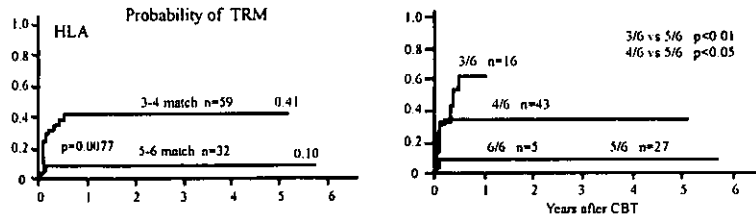


uni-variate analysis

		n	prob. TRM	logrank test
Age	adults	n=51	47.9%	0.0014
	children	n=40	10.7%	
Body weight	47kg=<	n=48	18.7%	0.0330
	47kg>	n=43	44.1%	
NCC	3.0=<	n=46	14.9%	0.0027
	3.0>	n=45	46.9%	
HLA	5-6 match	n=32	9.6%	0.0077
	3-4 match	n=59	41.3%	

multi-variate analysis

Age	HR 0.262 (95% CI; 0.068 - 1.014)	p=0.0524
HLA	HR 0.309 (95% CI; 0.091 - 1.052)	p=0.0601



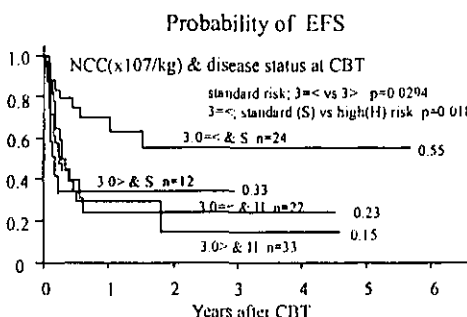
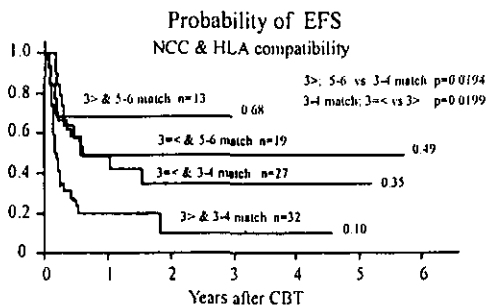
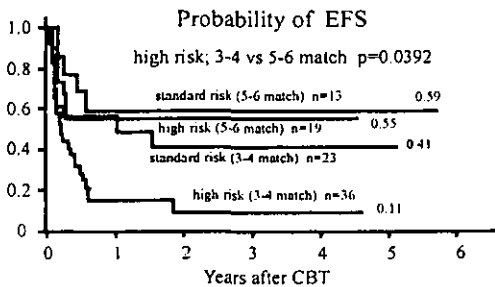
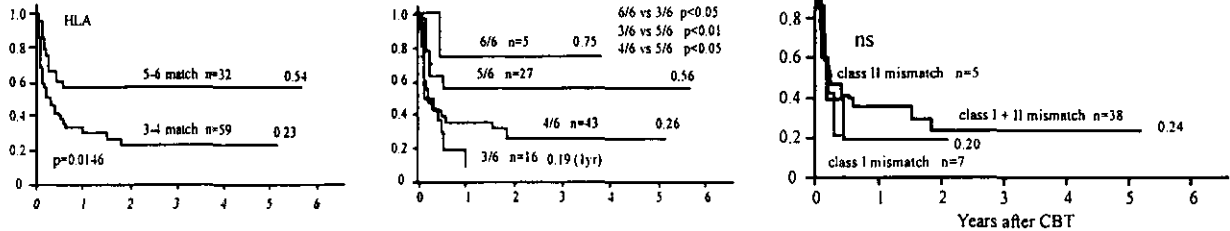
EFS

uni-variate analysis

		n	prob. EFS	logrank test
Age	adults	n=51	26.8% (1yr)	0.0234
	children	n=40	44.4% (5yr)	
NCC (x10 ⁷ /kg)	3.0=<	n=46	40.8%	0.0268
	3.0>	n=45	21.1%	
HLA	5-6 match	n=32	54.4%	0.0146
	3-4 match	n=59	22.6%	
Disease status at CBT	High risk	n=55	20.4% (4yr)	0.0271
	Standard risk	n=36	47.9% (5yr)	

multi-variate analysis

Disease status	HR 1.977 (95% CI; 0.995 - 3.927)	p=0.0515
HLA	HR 0.559 (95% CI; 0.278 - 1.121)	p=0.1013



まとめ

- 1) 単変量解析では、HLA適合度が高い程(5-6適合 vs 3-4適合)好中球生着率が高く(90.3% vs 74.4%, p=0.0040)、TRMが低く(9.6% vs 41.3%, p=0.0077)、EFSが良好(54.4% vs 22.6%, p=0.0146)であった。重症AGVHDの発症も有意に低かった(4% vs 24%, p=0.0150)。
- 2) 5/6適合移植(class I不適合 vs class II不適合)あるいは4/6適合移植(Class I vs class II vs class I+II不適合)の中ではそれぞれEFS, TRMに有意差は認めなかった。
- 3) 多変量解析では、HLAは好中球生着(HR 1.746; 95%CI, 1.083 - 2.816, p=0.022)、重症AGVHDの発症(HR 0.120; 95% CI; 0.015-0.936, p=0.0431)に有意な影響を及ぼし、EFSには有意差はないものの適合度が高いほど良好な成績が得られる傾向を認めた(HR 0.559; 95% CI 0.278 - 1.121, p=0.1013)。

移植実施施設 51 施設

旭川赤十字小児科、札幌医大小児科、北大血液内科、秋田大第3内科、東北大血液免疫内科、千葉大第2内科、成田赤十字病院、自治医大血液科、慶応大血液内科、慶応大小児科、帝京大内科、都立駒込病院、都立府中病院、虎の門病院血液科、日本医大第3内科、日本大学板橋病院、東京大学小児科、東大医科研、国立がんセンター、東邦大森病院、横浜市大1内、横浜市大小児科、神奈川県立がんセンター血液科、神奈川県立こども病院、静岡県立こども病院、静岡県立総合病院第1内科、金沢大小児科、名古屋第一日赤病院血液内科、名古屋第二日赤血液内科、滋賀医大小児科、京都大血液腫瘍内科、京都大小児科、大阪市立総合医療センター、大阪大第3内科、大阪大小児科、松下記念病院、大阪府立成人病センター、大阪府立母子保健総合医療センター、りんくう総合医療センター、兵庫医大血液腫瘍科、兵庫医大小児科、神戸大小児科、神戸大血液腫瘍科、兵庫県立成人病センター、徳島大小児科、愛媛県立中央病院、九大第1内科、浜の町病院内科、聖マリア病院、国立熊本病院、今村病院分院内科

兵庫さい帯血バンク臨床評価委員会

小泉民雄、小阪嘉之、園田 隆、高橋隆幸、山本益嗣、甲斐俊明

8. 患者のHLA抗体が臍帯血の生着に及ぼす影響の検討

東海大学さい帯血バンク
 ○中塩屋千絵 佐藤薫 土田文子 板垣浩行
 杉本達也 小林信昌 加藤俊一

目的

- ・臍帯血移植後には高頻度で生着不全がある。
- ・生着不全の原因の一つとして、移植時に患者が保有するHLA抗体が臍帯血を拒絶する働きをしている可能性が指摘されている。
- ・一方で、Rubinsteinらの最近の検討によればHLA適合臍帯血移植と不適合移植での生着速度の差は移植直後ではなく、立ち上がりの後半になって認められる。
 →抗体の関与を否定する？

対象および方法

○対象
 東海大学さい帯血バンクより提供した臍帯血により移植が実施された218例のうち、移植前の患者血清が保存されていた82例

○方法
 FlowPRA I & II Screening Test(One Lambda社)を用い、患者血清中のHLAクラスI、クラスII抗体を測定した。

HLA抗体測定方法

Flow PRA (Panel Reactive Antibodies) 法

複数のHLA抗原分子を結合させたマイクロビーズと患者血清を反応させる。その後FITC標識 anti human-IgGを加え、フローサイトメーターにて測定し、得られたヒストグラムより血清中の抗体の有無を評価する。

結果①

HLA抗体検査結果

HLA検査実施症例数 82例

	Class I 陽性	Class I 陰性	合計
Class II 陽性	4 (5%)	2 (2%)	6 (7%)
Class II 陰性	13 (16%)	63 (77%)	76 (93%)
合計	17 (21%)	65 (79%)	82

Class I、IIのいずれかもしくは両方が陽性の数: 19(23%)

結果②

生着についての情報 78例

- 完全なドナー生着 40例(51%)
- 安定した混合キメラ 4例(5%)
- 一時的な生着後の拒絶 7例(9%)
- 自己回復 2例(3%)
- 不生着(生着不全) 8例(10%)
- 未生着(評価不能) 17例(22%)

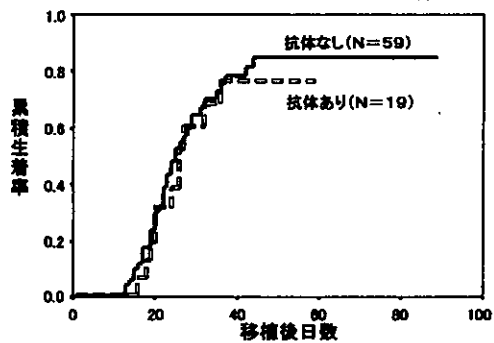
HLA抗体の有無と好中球生着

抗体の有無	好中球生着の有無						合計
	生着	混合キメラ	一時生着	自己回復	不生着	未生着	
なし	30	4	7	1	4	13	59
あり	10	0	0	1	4	4	19
合計	40	4	7	2	8	17	78

評価可能症例のみでの検討

抗体の有無	生着あり	生着なし	合計
なし	34 (74%)	12 (26%)	46 (75%)
あり	10 (67%)	5 (33%)	15 (25%)
合計	44 (72%)	17 (28%)	N=61

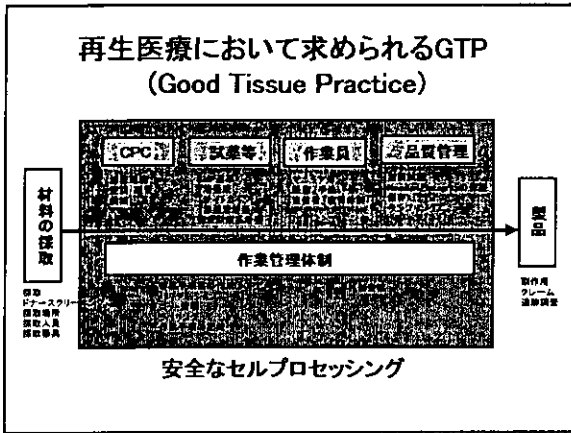
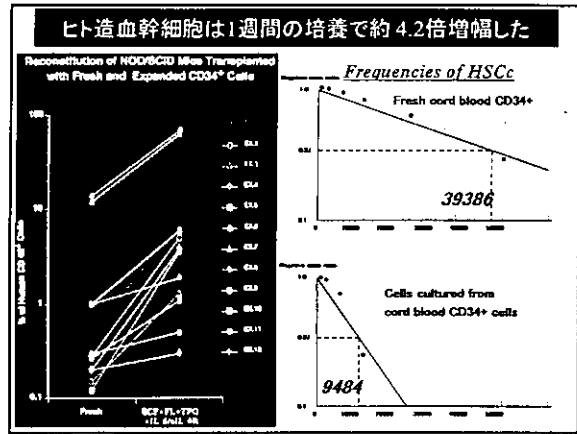
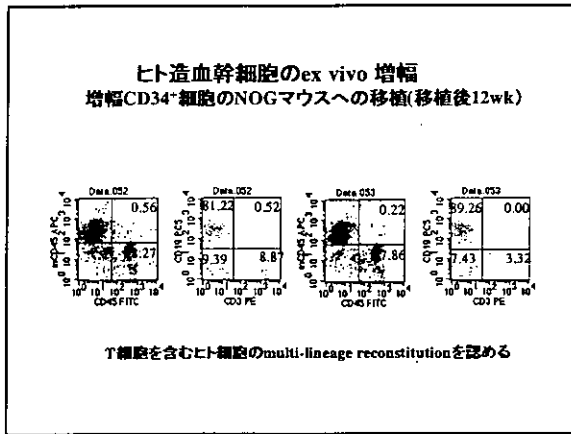
HLA抗体の有無と好中球生着



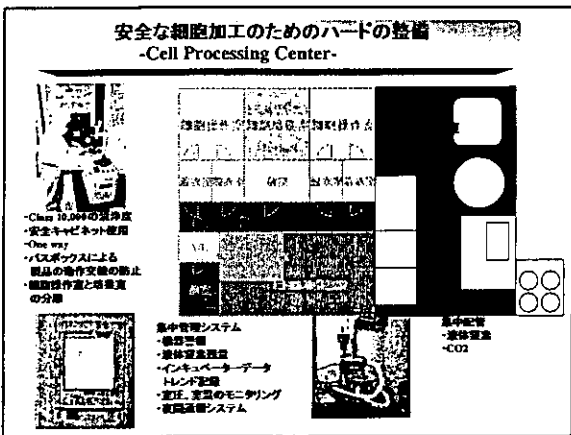
*好中球数が500/ μ l以上を生着とした

結論

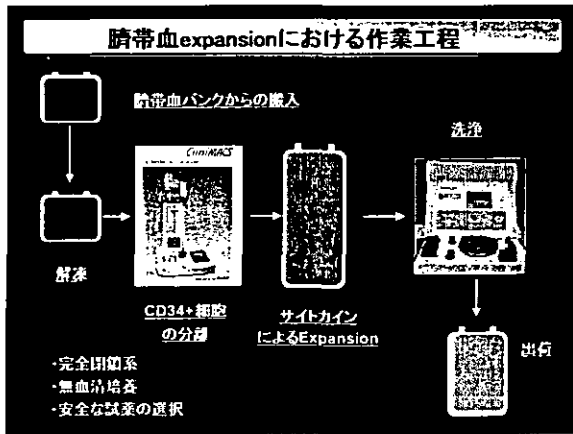
- 臍帯血移植を受けた患者の23%にHLA抗体が認められた。
- HLA抗体の有無と生着の有無、あるいは生着速度との間に有意の相関は認められなかった。
- 移植患者血清中に存在するHLA抗体は臍帯血移植後の生着には影響しないのではないかと考えられる。



- ### Ex vivo増幅臍帯血幹細胞を用いた トランスレーショナルリサーチ
- サイトカインで増幅した臍帯血幹細胞移植の臨床試験を目指す
1. GMPに準拠した培養法の確立
 2. GMP培養システムの構築・基盤整備
 3. 品質管理法・評価系の確立
 4. GCPに準拠した治療プロトコルの作成
 5. 造血幹細胞の自己複製機構の解明



- ### GTPに準拠した Cell Processingのためのデバイスの開発
- ・ 取り違い防止CO₂ incubator
 - ・ CPC用超純水装置
 - ・ 無菌細胞洗浄機
 - ・ 細胞カルテシステム
 - ・ 閉鎖系培養バッグ
 - ・ 無菌細胞分取装置
-



CliniMACSによるCD34陽性細胞の分離

試験番号	CliniMACSによるCD34陽性細胞の分離			生存率
	CD34+細胞 (生細胞)	CD34+細胞 (生細胞)*	CD34+細胞回収率 (%)	
選別運転①	4.8E+06	2.2E+06	0.47	85.1
選別運転②	3.7E+06	3.1E+06	0.84	81.0
選別運転③	5.8E+06	2.2E+06	0.38	98.4
Mean	4.7E+06	2.8E+06	0.56	88.2
SD	1.1E+06	5.2E+05	0.24	9.10
SCV	23.37	20.78	43.28	10.22

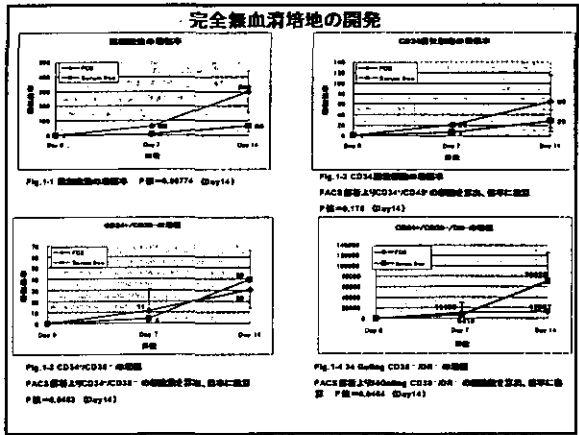
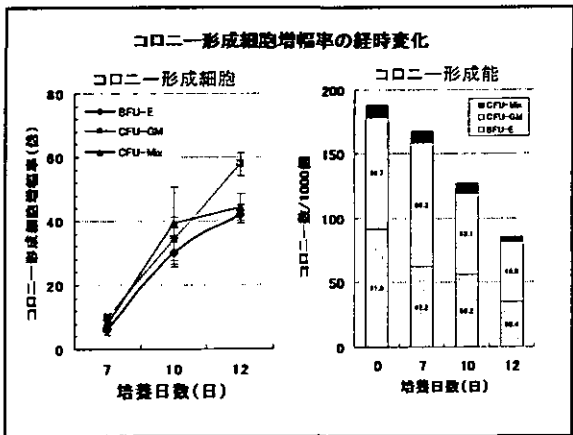
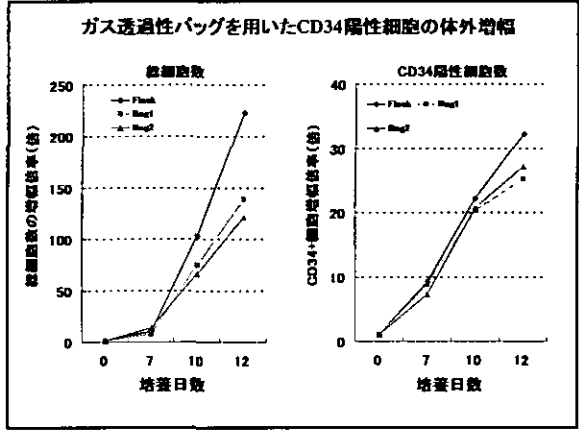
試験番号	CliniMACSによるCD34陽性細胞の分離			生存率 (%)
	CD34+細胞数*	回収率 (%)	CD34+細胞回収率 (%)	
選別運転①	1.5E+06	68.3	65.7	81.5
選別運転②	2.3E+06	73.5	45.8	82.0
選別運転③	1.8E+06	72.3	63.1	95.8
Mean	1.8E+06	71.4	58.8	93.4
SD	4.4E+05	2.76	11.32	2.18
SCV	24.22	3.88	19.23	2.34

* CD34+細胞数はISHAGE推奨の方法に基づいて、フローサイトメーターを用いた絶対測定を実施

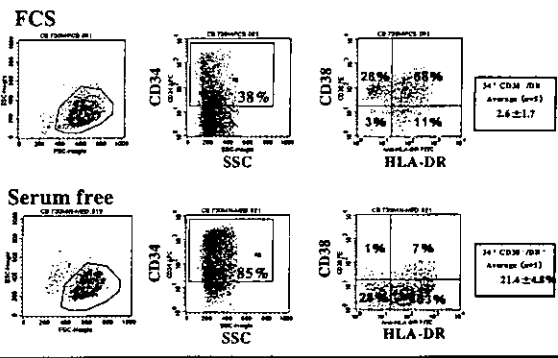
ガス透過性バッグを用いたCD34陽性細胞の体外増幅培養

- 培地: 無結成培地 QBSF-60
- 増殖因子
 - SCF, TPO, IL-6, IL-6R, Flt3/Flt3 ligand
- 培養バッグ: Teflon製ガス透過性Bag
- 培養期間: 12日間
- 細胞: CliniMACS分離CD34+細胞

100µm



我々の開発した無血清培養法はより未分化な造血幹細胞 (CD34⁺CD38⁻HLA-DR⁻細胞)を増幅させる

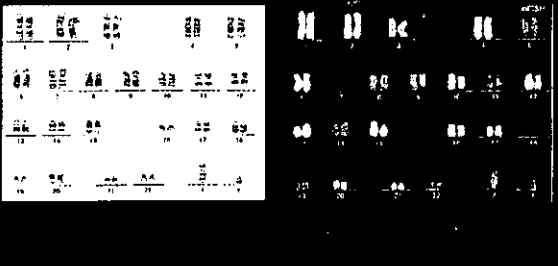


Ex vivo増幅臍帯血の品質・安全性試験

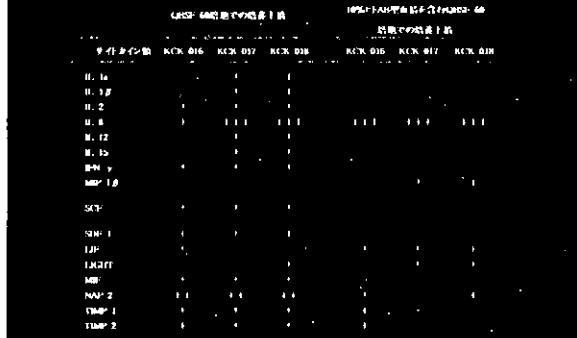
ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針—厚生労働省

- 加工細胞の性質の変化を表現型、染色体検査等を行ない解析すること。
細胞の形態(光顕、電顕による観察)、表面抗原解析、染色体検査、FISH(遺伝の有無)
- 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の整理活性物質の定量を行ない、生体内へ適応した時の影響に照して考察を行なうこと。
培養造血幹細胞は各種サイトカインを分泌することが知られており、24時間培養した際の培養上清サイトカインを定量
- 製品の適応が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。
マウスを用いた体内動態・細胞分布の解析
ウイルス負荷試験等

サイトカインで増幅した細胞の染色体変異の有無



増幅した培養細胞のサイトカイン産生能



ELISA法によるIL-8の定量

1) QBSF-60培地にて培養12日目(最終製品)の細胞を、37℃、5%CO₂下で24時間培養し、培養上清を測定した。

2) ELISA法: QuantiGlo Human IL-8 Immunoassay kit (R&D systems)
 定量範囲: 1.6? 5000 pg/ml

IL-8 concentration	
Lot (1)	348.7 pg/ml
Lot (2)	599.1 pg/ml
Lot (3)	1057.9 pg/ml
Mean	668.6 pg/ml

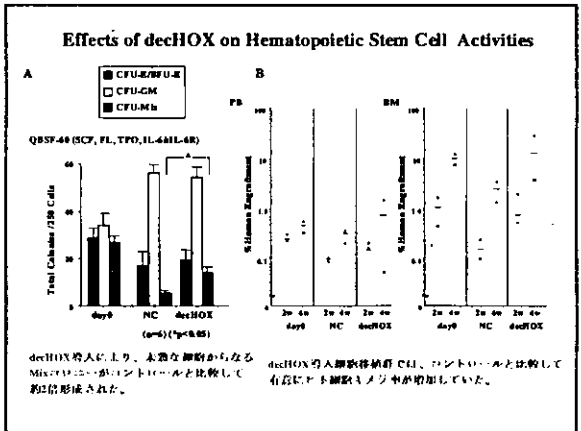
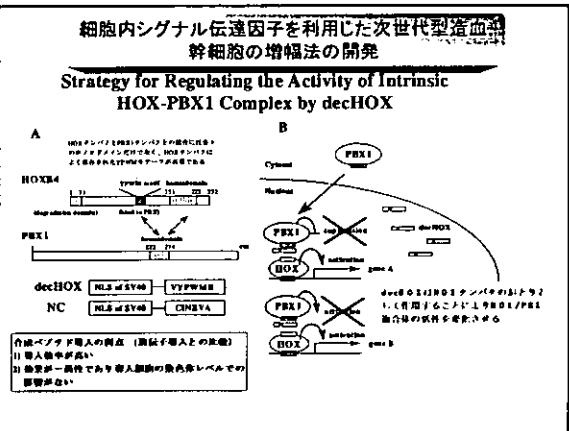
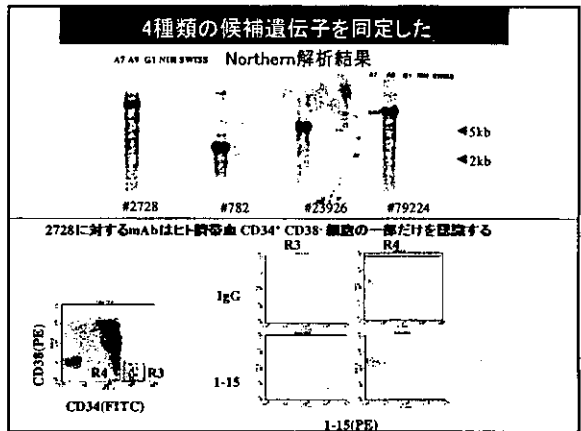
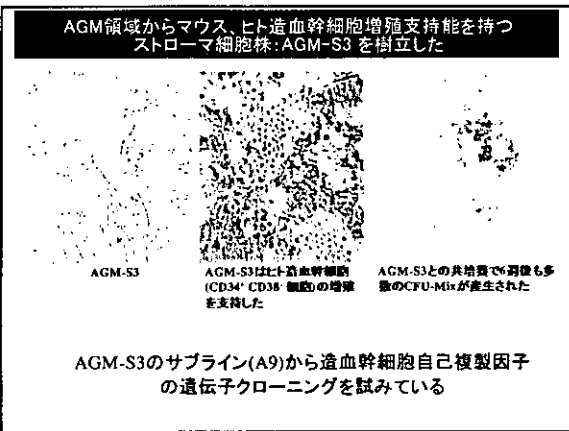
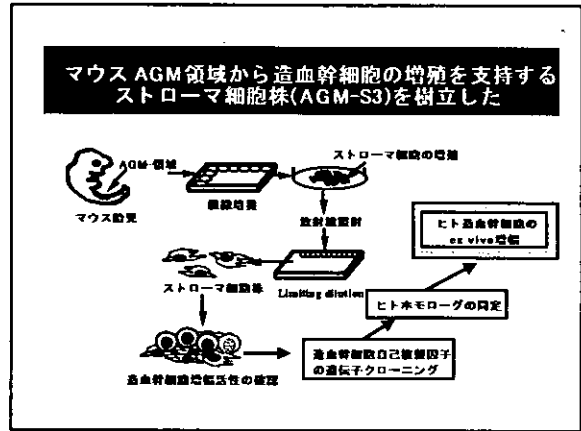
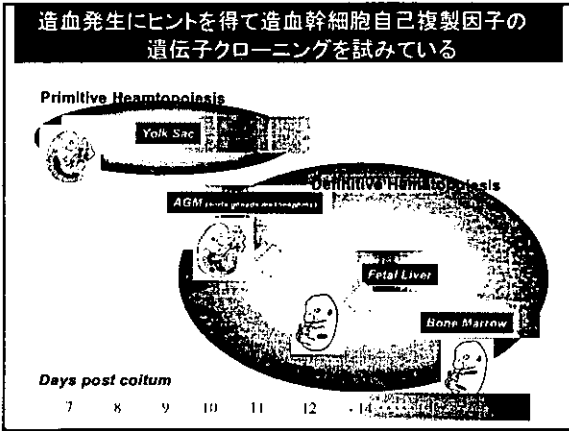
ヒト血清に含まれるIL-8濃度と比較し、少量であり、影響は少ないと考えられる

他グループのex vivo増幅臍帯血移植成績

Group	MacNiece	Kutzberg
Fold of expanded TNC	56 X(1.3-278)	2.05 X(0.06-10.19)
Fold of CD34	4 X(0.1-20)	0.5 X(0.09-2.45)
Engraft		
Neutro>500	Day 28 (15-49)	Day 22 (13-40)
Plt >20,000	Day 106 (28-345)	Day 94(41-370)
Graft failure	0/30	3/24

各培養法による増幅臍帯血の造球data

Group	Nakahata	MacNiece	Kutzberg
Combination of cytokine	IL-4+IL-4R+TPO +SCF+FL	G-CSF+TPO +SCF	GM-CSF+IL-3 +EPO+FL
Fold of total mononuclear cell	188	230	21.4
Fold of CD34+ cell	49.9	15.7	1.3
Fold of total colony forming cell	66.0	39.3	4.7
Fold of CFU-Mix	26.6	8.8	6.7
Rate of CD34 cell of expanded CB	28.8%	7.1%	7.1%
Rate of CD34+/CD133+ cell	26.8%	8.9%	3.1%



再生医療の5大原則

科学性
安全性
倫理性
社会性
公開性

10.

非血縁臍帯血移植を施行した小児440例の移植成績-「齋藤班」詳細データ報告の得られた症例について

神奈川県厚木保健所
西平浩一
昭和大学藤が丘病院小児科
磯山恵一

Characteristics of childhood with hematological malignancies

Age	4.07years (0 to 15)
Gender: Male /Female	202/166
Recipients weight	16 kg (4 to 67.5)
HLA compatibility with the recipient	
Identical	60
1 HLA disparity	223
2 HLA disparity	75
3 HLA disparity	3
Nucleated cells infused (median, range)	4.3 × 10 ⁷ cells/kg(0.6-82)
Conditioning regimen	
TBI containing	130
Non-TBI	211
GVHD prophylaxis	
single drug	38
two drugs	144

Characteristics of childhood ALL

Number of Patients	194
Status (number evaluable)	(171/194)
Standard risk category	
First CR	55
Second CR	40
High risk category	
Third or subsequent CR	22
Without CR	54
Cytogenetics (number evaluable)	(107/194)
Poor risk group	
t(9;22) or bcr/abl(+)	12
11q23t or MLL(+)	28
other aberration	20
Normal karyotype	39

Univariable analyses of EFS after UCBT for ALL

	5-yearEFS	P-value
Age at UCBT		
< vs ≥ 5-years old	33.8 vs 15.1	0.28
Recipient's gender		
Male vs female	27.9 vs 20.6	0.71
Recipient's Body weight		
< vs ≥ 17kg	29.8 vs 17.1	0.83
Cytogenetics		
Poor risk vs others	13.6 vs 34.4	0.86
Previous transplant		
no vs yes	26.3 vs 7.1	0.001
Patient's status(risk)		
Standard vs high	44.1 vs 4.8	<0.0001
Infusion cell dose		
< vs ≥ 4.5 × 10 ⁷ cells	18.1 vs 34.9	0.22
UCBT date		
< vs ≥ March 2001	23.0 vs 33.2	0.95
Conditioning regimen		
non TBI vs TBI	17.2 vs 29.8	0.15
GVHD prophylaxis		
one drug vs two drugs	21.6 vs 31.1	0.68

Results of overall patients with ALL

Neutrophil recovery at 70 days=82.1%.
 Median time: 25 days(range11-70 days)
Platelet recovery at 100 days=63.4%
 Median time:62 days(range18-100 days)
Event-free survival at 5 yrs=23.4%
Overall survival at 5 yrs=29.0%
Acute GVHD(grade≥II) at 100 days=31.3%
Relapse rate at 3 yrs=56.2%
TRM rate at 1 yr=33.6%

Summary of UCBT in childhood ALL

1. Lower infusion cell dose(<4.5 × 10⁷ cells / kg), HLA disparity, and a high risk category are factors of delayed neutrophil recovery.
2. Lower infusion cell dose (<4.5 × 10⁷ cells / kg), HLA disparity, and a high risk category are factors of a delayed platelet recovery.
3. A disease status at transplantation is the only risk factor for an event-free and overall survival.
4. High risk category is the only factor for increased risk of relapse and TRM.
5. HLA disparity did not affect the survival, relapse rate and incidence of acute GVHD in the overall patient.
6. However, HLA disparity may be associated with event-free survival in a standard risk ALL at transplantation.

Characteristics of childhood AML

Number of Patients	92
Status (number evaluable)	(82/92)
<i>Standard risk category</i>	
First CR	21
Second CR	24
<i>High risk category</i>	
Third or subsequent CR	4
Without CR	33
Cytogenetics (number evaluable)	(50/92)
<i>Favable risk group</i>	
t(15;17) or t(8;21) or inv(16)	4
Intermediate risk	20
Poor risk group	26

Results of overall patients with AML

Neutrophil recovery at 70 days=80.5%
 Median time: 28 days(range14-70)
 Platelet recovery at 100 days=64.5%
 Median time:79 days(range14-100 days)
 Event-free survival at 5 yrs=26.4%
 Overall survival at 5 yrs=26.9%
 Acute GVHD(grade \geq II) at 100 days=34.7%
 Relapse rate at 3 yrs=54.9%
 TRM rate at 1 yr=35.6%

Multivariate analyses of risk factors in childhood AML

FACTORS INCREASING THE PROBABILITY OF:	P value
Platelet recovery	
Standard risk category	0.004
Event-free survival	
Standard risk category	0.03
Overall survival rate	
Standard risk category	0.004
Relapse rate	
High risk category	0.04
Identical HLA (serology)	0.01

No other factors for
 Neutrophil recovery rate
 Incidence of TRM and acute GVHD rate

Summary for UCBT in childhood AML

1. Standard risk category was the only factor for an increasing platelet recovery, survival rate and reducing relapse rate.
2. Standard risk category was the only factor for an increasing relapse rate.
3. History of transplantation was the only factor for an increasing TRM rate by univariate analysis.
4. No any factor for the affected neutrophil recovery $\geq 500/\mu\text{L}$ and acute GVHD \geq grade II.

Special thanks to all of the members affiliated with Japan Cord Blood Bank Network

The Japanese Cord Blood Bank Network	Saito, H.
Hokkaido Cord Blood Bank	Miyazaki, T.
Miyagi Cord Blood Bank	Tamai, S.
The Red Cross Cord Blood Bank	Nakamura, E.
Tokyo Cord Blood Bank	Aoki, S.
Kanagawa Cord Blood Bank	Nishihira, H.
Tokai University Cord Blood Bank	Kato, S.
Tokai Cord Blood Bank	Kato, K.
Keihan Cord Blood Bank	Ashio, C.
Chugoku Sikoku Cord Blood Bank	Kitajima, K.
Fukuoka Cord Blood Bank	Maeda, Y.

11.

TBI / FLAGを前処置に用いた
成人に対する臍帯血移植
22例の治療成績

兵庫医科大学 総合内科学 血液・腫瘍科

三津真人 戸田曉成 若江 武 岡田昌也 高塚広行 原 宏
同 輸血部 甲斐俊朗 同 先端医学研究所 藤盛好啓

Patients characteristics (1)

Cases	22
Age (yr)	36 (16-50)
Gender (M/F)	11/11
Diagnosis	
AML	9
ALL	8
CML	3
CLL	2
Clinical stage at SCT	
low	5
intermediate	7
high	10

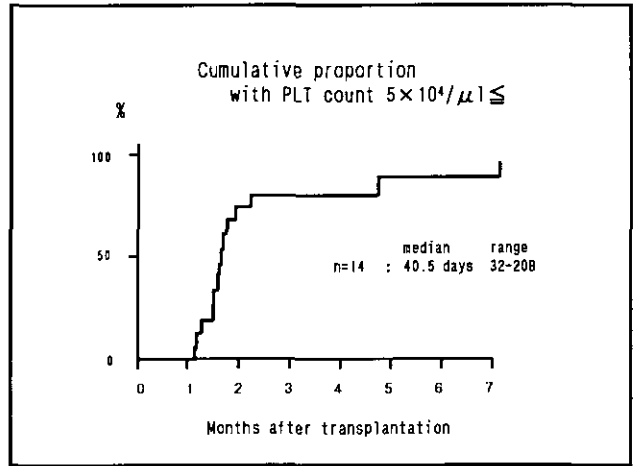
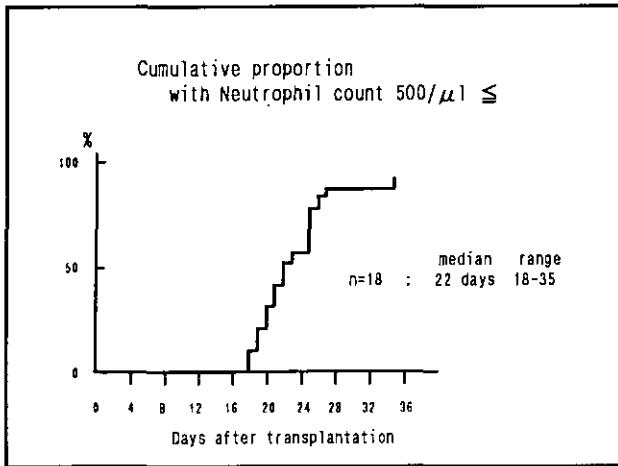
low: SCT at CR1 in acute leukemia, CP1 in CML
intermediate: SCT at CR2, AP or CP2

Patients characteristics (II)

Conditioning	TBI/FLAG
GVHD prophylaxis	
CSA / CSA +sMTX	1 / 7
FK506 / FK506 +sMTX	13 / 1
HLA compatibility (HLA A,B serological, DRB1 high resolution)	
6/6	0
5/6	3
4/6	10
3/6	7
2/6	1
Cell dose	2.53x10 ⁷ /kg (2.00 3.55)
Body weight	59kg (40 81)

前処置治療

day	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI (3 Gy/d)	●	●	●	●							
Fludarabine (30mg/m ² /d)			▼	▼	▼	▼	▼	▼			
ara-C (2g/m ² /d)			◆	◆	◆	◆	◆	◆			
G-CSF (300 μg/m ² /d)			■	■	■	■	■	■			★



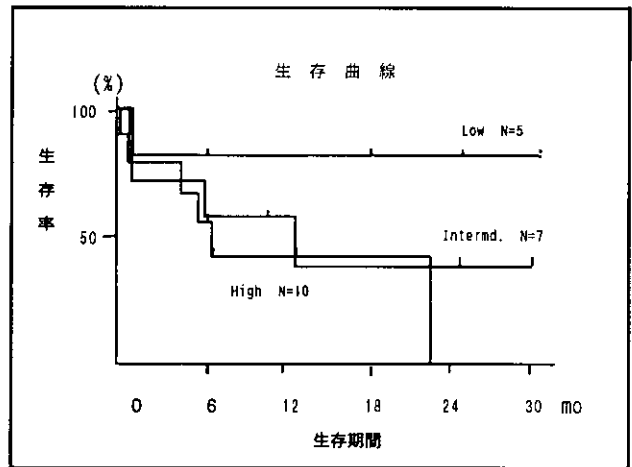
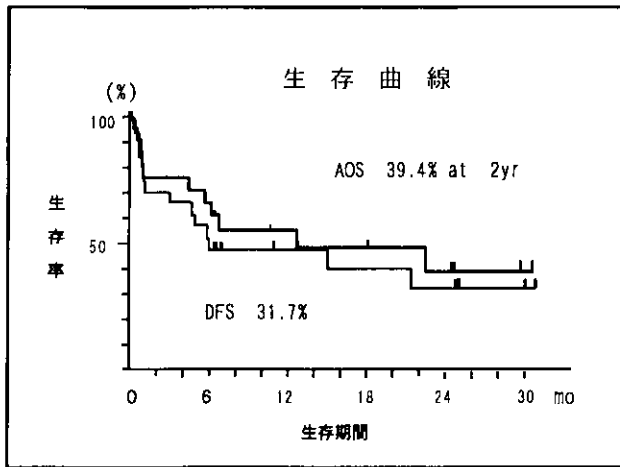
GVHDの合併

AGVHD	100 %
II IV	12 / 15
III IV	5 / 15
CGVHD	53.3 %
limited	4 / 15
extensive	4 / 15

Clinical Results

U-CBT		n = 22
Death		11
within 35days		5
35 - 100days		0
Relapse		6
Survivor		11
	median days (range)	389 (3-920)
AOS		39.4% (at 2 yr)
Cause of death		
Relapse 4, Sepsis 4, Encephalitis 1, IP 1, Pulmonary bleeding 1		

2004.2.15 現在



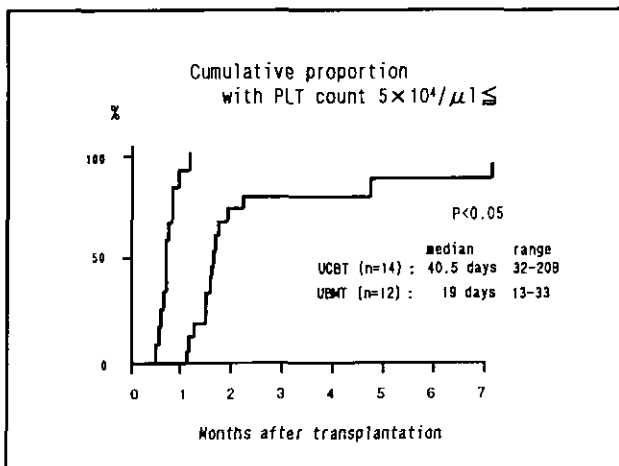
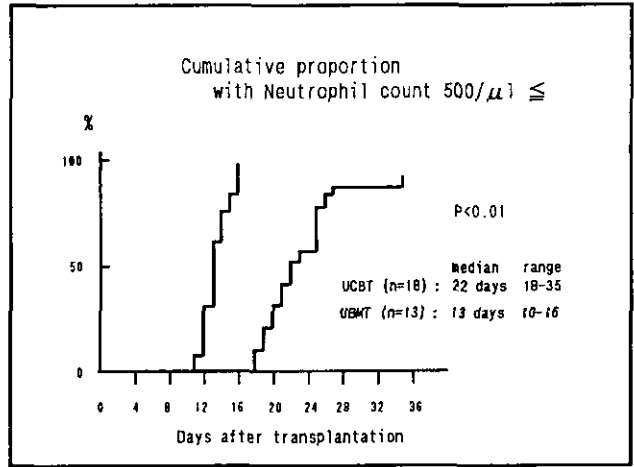
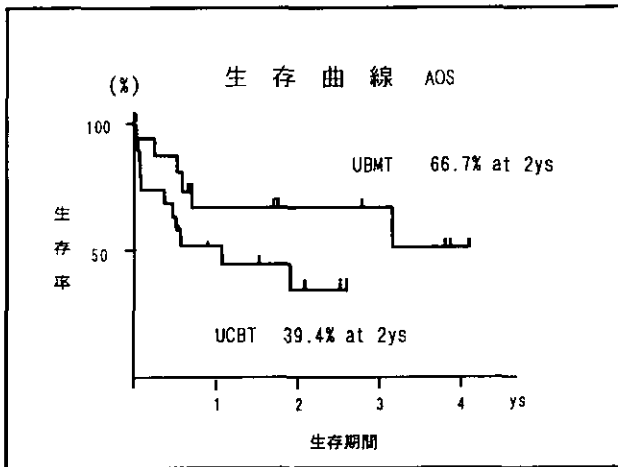
U-BMTとU-CBTの背景 (2000.2 ~ 2004.2.15)

	U-BMT	U-CBT
Cases	15	22
Age (yr)	35 (22-45)	36 (16-50)
Gender (M/F)	7/8	11/11
Diagnosis		
AML	9	9
ALL	1	8
CML	3	3
MDS-RAEB	2	0
CLL	0	2
Clinical stage at SCT		
low	6	5
intermediate	6	7
high	3	10

low: SCT at CR1 in acute leukemia, CP1 in CML
intermediate: SCT at CR2, AP or CP2

Clinical Results (II)

	U-BMT n=15	U-CBT n=22
Death	6	11
within 35days	1	5
35-100days	1	0
Relapse	3	6
Survivor	9	11
median days (range)	634 (102-1474)	387 (3-920)
DFS	45.0% (at 3yr)	31.7% (at 2 yr)
OAS	66.7% (at 3yr)	39.4% (at 2 yr)
Cause of death	sepsis, IP, TMA, relapse 2, pneumonia	relapse 4, sepsis 4, encephalitis, IP, Pulmonary bleeding



まとめ

- 2000年12月～2004年2月の間に施行した、TBI/FLAGを前処置に用いた成人に対する非血縁者間臍帯血移植22例の治療成績を示した。
- HLAの適応度はclass I (血清学的), class II (high resolution)で検討すると2座不一致10例と最も多かったが、3座以上の不一致例も8例見られた。
- Ⅲ度以上の急性GVHDは15例中5例にみとめたがmPSLに対する反応性は良好で比較的速やかに改善した。慢性GVHDは約53%に見られた。
- 35日以内の早期死亡を5例にみたが、4例が感染症(敗血症3例、HHV6脳炎1例)によるものであった。
- ほぼ同時期に施行した非血縁者間骨髄移植に比し造血能の回復は有意に遅延した。
- 非血縁者間骨髄移植に比し臍帯血移植ではhigh risk群が多かったが、AOSには統計学的に有意差はなく、TBI/FLAGを前処置に用いた臍帯血移植は有効な治療法と考えられる。

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
「臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究」第2回班会議
12.
**臍帯血ミニ移植臨床試験の進捗状況
(齋藤班・高上班共同研究)**

国立がんセンター中央病院
幹細胞移植療法室
金 成元

RIST0304
**非血縁者間臍帯血ミニ移植の
安全性の検討**

前処置: Flu + Bu + TBI 4Gy
GVHD予防: CsA
症例数: 37例

患者適格規準 (1)

(1) 白血病と診断され、以下のいずれか一つの条件を満たす患者
(a) 初発時に2回以上の寛解導入療法、あるいは再発時に少なくとも1回の再寛解導入療法を施行したにも拘わらず、末梢血中に芽球が存在する、あるいは骨髄中に5%以上の芽球が存在する急性白血病患者。ただし、骨髄異形成症候群より移行した急性骨髄性白血病の場合は、1回の寛解導入療法後でも可とする。
(b) 末梢血、あるいは骨髄中に20%以上の芽球が存在する慢性骨髄性白血病患者
(2) HLA適合または1抗原不適合の血縁者がいない
(3) 臍帯血バンクに登録されたHLA適合または1~2抗原不適合の非血縁者臍帯血を有する

RIST0304

患者適格規準 (2)

(4) 年齢が20歳以上かつ50歳以下
(5) ECOG performance status 0または1
(6) 以下のすべての主要臓器機能が保持されている
(a) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が94%以上(非観血的測定でも可)
(b) 血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以下
(c) 血清総ビリルビン値が2.0 mg/dL以下
(d) GOT (AST)およびGPT (ALT)値が施設基準値上限の3倍以下
(e) 心電図上、治療を要する異常所見がない
(7) 試験参加について本人から文書での同意が得られている

RIST0304

患者除外規準

(1) インスリンの継続的使用によっても治療困難なコントロール不良の糖尿病を合併
(2) コントロール不良な高血圧を合併している
(3) コントロール不良な活動性の感染症の現有
(4) 妊娠中・妊娠の可能性がある・授乳中の女性
(5) コントロール不良な精神症状を有し、試験への参加が困難と判断される
(6) 移植前処置薬(リン酸フルダラビン、ブスルファン)、GVHD予防薬(シクロスポリン、ステロイド)、G-CSFに過敏症の既往を有する患者

RIST0304

ドナー選択規準

(1) 国内の各臍帯血バンクに保存してある臍帯血
(2) 患者と血清学的検査でHLAのA/B/DR座が完全(6抗原)適合または1~2抗原不適合
(3) 保存されている総有核細胞数が 2.0×10^7 /kg (患者登録時体重)以上

RIST0304

登録症例ならびに研究進行状況

(2004年2月27日現在)

移植データセンター報告

登録症例 (n=4)

年齢	中央値(範囲)	32.5 (20-41)
性別	男/女	3/1
PS	0/1	2/2
診断名	AML	3
	ALL	1

RIST0304

研究進行状況

登録数	4
Day 60 完了	1
中止/死亡	3
髄膜炎	1
ARDS	1
治療前不適格判明	1

RIST0304

研究進行状況

Day 60 完了者	1
Day 365 完了	0
中止/死亡	0
経過観察中	1

RIST0304

有害事象報告件数

- ・急送報告
プロトコール治療中止後30日以内の死亡:1件
予期されないgrade 4の毒性(NCI-CTC ver2.0):1件
- ・通常報告
なし

効果・安全性評価委員会審査件数

上記有害事象2件
(研究継続承認)

研究事務局判定件数

なし

RIST0304

参加施設、登録症例数、およびCRF提出状況

参加施設 (IRB承認)	登録症例数	提出されているべきCRF数	未提出CRF数
1 国立がんセンター中央病院	4 (3)*	8	0
2 虎の門病院	0	0	0
3 慶應義塾大学	0	0	0
4 岡山大学	0	0	0
5 今村病院分院	0	0	0
登録症例数合計	4 (3)*		

* 治療開始前不適格性判明drop-out (1名)

RIST0304

参加施設の追加(調整中)

- 試験開始当初、RIST0304への参加希望の申し入れがあったが、7施設に限定していたため、参加をお断りした施設
- 一連のミニ移植臨床試験(高上班)に症例登録した実績のある施設
- 新たにRIST0304への参加を希望する施設

RIST0304

引き続き積極的な症例登録を
よろしくお願い申し上げます！

平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金
「臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究」班第 2 回班会議
班長：齋藤英彦 国立名古屋病院長

13. 臍帯血移植の安全性に関する作業委員会について

自治医科大学 小澤 敬也

【さい帯血移植の安全性ワーキンググループ】の設置について

目的

医薬品（血液製剤）と比較して同等の安全性の確保

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会

現行基準の水準の検証（諸外国との比較）

（ネットワーク基準書・各バンク手順書）

各さい帯血バンクの視察

⇒ チェックリストの作製と実地検証

米国FDAの動向を見ながら検討を進める

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会

委員長 齋藤 英彦 国立名古屋病院長

委員 青木 繁之 (財) 献血供給事業団理事長

石井美智子 東京都立大学法学部教授

小澤 敬也 自治医科大学医学部教授

小遠 一雄 夏目雅子ひまわり基金事務局長

掛江 直子 国立成育医療センター研究所研究室長

小寺 良尚 名古屋第一赤十字骨髓移植センター長

坂本 雅子 (財) 福岡市健康づくり財団理事長

澤 倫太郎 (社) 日本医師会常任理事

柴田 弘俊 大阪府赤十字血液センター所長

中林 正雄 総合母子保健センター愛育病院院長

新美 育文 明治大学法学部教授

西川 伸一 理研発生・再生科学総合研究セ副センター長

南 砂 読売新聞社編集局解説部次長

麦島 秀雄 日本大学医学部教授

さい帯血移植の安全性ワーキンググループ

委員長 小澤 敬也 自治医科大学医学部教授

委員 岡田 義昭 国立感染症研究所血液・安全性研究部第一室長

佐々木次雄 国立感染症研究所細菌第二部第二室長

佐藤 典宏 北海道大学医学部附属病院輸血部副部長

高梨美乃子 東京都赤十字血液センター技術部研究第二課長

高橋 恒夫 東京大学医科学研究所客員教授

平井 耕作 日本赤十字社血液事業部参事

活動方針

1. 臍帯血の有効性・安全性を担保するために必要な事項

2. 具体的検査方法の提案・実地視察

(問題点の例：日赤はNAT検査、大学は抗体検査)

3. 臍帯血移植の今後の課題

基準に準拠したさい帯血の有効性・安全性のエビデンスの確立（臨床試験）

臍帯血の安全化の手順

1. 臍帯血の定義

☞ 有効性を担保するための事項

性状、分量、生細胞数、造血幹細胞数、コロニー数、CD34陽性細胞数、など

☞ 安全性を担保するための事項

感染症のチェックなど

2. 定義を満たす臍帯血製造

☞ 「構造設備基準」「生物由来原料基準」の観点から具体的検査項目を決定

ドナー選択基準、ドナー感染症等検査、造血幹細胞収集法、保存方法、汚染防止措置、工程内試験

☞ 施設視察

薬事法に基づく品目承認を臍帯血に与える場合

1. 規格及び試験方法

2. 製造方法

3. 効能効果・用法用量

<問題点>

☐ 各臍帯血バンク：医薬品製造業の許可を得る

☐ 細胞処理・保存施設：

「医薬品製造工場」として営利事業を行う

ハード、ソフトの両面で医薬品GMPに適合