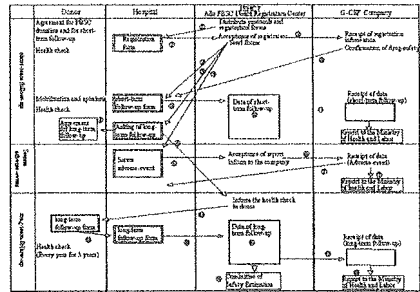


Period of the follow up

- Registration
April 1, 2000 ~ March 31, 2005(5years)
- Submission of the report
Short-term: The fourth week after the harvest
Long-term: Every year for 5 years.
- Point of the search
harvested PBSC count , any adverse events,
long-term safety of donors

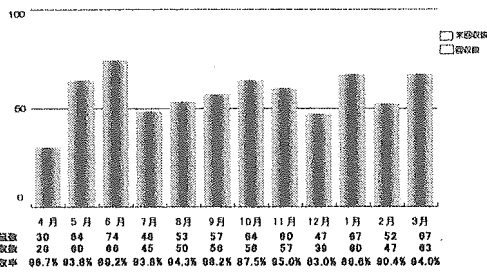
JSHKT

Schema of donor follow-up system

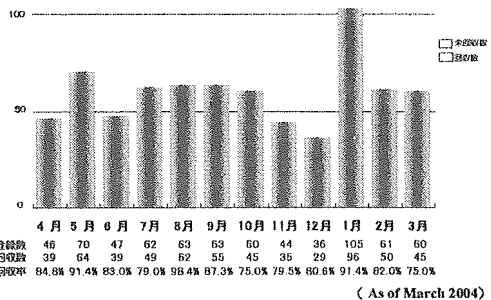


JSHKT

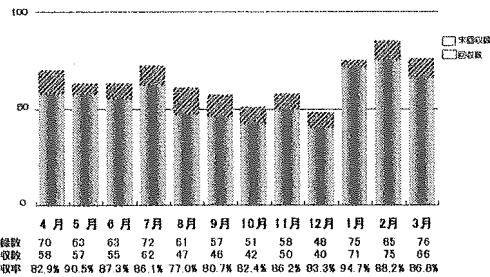
Status of allogeneic PBSC in Japan
(Monthly activity from April, 2000 to March 2001)



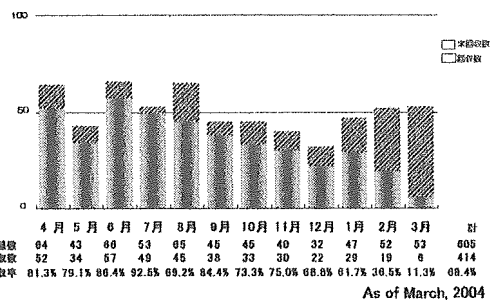
Status of allogeneic PBSC in Japan
(Monthly activity from April, 2001 to March 2002)



Status of allogeneic PBSC in Japan
(Monthly activity from April, 2002 to March 2003)



Status of allogeneic PBSC in Japan
(Monthly activity from April, 2003 to March, 2004)



Status of PBSC donor registration

• Cumulative number

(As of March, 2004)

2,784 cases (including 65 cases of twice donation)
223 institutes

Status of Day 30 check recovery

• Cumulative number

(As of March, 2004)

2,321
Recovery rate: 2,321 / 2,784 = 83.4%

Day 30 report recovered by the center
 (From April, 2000~March, 2004): 2,321
 (Recover rate: 83.4%)

Relatively severe adverse events occurred
 within 30 days of PBSC and reported
 to the center: 48

Rate of adverse events: 48/2,321=2.1%

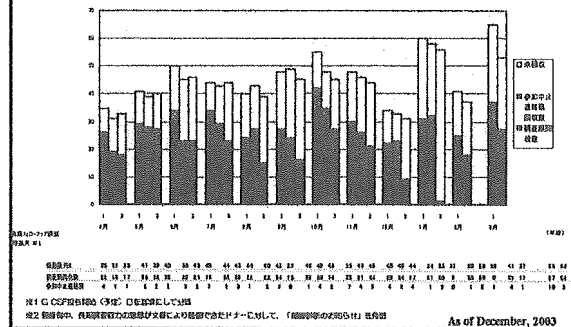
Adverse events which were urgently reported from the corresponding institute and were informed to the participated institutes in this system (1)

Event	Case Numbers
Thrombocytopenia	12 (26%)
Liver damage	9 (19%)
Fever, Infection	7 (15%)
Vagovagal reflex	2 (4%)
IP	2
Tetany	1 (2%)
Ascites, Pericard effusion	1
General edema	
Precordial discomfort	1
Anorexia, Nausea,	1
Vomiting	

Adverse events which were urgently reported from the corresponding institute and were informed to the participated institutes in this system (2)

Event	Case Numbers
Hypesthesia of extremities	1 (2%)
Back pain	1
Hemorrhage of the leg	1
Headache	1
Angina	1
Disc herniation	1
GU	1
Hypoxemia	1
SAH	1
Cholangitis, goat attack	1
Hemospitum	1

Long term follow up of the PBSC donors For the donors from April 2000~ March 2001



**Temporary outcome of JSHCT-EBMTR common questionnaires
(JSHCT site, As of December, 2003)**

**Questionnaires sent: 378 departments
Answered: 203 departments (Return rate=53.7%)**

**Death case within 30 days after the stem cell harvest
(both BMH and PBSCH): 0**

**SAE within 30 days
BMH: unknown
PBSCH: 48 (2.1%)**

**The cases suffered from any hematological malignancy:
BMH: 2 cases (Both were AML)
PBSCH: 2 case (AML, MPD)**

Discussion (1)

It is the essential prerequisite that a donor must be healthy at stem cell transplant, which is a therapeutic maneuver to create two healthy persons from one healthy person. At bone marrow harvest, anesthesiologists, who are the experts of life-saving and are out of hematology team as the third party person, usually check the suitability of each donor candidate for marrow donation, and whole the procedure is performed at operation room, where life-saving apparatus are prepared. On the other hand, PBSC harvest can be performed by hematology team alone at apheresis room, as the results, the objective decision for the suitability of donors and the preparation for life-threatening events of donors might be spoiled. Allogeneic PBSC is an admirable technique because of its easiness of stem cell harvest at donors and of hematological recovery at patients, but I also warn that each hematology team reconsider to keep the donors' safety if they want this technique continues to be an admirable one.

Discussion (2)

Prospective follow up system for allogeneic related PBSC donors is providing the information of the relative safety as well as of the potential risk of this technique. To know the real aspects of this procedure and to inform them to donor candidates will establish the trust of medical site, promoting the introduction of PBSCH for unrelated volunteer donors.

当班としての本課題に対する今後の研究方針

1. 本課題に関する学会発表への協力
2. 骨髄バンクドナーとの安全性比較に関するJMDFの作業への協力
3. 海外安全情報の収集
4. 重篤事例を対象とした、本法との因果関係の解明
5. バンクドナーへの適用を想定したシステム改変に関する検討 (JMDFを補佐する立場より)

Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation

Japan Marrow Donor Program

Japan Cord Blood Bank Network

**Grant Study Group of the Ministry of Health, Labor
And Welfare, Japan**

日本造血細胞移植学会における 各種造血細胞移植登録システム一元化 の取り組み

山本一仁、熱田由子、坪井秀樹、浜島信之
日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG

1

現状のシステム

- 日本造血細胞移植学会
- 日本小児血液学会
- 骨髄バンク
- 日本さい帯血バンクネットワーク

それぞれのシステムでデータがバラバラに存在し、
二重登録などの問題が発生している

内容を統一、一括管理

平成16年度第一回公募
(平成16年6月10日、名古屋)

2

新システム概要

- 全ての造血細胞移植が対象
- 病院側で症例データ入力・管理ができるプログラムの配布
- 事務局とのデータのやりとり
 - 当面はフロッピー、CD-Rなどの記憶媒体を郵送

↓
個人情報を保護し、インターネットでの転送

- 集計結果をWebで公開し、情報は毎月更新

平成16年度第一回公募
(平成16年6月10日、名古屋)

3

対象となる造血細胞移植

- 血縁者間骨髄移植
- 非血縁者骨髄移植
- 同種末梢血幹細胞移植
- 臍帯血移植
- 自家移植

平成16年度第一回公募
(平成16年6月10日、名古屋)

4

データ入力管理プログラム

- 誤入力の防止
 - 論理チェック(データの矛盾を自動でチェックする)
 - エラーのあるデータは登録できない
 - データの変更履歴保存
- 利便性
 - 移植の種類に応じた調査項目が一つのプログラムで入力できる
 - 入力途中のデータの一時的な保存
 - 汎用的なデータ形式(CSVテキスト等)への出力
- 個人情報の保護
 - 外部と通信する機能は持たない
 - 事務局への送付用に個人情報を除去・保護した形式での出力
(患者名等の個人情報は事務局側では特定できないようにする)

平成16年度第一回公募
(平成16年6月10日、名古屋)

5

論理チェック

入力されたデータにエラーがないか自動でチェックする

性別	未入力でない、男か女⇒男または女でなければエラー
GVHD発症日	移植日より前の日付でない、未来の日付でない⇒移植日より前の日付や、未来の日付ならエラー
死因	生存状況が死亡の場合のみ書き込み可能⇒生存状況が死亡以外の場合 は書き込みできない

平成16年度第一回公募
(平成16年6月10日、名古屋)

6

調査項目の選択

例

共通項目

患者番号

生年月日

⋮

成人 小児 骨髓バンク 臍帯血

いずれかを選択することでそれに応じた入力画面に切り替わる

調査項目の選択

例

成人

項目1

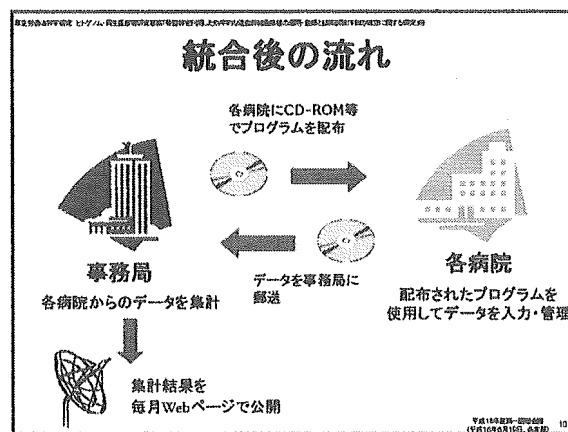
項目2

⋮

戻る

プログラムの動作環境

- Microsoft® Windows®
98,98SE, Me, NT, 2000, XP (95は除く)
- Microsoft® Access®2002を使用
(Accessがなくても動作する方法を検討中)
- CD-Rの読込ができること
(ほとんどのCD, DVDドライブで読込可能)
- フロッピー、CD-R、DVD-R、MOのうち
いずれかに記録できること
(CD-Rが望ましい)



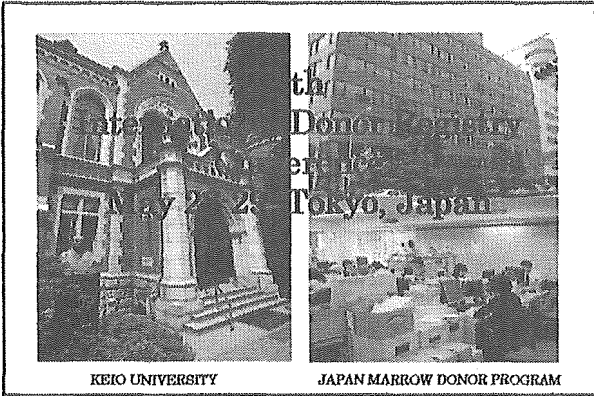
今後の課題

- 共通項目、独自項目の選定
- プログラムの完成とvalidation
- 少数施設での運用とフィードバック
- 運用の開始とフィードバック

- WEBベースプログラムの開発

日本造血細胞移植学会データ管理委員会WG

- 東海大学医学部 加藤 俊一
- 茨城県立こども病院 土田 昌広
- 愛知県がんセンター 森島 泰雄
- 神奈川県立こども医療センター 気賀沢 寿人
- 神奈川県立こども医療センター 田淵 健
- 名古屋第一赤十字病院 加藤 剛二
- 名古屋大学予防医学教室 浜島 信之
- 名古屋大学予防医学教室 熱田 由子



5th International Donor Registry Conference

- Progress in cell therapy and the role of donor registries
- Extending the patient's options: Unrelated volunteer donors and cord blood – One process or two? –
- Current status of donor registries in Asia
- Internal and external barriers in the exchange of stem cell products
- HLA
- Shirley Nolan Memorial Lecture
- Information technology for registry operation
- Reassessment of adverse consequences of peripheral blood stem cell and bone marrow cell collection

Current status of donor registries in Asia

(Korea, Taiwan, Japan, Singapore, India, Thailand, China, Hong Kong, Indonesia)



中國造血干细胞捐獻者資料庫 (CMDP)

Donor Size Growth Rate

1992 - 2001:

30,000 donors were typed by Serology A,B

2001 - February 2004:

130,000 donors were typed by Molecular A, B, DR



中國造血干细胞捐獻者資料庫 (CMDP)

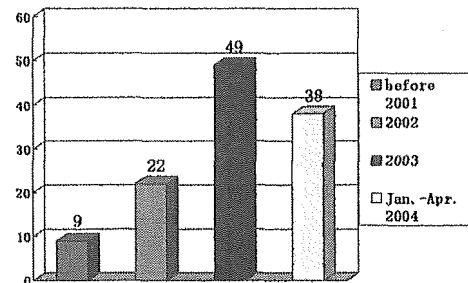
CURRENT STATUS:

- Over 130,000 donors are typed with molecular HLA-A, B, DR. The data are stored in the management center.
- CMDP has authorized 27 provincial branches;
- 1 Quality Control Lab;
- 24 certified HLA typing Labs;
- Data management by computer network system;
- Over 5,000 donor search services performed;
- Over 1300 successful matching cases;
- 118 successful cases of PBSC transplant by the end of April 2004.

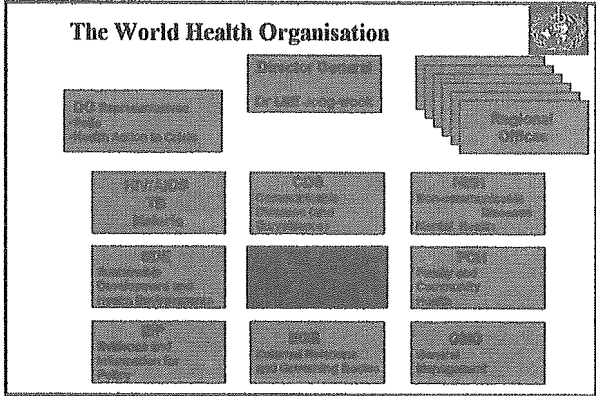


中國造血干细胞捐獻者資料庫 (CMDP)

Unrelated PBSC Transplant with Donors provided by CMDP



Internal and external barriers in the exchange of stem cell products



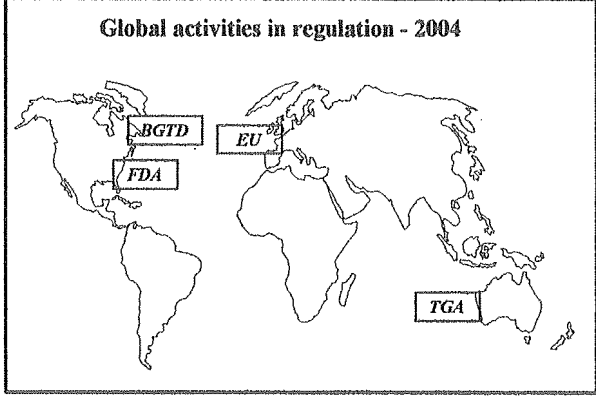
- ### HTP / EHT Essential Health Technology
- Blood Transfusion Safety
 - Devices and Clinical Technology
 - Diagnostic Imaging and Laboratory Technology
 - Quality and safety of plasma derivatives and related substances
 - Surgery, Anaesthesia and Transplantation
- The Department of Essential Health Technologies (EHT) has arisen out of what was formerly the Department of Blood Safety and Clinical Technology (BCT)*

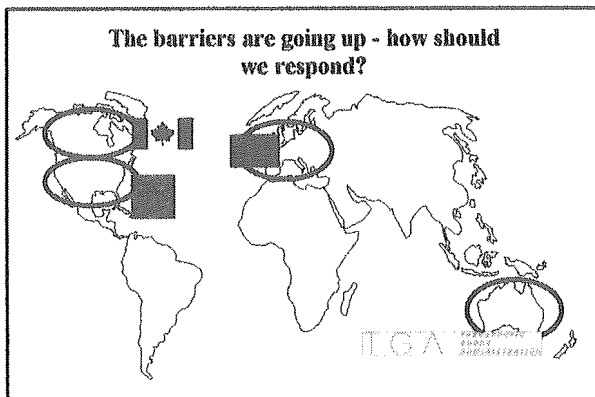
Transplantation in the context of global health priorities

Why is the WHO interested?

- Safety against transmission of infectious diseases
- optimal use of limited health resources for the benefit of the population

- ### Factors to Consider for Stem Cell Import and Export
- Requirement of infectious disease testing on donors varies from country to country.
 - Most requirements applied strictly to products being imported into their countries.
 - The rule for different countries may require different test methods than routinely used in your country.
 - Newer tests, i.e., NAT testing, require special temperature requirements (less than 25° C for 72 hours) during shipping and tests to be done within that period of time unless plasma is separated and





Internal & External Barriers in the Exchange of Stem Cell Products

Self-Regulation:
World Marrow Donor Association
Accreditation & Standards

C. Bentley, Georgetown University, Washington DC, USA
S. Ozamoto, Keio University
Tokyo, Japan
Tokyo, May 2004

- Scope of Standards**
- General organization of Registry
 - Donor recruitment
 - Donor characterization
 - Information technology
 - Facilitation of search requests
 - Second / subsequent donations
 - Collection / processing / transport stem cells
 - Follow-up of patient / donor
 - Financial / legal liabilities

Reassessment of adverse consequences of peripheral blood stem cell and bone marrow cell collection

- Serious Adverse Events in PBSC Donors, 7/99 – 5/04**
- 26 Total SAEs in ~3400 total donors (<1%)
 - 19 Serious by virtue of hospitalization
 - 14 with symptoms: N & V, low calcium, bone pain, chills, etc.
 - 2 with low platelet counts
 - 2 with central line complications
 - 1 with myocardial ischemia
 - 7 other serious
 - 1 low platelet count without hospitalization
 - 1 congenital anomaly
 - 5 reported cases of cancer

- Serious Adverse Events in NMDP PBSC Donors – Cancer Cases**
- Renal cell carcinoma diagnosed at 5 mos post-donation
 - Breast cancer diagnosed at 3 mos post-donation
 - Non-small cell lung cancer diagnosed at 2 years post-donation
 - Laryngeal carcinoma diagnosed 2 mos post-donation
 - Cervical cancer suspected at 3 years post-donation – subsequently proven not to have cancer

D. Confer, NMDP data (Minneapolis, fall 2003)
2,370 PBSC donations, 9,345 BM donations

Events	BM	BM per 1,000	PBSC	PBSC per 1,000
SAE (hospitalisation) or "consensus" Death	125	13.4	16	6.8
Malignancies	6	0.6	5	1.7

„Autoimmune“ diseases

Bone Marrow (2)	Peripheral Blood (7)
34, male: Sarcoidosis Interval 2 yrs.	53, male: Hyperthyreosis Interval 14 days
31, female: Multiple sclerosis Interval 5 yrs.	41, male: Arthritis Interval 3 months
	42, male: Rheumatoid arthritis Interval 0 (!)
	30, female: Arthritis Interval 3 months
	33, male: Sarcoidosis Interval 3 months
	39, male: Rheumatoid arthritis Interval 1 year
	39, female: Arthritis Interval 4 yrs.

Vascular events

Bone Marrow (1)	Peripheral Blood (4)
28, female Brown-Séquard Interval 4 yrs.	39, male Cerebral ischemia Interval 3 months
	37, male Cerebral ischemia Interval 1 year
	58, male Myocardial infarction Interval 2 yrs.
	40, female Cerebral ischemia Interval 2.5 years

Malignancies

Bone Marrow (4)	Peripheral Blood (5)
43, female Cervix-Ca Interval 2 months	36, male Seminoma Interval 2 yrs.
39, male CLL Interval 9 months (diagnosed at SCT)	42, female Breast cancer Interval 2 yrs.
38, female Ewing sarcoma Interval 1.5 years	37, male Brain tumor Interval 3 yrs.
48, male Carinoma unknown origin Interval 4 yrs.	44, male Prostate cancer Interval 3.5 yrs.
	55, male Cancer unknown primary Interval 4 years

Deaths

Bone Marrow (4)	Peripheral Blood (0)
38, male Sudden death Interval 1 year	
50, male Suicide Interval 1.5 yrs.	
31, male Car accident Interval 2.5 years	
30, male Unknown Interval 8 yrs.	

Serious Events and Adverse Effects Registry

- Anonymous central reporting system of the WMDA member organizations.
- Reports collected and analyzed by the Clinical Working Group.
- Aims at obtaining insight in the occurrence of serious events and adverse effects in relation to stem cell donation by unrelated donors.
- Started in 2001.

REGIONS HEALTH AND ADVERSE EFFECTS MONITOR

REGIONS HEALTH AND ADVERSE EFFECTS MONITOR

The Regions Health and Adverse Effects Monitor is a questionnaire for the use of the Regions Health and Adverse Effects Monitor. It is designed to collect information on the health and adverse effects of various agents. It is intended for use by health professionals and researchers. It is designed to collect information on the health and adverse effects of various agents. It is intended for use by health professionals and researchers.

REGIONS HEALTH AND ADVERSE EFFECTS MONITOR

101	Name of respondent	Address
102	City	State
103	Zip	Country
104	Phone	Telex
105	Occupation	Education
106	Age	Sex
107	Marital status	Religion
108	Number of children	Number of siblings
109	Number of pets	Number of vehicles
110	Number of cars	Number of boats
111	Number of planes	Number of ships
112	Number of trains	Number of buses
113	Number of taxis	Number of bicycles
114	Number of motorcycles	Number of scooters
115	Number of mopeds	Number of ATVs
116	Number of snowmobiles	Number of motorcycles
117	Number of bicycles	Number of scooters
118	Number of mopeds	Number of ATVs
119	Number of snowmobiles	Number of motorcycles
120	Number of bicycles	Number of scooters
121	Number of mopeds	Number of ATVs
122	Number of snowmobiles	Number of motorcycles
123	Number of bicycles	Number of scooters
124	Number of mopeds	Number of ATVs
125	Number of snowmobiles	Number of motorcycles

* Please complete with page 2, questions 101-125

**5th
International Donor
Registry
Conference
May 28-29, Tokyo,
Japan**




Japan Nearest Donor Program

平成16年度厚生労働科学研究とプログラム・再生医療等研究事業
「奇麗等を利用した効率的な造血幹細胞移植の適用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」
第一回研究会(2004年6月19日)

FK506をGVHD予防に用いたNIMA相補的血縁者間
造血幹細胞移植に関する臨床第I-II相試験

一戸 展夫
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

Feb-28-2004

NIMA-complementary haploidentical SCT
Summary of a nationwide registry study:

06/2000-01/2004: 81 transplants reported to the Office

The eligibility criteria for the longitudinal f/u:

- 1) Having poor-risk leukemia/lymphoma
- 2) Receiving T-cell-replete BM and/or PBSC from an HLA-A, B, DR 2 or 3-Ag-mismatched (in the GVH vector) microchimeric donor
- 3) Receiving tacrolimus-based GVHD prophylaxis

35 pts enrolled; median (range) f/u 20 (8-37) mo as of Feb 29, 2004.

Patient characteristics

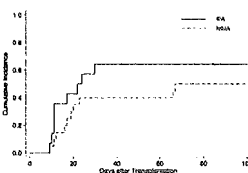
	Total	Type of donor		P
		Mother	Offspring/sibling	
	N=35	N=15	N=20	
Median age (range)	28 (2-58)	18 (3-33)	42 (2-58)	.007
Sex [M/F]	17/18	10/5	7/13	NS
Diagnosis, n (%)				
AML	12 (34)	3 (20)	9 (45)	
ALL	12 (34)	7 (47)	5 (25)	
CML	7 (20)	3 (20)	4 (20)	NS
DLBCL	3 (9)	2 (13)	1 (5)	
ATL	1 (3)	0 (0)	1 (5)	
Disease status, n(%)				
In remission	13 (37)	4 (27)	13 (37)	NS
Chemorefractory	22 (63)	11 (73)	22 (63)	

Transplantation characteristics

	Total	Type of donor		P
		Mother	Offspring/sibling	
	N=35	N=15	N=20	
Conditioning, n (%)				
Standard-intensity	24 (69)	10 (67)	14 (70)	NS
Reduced-intensity	11 (31)	5 (33)	6 (30)	
HLA disparity, n (%)				
GVH direction				
2-Ag-mismatched	24 (69)	10 (67)	14 (70)	NS
3-Ag-mismatched	11 (31)	5 (33)	6 (30)	
Stem-cell source, n (%)				
Peripheral blood	31 (89)	13 (87)	18 (90)	NS
Marrow	4 (11)	2 (13)	2 (10)	
GVHD prophylaxis, n (%)				
FK506+MTX	23 (66)	10 (67)	13 (65)	NS
Other FK506-containing	12 (34)	5 (33)	7 (35)	

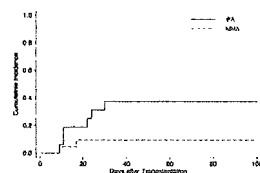
Acute GVHD

A. Grade 2-4



GVH target=IPA 0.64 (0.34-0.83)
GVH target=NIMA 0.50 (0.27-0.69)

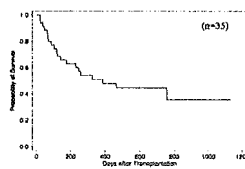
B. Grade 3-4



GVH target=IPA 0.38 (0.15-0.60)
GVH target=NIMA 0.10 (0.02-0.26)

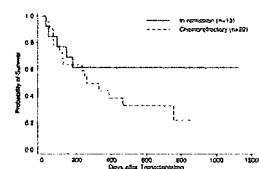
Overall Survival

A. All patients



OS: 0.38 at 37mo

B. Effect of disease status at SCT



In remission at SCT: 0.62 at 37mo
Chemorefractory at SCT: 0.22 at 28mo

Univariate and multivariate analysis of factors potentially associated with grade 3-4 aGVHD

Variable	Risk category	Unadjusted Odds ratio (95% CI)	P	Adjusted Odds ratio (95% CI)	P
No. of mismatched HLA Ag (GVH direction)	3 Ag	2.71 (0.53-13.92)	23	2.97 (0.45-19.5)	24
No. of mismatched HLA Ag (HVH direction)	1 Ag increase	0.69 (0.28-1.72)	43	-	-
Type of GVH target (IPA vs NIMA)	IPA	6.75 (1.11-41.0)	04	9.88 (1.22-79.7)	03
Recipient age	20 or more	0.88 (0.17-4.57)	88	2.33 (0.30-17.9)	42
Donor-recipient sex combination	Female to male	1.04 (0.20-5.26)	96	-	-
Disease status	Chemorefractory	0.63 (0.13-3.09)	56	-	-
Type of conditioning -1	Standard-intensity	1.59 (0.26-9.54)	61	-	-
Type of conditioning -2	TBI-containing	1.04 (0.20-5.24)	95	-	-
GVHD prophylaxis	With corticosteroids	1.40 (0.21-9.12)	73	-	-

NIMA相補的血縁者移植: 前向き臨床試験

対象疾患: 進行期白血病(AML, ALL, & CML)

目的: FK506+MTXをGVHD予防に用いたHLA-2, 3抗原不一致NIMA相補的血縁者間 T細胞増強去過血幹細胞移植の実施可能性と有効性の検討。(第I-II相試験)

主評価項目: * 移植後100日以内死亡(第I相)
* 移植後1年以内死亡(第II相)

実施可能性(安全性)の基準: * Ⅲ度以上急性GVHD ≤ 25%
* Day 100生存率 ≥ 70%

有効性の基準: * 1年生存率 = 40 ± 15%

IRB通過施設および仮登録症例数

京都大学医学部附属病院(2)	新潟県立がんセンター
浜の町病院(2)	京都府立医科大学附属病院
松下記念病院(1)	慈愛会今村病院分院
済生会前橋病院(1)	九州大学医学部附属病院
名古屋第一赤十字病院(1)	大阪市立大学医学部附属病院
名古屋医療センター	市立国館病院
	大阪府立成人病センター

試験の進捗状況

2002年11月 改訂版プロトコルをリリース

2003年2月14日 第1例目(R-001)登録。

2003年4月 R-002登録。

2003年10月 R-007登録。

0.9名/月

2003年11月 ~ 2004年6月 8ヶ月間の登録申請票受理件数 0

第I相登録症例

Diagnosis	Status	Age	Sex	PS	Conditioning	短期調登録 (day 100)
R-001	AML	REL2	15 F	0	FLU/MEL/TBI	○
R-002	CML	BP	14 M	0	CA/CY/TBI	○
R-003	AML	REL1	20 F	0	CY/TBI	○
R-004	AML	PIF	24 F	1	CA/CY/TBI	○
R-005	AML	REL2	23 M	0	CY/TBI	○
R-006*	ALL	REL1	24 M	1	Not done	NA
R-007	AML	REL1	35 M	0	CY/TBI	○

10-1-3(Ⅲ度以上急性GVHD) 10-1-4(移植後100日以内死亡)で規定される中止基準をみたまず、試験は継続中。

試験プロトコルの変更 (2004年6月19日)

3-1 対象疾患 に以下の項目を追加

3-1-4 成人T細胞性白血病・リンパ腫 (ICD-O 9827/3) : 初回化学療法によって部分寛解以上の治療効果を得ることができないか、再発後以降の急性型・リンパ腫型の症例。

3-3 除外条件(レジピエント)の一部を以下のように修正

3-3-4 HBe抗原、HTLV-I抗体またはHIV抗体が陽性の症例。ただし、原疾患が3-1-4である場合は、HTLV-I抗体が陽性であっても除外しない。

3-5 除外条件(ドナー)の一部を以下のように修正

3-5-2 HBe抗原、HCV抗体、HTLV-I抗体あるいはHIV抗体が陽性である場合。ただし、レジピエントの登録原疾患が3-1-4である場合は、ドナーのHTLV-I抗体が陽性であっても除外しない。

9-1 研究期間 の変更

試験登録期間を2005年3月31日まで延長。

AM9802(磁気細胞分離システム)臨床試験

HLA2,3抗原不一致血縁者間 同種造血幹細胞移植に関する研究

虎の門病院血液科
谷口 修一

進捗状況

● 試験審査委員会承認状況; 7施設

国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科
東京医科歯科大学医学部附属病院 小児科
富山県立中央病院 血液内科
大阪府立母子保健総合医療センター 小児内科
九州大学医学部附属病院 第一内科
国立病院九州がんセンター 小児科
北九州市立医療センター 内科

● 本登録数; 3症例

● 中止・終了; 1症例

- 合併症による死亡(好中球減少時の重症感染症)

死亡例(day10,好中球減少時の重症感染症)

<経過> 9歳 女性、ALL、(PH)自閉症

- ・ d0 ドナーCD34陽性細胞を解凍し輸注
- ・ d1 発熱。炎症反応陽性で抗生剤変更し、翌日解熱。
- ・ d6 再び発熱。抗生剤強化。抗真菌剤変更。
- ・ d7 発熱持続。抗生剤変更。
- ・ d8 発熱持続。腹痛増強。
- ・ d9 腹痛。発熱持続。夕より口唇色不良 SpO2 ↓ (70台)O2投与。血圧低下。
- ・ d10 気管内挿管。呼吸管理するも心停止。CPRするも10時10分死亡確認。

<担当医コメント>

- ・ 移植前処置が強すぎた可能性。
- ・ 凍結細胞の輸注による問題(volume負荷、viability)の可能性。

<効果安全性評価委員コメント>

- ・ 被験者への説明を追加すること。

<総括医師コメント>

- ・ 移植時に通常見られる白血球減少時の感染症であり、試験中止の理由とはならない。

試験実施期間の見直し

試験期間: 平成14年11月～平成16年9月



- ・登録数の推移から少なくとも後1年近く必要。
- ・移植後1年の観察期間を考えると試験期間延長が必要。



試験期間の延長・・平成14年11月～平成17年3月

信頼性調査-品質管理・品質保証-

《品質管理:施設訪問モニタリング》

第三者の医師及びデータマネージャー等により、調査票で得られたデータの正確性をチェックすると共に、重要な情報の取り漏らしが無いことを確認する。

《品質保証:監査》

第三者機関により、調査票と原資料の照合、必要書類の確認などを行い、得られたデータに影響する重大な問題点が無いことを確認する。

※原資料とは、被験者の診療録、検査データ、医薬品の投与記録などの治療の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す

お問合せ先

● 医学的な判断を伴う問合せ

虎ノ門病院 血液科
谷口 修一 taniguchi-s@toranomom.gr.jp

● 事務手続きに関する問合せ

日本臨床研支援ユニット(データセンター)
ホームページ <http://www.crsu.org>
メール heunit-group@umin.ac.jp

「骨髓等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班

HLA haploidentical ミニ移植

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学 小川啓恭

対象

予後不良造血器腫瘍であつて、血縁者にHLA1抗原不適合までのドナーが存在せず、骨髓バンクにHLA適合ドナーが存在しないか、存在しても、時間的余裕がない症例。

以下のいずれかの理由により、通常のmyeloablativeな前処置を行えない患者

1. 40歳から60歳(35-39歳はoptional)
2. 通常の骨髓破壊的前処置に耐えられないと判断される合併症を有する。

移植前処置とGVHD予防

- 前処置: Flu+BU+ATG
- GVHD予防: FK506+mPSL(1mg/kg)
- Stem cell source: G-CSF mobilized PBSC
- Graft manipulation: なし

初回同種移植

AML	CR2, CR3	4
PhALL	CR1	2
CML	CP2	1
atypical CML	CP	1
ATL (acute)	Re	1
MDS	RAEB	1
MDS	overt	3
myeloid/NK leukemia	PIF ¹	1
NHL	RR	4
		18

} 非寛解期 (10)

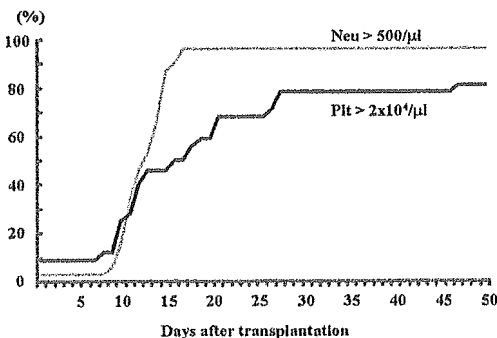
再移植 (のべ移植回数)

<ul style="list-style-type: none"> AML CML MDS AMxL² PhALL CMML myeloid/NK 	同種移植後再発	10	PIF ¹ : primary induction failure AMxL ² : acute mixed lineage leukemia
<ul style="list-style-type: none"> AML ALL CMML MDS 	拒絶	4	
			14

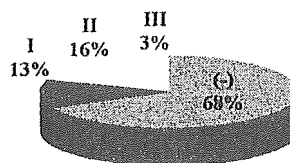
GVH方向	HVG方向 不適合抗原数				total
	0	1	2	3	
2抗原不適合	0	2	14	3	19
3抗原不適合	0	0	5	8	13

(NIMA相補同胞 6例を含む)

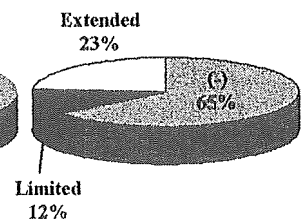
白血球及び血小板の生着

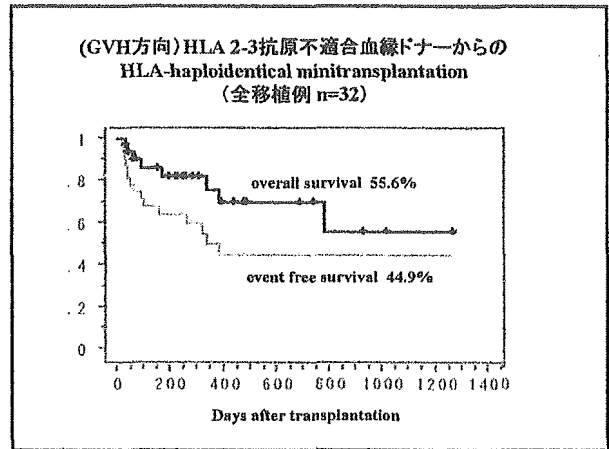
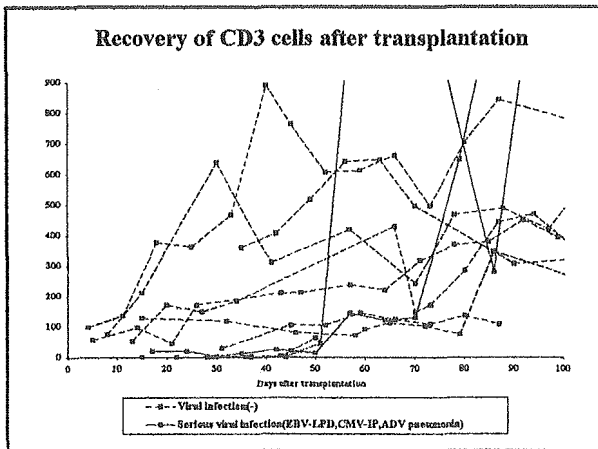


acute GVHD (n=31)



chronic GVHD (n=17)





骨髄非破壊的前処置を用いたHLA (GVH方向) 血清2, 3抗原不適合血縁者間(T細胞非除去) 同種末梢血幹細胞移植療法

臨床第 I / II 相試験
 試験実施計画書 (案)

- 対象疾患
 - 急性骨髄性白血病
 病期: 第2寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能、再発
 - 慢性骨髄性白血病
 病期: 第2慢性期以降の慢性期、移行期および急性期(移植後再発を含む)
 - 骨髄異形成症候群(CMMLを含む)
 IPSS (International Prognostic Factor Scoring System) にてintermediate-IIまたはhighに分類される症例、または寛解後の再発(移植後を含む)

- レシピエントの適格条件(主なものを抜粋)
 - 年齢: 35歳以上60歳以下(再移植症例は15歳以上60歳以下)
 - HLA-A, B, DR血清型一致またはGVH方向1抗原不一致の血縁ドナーを有さない症例
 - 骨髄バンク(JMDP)においてHLA-A, B, DR血清型一致かつ遺伝子型でHLA-A, B, DRB1の不一致が1座以内の非血縁ドナーを有さないか、病勢が強く早期の移植が必要と考えられる症例
 - 血縁(兄弟、親または子)にHLA haplotypeの一致したHLA血清2,3抗原不適合ドナーを有する症例
 - 非寛解期症例では、登録時の骨髄中の芽球が30%以下
 - Performance statusが、0または1の症例
 - 心、肺、肝、腎臓に重篤な障害がなく、以下の条件を満たす症例
 心エコーにてEF50%以上
 酸素非投与下でのSpO₂が93%以上
 血清T-Bil 2.0mg/dl以下かつAST値が施設基準値上限の2.5倍以下
 血清クレアチニン値が1.5mg/dl以下
 - NIPA不適合ドナーおよびNIMA不適合ドナーでマイクログリズムが証明されないドナーからの移植も登録可能

- ### 試験の目的
- 主要評価項目
 - 第 I 相試験では、移植後42日以内の同種移植片生着率(ドナー由来細胞90%以上)をprimary endpointとする
 - 第 II 相試験では、移植後1年の時点での生存率をprimary endpointとする
 - 副次的評価項目
 - 急性GVHDの頻度と重症度
 - 慢性GVHDの頻度と重症度
 - 移植後1年の時点での無病生存率
 - 移植後1年以内の治療関連死

平成16年度 厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究等第
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」
第1回研究会議(平成16年6月19日)

「高齢者白血病に対する標準的前処置を用いた臍帯血移植の成績」

研究協力者:

高橋 聡、渡辺 徹和、大井 洋、友成 章、
門家(大岩)真希、長村登紀子、高橋 恒夫 (東大医科研)

分担研究者:

浅野 茂隆 (早稲田大学・先端システム医生物工学プロジェクト研究所)

主任研究者:

小寺良尚 (名古屋第一日赤病院)

高齢者(40歳以上)の同種造血細胞移植の問題点

- ・臓器予備能の低下による移植関連合併症の増加
- ・高いGVHDのリスク
- ・治療抵抗性疾患の比率が高い
- ・血縁ドナーの確保が難しい

臍帯血中の造血幹細胞の生物学的特性 -骨髄中の造血幹細胞との比較-

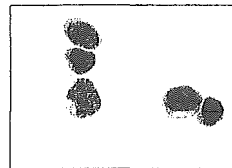
1. より未熟な造血前駆細胞が高率に存在する
2. in vitro における増殖反応が高い
3. 移植(in vivo)モデルにおいて生着能が優れている



骨髄にくらべ臍帯血では、移植細胞数が1 log 少ないが、
ほぼ同等の造血・免疫系の再構築が得られる

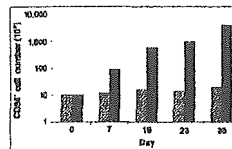
臍帯血中の造血幹細胞の生物学的特性

-骨髄中の造血幹細胞との比較-



ヒト臍帯血より分離したCD34⁺CD45RA⁺CD71⁺Thy-1(CD90)⁺ cells

Mayani H, Lansdorp P M. *Stem Cells* 16 (1998) 153.



無血清・液体培地内における臍帯血および骨髄由来CD34⁺CD45RA⁺CD71⁺Thy-1(CD90)⁺ cellsの増殖動態 (SCF + IL-6 + IL-3 + Epo 存在下)

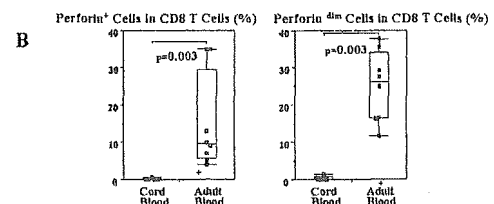
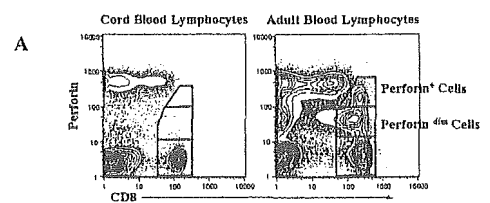
Lansdorp PM, et al. *J Exp Med* 178 (1993) 787.

臍帯血中のリンパ系細胞の生物学的特性

1. ほとんどのTリンパ球の表面形質はNativeを示す
2. Tリンパ球のアロ抗原およびマイトジェンに対する低反応性
3. 低い炎症性サイトカイン産生
4. 広範囲でポリクローナルなTリンパ球受容体のレパトアを有する

Gardner L, et al. *Blood* 91(1998) 340. 他

CD8⁺T細胞中のPerforin 発現



方法

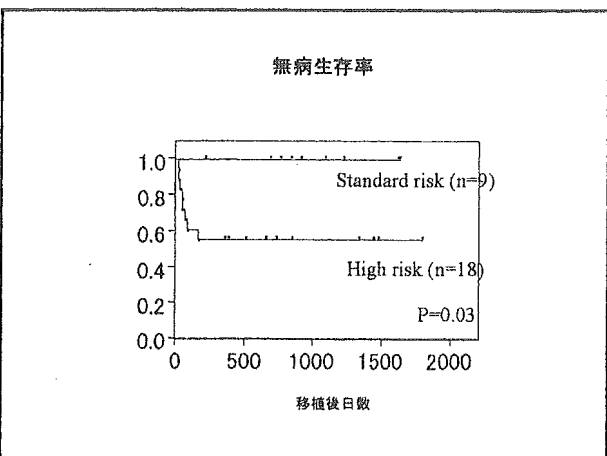
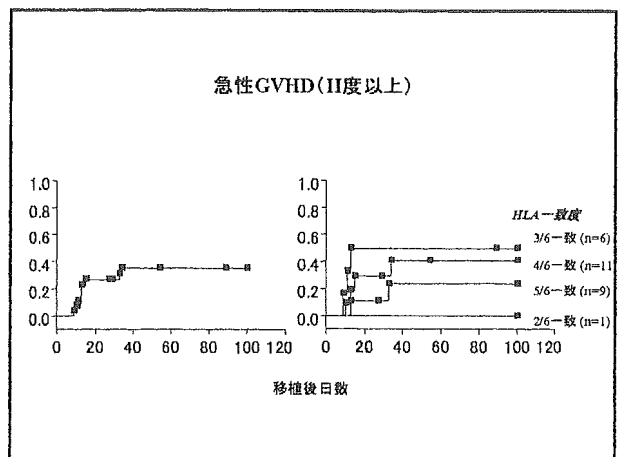
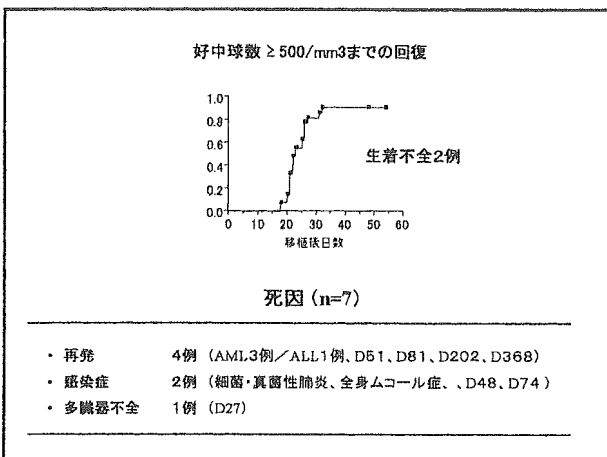
40才以上の患者に対して、骨髄破壊的前処置(TBI 12Gyを含む)を用いた初回移植27例を解析対象として、最終観察日を2004年4月1日とした。

患者背景 (N=27)

年齢:	47(40-53)才
体重:	66(38-76)Kg
性別:	男性16/女性11
疾患:	<ul style="list-style-type: none"> • AML 20 • ALL 2 • CML 2 • MDS 3 • NHL 1
移植時の病期:	<ul style="list-style-type: none"> • 第1・2寛解期、慢性期、RA 9 • 進行期および、 ハイリスク群(Ph陽性など) 18

移植背景 (N=27)

発症から移植までの期間:	20(3-111)ヶ月
顕帯血サーチ開始から移植までの期間:	3(1-7)ヶ月
観察期間:	586(27-1798)日
移植細胞数:	2.44(1.63-3.61) $\times 10^7$ /kg
移植CD34陽性細胞数:	0.74(0.17-3.61) $\times 10^5$ /kg
HLA一致度:	<ul style="list-style-type: none"> • 6/6 9 • 4/6 11 • 3/6 8 • 2/6 1



- 医科研における臍帯血移植の適応について**
-現時点(2004年6月)での考え方-
1. 原則として、標準的前処置を用いた同種移植の適応がある患者で、HLA一致同胞ドナーがいない場合。但し、HLA一部一致血縁ドナーがいる場合は個別のケースごとに、適応を検討する。
 2. 患者年齢は55歳未満。
 3. 明らかな感染症、抗HLA抗体を有する者を除く。
 4. AML・MDSは非寛解例の場合、腫瘍のコントロールがある程度なされていれば、臍帯血移植の適応を検討する。
 5. ALLは寛解期移植を原則とし、標準リスクALLは第2寛解期以降、高リスク群は第1寛解期を適応時期とする。
 6. 標準的前処置が施行できない理由がある患者のみ、骨髄非破壊的前処置による移植を考慮する。

膠原病とくに強皮症に対する末梢血幹細胞移植に関する研究

北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科 分担研究者 小池 隆夫

【はじめに】膠原病とその類縁疾患は発症に自己反応性リンパ球、自己抗体の関与が想定され、多彩な臨床症状や臓器合併症を呈する慢性疾患である。当施設では従来の治療法に抵抗性を示す難治性自己免疫疾患症例に対して、疾患の進行抑制および治癒を導くことを目的として自家末梢血 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法を実施している。これまでに5症例に実施し、その中長期的予後評価と病態変化の免疫学的解析を行っている。

【対象と方法】症例は、当院適応基準を満たし、判定委員会の承認およびインフォームドコンセントの得られた強皮症5例(症例 1: 57 歳男性、症例 2: 19 歳女性、症例 3: 54 歳女性、症例 4: 48 才女性、症例 5: 52 才男性)。末梢血幹細胞動員は、症例 1 は顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)単独、症例 2-5 は cyclophosphamide (CPA) 4g/m²+G-CSF で行い、CD34 陽性細胞を純化、凍結保存した。移植前処置は CPA 200 mg/kg で行った。移植前後における臨床症状、血清学的変化を観察するとともに、末梢血単核球について分画および炎症、免疫関連遺伝子発現レベルを FACS、cDNA アレイ法を用いて検討した。

【結果と考察】移植 CD34 陽性細胞数、純度は 2.8-12.7x10⁶/kg、90-97%であり、移植後の造血能回復はいずれも速やかであった。合併症としてサイトメガロウイルス抗原血症、出血性膀胱炎、血球貪食症候群等を症例1-3で認めたが、抗ウイルス剤、ステロイド剤投与により軽快した。症例4、5では明らかな移植合併症は認めていない。治療効果は長期観察をし得た症例1-3において、modified Rodnan total thickness skin score (mRodnan TSS)および modified health assessment questionnaire (mHAQ)は移植後1年で各々、約 70%、35% の著しい改善を認めた。臓器障害への影響については、移植後呼吸機能検査、GFR が一過性に軽度低下したが、いずれの症例においても移植後約 12 ヶ月の時点で移植前値への回復が認められた。現在各々の症例は外来通院中であり、最長 40 ヶ月の経過が追跡できている。

病態変化の免疫学的検索では、自己抗体(抗核抗体、抗 Topo-I 抗体)の血清中抗体価は一部の症例で低下したが、有意な低下を示さない例も多く、またその変化は mRodnan TSS および mHAQ の改善と関連しなかった。この観察からは強皮症の場合は移植前処置による自己反応性リンパ球クローンの根絶が達成されていなくても、有意かつ持続性のある皮膚病変の改善が得られることが推測された。末梢血単核球の FACS 解析による観察では、CD56⁺、CD19⁺分画の回復は比較的速やかであったが、CD4⁺/CD8⁺比は移植後長期にわたり低値を示した。T 細胞分画については CD4⁺CD45RO⁺分画の回復に続いて CD4⁺CD45RO⁻分画の回復が観察された。これらは治療後早期の易感染性の時期と対応した。また cDNA アレイ法を用いた末梢血単核球における炎症、免疫関連遺伝子発現レベルの検討では、移植後、

内皮細胞障害、線維芽細胞増殖への関与が示唆される IL-1 \cdot 、MIP-3 α 、MCP-3 などのサイトカイン・ケモカイン遺伝子等の発現低下を認めた。これらの変化と病態改善との関連は現時点では明確ではないが、強皮症の治療における病態変動のマーカーとなる可能性があり引き続き検討中である。

当科における強皮症の末梢血幹細胞移植実施症例では、観察期間内においていずれも強皮症の病態改善効果を認め、特に後半2症例では大きな合併症を経験せずに実施することができた。しかしながら海外の報告も踏まえると、とくに造血器疾患に対する場合に比較し TRM が高いこと、長期予後に対する評価が未だ未確定なこと等も総合すると、良性疾患である強皮症に対する本治療法の適用基準と方法にはさらなる検討が必要と考えられる。5症例の実施を終えた段階で、高度先進医療の適用やプロトコールの再評価を含めた検討を行っている。

当科経験症例

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢/性別	57/M	19/F	54/F	48/F	52/M
罹病期間(年)	1.5	3	1	1	3
合併症	腎障害、高血圧	皮膚潰瘍	間質性肺炎	とくになし	間質性肺炎
末梢血幹細胞動員・採取	G-CSF	Cy 4g/m ² + G-CSF	Cy 4g/m ² + G-CSF	Cy 4g/m ² + G-CSF	Cy 4g/m ² + G-CSF
移植前処置	CY 200mg/kg	CY 200mg/kg	CY 200mg/kg	CY 200mg/kg	CY 200mg/kg
移植CD34陽性細胞数(x10 ⁶ /kg)	2.96	5.21	2.75	3.14	12.7
移植CD34陽性細胞純度(%)	95	96	90	93.53	96.59
WBC>500 到達日数	11	9	11	9	9
Plt>5x10 ⁴ 到達日数	15	21	16	8	11
MRTSS>25%	○	○	○	○	
mHAQ>0.5	○	○	×		
移植合併症	CMV抗原血症	CMV抗原血症 血球貪食症候群 AITP	CMV抗原血症 出血性膀胱炎 HHV-6 DNA (+)	とくになし	とくになし
移植後観察期間(月)	40	36	31	4	2