：部分寛解期もしくは完全寛解期
 - 骨髄異形成症候群：IPSSにてintermediate-IIまたはhigh、WPSSにてhighまたはvery high、または寛解後の再発。
- 年齢：15歳以上、65歳以下
- HLAが適合した血縁、または非血縁末梢血幹細胞ドナーを有する
- Performance status(PS) 0-2の患者
- 主要臓器(心、肝、腎、肺)の機能が保たれている患者

【主要評価項目】：移植後1年CMV感染、出血性膀胱炎、PTLDの発症

【目標症例数】：6例

【登録期間】：2年間(2013年11月～2015年11月)

NJHSG-ATG study

年齢/性別	疾患	移植ソース	病期	移植前処置	CMV IgG (D/R)
1 52/M	MDS	Related	PR	Flu 180mg/m ² + Bu 12.8mg/kg	+/+
2 61/M	MDS	Related	SD	Flu 180mg/m ² + Bu 12.8mg/kg	+/+
3 65/M	AML	Related	CR	Flu 180mg/m ² + Bu 12.8mg/kg	+/+
4 31/M	AML	Unrelated	CR	CY 120mg/kg + TBI 12Gy	+/+
5 38/M	ALL	Related	CR	CY 120mg/kg + TBI 12Gy	+/+
6 58/M	MDS	Related	SD	Flu 180mg/m ² + Bu 12.8mg/kg	+/+

NJHSG-ATG study

生着	aGVHD / 転帰	cGVHD / 転帰	CMV infection / HC / PTLD
1 Day 15	- / -	Moderate / CR	- / - / -
2 Day 12	- / -	- / -	- / - / -
3 Day 15	- / -	Mild / CR	- / - / -
4 Day 14	- / -	- / -	- / - / -
5 Day 14	- / -	Mild / PR	- / - / -
6 Day 17	Grade I / CR	- / -	- / - / -

NJHSG-ATG study

再発	2 nd SCT	免疫抑制剤の中止	転帰
1 -	-	day902	Alive in CR
2 Day 228	Haplo (PTCy)	NA	Alive in CR after 2 nd SCT
3 -	-	day419	Alive with CR
4 -	-	day331	Alive with CR
5 -	-	-	Alive with CR
6 Day 84	-	NA	Died at Day 251 by fungal infection

NJHSG-ATG study

・全例で骨髄破壊の前処置が施行され、速やかな好中球の生着が得られた。

・Grade II以上のaGVHDは認められず、cGVHDは3例にみられたが、いずれもカルシニューリン阻害薬の調整、局所治療のみでコントロール可能であった。

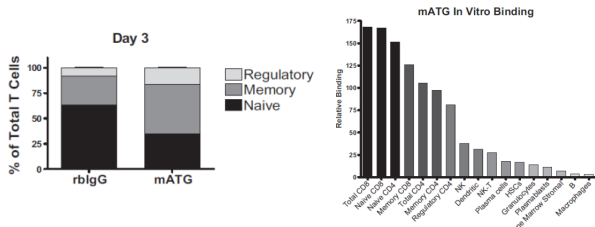
・CMV感染症、出血性膀胱炎、PTLDの発症はみられなかった。

・再発は2例に認められ、うち1例ではPTCYを用いた2nd移植が施行されCRが得られた。

Naïve T-cell depletion with ATG

BASIC AND EXPERIMENTAL RESEARCH

In Vivo Characterization of Rabbit Anti-Mouse Thymocyte Globulin: A Surrogate for Rabbit Anti-Human Thymocyte Globulin

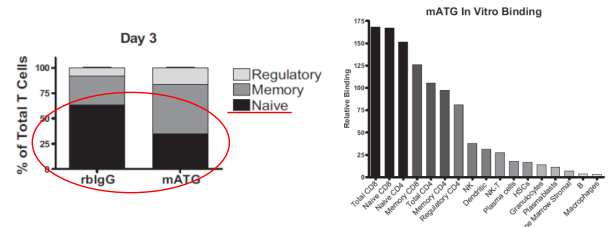


(Ruzek MC, Transplantation, 2009)

Naïve T-cell depletion with ATG

BASIC AND EXPERIMENTAL RESEARCH

In Vivo Characterization of Rabbit Anti-Mouse Thymocyte Globulin: A Surrogate for Rabbit Anti-Human Thymocyte Globulin

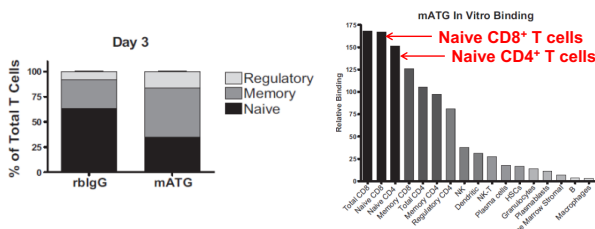


(Ruzek MC, Transplantation, 2009)

Naïve T-cell depletion with ATG

BASIC AND EXPERIMENTAL RESEARCH

In Vivo Characterization of Rabbit Anti-Mouse Thymocyte Globulin: A Surrogate for Rabbit Anti-Human Thymocyte Globulin



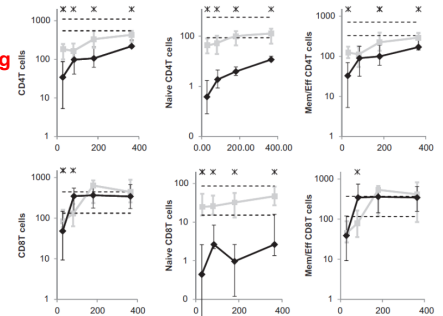
(Ruzek MC, Transplantation, 2009)

Naïve T-cell depletion with ATG

Cytotherapy, 2012; 14: 1258-1275

Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation

ATG-T: 4.5 mg/kg



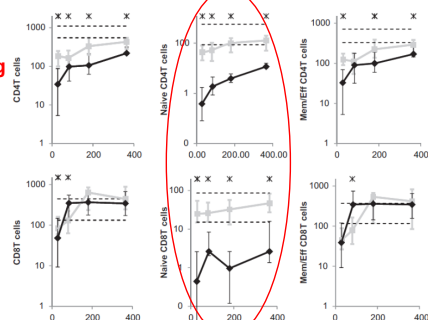
(Bosch M, Cytotherapy, 2012)

Naïve T-cell depletion with ATG

Cytotherapy, 2012; 14: 1258-1275

Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation

ATG-T: 4.5 mg/kg



(Bosch M, Cytotherapy, 2012)

Naïve T-cell depletion with ATG

・当院でHLA-matched PBSCTが施行された12例 (Low-dose ATG投与群: 5例、非投与群: 7例)において、移植後28日目のT細胞サブセットを、フローサイトメトリー法にて解析した。

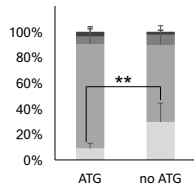
・T細胞サブセットは、下記の定義の元に分類した。

- ・CD4 positive T cells: Naïve T cells: CD45RA⁺ Foxp3⁻
Memory/effector T cells: CD45RA⁻ Foxp3⁻
Cytokine-secreting T cells: CD45RA⁻ Foxp3^{dim}
Regulatory T cells: Foxp3⁺
- ・CD8 positive cells: Naïve T cells: CD45RA⁺ CD27⁺
Memory T cells: CD45RA⁻ CD27⁺
Effector T cells: CD27⁻

・統計学的解析はEZR(自治医科大学埼玉医療センター)を用いた。

Naïve T-cell depletion with ATG

CD4⁺ T cell fractions

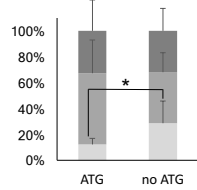


Naive fraction
 ATG: 8.9% ± 3.7%
 no ATG: 29.5% ± 13.7%

- Naive CD4⁺ T cells
- ▒ Memory/effector CD4⁺ T cells
- ▓ Regulatory T-cells
- Cytokine-secreting CD4⁺ T-cells

Mann-Whitney U-test

CD8⁺ T cell fractions



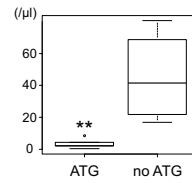
Naive fraction
 ATG: 12.2% ± 4.7%
 no ATG: 28.6% ± 17.1%

- Naive CD8⁺ T cells
- ▒ Memory CD8⁺ T cells
- ▓ Effector CD8⁺ T cells

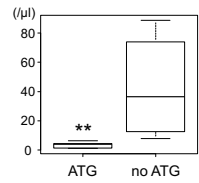
p* < 0.05; *p* < 0.01

Naïve T-cell depletion with ATG

CD4⁺ Naive T cells



CD8⁺ Naive T cells



Mann-Whitney U-test

***p* < 0.01

Summary

NJHSG-ATG study、および移植後のT細胞サブセットの解析により、HLA-matched PBSCTにおいて、少量ATGを用いたGVHD予防法を、より大きな前向き臨床試験として進めていく基盤となるデータが得られた。

JSCT-ATG15 study

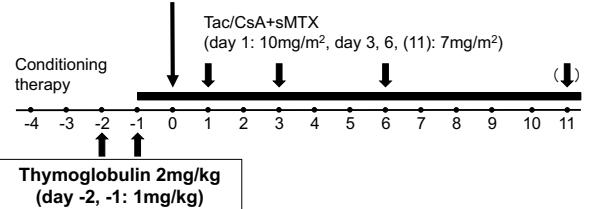
研究代表者: 豊嶋 崇徳 研究責任者: 白鳥 聡一

JSCT-ATG15

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いたHLA適合ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の多施設共同第II相試験

UMIN試験ID: UMIN000018645

PBSCT from HLA-8/8 matched related/unrelated donor



強度減弱前処置によるPTCy-HLA半合致末梢血幹細胞移植の有効性と安全性の検討 (Haplo14 RIC)

Phase II study of HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with PTCy following RIC

杉田純一¹⁾、加賀谷裕介²⁾、柴崎康彦³⁾、太田秀一⁴⁾、古川達雄⁵⁾、藤崎智明⁶⁾、衛藤徹也⁷⁾、安藤寿彦⁸⁾、松尾恵太郎⁹⁾、赤司浩一¹⁰⁾、谷口修一¹¹⁾、原田実根¹²⁾、豊嶋崇徳¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究院、2) 名古屋第一赤十字病院、3) 新潟大学医歯学総合病院、4) 札幌北楡病院、5) 長岡赤十字病院、6) 松山赤十字病院、7) 浜の町病院、8) 佐賀大学医学部附属病院、9) 愛知県がんセンター研究所、10) 九州大学大学院医学研究院、11) 虎の門病院、12) 唐津東松浦医師会医療センター

[背景] 移植後シクロホスファミド(PTCy)を用いたHLA半合致骨髄移植はJohns Hopkinsのグループから最初の報告がなされて以来、その優れたGVHD抑制効果および安全性の高さから全世界的に急速に普及してきている。本邦では2013年よりJapan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)研究会による全国多施設共同第II相試験であるHaplo13試験を実施し、末梢血幹細胞を用いてもGVHDは十分に低く、安全性が高いことを示した。今回我々は強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致末梢血幹細胞移植の安全性および有効性を検討する目的で全国多施設共同第II相試験(Haplo14 RIC, UMIN000014408)を実施した。

[方法] 移植前処置はFludarabine (30mg/m² × 5日)、Busulfan (3.2mg/kg × 2日)、TBI (4Gy)による強度減弱前処置を用いた。GVHD予防法はシクロホスファミド(50mg/kg, day3,4)、タクロリムス(day5-)、ミコフェノール酸モフェチル (day5-)により行った。主要評価項目は移植後1年時点での無イベント生存率とした。

[結果] 2014年8月より2016年2月までに81例が登録された。4例がプロトコール治療開始前に除外となり77例での解析を行った。年齢中央値は58歳(22-65歳)、男性48例、女性29例、疾患はAML/MDSが46例(60%)、ALLが14例(18%)、リンパ腫が14例(18%)、その他が3例(4%)であった。移植時病期は45例(58%)が非寛解、30例(39%)は同種移植の既往を有していた。好中球生着は94%に認められ、中央値17日(13-50)であった。II-IV度急性GVHDは14%、III-IV度急性GVHDは5%、慢性GVHDは23%、中等度～重症の慢性GVHDは17%であった。移植後1年における全生存率は54%、無イベント生存率は43%、非再発死亡率は18%、再発率は39%であった。主要評価項目である無イベント生存率は43% (95%CI: 32%-54%)であり閾値として設定した25%を上回った。さらに移植時寛解期例に限れば、全生存率は74%、無イベント生存率は66%、再発率は22%であった。

[結論] 強度減弱前処置によるPTCyを用いた血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植は優れたGVHD抑制効果および高い安全性を有している。

強度減弱前治療による移植後シクロホスファミドを用いた
血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植の有効性と安全性の検討
JSCT-Haplo14 RIC

杉田純¹⁾, 加賀谷裕介²⁾, 柴崎康彦³⁾, 太田秀一⁴⁾, 古川達雄⁵⁾, 藤崎智明⁶⁾,
衛藤徹也⁷⁾, 安藤寿彦⁸⁾, 松尾恵太郎⁹⁾, 赤司浩一¹⁰⁾, 谷口修一¹¹⁾, 原田実根¹²⁾,
豊嶋崇徳¹⁾

- 1) 北海道大学大学院医学研究院 血液内科教室
- 2) 名古屋第一赤十字病院 血液内科
- 3) 新潟大学医学部総合病院 高度免疫療法部
- 4) 札幌北産病院 血液内科
- 5) 長岡赤十字病院 血液内科
- 6) 松山赤十字病院 内科
- 7) 浜の町病院 血液内科
- 8) 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
- 9) 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部
- 11) 成の門病院 血液内科
- 12) 唐津東松浦医師会医療センター



Methods

- ・多施設共同第II相試験 (JSCT研究会, UMIN試験ID: UMIN000014408)
- ・登録症例数: 77例 (2014/08 - 2016/02)
- ・観察期間中央値: 740.5日 (365-1247)
- ・主要評価項目
移植後1年時点での無イベント生存率 (EFS)
- ・副次評価項目
移植後100日、移植後1年、移植後2年時点での
生着達成割合、急性GVHD、慢性GVHD、再発率、
全生存率、無病生存率など

Results

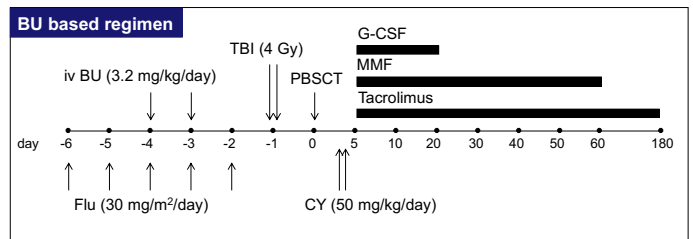
Introduction

・ Johns Hopkins のLuzunikらにより移植後シクロホスファミドを用いた HLA半合致骨髄移植の報告がなされ、GVHD抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことが報告されている。
Luznik L, BBMT. 2008;14:641-650.

・ 本邦では多施設共同第II相試験 (Haplo13試験)において、Johns Hopkinsの原法にBusulfan (6.4mg/kg) を追加、移植片を末梢血幹細胞への変更を行い、欧米からの報告と同様にGVHD抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことを報告した。
Sugita J. BBMT. 2015;21:1646-1652.

・ 今回我々は強度減弱前治療を用いた血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植の第II相試験 (Haplo14 RIC) を実施したのでその結果を報告する。

Conditioning regimen & GVHD prophylaxis



Haplo13からの変更点

移植前のCYを削除し、TBIを2Gyから4Gyに増量

Patient characteristics

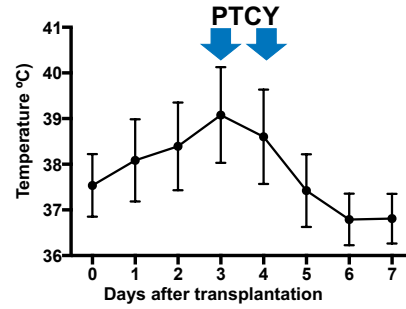
Age at transplant		Disease status	
Median (range), years	58(22-65)	CR1	17 (22%)
17-50	26 (34%)	CR2-	15 (20%)
50-65	51 (66%)	Not in remission	45 (58%)
Sex, no (%)		refined DRI	
Male	48 (62%)	low	3 (4%)
Female	29 (38%)	intermediate	22 (29%)
Diagnosis		high	25 (33%)
AML	34 (44%)	very high	27 (35%)
ALL	14 (18%)	HCT-CI, no (%)	
MDS/MPN	12 (16%)	0	43 (59%)
Lymphoma	14 (18%)	1-2	24 (31%)
Others	3 (4%)	≥3	10 (13%)
History of prior allo-SCT, no(%)		No	47 (61%)
		Yes	30 (39%)

Donor and graft characteristics

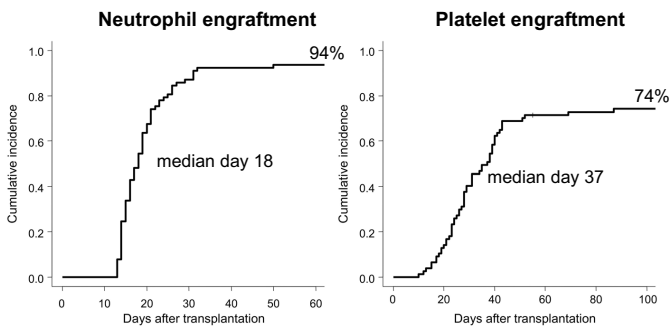
HLA match, no.(%)		D/R gender mismatch, no. (%)	
(GVH direction)		Match	48 (62%)
4/8	33 (43%)	Female to Male	17 (22%)
5/8	33 (43%)	Male to Female	12 (16%)
6/8	10 (13%)	D/R CMV serostatus, no.(%)	
7/8	1 (1%)	D+R+	49 (71%)
(HVG direction)		D-R-	15 (22%)
4/8	38 (49%)	D+R-	4 (6%)
5/8	27 (35%)	D-R-	1 (1%)
6/8	11 (14%)	NA	8 (12%)
7/8	1 (1%)	CD34 (x10⁶/kg) of PBSCs	
Donor relationship, no (%)		median (range)	4.2(1.4-11.1)
Parent	6 (8%)	<4.0	33 (43%)
Sibling	25 (33%)	≥4.0	44 (57%)
Child	46 (60%)		

Cytokine release syndrome (CRS)

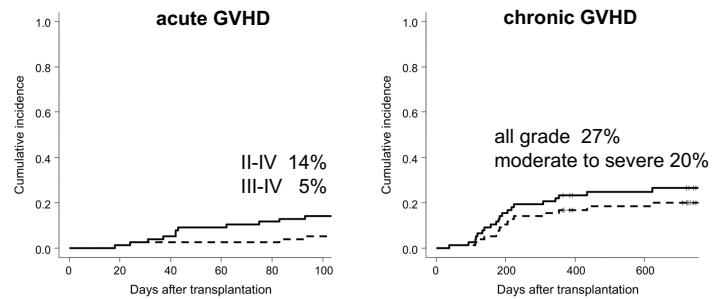
77例中72例(94%)で38°C以上の非感染性発熱



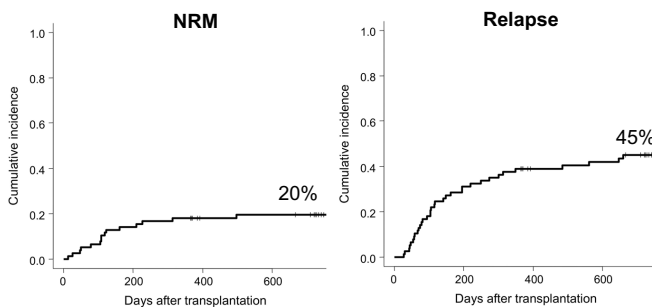
Engraftment



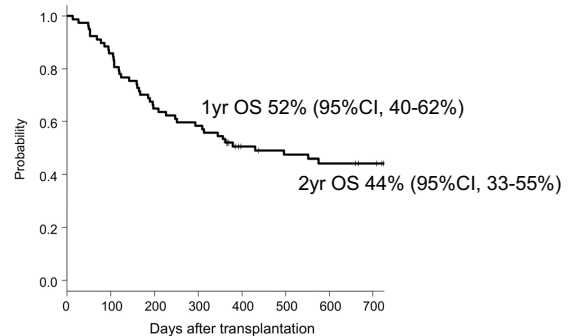
GVHD



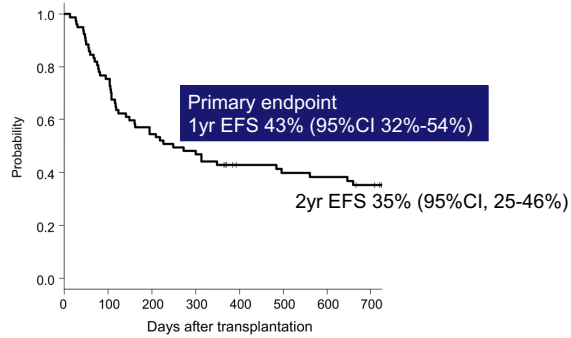
NRM · Relapse



Overall survival



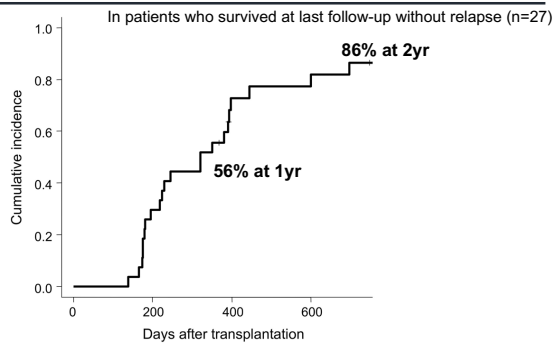
Event-free survival



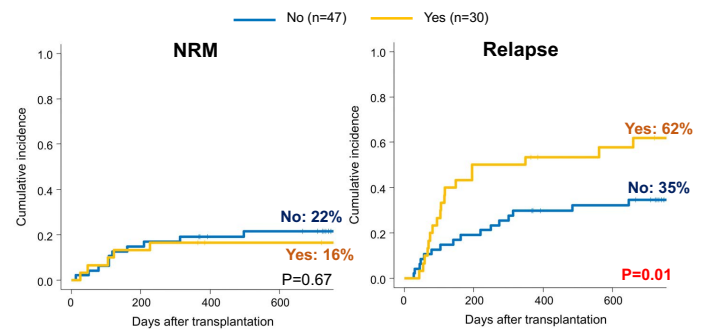
Cause of death

Relapse	28 (65%)
Non-relapse mortality (NRM)	15 (35%)
Infection	6
Graft failure	3
Graft-versus-host disease (GVHD)	2
Sinusoidal obstruction syndrome (SOS)	1
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	1
Interstitial pneumonia	1
Multiple organ failure (MOF)	1

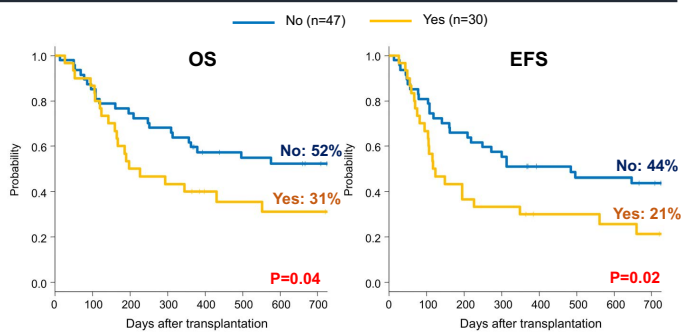
Rates of off-immunosuppressants



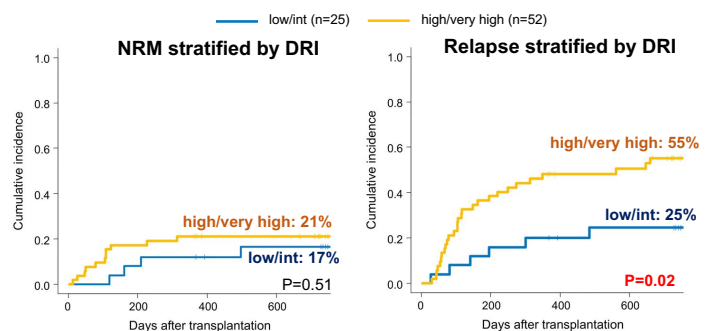
History of prior allo-SCT



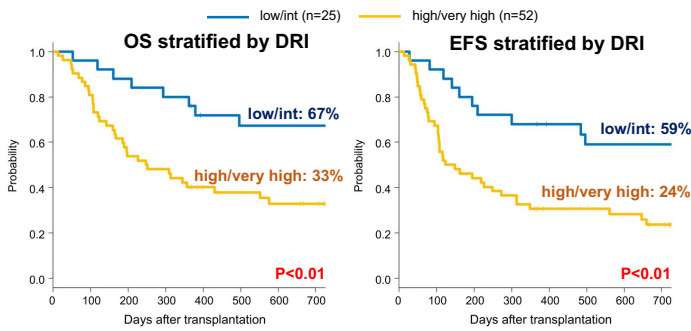
History of prior allo-SCT



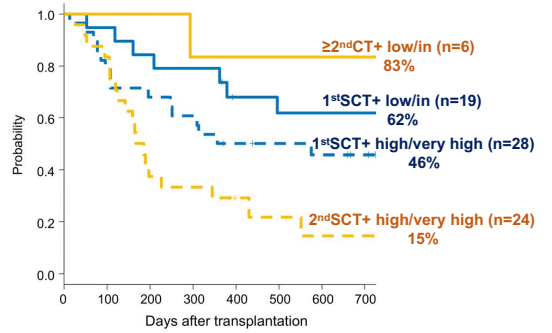
refined DRI



refined DRI



OS stratified by DRI and number of allo-SCT



Multivariate analysis

	Overall survival HR (95%CI)	P-value	Event-free survival HR (95%CI)	P-value
Age at transplant				
<50	1		1	
≥50	1.76 (0.87-3.56)	P=0.12	1.82 (0.95-3.49)	P=0.07
refined DRI				
low/int	1		1	
high/very high	2.82 (1.33-6.00)	P<0.01	2.67 (1.35-5.36)	P<0.01
History of prior allo-SCT				
No	1		1	
Yes	2.22 (1.13-4.38)	P=0.02	2.27 (1.21-4.25)	P=0.01

Conclusion

- 強度減弱前治療を用いた血縁者間HLA半合致末梢血幹細胞移植後の1年EFS:43%(95%CI: 32%-54%)であり、設定した閾値である25%を上回った。
- GVHD発症率、非再発死亡率は先行試験であるHaplo13と同様に、十分に許容できる結果であったと考える。
- 多変量解析ではrefined DRI、同様移植歴が、OS、EFSに影響を与える因子であった。並行して行われたHaplo14 MACとの比較を含め、今後はより多数例での検討が必要である。

Haplo14 参加施設



Acknowledgement

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

JSCT

North Japan Hematology Study Group (NJHSG)

NJHSG
North Japan Hematology Study Group

Japan Agency for Medical Research and Development (AMED, JP17ek0510012)



AMLの予後因子と同種造血幹細胞移植の有効性 —北海道白血病ネット の症例解析を通じて

Prognostic factor of AML and the efficacy of allo-HSCT in Hokkaido Leukemia Net

日高 大輔¹, 小野澤 真弘¹, 橋口 淳一¹, 笠原 耕平¹, 宮下 直洋¹, 藤澤 真一², 森岡 正信³, 小林 直樹⁴, 山本 聡⁵, 柿木 康孝⁶, 宮城島 拓人⁷, 堤 豊⁸, 長谷山 美仁⁹, 石原 敏道¹⁰, 黒澤 光俊¹¹, 小林 一¹², 岩崎 博¹³, 永嶋 貴博¹⁴, 酒井 基¹⁵, 近藤 健¹, 清水 力², 豊嶋 崇徳¹

1 北海道大学病院 血液内科、2 北海道大学病院 検査輸血部、3 愛育病院 血液内科、4 札幌北楡病院 血液内科、5 市立札幌病院 血液内科、6 市立旭川病院 血液内科、7 釧路労災病院 内科、8 市立函館病院 血液内科、9 斗南病院 血液内科、10 勤医協中央病院 血液内科、11 北海道がんセンター 血液内科、12 帯広厚生病院 血液内科、13 札幌厚生病院 血液内科、14 北見赤十字病院 内科、15 手稲溪仁会病院 血液内科

【諸言】我々は北海道の14施設からなる“北海道白血病ネット(HLN)”を組織し、急性白血病症例の検体を集め、腫瘍遺伝子変異を解析している。

【方法】FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, c-kit 変異を検索した初発AML 315例を後方視的に検討した。

【結果】男性180例、女性135例。年齢は17-89歳(中央値57歳)。フォローアップ期間は0.1-113.7ヶ月(中央値15.4ヶ月)。同種造血幹細胞移植を施行した症例は107例(34.0%)で、複数回移植が11例であった。全症例の3年OSは47.4%で、移植症例に限ると57.6%であった。NCCNの予後分類では、予後良好群が107例、中間群が111例、不良群が96例で、それぞれ3年OSは67.4%, 44.3%, 29.7%であった($p < 0.001$)。移植例と非移植例に分けると、移植例において各群のOSの差が小さくなっており、中間群、不良群のOS延長を認めた。

【結論】NCCN 予後分類の中間リスク群以上の症例では同種移植によりOSを改善できる可能性がある。

同種造血幹細胞移植例におけるAMLの予後分類の有用性 ～北海道白血病ネットの症例解析を通じて～

日高 大輔¹, 小野澤 真弘¹, 橋口 淳一¹, 笠原 耕平¹, 宮下 直洋¹, 藤澤 真一²,
森岡 正信³, 太田 秀一⁴, 山本 聡⁵, 柿木 康孝⁶, 宮城島 拓人⁷, 堤 豊⁸,
長谷山 美仁⁹, 石原 敏道¹⁰, 黒澤 光俊¹¹, 小林 一¹², 岩崎 博¹³,
永嶋 貴博¹⁴, 酒井 基¹⁵, 清水 力², 近藤 健¹, 豊嶋 崇徳¹

- 1 北海道大学病院 血液内科
- 2 北海道大学病院 検査輸血部
- 3 愛育病院 血液内科
- 4 札幌北極病院 血液内科
- 5 市立札幌病院 血液内科
- 6 市立旭川病院 血液内科
- 7 釧路労災病院 内科
- 8 市立函館病院 血液内科
- 9 斗南病院 血液内科
- 10 勤医協中央病院 血液内科
- 11 北海道がんセンター 血液内科
- 12 帯広厚生病院 血液内科
- 13 札幌厚生病院 血液内科
- 14 北見赤十字病院 内科
- 15 手稲溪仁会病院 血液内科



北海道白血病ネット

道内の各施設から初発白血病の検体を集めて
遺伝子解析を行っている。



目的

- 保険未対応検査対応による実臨床への還元
- 疾患レジストリの構築

背景

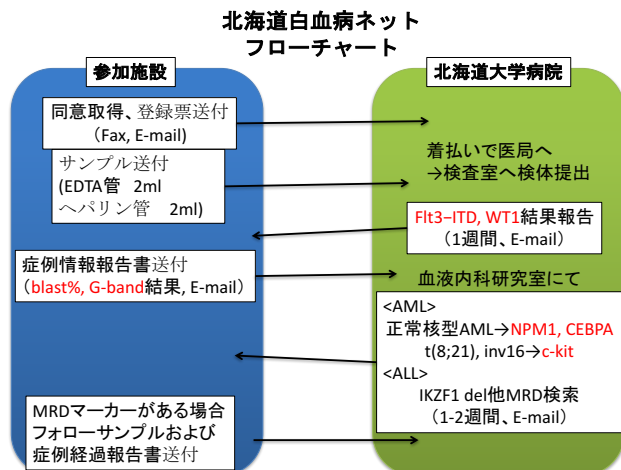
- Flt3-ITDなどの遺伝子異常を含むリスク分類がNCCN (National Comprehensive Cancer Network) やELN (European Leukemia Net) から報告されており、予後予測に有用である。

O'Donnel et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:926-957

Dohner et al. *Blood*. 2017; 129(4):424-447

- しかし、同種移植例において遺伝子異常を含むリスク分類が機能するかは十分に検討されていない。

→ 北海道白血病ネットの症例をNCCNの分類で層別化し予後を検討した。



方法

- 2007年10月から2017年5月までに診断され、北海道白血病ネットに登録された初発AML315例を対象に後方指摘解析を行った。
- 2017年5月までの経過中に同種移植が行われた症例を「移植群」、行われなかった症例を「非移植群」とした。
- Overall Survival (OS)は診断から死亡あるいは最終フォローアップまでの期間とし、その記述はKaplan-Meier法、群間の比較はLogrank検定を用いた。多変量解析をCox比例ハザード回帰法を用いて行った。統計ソフトはEZR (自治医科大学)を用いた。

NCCN Guidelines Version 3. 2017

急性骨髄性白血病

検証済みの細胞遺伝学的所見および分子異常に基づくリスク分類

リスク分類	細胞遺伝学的所見	分子異常
低リスク (better-risk)	inv(16) ^{2,3} または t(16;16) ² t(8;21) ² t(15;17)	細胞遺伝学的に正常: NPM1 変異を認めるが、FLT3-ITD を認めないか低発性で両アレルの CEBPA 変異を認める
中間リスク (intermediate-risk)	細胞遺伝学検査正常 +8 単独 t(9;11) 定義されていない他の異常	t(8;21), Inv(16), t(16;16): c-KIT ² 変異陽性
高リスク (poor-risk)	複雑核型 (クローナルな染色体異常を3つ以上認める場合) monosomal karyotype -5, -5q-, -7, 7q-, 11q23: t(9;11)以外 inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) ⁴	細胞遺伝学的に正常: FLT3-ITD 変異陽性 ³ TP53 変異

- * 分子異常が未検の症例は細胞遺伝学的所見のみで分類した
- * TP53変異は未検討

患者背景

	全患者 (N=313)	移植群 (N=107)	非移植群 (N=206)	p-value*
年齢中央値	56 (17-89)	46.5 (17-69)	63 (18-89)	<0.001
男性	179 (57.2%)	60 (56.1%)	119 (57.8%)	0.810
正常核型	131 (41.9%)	50 (46.7%)	81 (38.9%)	0.228
t(8;21)	40 (12.8%)	16 (15.0%)	24 (11.5%)	0.476
inv(16)	25 (8.0%)	5 (4.7%)	20 (9.6%)	0.131
t(15;17)	27 (8.6%)	2 (1.9%)	25 (12.0%)	0.001
予後不良染色体	42 (13.4%)	14 (13.1%)	28 (13.6%)	1.000
NCCN risk				
favorable	112 (35.8%)	26 (24.3%)	86 (41.7%)	0.003
intermediate	119 (38.0%)	47 (43.9%)	72 (35.0%)	0.141
poor	82 (26.2%)	34 (31.8%)	48 (23.3%)	0.136

* Fisher正確検定

遺伝子異常プロファイル

<正常核型>

	全患者 (N=131)	移植群 (N=50)	非移植群 (N=81)	p-value*
FIt3-ITD 陽性	39 (29.8%)	20 (40.0%)	19 (23.5%)	0.051
FIt3-ITD 陰性かつ NPM1 変異陽性	16 (12.2%)	2 (4.0%)	14 (17.3%)	0.028
FIt3-ITD 陰性かつ CEBPA 二重変異陽性	17 (13.0%)	7 (14.0%)	10 (12.3%)	0.794

<CBF白血病>

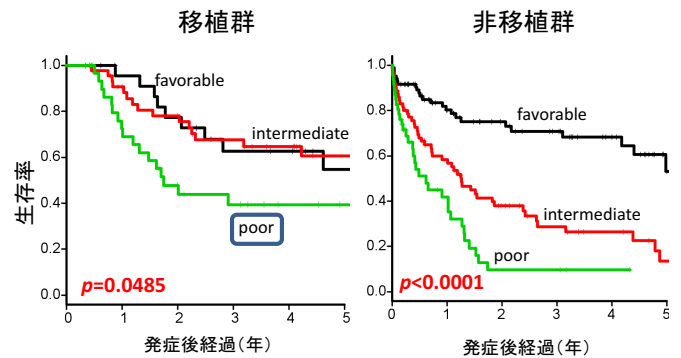
	全患者 (N=65)	移植群 (N=21)	非移植群 (N=44)	p-value*
c-kit 変異陽性	11 (16.9%)	6 (28.6%)	5 (11.4%)	0.154

* Fisher正確検定

同種移植例の特徴 (初回移植について)

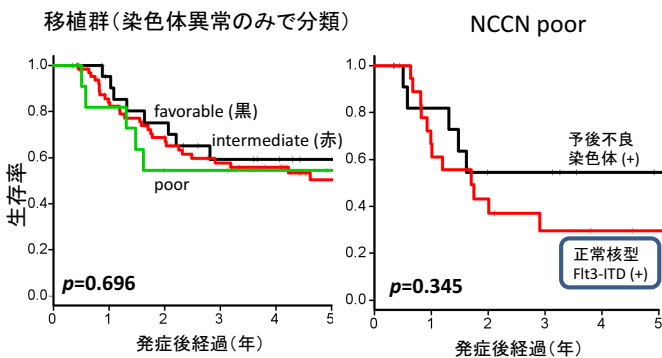
移植時年齢	
50歳以上	41 (38.3%)
50歳未満	66 (61.7%)
前処置	
骨髄破壊的	56 (52.3%)
非骨髄破壊的	51 (47.7%)
移植ソース	
骨髄	53 (49.5%)
末梢血	29 (27.1%)
臍帯血	25 (23.4%)
移植時病期	
CR	74 (69.2%)
non-CR	29 (27.1%)

NCCNのリスク分類によるOS



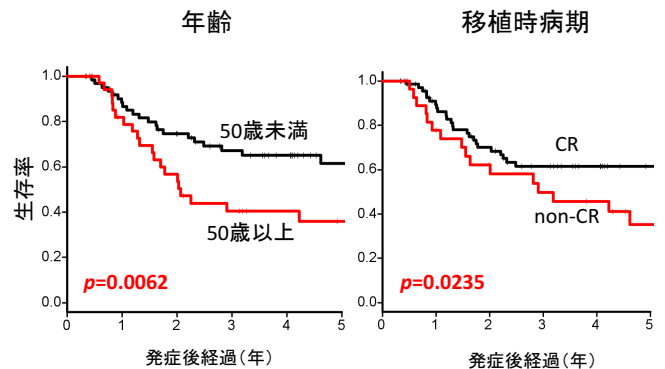
→ 移植群では“poor risk”かどうか重要

NCCNのリスク分類によるOS

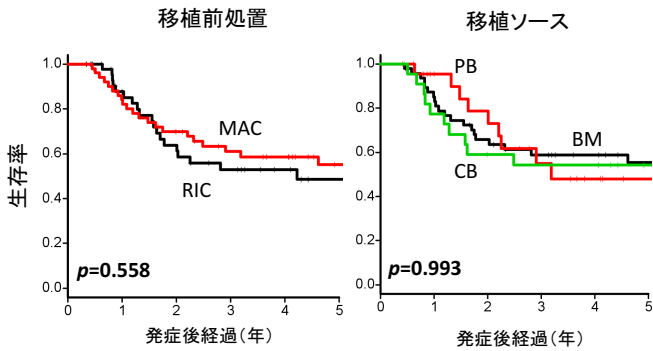


→ 染色体異常だけでは不十分。FIt3-ITDなどの遺伝子異常の検索が必要

移植群における他の予後因子について



移植群における他の予後因子について



OSに対する単変量・多変量解析 (同種移植例のみ)

	単変量解析		多変量解析	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
50歳以上 (v.s. 50歳未満)	2.26 (1.24-4.13)	0.008	1.97 (1.07-3.63)	0.030
移植時 non-CR (v.s. CR)	2.00 (1.09-3.69)	0.026	1.94 (1.05-3.57)	0.034
NCCN risk poor (v.s. not poor)	2.14 (1.15-3.96)	0.016	1.92 (1.02-3.62)	0.042

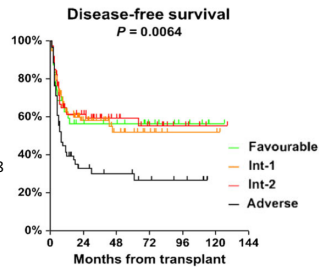
考察

- 移植群において、favorableとintermediateがほぼ重なる結果となった。favorable症例においても、DNAメチル化やスプライシングに関わる遺伝子異常が予後不良因子として抽出されており、これらをも有するような症例が同種移植を必要とした可能性がある。

Strickland et al. *Leuk Res* 2018 ;65:67-73

- ELNのリスク分類を同種移植患者において検討した報告においても、最も予後不良とされる“Adverse”のみが層別化されており、本検討と同様の結果が示されている。

Hemmati et al. *Eur J Haematol* 2016 ;98:160-168



結語

- NCCNのリスク分類は同種移植症例においてもOSの層別化に有用であり、poor risk 群は予後不良であった。
- NCCN poor risk, 移植時年齢や病期がそれぞれ独立した予後不良因子であった。
- 遺伝子異常を含む疾患リスクと移植時の状態を組み合わせた新たなリスク分類が重要と考えられ、さらなる検討が必要である。

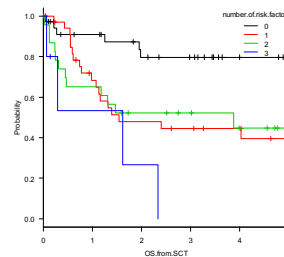
謝辞

本研究は北日本血液研究会における『北海道白血病ネット』に登録いただいた症例を基に解析を行いました。

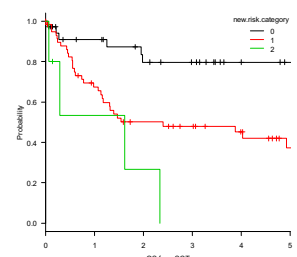
予後調査にご協力いただいた各病院の先生方、検体の回収や遺伝子検査にご協力いただいた方々に深謝致します。



リスク因子 (50歳以上, non-CR, NCCN poor) の数で分類



リスク因子0, 1or2, 3で分類



3. 会務

1) 総会、幹事会

幹事会

2017年4月21日（金）京王プラザホテル札幌

総会

2017年11月17日（金）京王プラザホテル札幌

2) 会計報告

① 北日本血液研究会 平成30年度予算案

② 北日本血液研究会 平成29年度会計収支報告
別紙参照

4. 会則

北日本血液研究会（NJHSG）会則

平成 24 年 10 月 27 日

（第 1 版）

平成 27 年 11 月 6 日

（第 2 版）

第 1 条（名称）

本会は、North Japan Hematology Study Group (NJHSG)、
「北日本血液研究会」と称する。

第 2 条（目的）

本会は血液病の治療の進歩・発展を促すことを目的とする。
患者さんや医療人に対して最新の情報を共有する機会を創出することや臨床研究や
基礎研究を通じて血液病患者のためのエビデンスを創出し、地域医療から世界的な医
療の発展に貢献する。

第 3 条（事業）

本会の目的達成の為、次の事業を行う。

第 1 項 年次総会・定例会・研究集会

第 2 項 その他の事業（研究事業・国内外関係学会との交流等）

第 4 条（役員）

本会の役員は下記の通りとする。役員の任期は 2 年とする。
ただし、再任を妨げない。

第 1 項 代表（1 名）

代表は、幹事会の互選によって選出され会務を統括する。

第 2 項 顧問（若干名）

代表の推薦により、幹事会の承認を得て決定する。

第 3 項 幹事（若干名）

幹事会を構成し会務を分担する。

第 4 項 会計（1 名）

幹事より互選により選出し、会運営の収支決算書を作成する。

第 5 項 監事（1 名）

幹事より互選により選出し、会計を監査する。

第5条（事務局）

本会の事務局を下記におき、本会運営の為の事務処理等を行う。

北海道大学病院 血液内科 医局

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

TEL 011-706-7214 FAX011-706-7823

事務局担当は医局長が実務を行う。

第6条（会計）

本会の事業遂行に要する費用は会費、寄付金及びその他の収入をもってこれに当てる。本会の会計年度は、毎年4月1日より翌年3月31日とする。

第7条（収支決算）

本会の会計は事務局において集計し監事の監査を経て、幹事会で承認されなければならない。

第8条（会員）

会員は、北海道大学病院血液内科関連病院に勤務している者並びにこれに準ずる者かつ第2条の趣旨に賛同する者とする。

第9条（資格の喪失）

会員は、次の事由によってその資格を喪失する。

第1項 退会したとき。

第2項 退会は、事務局への書面による申出により行う。

第10条（会議）

会議として、総会、幹事会や研究集会を下記の通りとする。

第1項 年次総会、研究集会は、幹事会の決定によって運営される。

第2項 幹事会は、代表幹事が招集して議長を務め年1回以上開催する。

第3項 幹事会は、役員総数の3分の1以上の出席にて成立する。

第4項 代表ならびに幹事は、年次総会・研究集会の開催地を決定し、研究集会の地区世話人に研究集会の準備（演題の募集等）を依頼する。

第11条（会費）

総会の当日に年会費として参加1施設あたり10,000円を納める。

第 12 条（会則変更）

本会則の変更は、幹事会において出席者の過半数以上の賛成を必要とする。

第 13 条（附則）

附則は、下記の通りとする。

第 1 項 本会則は平成 24 年 10 月 27 日より施行する。

第 2 項 本会の事業は本会の目的に賛同する企業、その他の団体と共催することができる。

第 14 条（施行）

この会則は平成 24 年 10 月 27 日から施行する。

附記

会則改正

2015 年 11 月 6 日

第 5 条改正 「事務局担当 杉田純一」から、「事務局担当は医局長が実務を行う」に改正。

5-1. 役員

名誉会長	今村 雅寛	札幌北榆病院	血液内科	顧問
代表・事務局	豊嶋 崇徳	北海道大学病院	血液内科	教授
顧問	笠井 正晴			
顧問	森岡 正信	愛育病院	血液内科	名誉院長
顧問	藤本 望	開成病院	内科	副院長
幹事	岩崎 博	札幌厚生病院	第二内科	主任部長
幹事	福原 敬	札幌厚生病院	地域医療科	主任部長
幹事	黒澤 光俊	北海道がんセンター	血液内科	診療部長
幹事	藤本 勝也	北海道がんセンター	血液内科	医長
幹事	小林 一	帯広厚生病院	第四内科	主任部長
幹事	小林 直樹	札幌北榆病院	血液内科	統括診療部長
幹事	柿木 康孝	市立旭川病院	血液内科	診療部長
幹事	盛 暁生	愛育病院	血液内科	副院長
幹事	宮城島 拓人	釧路労災病院	内科	副院長
幹事	西尾 充史	NTT 東日本札幌病院	血液・腫瘍内科	部長
幹事	長谷山 美仁	斗南病院	血液内科	科長
幹事	堤 豊	市立函館病院	血液内科	科長・医長
幹事	山本 聡	市立札幌病院	血液内科	副医長
幹事	家子 正裕	北海道医療大学	内科	副院長
幹事	田中 淳司	東京女子医大	血液内科	教授
幹事	橋野 聡	北海道大学	保健センター	教授
幹事・監事	近藤 健	北海道大学病院	血液内科	講師
幹事	遠藤 知之	北海道大学病院	血液内科	講師
幹事	藤本 勝也	北海道がんセンター	血液内科	医長
幹事	重松 明男	札幌北榆病院	血液内科	医長
事務局・会計	後藤 秀樹	北海道大学病院	血液内科	助教

5-2. 参加施設

施設代表	豊嶋 崇徳	北海道大学病院	血液内科	教授
施設代表	藤本 望	開成病院	内科	副院長
施設代表	岩崎 博	札幌厚生病院	血液内科	主任部長
施設代表	黒澤 光俊	北海道がんセンター	血液内科	医長
施設代表	小林 一	帯広厚生病院	第四内科	主任部長
施設代表	小林 直樹	札幌北榆病院	血液内科	統括診療部長
施設代表	柿木 康孝	市立旭川病院	血液内科	診療部長
施設代表	盛 暁生	愛育病院	血液内科	副院長
施設代表	宮城島 拓人	釧路労災病院	内科	副院長
施設代表	西尾 充史	NTT 東日本札幌病院	血液・腫瘍内科	部長
施設代表	長谷山 美仁	斗南病院	血液内科	科長
施設代表	堤 豊	市立函館病院	血液内科	科長・医長
施設代表	山本 聡	市立札幌病院	血液内科	部長
施設代表	永嶋 貴博	北見赤十字病院	第一内科・総合診療科	部長
施設代表	川村 詔導	函館中央病院	内科	臨床顧問
施設代表	家子 正裕	北海道医療大学歯科内科 クリニック	内科	副院長
施設代表	佐賀 智之	勤医協中央病院	血液内科	医長