本試験報告書作成にあたり使用した、過去の AML, ALL, MDS, CML の造血器悪性腫瘍を対象としたミニ移植に関する国内外の文献報告のうち、主要な 36 報の一覧を以下に示す。

表 13a ミニ移植に関する国内外の主要な文献報告の一覧

No.	引用文献 著者	公表年	試験デザイン	患者総数	疾患名	患者数	性別 男	性別 女	年齢 中央値(範囲)	Comorbid Condition	前処置療法	GVHD予防法	HLA type (N)	幹細胞源	奏効率(%) CR	奏効率(%) PR	生着率(%)	完全キメラ率(%)	無病生存率(%)	全生存率(%)	治療関連死(%)	急性GVHD(%) grade II~IV	急性GVHD(%) grade III~IV	慢性GVHD(%)	臓器毒性(%)	再発(%)
1	Alyea	2005 DFCI	後方視的研究 STD(71)vsNST(81) 50歳以上の比較	71	AML ALL CML CLL MDS NHL CMML	NST/STD 21/13 1/3 9/33 2/13 15/17 9/10 3/0	記載無	記載無	NST/STD=58/54	有り	**NST** Flu30x4/BU0.8x4 **STD** CY1800x2/TBI14 (94%) BU16/CY1800x2 (6%)	**NST** CsA+PSL (22%) FK506+MTX (78%) **STD** CsAorFK506+MTX(95%) CsAorFK506++PSL(5%)	一致血縁 NST/STD=30/52 一致非血縁 NST/STD=41/29	NST/STD 末梢血(66/16) 骨髄(5/85)					NST/STD=40/36(1年) NST/STD=27/25(2年)	NST/STD=51/38(1年) NST/STD=39/29(2年) advanced disease risk群での比較結果は、	Cum. Inc.=32/50 NSTの非再発死亡の死因のうち多いものはGVHDと感染症 STDの非再発死亡の死因のうち多いものは、GVHDに絡んだ肺合併症	NST/STD=29/27	NST/STD=20/17	記載無		NST/STD=46/30
2	Sorror	2004 FHCRC	後方視的研究/同時期のSTDと比較	60	MDS AL CML NHL/HD MM CLL Other	NST/STD 22/19 20/34 18/36 20/3 8/0 7/3 5/5	NST62 STD47	NST38 STD53	NST: 54 (5-69) STD: 41 (1-58)	有り	Flu30x3/TBI2	CsA+MMF no GVHDならMMFをday40-56で減量中止、CsAをday100から80日かけて減量中	一致非血縁	NST/STD 末梢血(82/43) 骨髄(18/57)						NST CCIscore良群vs悪群=50/9 STD CCIscore良群vs悪群=63/22 ※年齢が50-55歳までの症例のうち、全身状態良好な患者については、骨髄破壊的移植がOSを改善	NSTvs STD:20%vs32%(1年) NSTvs STD:12%vs16%(100日) 移植前の変数で調整後のNRM(1年)のHR=1.4→HR=3.0(p=0.04)	NST/STD=77/91 (p=0.03)	NST/STD=17/35 (p=0.01)	extensive cGVHDについて、NST/STD=53/58同等	grade III or IV(CTC)の毒性 血液 NST/STD=35/49 心 0.9/1.1 消化管 0.8/1.7 出血 0.3/0.8 肝臓 0.7/1.2 感染 16/22 代謝 1.6/1.8 神経 0.8/0.5 肺 0.2/0.3 腎臓 0.1/0.2	
3	Pertersen	2004 デンマーク	前向き症例集積研究/非対照	30	NHL/T-NHL CLL MM MDS/tMDS AML SLL HD NHL+tMD	7 4 7 3 2 1 3 3	21	9	51(27-63)	有り	TBI2 Flu30x3+TBI2	CsA+MMF no GVHDの場合、CsAはday35より減量、又はday56より減量	一致血縁	末梢血			3ptsはnadirに入らず(好中球) 血小板は2万以下に入った症例無し 好中球 中央値12日(0-23) 血小板 中央値0日(0-38)	granulocyte chimerism 完全キメラ到達の中央値はday42(14- T細胞(CD4orCD8)キメラ- 完全キメラ到達の中央値は、CD4: day147 (14-378) CD8: day123 (14-	43	68	22	57	17	30(2年) 図より70%程度(1年) ※cGVHDの発現頻度が多いが、これについては言及されていない		relapse related mortality=13
4	Daconescu	2004 FHCRC	後方視的研究/STDと比較	146	MM MDS NHL+tMD CLL HD AML CML Waldenstrom ALL	NST%/STD%=26/16 18/12 15/18 12/10 10/1 8/30 7/7 3/0 1/5	NST%/STD%=64/60	36/40	NST/STD=54(21-72)/48(21-63)	NST患者は、高齢、診断からの時間が長い、前移植歴、移植前Charlson comorbidity	NST:Flu30x3/TBI2(33) or TBI2(40) STD: CY60/TBI12 to 13.5 (35) or CY/BU (17) or other	NST: CsA+MMF 6pts: day35でCsAを中止 67pts: day35より徐々に減量し、day56で中止 STD: CsA+MTX	一致血縁	NST/STD 末梢血(100%/70%) 骨髄(0%/30%)	記載無	記載無	記載無	記載無	記載無	記載無	NSTvsSTS:3/23(p=0.0001)(100日) NSTvsSTS=18/30(p=0.04)(1年) 1年のNRMに関連する因子の多変量解析の結果 消化管(p<0.0001)、肝臓(p<0.0001)、感染症(p<0.001)、代謝(p=0.04)、肺合併症(p=0.04)、腎臓		NST/STD=19%/16% median onset of aGVHD=day46/day20	extensive cGVHD NST/STD=58%/43%	(CTC grade 3-5の毒性、NST%/STD%) 血液毒性 好中球減少 58/100 血小板減少 18/97 貧血 7/0 心 58/65 消化管 8/78 出血 1/8 肝臓 18/49 感染症 58/88 代謝 58/74 神経 7/15 肺 4/14 腎臓 12/18 他 12/18	
5	Baron	2004 FHCRC スタンフォード ワシントン大学 etc.	後方視的研究	120	AML ALL CML CLL MDS MM NHL HD Waldenstrom macroglobulinemia Indolent status aggressive status	14(12%) 2(2%) 14(12) 13(11) 20(17) 24(20) 19(16) 11(9) 3(2) 61(51) 59(49)	67(60)	33(40)	54(5 73)	有り	TBI2 Flu30x3+TBI2	CsA+MMF	一致血縁(85) 一致非血縁(35)	末梢血(110) 骨髄(10)	41/93(44%) median time to CR=d199		拒絶は12例、中央値(範囲)は52days(23-540) TBI2Gyのみで移植された、血縁45例のうち、11%がreject Flu/TBIで移植された、血縁40例のうち、rejectは無し		50%	63% AL/MDS/CML/Bcell malignancy -40%/40%/48%/60%		67(56)	18(15)	42(35)		
6	Bornhauser	2003 Germany, FHCRC	前向き症例集積研究/非対照	42	AML MDS CML CMML	12 21 4 5	27	15	52(12-65)	約半数は以前移植の既往あ	Flu30x4, Bu4x4	CsA+MTX10x3	一致血縁(16) 一致非血縁(15) 一座不一致非血縁(11)	末梢血	記載なし	記載なし	100 好中球 中央値16日(12-25) 血小板 中央値13日(11-75) 1例死亡のため41例	100(56日、中央値) ただしNK細胞	35(18ヶ月)	42(18ヶ月)	7(100日)、24(18ヶ月) (cumulative incidence of death)	54(22/41例)、 between 20 and 62days (Median 32)	24(III 9/41、IV 1/41例)	49(19/39例) (全身性 23(9/39)、limited(10/39)、beyond day100	grade 粘膜炎 4 31例 VOD 4 1例 肺炎 4 1例 バクテリア血症 2例 侵襲性真菌症 2例 CMV再活性化 12例 特発性肺炎症候群 5例 aGVHD/バクテリア敗血症 1例 心不全 1例 脳症 1例 cGVHD/アスペルギルス症 2例	41(18ヶ月)

No	引用文献 著者	引用文献 公表年	試験デザイン	患者総数	人口統計学的データ 原疾患	患者数	性別 男	性別 女	年齢 中央値(範囲)	Comorbid Condition	試験方法 前処置療法	GVHD予防法	HLA type (N)	幹細胞源	有効性 奏効率(%) CR	奏効率(%) PR	生着率(%)	完全キメラ率(%)	無病生存率(%)	全生存率(%)	治療関連死(%)	急性GVHD(%) grade II~IV	急性GVHD(%) grade III~IV	慢性GVHD(%)	非血液毒性(%)	再発(%)
7	Niederwieser	2003 Germany, FHCRC	前向き臨床試験研究/非対照	52	AML MDS CML ALL CLL HD NHL MM WM PNH	10 8 12 2 3 1 6 8 1 1	4 4 8 2 3 1 5 7 1 1	6 4 4 0 0 0 1 1 0 0	48(6-65)	有り	Flu30x3/TBI2Gy	CsA day35で中止(1) day64から減量し、day180で中止 CsA+MMF MMF	一致同胞(37) 不一致非血縁(15)	末梢血(39) 骨髄(13)	45(15/33)	記載なし	88(56日)	100 (NK細胞 28日、顆粒球 56日、CD3+ 180日)	25(中央値19.1ヶ月、レンジ15.3-28.1ヶ月)	44(1年)	11(100日)、29(1年) (cumulative incidence of death)	63(33/52例)、 Median 30days (range8-284days) 15%の症例がGVHDの合併症で死	21(11/52例)	30(13/43)、requiring systemic immunosuppressive therapy	grade 1 2 3 4 腎 5 5 1 3 肝 3 2 8 3 CNS 0 0 4 3 肺 1 1 5 2 心 1 0 2 1 GI 7 4 2 0 粘膜 0 0 0 1 出血 0 0 0 1	21
8	Das	2003 India	前向き臨床試験研究/非対照	17	CML	17	11	6	34(17-46)	骨髄破壊的移植の適応のある患者	Group1: Flu30x6/Bu4x2/ATG10x4 (11) Group2: Flu30x3/Bu4x3/TBI2(6)	Group1: CsA Group2: CsA+MMF	一致同胞	末梢血(14) 骨髄(3)	94	6	100	記載なし	29(中央値 30ヶ月、レンジ21-37ヶ月)	35(中央値 30ヶ月、レンジ21-37ヶ月)	59(500日) cumulative probabilityに相当	41(7/17例)	18(3/17例)	65(11/17例)(全身性 47(8/17)) 表中では12例?	粘膜炎(>GII)(15/17) VOD(1/17) 発熱を伴う好中球減少(>GII)(3/17) ウイルス感染 ヘルペス(8/17) CMV(7/17) 悪心/嘔吐(>GII)(0/17)	24
9	Sayer	2003 Germany	後方視的研究/非対照	113	AML	113	69	44	51(16-67)	有り	Flu90-180/Bu8 or Flu66/BU120-180(90) Flu150/Bu8/Cy60(3) Flu120/TBI8 or Flu120-150/TBI4(20) for unrelated ATG10x4	CsA (46) CsA+sMTX (22) CsA+MMF (40) CsA+PSL (3) CsA+MMF+PSL (1) None (1)	一致同胞(50) 不一致同胞(1) 一致非血縁(50) 不一致非血縁(12)	末梢血(105) 骨髄(8)	記載なし	記載なし	95 好中球 中央値13.5日(0-35) 血小板 中央値 13日(0-370)		29(2年)	32(2年)	53(2年) (cumulative incidence of death)	42(46例)、 until day100 (DとRの関係に差なし)	27(30/113例)	32.7(35/107例)(全身性 6.5(7例/107))、 after day100	感染症 12(14例) 出血 4(4例) 多臓器不全 3(3例) 血栓症 2(2例)	26
10	Mohty	2003	前向き臨床試験研究/非対照	101	AML MDS CML ALL CLL HD NHL MM 固形癌	22 3 8 4 5 2 15 11 31	記載無	記載無	50(17-61)	有り	Flu30x6/Bu4x2/ATG10 to 2.5	CsA no GVHDならday90よりCsAを減量	一致同胞	末梢血(47) 骨髄(54)	24	11	100 好中球 中央値15日(9-23) 血小板 中央値14日(0-89)	記載なし	HM 57(2年) NHM29(2年)	記載なし	18(中央値138日、7-420)	36(30日、8-74日)	17	63(43/68、118日、100-450日) (全身性 38(26/68))	18(移植後日数138日 中央値) 15と同じ患者の文献	40(中央値76日、6-781)
11	Junghanss	2003 FHCRC	後方視的研究/非対照	168	AML MDS CML ALL CLL HD NHL MM 固形癌	27 19 15 5 18 12 32 33 9	記載無	記載無	53(1-72)		TBI2(38) Flu30x2/TBI2(130)	CsA+MMF	一致同胞(109) 一致非血縁(59)	末梢血(157) 骨髄(11)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	60.5(MRD)(1年) 51.4(MUD)(1年)	記載なし	62(103/165) MRD median43 (range 10-107) MUD median25 (range 5-76)	17 (28/165) MRD (range:15-96) MUD: median27 (range 7-76)	76(89/117)全身性 MRD median136 (range 86-444) MUD median107 (range 86-354)	(例数) pulm. aspergillosis pulm. zygomyces(1) Bacteremia(3) zygomyces及びfusarium sinusitis(1) candidemia(1)	記載なし
12	Maris	2003 Stanford Germany FHCRC Baylor 他	前向き臨床試験研究/非対照	89	MDS AML ALL CML NHL MPS CLL HD MM Waldenstrom Macroglobulinemia	21 12 5 14 13 7 5 4 7 1	57	32	53	有り 43pts:50y以上 23pts. 前自家移植歴 6pts: 前同種移植歴 真菌感染症 UMと感染症 AVM 肝機能異常 etc	Flu30x3/TBI2	CsA+MMF no GVHDならMMFをday40-56で減量中止、CsAをday100から80日かけて減量中	一致非血縁(89)	末梢血(71) 骨髄(18)	40%	4	93%(好中球) 5例 graft rejection、1例 MM増悪 好中球 中央値15日(0-55) 27%はnadirにならず 血小板 中央値4日(0-53) 55%はnadirにならず	図よりday28、56、84、180、360、540の順に 顆粒球 95%→99%→99%→99%→99%→99% 骨髄単核球 85%→97%→97%→99%→99%→99% Tcell 70%→82%→82%→94%→98%→99% day28でドナーキメラが50%以上の場合は、graft failureの危険性が高くなり	38(1年) 疾患毎のPFSは、Bcell malignancy/AL/CML/MDS・MPS=53/47/21/25	52(1年) 疾患毎のOSは、Bcell malignancy/AL/CML/MDS・MPS=73/47/61/29 ※MDSのOSが悪い	11(day100) 16(1年) 89症例中15例が死亡 死因は、GVHD(2) 感染症、敗血症withGVHD(2) 肺出血又はfailure after graft rejection (3) 十二指腸潰瘍からの出血(2) etc… NST/STD=8%/30%	52	10 grade III to IVは幹細胞ソースとして末梢血を受けた患者に多くみられた。 <GVHDによる死亡は4%>	40例 89例 extensive typeは37%(1年)	grade 3(%) 4(%) 心 23(26) 1(1) 肺 7(8) 11(12) 肝 11(12) 5(6) CNS 7(8) 5(6) 消化管 6(7) 1(1) 腎 1(1) 4(4) 出血 4(4) 1(1)	
13	Baker	2003 ミネソタ	前向き臨床試験研究/非対照	43	AML MDS CML ALL HD NHL PCL CMML A-MF	18 2 4 3 2 11 1 1 1	記載なし	記載なし	49(22-65)	有り	Flu40x5/Bu4x4/TBI2(21) Flu40x5/Cy50/TBI2(22) Flu/CY/TBIの前処置を受けた症例のうち、以前の化学療法歴のない症例には、ATGを追加	CsA+MMF	不一致非血縁	臍帯血(43)	記載なし	記載なし	76(Flu+Cy+TBI) 好中球 中央値26日(12-30) 94(Flu+Bu+TBI) 好中球 中央値15日(5-28)	記載なし BUを含むレジメの方がCyを含むレジメより早期に安定した完全キメラに到達しているとの報告だが、CYを含むレジメのうち、ATGを加えた症例は完全キメラに到達したとの記載	全体31(1年) Flu+Cy+TBI 66(100日)、41(1年) Flu+Bu+TBI 38(100日)、24(1年)	全体39(1年)	Flu+Cy+TBI 48(100日) Flu+Bu+TBI 28(100日) (Kaplan-Meierの記載あるがTRMについて使用したかどうかの記載なし)	44 (cumulative incidence)	9 (cumulative incidence)	21(1年) (cumulative incidence)	記載なし	記載なし
14	Taussig	2003 UK	前向き臨床試験研究/非対照	16	AML MDS	10 6	2 5	8 1	54(37-66)	有り	Flu25x5/Cy1x2(14) Flu/L-PAM(2)	CsA+MTXSx3 CsAは2-4ヶ月使用し、no GVHDの場合は、4週間ほどで減量中止する。	一致同胞(15) 一致血縁(1)	末梢血(15) 骨髄(1)	63	0	好中球100 中央値17日(12-28) 血小板 94 中央値14日(0-28)	94	69(2年)	56(2年)	0(100日)(Kaplan-Meierの記載あるがTRMについて使用したかどうかの記載なし)観察期間が15~45ヶ月でcumulative incidence	13(2/16)	0	66(10/16)(1年、actuarial probability) (9/18 全身型)	Grade 1 2 (例数) hepatic 0 1 gastrointestinal 1 0 mucositis 1 1	記載なし

No.	引用文献 著者	引用文献 公表年	試験デザイン	患者総数	原疾患	患者数	性別 男	性別 女	年齢 中央値(範囲)	Comorbid Condition	前処置療法	GVHD予防法	HLA type (N)	幹細胞源	奏効率(%) CR	奏効率(%) PR	生着率(%)	完全キメラ率(%)	無病生存率(%)	全生存率(%)	治療関連死(%)	急性GVHD(%) grade II~IV	急性GVHD(%) grade III~IV	慢性GVHD(%)	前処置毒性(%)	再発(%)
15	Perez-Simon	2003 スペイン	前向き症例集積研究/非対照	86	AML MDS CML ALL CLL NO NHL MM	18 9 6 7 7 6 16 17	記載無	記載無	45歳以上	有り	リンパ系腫瘍 Flu30x5/L-PAM140 (33) 骨髄系腫瘍 Flu30x5/Bu10(53)	CsA+MTX5x3	一致同胞(83)	末梢血(86)	記載なし	記載なし	100 好中球 中央値15日(6-23) 血小板 中央値13日(0-23)	100(CD34+細胞輸注多) 44(CD34+細胞輸注少)	46(43ヶ月)	60(43ヶ月)	9(中央値385日、範囲28-1312日) FESではTRMをcensoredとしてKMを使っているので、多分KMを使っている。	30(26/86) median32 (range:10-125)	記載なし	55.8(abstract)、 本文では57.8(48/83)、median137(range 148-196) 全身性 31.3(26/83)	記載なし	記載なし
16	Mielcarek 44例中6例はFlu投与せず	2003 FRCRC	後方視的研究/比較	44	AML MDS CML CLL NHL MM 悪性腫	10 3 8 5 7 9 2	28	16	NST群のみ 58(50-65)		NST: Flu/TBI(38) TBI(6) STD: Flu/Bu(13) Bu/Cy(32) Cy/TBI(7)	CsA+MMF for NST、血縁ドナーについては、以下の要領でCsA減量 CsAをday35よりday56までに減量 CsAについてday56よりday180までに減量(5pts) CsAについてday80よりday180までに減量(3pts) CsA+MTX for STD	一致血縁(54) 一致非血縁(42)	NST群のみ 末梢血(38) 骨髄(6)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	68(1年)	24(15ヶ月) 44例中6例はFlu投与せず ただし、GVHDを伴った死 cumulative incidence	62(related) 65(unrelated) cumulative <GVHDの発現がNSTの場合は、STDに比べて遅れるとする報告で	77(related) 10(unrelated) cumulative	77(related) 68(unrelated) cumulative(139ヶ月)	記載なし	記載なし
17	Bertz	2003 Germany	前向き症例集積研究/非対照	19	AML MDS CML OMF	15 3 1	記載無	記載無	64(60-70)	有り	Flu150, BUCN300/L-PAM110	CsA+MMF CsA+MTX5x3 For MUD patiens +ATG	一致同胞(7) 一致非血縁(12)	末梢血(18)	68(825日)	0	好中球100 中央値11日(8-24) 血小板 84 中央値15日(8-42)、生着までに3例死亡	100(30日)	61(1年)	68(1年)	22(1年)(Kaplan-Meierによる)	59(10/17) surviving until 30day	29(5/17) surviving until 30day	10/17(全身型 6/17)、表より(文中と数値異なる)	粘膜炎 1例(grade 3, 4) 肺炎 9例(grade 3, 4)(表には10例ある) 腎不全 5例(grade 3, 4) 肝毒性 5例(grade 3, 4) 心毒性 1例(grade 3, 4) 神経毒性 3例(grade 3, 4)	24
18	Mineishi NST vs CST 44例中17例はFluを使用せず	2003	後方視的検討/同時期のSTDと比較	44	AML MDS CML ALL NHL MM PNH SAA	15 10 3 3 9 1 1 2	記載無	記載無	NST群のみ 51(15-64)	有り	NST Flu30x6/Bu4x2(21) Flu30x6/Bu4x2/ATG2.5x0 or 2 or 4 doses(5) Flu30x6/Bu4x2/ATG/TBI12(1) Cla0.11x6/Bu/ATG(15) Cla/Bu(2) STD. Cy60x2/TBI12(23) Cy/Bu4x4(19) Cy/Bu/ATG(1) Cy/Bu/Ara-C(2) L-PAM/TBI(2) L-PAM/TBI/ATG(1)	CsA+MTX10+)x2 for HLA 1mis patients CsA for HLA id. related donor CsAはday50まで投与し、以降10-20%ずつ減量 relapseのhigh risk patients に対しては、day30より減量。	一致血縁(記載なし) 一座不一致血縁(記載なし)	NST群のみ 末梢血(44)	記載なし	記載なし	100 NST vs CST 44例中17例はFluを使用せず	記載なし	65(500日)	69(500日) NST vs CST 44例中17例はFluを使用せず	記載なし	31.6 <aGVHDはSTDに比し、NSTで遅れて発現していた(P=0.0718 in grade II to IV, 0.0331 in grade III	図より約1九程度	56.2(abstract) 図よりday100でほぼ50%の症例に発現が認められる。	記載なし	15
19	Or	2003 イスラエル	後方視的検討/非対照	24	CML	24	15	9	35(3-63)		Flu30x6/Bu4x4 Flu30x6/Bu4x4/ATG10x4(5) for MUD	CsA CsA+MTX15+10x2 キメラ、GVHDの状態を見ながら、CsAを2-3ヶ月ころから減量していく。	一致非血縁(24)	末梢血(24)	記載なし	記載なし	100 好中球 中央値16日(0-26) 血小板 中央値10日(0-26)	100	85(5年)	85(5年)	0(100日)(Kaplan-Meierによる)	75 KM法	29 KM法	55	中～重度のVOD 3例 発熱 16例	記載なし
20	Wong	2003 MDACC	前向き症例集積研究/非対照 54歳以上の症例	29	AML MDS CML	13 7 9	18	11	59(55-69)	年齢以外のcomorbid conditionは無し	Flu25x4/L-PAM140or180(randomized) Flu30x4/BU0.8x8 to 10 doses MUDに対しては、ATG60を追加 Flu30x4/AraC500x4/L-PAM140	FK506+MTX5x4	一致非血縁(27) 一座不一致非血縁(2)	末梢血	AML 31 (4/13) CML 56 (5/9) MDS 43 (3/7) 81%(16pts of AML/high-riskMDS)		86%(25/29) 4ptsは生着せず、28日以内に毒性や感染症で死亡(Flu/L-PAM180:1pt, Flu/L-PAM140x3pts) 好中球 中央値13日(11-25) 血小板 中央値20日(11-49)	1ヶ月後のキメラ検査では、18/21(86%)が完全キメラ、3/21が混合キメラで、うち2例は自然に完全キメラになったが、残る1例はday58までにAMLで死亡 完全キメラの定義は記載無	37 HLAミスマッチが関与(P=0.07) 年齢は関与せず	44 Flu/L-PAM180 55 Flu/L-PAM140 14 Flu/BU 30 ※OSが若干低めに見えるのは、おそらくadvanced stageの症例が含まれたため 13/29(45%) (100日) aGVHDによる死亡(6) 原疾患の再発・増悪による死亡(2) 治療関連事件(5)…17(5/29)overall 原疾患の増悪 10(3/29) aGVHD と合併症 11(2/29) 感染症 23(4/29) 出血 6(1/29) cGVHDと合併症 11(2/29) 多臓器不全 6(1/29) HLAミスマッチが関与(P=0.09) 年齢は関与せず CD34数の多い群は高いOSと関連	55 HLAミスマッチが関与(P=0.01) 年齢は関与せず	41(12例) <発現日の中央値はday25>	20(6例)		腎 2 肺 2 肝 2 心臓 2 CNS 1 喉頭 1	

No.	引用文献		試験デザイン	人口統計学的データ							移植方法				有効性											
	著者	公表年		患者総数	疾患名	患者数	性別 男	性別 女	年齢	Comorbid Condition	前処置療法	GVHD予防法	HLA type (N)	幹細胞源	奏効率(%) CR	奏効率(%) PR	生着率(%)	完全キメラ率(%)	無病生存率(%)	全生存率(%)	治療関連死(%)	急性GVHD(%) grade II~IV	急性GVHD(%) grade III~IV	慢性GVHD(%)	前処置毒性(%)	再発(%)
21	Russell	2002 MDACC	前向き症例集積研究/非対照	70	Total Low risk CML(first chronic phase) AML(CR1) AML(CR2) High risk CML(accelerated phase) MDS(RARS) CLL Advanced AML/AML arising from MDS Relapsed/refractory HD NHL Hypereosinophilic syndrome	70 34 14 17 3 36 2 1 8 19 1 4 1	記載無し	記載無し	41(15-64)	前回移植歴を受けている症例 前移植からの期間の中央値は16ヶ月	Flu50x4 Bu3.2x4(70)		一致同胞(43) 不一致血縁(6) 一致非血縁(21)	末梢血(40) 骨髄(28) 両方(1)	記載無し	記載無し	2例生着不全 好中球 中央値18日(range 12-42日) 血小板 中央値19日(range 0-36日)	記載無し	Low risk 74±8% High risk(AML): 26±11% High risk(other): 65±12% (2年)	Low risk 88±6% High risk(AML): 37±11% High risk(other): 71±11% (1及び2年、同じ)	5±3(100日) 10±4(2年)	9	3	38(2年)	神経毒症状: 1例、フェニントインの低下(16.8 μmol/L) 口内炎、出血性膀胱炎: 49例(70%): Grade IIIの口内炎9例(13%)、後遺症として残るようなものではなかった。 肝毒性 ALT上昇 52例(74%) Bil上昇 62例(89%)	Low risk: 21±8 High risk (AML): 66±12 High risk (other): 18±9 (2年)
22	Chakrabarti	2002 UK	前向き症例集積研究/非対照	83	AML MDS CML ALL CLL HD NHL MM	6 1 3 3 6 13 35 16	58	25	44(18-59)		Flu30x5/L-PAM140/Campath-1H20x5(83)	CsA	一致同胞(50) 一致非血縁(33)	末梢血(一致血縁ドナーから) 骨髄(一致非血縁ドナーから)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	51(呼吸器ウイルス感染あり) 58(呼吸器ウイルス感染なし)	41(呼吸器ウイルスによる感染あり) 25.4(呼吸器ウイルスによる感染なし) Kaplan-Meierによる	25(21/83)	13(11/83)		記載なし	記載なし
23	Marks 21例はFluなし	2002	後方視的研究/英国で移植の345例中DLIを施行した81例に関する報告	81	AML MDS CML CLL HD NHL MM 骨髄腫	10 2 12 9 4 29 11 4	56	25	50(25-66)		regimenA: Flu30x5/Campath10x5/L-PAM140 regimenB: Carmustin300/AraC200x4/L-PAM140/Campath +/-Flu30x3 regimenC: BU8x2/CD34selection regimenD:	regimenA: CsA regimenB: CsA+MTX10x3 regimenC: CsA	同胞(71) 非血縁(10)	記載なし	35(18/51)	10(5/51)	記載なし	56	記載なし	71(1年) 55(2年)	14 いつの時点か記載なし	28(23/81) DLI実施例	15(12/81) DLI実施例	33(23/69)(全身性 26(18/69)) DLI実施例	記載なし	記載なし
24	Parker	2002	後方視的研究/同時期のSTDと比較	23	MDS	23	10	13	48(25-63)		NST: Flu30x5 Bu8/Campath20x4(23) STD: CY200/BU18 or BU4/CY230/TBI1440/Campath	CsA +/-MTX NSTについてCsAはday100で中止	一致同胞(7) 一致非血縁(10) 一座不一致非血縁(6)	末梢血(5) 骨髄(18)	記載なし	記載なし	95(30日)	95	39(2年)	48(2年)	31(2年)(Kaplan-Meierによる)	17(4/23) survival >14days	記載なし	15(3/20) alive 100days	記載 1例(Bearman grade2-3) 多臓器不全 1例	11(2年)
25	Martino	2002	前向き症例集積研究/非対照	37	AML MDS	17 20	20	17	57(22-66)		Flu30x5/Bu10(37)	CsA+sMTX no GVHDならday90よりCsAを減量	一致同胞(38)	末梢血(37)	記載なし	記載なし	100 好中球 中央値16日(11-27) 血小板 中央値11日(0-36)	day21-28(65%が末梢血で完全キメラ、75%が骨髄で完全キメラ) day90-100(81%が末梢血で完全キメラ)	66(1年)	65(355日)	5(1年)(cumulative incidence estimatesを使用)	19(7/37) 100days	5(2/37)	66(21/32)、 全身型43% (1-year probability)	記載なし	記載なし
26	Chakraverty	2002	前向き症例集積研究/非対照	47	AML CML ALL HD NHL MM MCL PCL T-PLL CMML	6 5 2 5 12 11 3 1 1 1	2 3 1 2 8 7 2 1 0 1	4 2 1 3 4 4 1 0 1 0	44(18-62)	有り	Flu30x5/L-PAM/140Campath20x5	CsA 3ヶ月間使用	一致非血縁(42) 一座不一致非血縁(5)	末梢血(46) 骨髄(1)	記載なし	記載なし	好中球95.7 中央値13日(10-18) 血小板 85.1 中央値16.5日(9-51)	85 混合キメラだった5症例の内訳 2症例 graft failure 3症例 DLI施行後完全キメラ	62(1年)	76(1年)	14.9(100日)(Kaplan-Meierによる) 19.8%(1年)	21.3(10/47)	6.4(3/47)	7.9(3/38) (全身型 0/38)	感染症62.2%(28/45) CMV 22 Bacterial 6 Parainfluenza III 6 Adenovirus 2 Other virus 4 Invasive pulmonary aspergillosis 2 EBM 1 Mycobacterial 1 Cerebral toxoplasmosis 1	6
27	Carradini tary	2002	前向き症例集積研究/非対照	45	AML MDS ALL NHL HD MM	5 6 1 24 4 5	28	17	49(20-68)	有り	Flu30x2/thiotepa10/Cy(45)	CsA+MTX CsAはday100でno GVHDの場合減量	一致血縁(42) 一座不一致血縁(3)	末梢血(28) 骨髄(17)	60	20	100 好中球 中央値13日(9-22) 血小板 中央値15日(6-50)	記載なし	57(20ヶ月)	53(2年) <死因> 原病 8例、肺炎・GVHD 1例、TTP 1例、GVHD 1例、脳トキソプラズマ症 1例、脳炎 1例	13(10ヶ月)(Kaplan-Meierによる)	47 at 11 months (20/44)KM法?	13 at 11 months (5/44)KM法?	48(19/40) 観察期間の記載なし (全身型 25、11/40)	肺炎 1例 脳性トキソプラズマ症 1例 脳炎 1例 移植後血栓性微小血管障害 1例	記載なし

No.	引用文献 著者	引用文献 公表年	試験デザイン	患者総数	人口統計学的データ 原疾患	患者数	性別 男	性別 女	年齢 中央値(範囲)	Comorbid Condition	試験方法 前処置療法	GVHD予防法	HLA type (N)	幹細胞源	有効性 奏効率(%) CR	奏効率(%) PR	生着率(%)	完全キメラ率(%)	無病生存率(%)	全生存率(%)	治療関連死(%)	急性GVHD(%) grade II~IV	急性GVHD(%) grade III~IV	慢性GVHD(%)	前処置毒性(%)	再発(%)
28	Martino R	2001 スペイン	前向き症例集積研究/非対照	76	AML MDS CML ALL CLL HD NHL MM	11 12 5 8 7 7 12 13	43	33	53(18-66)	45y以上 and/or 前自家移植	Flu30x4/L-PAM70x2(48) for lymphoid Flu30x5/Bu10(28) for myeloid	CsA+MTX10x3 CsAはno GVHDの場合、day90より減量開始し、day150で中止	一致同胞(76)	末梢血(76)	5/12(NHL) 5/13(MM) 5/7(CLL) 3/7(HD) 4/11(AML) 6/13(MDS) 3/9(ALL) CML記載なし	記載なし	75(末梢血、21-28日) 83(骨髄、21-28日) *complete donor chimearism	76	55(1年)	60(1年)	20(1年)(Kaplan-Meierによる)	32(21例、100日)	10(100日)	67(41/61)(全身性 43(20例)、1年)	grade 3 4 5 粘膜炎 8 7 0 嘔気/嘔吐 2 0 0 肺臓、腎 0 0 0 下痢 2 0 0 肝 0 2 0 循環器 0 0 1 神経系 0 0 0 出血 0 0 0 (例数) grade5は、特定臓器による毒性に起因する死亡 WHO-CTCによる 感染症については、43例(70%)がIV広範囲抗生物質が必要な発熱性好中球減少症となった バクテリア血症 7例(死亡1例)、局所(1)および広域(2)水痘帯状疱疹、Adv膀(2)、肺炎(8)、侵襲性肺アスペルギルス症(3)、CMV肝炎性	記載なし
29	Bornhauser	2001 Germany	前向き症例集積研究/非対照	42	AML MDS CML ALL CLL NHL MM	17 5 8 5 5 1 1	13 3 3 2 4 1 1	4 2 5 3 1 0 0	47(16-65)	有り	Flu30x5 Bu3.3x2 or4/ATG2.5x4(42)	CsA+MTX5x3(12) CsA+MMF(18)	一致骨髄血縁(34) 一座不一致非血縁(8)	末梢血(29) 骨髄(13)	100(AML及びALLの寛解期及びCMLの慢性期	記載なし	好中球98 中央値13日(10-24) 血小板90 中央値16.5日(11-39)	記載なし(10例のみの評価あり)	リンパ性腫瘍 64%、standard riskの白血病38%でhigh riskでは14%(13ヶ月)		12(100日)(Kaplan-Meierによる)	32(day100)	記載なし	(16例)(全身性 7例) beyond day100	臓器外性の毒性スコア−2以上は4例 出血性膀胱炎 1例 黄疸 2例 肺炎 1例 発熱 15例	記載なし
30	McSweeney	1999 undated at 2001 FHCRC Germany	前向き症例集積研究/非対照	45	AML CML CLL NHL HD ALL MM MDS WF	11 9 8 1 4 1 8 1 2	7 7 7 0 2 1 4 2 1	4 2 1 1 2 0 4 0 0	56(36-72)	有り 50以上又は骨髄破壊的移植の適応外	TBI 200cGy	CsA+MMF day28で混合キメラの場合、CsAを減量し、day56で中止。改善無ければDLI	一致血縁(45)	末梢血	66(19/29)		9 44(20%が拒絶at 2-4month	T cellキメリズム day28で86%が混合キメラ、14%が完全キメラ day56で79%が混合キメラ、21%が完全キメラ	53(19.36)	66.7(30/45) 原疾患の増悪による死亡26.7(12/15) DLIによるGVHD+感染症による死亡	6.7(3/45) 肺炎 at 2m、脳出血 at 2m、敗血症 at 1y	47(17/36)	11(4/33)	61(19/23)		
31	Kattanids	2000 England	前向き症例集積研究/非対照	44	AML MDS CML ALL CLL NHL HD MM MCL PCL	6 3 1 1 1 11 10 7 3 1	3 2 0 1 1 10 5 2 3 1	3 1 1 0 0 1 5 5 0 0	41(18-56)	前自家移植失敗例(18) 前同種移植失敗例(1) 心機能低下例(2) 治療抵抗性(9)	Flu30x5/L-PAM140/Campath20x5	CsA(38) CsA+MTX10x4(6)	一致同胞(36) 一致非血縁(8)	末梢血(36) 骨髄(8)	50	9	98 好中球 中央値13日(8-23) 血小板 中央値13日(3-96)	60	71(12ヶ月)	73(12ヶ月)	11(1年)(Kaplan-Meierによる)	5(2例)	0	2(1/42)	死亡例 グラム陰性桿菌症 1例 特発性肺炎 1例 MRSA肺炎 1例 腎不全 1例	14
32	Slavin	2000 イスラエル	前向き症例集積研究/非対照		AML ALL CML NHL HD MDS/2nd AL MM Non-Mal	17 10 19 15 2 6 1	(-)	(-)	38(3-63)	無し 全例骨髄破壊的移植の適応症例	Flu30x6 Bu4x2 ATG5-10 Flu/Cy60x2 TBI 200cGy Flu/Cy10 or 60x2 (2, for SAA or Fanconi貧血)	CsA(day100まで)	一致(66) 一座不一致(4)	末梢血					48(24ヶ月)	68(24ヶ月)	4(day100) 0% for non-Mal, 7% for Mal					
33	Bornhauser	2000 Germany	前向き症例集積研究/非対照	24	ALL AML CLL CML HD NHL Non-hemat	1 10 3 4 2 1 3	0 8 2 3 2 0 2	1 2 1 1 0 1 1	48(25-65)	有り	Flu30x4/BU4x2	CsA CsA+MTX5x3 CsA+MMF500x4	一致血縁(21)	末梢血	100(1/1) 80(8/10) 67(2/3) 100(1/4)	0(0/1) 33(1/3) 0(0/4) 50(1/2)	100 好中球 中央値15日(11-19) 血小板 中央値12.5日(10-19)	STR-PCR法 解析対象となった20症例(再発無し)について、day30近辺でキメラ率はほぼ100% 4例の再発症例はいずれも患者型のキメラの低下を認めた。		95(day100) 63(1年)	12.5(3/24)	aGVHD any grade 100(1/1) aGVHD any grade 40(4/10) aGVHD any grade 67(2/3) aGVHD any grade 75(3/4) aGVHD any grade 50(1/2) aGVHD any grade 100(1/1)		0(0/1) 50(5/10) 33(1/3) 25(1/4) 0(0/2) 0(0/1)	Grade 3以上 100(1/1) Grade 3以上 10(1/10) Grade 3以上 33(1/3) Grade 3以上 0(0/4) Grade 3以上 50(1/2) Grade 3以上 0(0/1)	30(3/10) 0(0/3) 50(2/4) 100(2/2)

No.	引用文献		試験デザイン	人口統計学的データ							試験方法				有効性											
	著者	公表年		患者総数	原疾患	患者数	性別 男	性別 女	年齢 中央値(範囲)	Comorbid Condition	前処置療法	GVHD予防法	HLA type (N)	幹細胞源	奏効率(%) CR	奏効率(%) PR	生着率(%)	完全キメラ率(%)	無病生存率(%)	全生存率(%)	治療関連死(%)	急性GVHD(%) grade II~IV	急性GVHD(%) grade III~IV	慢性GVHD(%)	前処置毒性(%)	再発(%)
34	Childs	1999 NIH	前向き症例集積研究/非対照	15	MDS CML NHL MM Solid 	2 3 1 1 1 7	2 2 0 0 1 5	0 1 1 1 0 2	50(23-68)	(-)	Flu25x5/Cy60x2(14) Flu/Cy/ATG40(1 HLA1座不一致血縁)	CsA day30で完全キメラ(T cellの場合、day60ころから減量し、GVHDを認めなければday100で中止 day30で混合キメラの場合、減量開始し、day45で中止、必要に応じてDLI	一致同胞(14) 一座不一致同胞(1)	末梢血(15)	33	7	100 好中球 中央値11日(9-15) 血小板 中央値8日(0-10)	83(100日、CD3+細胞)	記載なし	53(中央値200日、121-409日)	記載なし	60(9/15) Median 45days(range 28-195)	20(3/15) Median 45days(range 28-195)	33(4/12、100日以上生存例が12例から計算)	記載なし	記載なし
35	Slavin	1998 イスラエル	前向き症例集積研究/非対照	26	AML MDS CML ALL NHL MM Non-Mal	8 1 8 2 2 1 4	2 1 7 2 2 1 0	6 0 1 0 0 0 4	31(1-61)	(-)	Flu30x6/Bu4x2/ATG10x4(25) Flu/Cy10/ATG(1 非悪性疾患患者)	CsA 生着確認、退院後など臨床症状が安定している時期に早期減量(4-6週間)	一致同胞(26)	末梢血(26)	記載なし	記載なし	100 好中球 中央値15日(10-32) 血小板 中央値12日(0-35)	65	78(14ヶ月)	記載なし	cumulativeだが期間が不明	不明(10/26だが、grade 3-4はAML注?であることおよび表と文章との例数不整合)	25(6例)	不明文章は9例、表は4例	粘膜炎 grade≥2 8 VOD 軽度 35 中等度 8 重度 8 肺 0 敗血症(血液培養で陽性) 15 多臓器不全 0	8
36	Giralt	1997 updated at 2001 MDACC	前向き症例集積研究/非対照	86	AML, MDS MDS CML HD NHL ALL	34 9 27 4 9 3	52	34	52(22-70) 56%は50歳以上	全例について、骨髄破壊的移植の適応とならない合併症(併存症の回数の中央値=3)	Flu/IDA or CDA12x5/AraC or Flu25x5/L-PAM140 or 90x2) 2CDA/AraC (not used after 1997)	FK506+MTX5x4 3pts: CsA+PSL 2pts: FK506+PSL	一致血縁(39) 一座不一致血縁(7) 一致非血縁(40) Flu以外のレジメンの8例を含む	末梢血(34) 骨髄(52) Flu以外のレジメンの8例を含む	60(AML/MDS) 70(CML) 33(ALL) 25(HD)	記載なし	好中球100 中央値14日(9-35) 86例中8例はFに代えC	95(3ヶ月) 100(1年)	29.8(1年) [illegible] 78例(Fluレジメン)	36.4(1年) [illegible] 78例(Fluレジメン)	37.4(100日)(Kaplan-Meierによる) (Cは87.5%)	49(34例) Cladの8例を含む集計	29(18例) Cladの8例を含む集計	(21/46) actuarial risk 68±9 Cladの8例を含む集計	BearmanのGrade3あるいは4(Fluレジメン78例中) grade 3 4 粘膜 0例 0例 肝 3例 2例 肺 3例 2例 腎 6例 1例	27(120日)

14. 表、図及びグラフ

別添参照のこと。

15. 参考文献

1. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. Hematopoietic Cell Transplantation. Vol. 48: Blackwell Science; 1999:515-536.

2. ICH-E2A. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1994 by the ICH Steering Committee, 1994.

3. ICH-E2B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH E2BM EWG. DATA ELEMENTS FOR TRANSMISSION OF INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTS. Revised E2B Step 4 dofument Version4.4.1 - 5 February 2001.

4. ICH-E2C. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS FOR MARKETED DRUGS. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 November 1996 by the ICH Steering Committee, 1996.

5. ICH-E2D. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline draft. POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. Recommended for Adoption at Step 2 of the ICH Process on July 18, 2003 by the ICH Steering Committee, 2003.

6. GCP.; 新 Good Clinical Practice (省令 GCP):医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日

7. GPMSP.; 新 Good Post Marketing Surveilance Practice (新 GPMSP):医薬品の市販後調査の基準に関する省令(厚生省令第 10 号、平成 9 年 3 月 10 日)

8. Seo N.瀬尾信雄、法的側面から見た治験におけるインフォームド・コンセント、薬理と治療、1996, vol.24, 1199-1209

9. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 1998;91:756-763.

10. Saito T, Seo S, Tanosaki R, et.al. Non-myeloablative stem cell transplant using

2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in a patient with myelodysplastic syndrome. Exp Oncol. 2000;22:88-90.

11. Sullivan K. Graft-versus-host disease. Hematopoietic Cell Transplantation, Blackwell Science vol.48, pp515-4366; 1999:515-536.

12. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood. 1990;75:555-562.

13. Gale RP, Horowitz MM. Graft-versus-leukemia in bone marrow transplantation. The Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant. 1990;6 Suppl 1:94-97.

14. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Blood. 1990;76:2462-2465.

15. Collins RH, Jr., Shpilberg O, Drobyski WR, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1997;15:433-444.

16. Stewart FM, Crittenden RB, Lowry PA, Pearson-White S, Quesenberry PJ. Long-term engraftment of normal and post-5-fluorouracil murine marrow into normal nonmyeloablated mice. Blood. 1993;81:2566-2571.

17. Tsaroucha AK, Ricordi C, Noto TA, et al. Donor peripheral blood stem cell infusions in recipients of living-related liver allografts. Transplantation. 1997;64:362-364.

18. Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. Blood. 1997;89:3048-3054.

19. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood. 1997;89:4531-4536.

20. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2000;343:750-758.

21. Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol. 1998;16:2817-2824.

22. Carella AM, Lerma E, Dejana A, et al. Engraftment of HLA-matched sibling hematopoietic stem cells after immunosuppressive conditioning regimen in patients with hematologic neoplasias. Haematologica. 1998;83:904-909.

23. Sykes M, Preffer F, McAfee S, et al. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. Lancet. 1999;353:1755-1759.

24. Slavin S, Or R, Prighozina T, et al. Immunotherapy of hematologic malignancies and metastatic solid tumors in experimental animals and man. Bone Marrow Transplant. 2000;25 Suppl 2:S54-57.

25. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. Blood. 1995;86:1261-1268.

26. Aker M, Kapelushnik J, Pugatsch T, et al. Donor lymphocyte infusions to displace residual host hematopoietic cells after allogeneic bone marrow transplantation for beta-thalassemia major. J Pediatr Hematol Oncol. 1998;20:145-148.

27. Bornhauser M, Thiede C, Schuler U, et al. Dose-reduced conditioning for allogeneic blood stem cell transplantation: durable engraftment without antithymocyte globulin. Bone Marrow Transplant. 2000;26:119-125.

28. Mohty M, Faucher C, Vey N, et al. High rate of secondary viral and bacterial infections in patients undergoing allogeneic bone marrow mini-transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000;26:251-255.

29. Anderlini P, Korbling M, Dale D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. Blood. 1997;90:903-908.

30. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998;21:995-1003.

31. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. Lancet. 2000;355:1231-1237.

32. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol. 2000;18:537-546.

33. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med. 2001;344:175-181.

34. Usubuchi N, Kami M. Reduced-intensity stem cell transplantation.肝胆膵最新治療. in press.

35. Kusumi E, Taniguchi S. [Reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for lymphoproliferative diseases]. Nippon Rinsho. 2003;61:1579-1584.

36. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. Blood. 2003;102:820-826.

37. Lau GK, Liang R, Chiu EK, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow

transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. Bone Marrow Transplant. 1997;19:795-799.

38. Reed EC, Myerson D, Corey L, Meyers JD. Allogeneic marrow transplantation in patients positive for hepatitis B surface antigen. Blood. 1991;77:195-200.

39. Chen PM, Fan S, Liu CJ, et al. Changing of hepatitis B virus markers in patients with bone marrow transplantation. Transplantation. 1990;49:708-713.

40. Chen YC, Lin KH, Huang WS, Tang JL. Bone marrow transplantation in Taiwan: an overview. Bone Marrow Transplant. 1994;13:705-708.

41. JSHCTguideline; JSHCT 日本造血幹細胞移植学会 同種末梢血幹細胞採取のための健常人からの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン

42. Kolb HJ. Management of relapse after hematopoietic cell transplantation. Hematopoietic Cell Transplantation. Vol. 48: Blackwell Science; 1999:929-936.

43. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 1990;8:813-819.

44. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51:189-199.

45. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18:295-304.

46. Arima N. (有馬直道ほか 癌と化学療法 26(5):619-629)

47. Duval M, Pedron B, Rohrlich P, et al. Immune reconstitution after haematopoietic transplantation with two different doses of pre-graft antithymocyte globulin. Bone Marrow Transplant. 2002;30:421-426.

48. Niiya H, Kanda Y, Saito T, et al. Early full donor myeloid chimerism after reduced-intensity stem cell transplantation using a combination of fludarabine and busulfan. Haematologica. 2001;86:1071-1074.

49. Thiede C, Florek M, Bornhauser M, et al. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. Bone Marrow Transplant. 1999;23:1055-1060.

50. NCI-CTC. National Cancer Institute -Common Toxicity Criteria (NCI-CTC version 2.0. April 30, 1999). ~日本語訳 JCOG 版一第 2 版~2001

51. Remberger M, Aschan J, Lonnqvist B, et al. An ethnic role for chronic, but not acute, graft-versus-host disease after HLA-identical sibling stem cell transplantation. Eur J Haematol. 2001;66:50-56.

52. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 2002;100:406-414.

53. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. Blood. 2001;98:1695-1700.
54. Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Martino R, et al. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced-intensity-conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Blood. 2003;102:1108-1113.
55. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. Blood. 2001;97:1219-1226.
56. Teshima H, Masaoka T, Inoue T, et al. Interstitial pneumonitis in allogeneic bone marrow transplantation: a report from the Japanese BMT Study Group. Bone Marrow Transplant. 1986;1:179-183.
57. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol. 1998;100:680-687.
58. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med. 1985;312:152-158.
59. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28:425-434.
60. JSHCT. Annual Report of Nationwide Survey 2001. 日本造血幹細胞移植学会:平成13年度全国調査報告書 2001年12月
61. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. Blood. 2002;99:1071-1078.
62. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. Blood. 2003;102:2021-2030.
63. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. Blood. 2003;101:1620-1629.
64. Junghanss C, Storb R, Maris MB, et al. Impact of unrelated donor status on the incidence and outcome of cytomegalovirus infections after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2003;123:662-670.
65. Mineishi S, Kanda Y, Saito T, et al. Impact of graft-versus-host disease in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2003;121:296-303.
66. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. Blood.

2003;102:756-762.
67. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Blood. 2002;100:4310-4316.
68. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, et al. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;100:3108-3114.
69. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Blood. 2001;97:631-637.
70. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. Blood. 2000;96:2419-2425.
71. Das M, Saikia TK, Advani SH, Parikh PM, Tawde S. Use of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2003;32:125-129.
72. Sayer HG, Kroger M, Beyer J, et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. Bone Marrow Transplant. 2003;31:1089-1095.
73. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1988;6:1562-1568.
74. WHO. WHO handbook for reporting resuls of cancer treatment. World Health Organization. Genova;48:14-21.
75. Slavin S. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96:203a(abstract).
76. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood. 1998;92:1165-1171.
77. Chun HG, Leyland-Jones B, Cheson BD. Fludarabine phosphate: a synthetic purine antimetabolite with significant activity against lymphoid malignancies. J Clin Oncol. 1991;9:175-188.
78. Goodman ER, Fiedor PS, Fein S, Athan E, Hardy MA. Fludarabine phosphate: A DNA synthesis inhibitor with potent immunosuppressive activity and minimal clinical toxicity. Am Surg. 1996;62:435-442.
79. Gaspar HB, Amrolia P, Hassan A, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. Recent Results Cancer Res. 2002;159:134-142.
80. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with

T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. N Engl J Med. 1998;339:1186-1193.

81. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review. Cancer Control. 2003;10:17-41.

82. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8:377-386.

83. Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. Clin Cancer Res. 2001;7:2254-2262.

84. Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. Blood. 1999;94:3234-3241.

85. Baron F, Baker JE, Storb R, et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. Blood. 2004;104:2254-2262.

86. Keil F, Prinz E, Moser K, et al. Rapid establishment of long-term culture-initiating cells of donor origin after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, and significant prognostic impact of donor T-cell chimerism on stable engraftment and progression-free survival. Transplantation. 2003;76:230-236.

87. Imamura M, Tsutsumi Y, Miura Y, Toubai T, Tanaka J. Immune reconstitution and tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hematology. 2003;8:19-26.

88. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood. 2001;97:3390-3400.

89. Zaucha JM, Gooley T, Bensinger WI, et al. CD34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell grafts affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplantation. Blood. 2001;98:3221-3227.

90. Carvallo C, Geller N, Kurlander R, et al. Prior chemotherapy and allograft CD34+ dose impact donor engraftment following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with solid tumors. Blood. 2004;103:1560-1563.

91. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. Blood. 2005;105:1810-1814.

92. Wong R, Giralt SA, Martin T, et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. Blood. 2003;102:3052-3059.

93. Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003;21:1480-1484.
94. Dominietto A, Lamparelli T, Raiola AM, et al. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. Blood. 2002;100:3930-3934.
95. Rocha V, Labopin M, Gluckman E, et al. Relevance of bone marrow cell dose on allogeneic transplantation outcomes for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: results of a European survey. J Clin Oncol. 2002;20:4324-4330.
96. Sierra J, Storer B, Hansen JA, et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. Blood. 1997;89:4226-4235.
97. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8:468-476.
98. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. Blood. 2004;104:1550-1558.
99. Mohty M, Bay JO, Faucher C, et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. Blood. 2003;102:470-476.
100. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. Blood. 2003;102:1915-1919.
101. Taussig DC, Davies AJ, Cavenagh JD, et al. Durable remissions of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after reduced-intensity allografting. J Clin Oncol. 2003;21:3060-3065.
102. Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. Blood. 1997;90:3204-3213.
103. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 2000;95:2754-2759.
104. Deeg HJ, Spitzer TR, Cottler-Fox M, Cahill R, Pickle LW. Conditioning-related toxicity and acute graft-versus-host disease in patients given methotrexate/cyclosporine prophylaxis. Bone Marrow Transplant. 1991;7:193-198.
105. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. N Engl J Med. 1991;324:667-674.
106. Bornhauser M, Schuler U, Porksen G, et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporine as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation.

Transplantation. 1999;67:499-504.
107. Morishima Y, Kodera Y, Hirabayashi N, et al. Low incidence of acute GVHD in patients transplanted with marrow from HLA-A,B,DR-compatible unrelated donors among Japanese. Bone Marrow Transplant. 1995;15:235-239.
108. Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. Blood. 1989;74:2252-2256.
109. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Blood. 2001;98:2942-2947.
110. Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. Br J Haematol. 2002;119:144-154.
111. Nakai K, Mineishi S, Kami M, et al. Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. Transplantation. 2003;75:2135-2143.
112. Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 2002;99:2726-2733.
113. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood. 2002;100:1611-1618.
114. Hill RS, Petersen FB, Storb R, et al. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. Blood. 1986;67:811-816.
115. Matthes-Martin S, Lion T, Haas OA, et al. Lineage-specific chimaerism after stem cell transplantation in children following reduced intensity conditioning: potential predictive value of NK cell chimaerism for late graft rejection. Leukemia. 2003;17:1934-1942.
116. Petz LD, Yam P, Wallace RB, et al. Mixed hematopoietic chimerism following bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Blood. 1987;70:1331-1337.
117. Huss R, Deeg HJ, Gooley T, et al. Effect of mixed chimerism on graft-versus-host disease, disease recurrence and survival after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anemia or chronic myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplant. 1996;18:767-776.
118. Saito T, Kanda Y, Nakai K, et al. Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;32:601-608.

119. Storek J, Ferrara S, Ku N, Giorgi JV, Champlin RE, Saxon A. B cell reconstitution after human bone marrow transplantation: recapitulation of ontogeny? Bone Marrow Transplant. 1993;12:387-398.

120. Storek J, King L, Ferrara S, Marcelo D, Saxon A, Braun J. Abundance of a restricted fetal B cell repertoire in marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1994;14:783-790.

121. Maris M, Boeckh M, Storer B, et al. Immunologic recovery after hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. Exp Hematol. 2003;31:941-952.

122. Baron F, Schaaf-Lafontaine N, Humblet-Baron S, et al. T-cell reconstitution after unmanipulated, CD8-depleted or CD34-selected nonmyeloablative peripheral blood stem-cell transplantation. Transplantation. 2003;76:1705-1713.

123. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood. 2002;99:1978-1985.

124. Soiffer RJ, Alyea EP, Hochberg E, et al. Randomized trial of CD8+ T-cell depletion in the prevention of graft-versus-host disease associated with donor lymphocyte infusion. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8:625-632.

125. Sorror ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. Blood. 2004;104:961-968.

16. 付録

本報告書の付録として、下記に示す内容の各種資料を、総括責任医師の指示の下、日本臨床研究支援ユニットにて試験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日まで保管する。

16.1 本試験に関する情報

- 本試験の実施計画書、及び改訂一覧
- ドナーに対する新たな知見情報
- 中間レビュー関連資料
- 同意説明文書
- 症例報告書の見本
- 試験審査委員会一覧
- 本試験に関する試験審査委員会の承認施設一覧、及び試験責任医師、担当医師一覧
- 本登録された 30 例の症例登録施設一覧、及び当該症例の試験責任医師、担当医師の一覧
- 試験総括責任医師の署名
- 試験薬剤を投与された患者一覧表
- 無作為化の方法及びコード
- 統計手法に関する文書
- 臨床検査に関する標準化資料
- 施設訪問説明会資料(マニュアル、試験説明用ビデオ、3 回の施設訪問説明会で用いた agenda 及び議事録)
- データマネジメント計画書
- 症例登録・割付マニュアル
- 入力マニュアル
- 症例報告書と原資料との照合の実施手順書
- 安全性情報モニタリングに関する作業手順書
- 効果安全性評価委員会 業務手順書
- モニタリングマニュアル Q&A、及びモニタリングに関する問題点
- 総括報告書で引用された重要な公表文献

16.2 被験者(患者・ドナー)データー覧表

- 試験実施状況に関するデータ
- 症例検討会資料(症例取り扱い方針、検討項目、問題症例一覧の検討結果)
- 有効性・安全性の解析から除外された症例の内訳
- 薬剤管理表
- 患者毎の有害事象一覧表
- 患者毎の個々の臨床検査値一覧表
- 患者毎のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するほかの観察項目
- 死亡、その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例の症例報告書
- 他の症例報告書

別冊　添付資料（2/2）

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

＜研究課題名＞

骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の
確立と普及に関する研究

平成15年度～16年度　総合研究報告書

主任研究者　　高上　洋一

（所属機関　国立がんセンター中央病院）

平成17（2005）年4月