

追跡期間：最終症例の移植後1年。

研究期間：3年。

7. 研究組織

別表（表1）のとおり研究体制を組織した。

C. 結果（進捗状況）

IRB承認施設：参加表明をした17施設中、13施設がIRBの承認を受けている（表2）。その他の施設は申請中または準備中である。

登録状況：2008年1月末時点での登録患者は、急性骨髄性白血病1例である。

有害事象報告：生着後のday23にCMV抗原血症を発症、その後呼吸不全になりday34に肺炎で永眠された。早期のCMV感染による肺炎が当該レジメによるものか否かは不明である。

有害事象取り扱い結果：今後、同様の症例が多発しないことを確認しながら慎重に継続することとなった。

D. 考案および結論

現時点での登録症例は1例であり、準備中の症例が1例である。小児白血病で初回移植として、当該研究の対象となる症例数が少ない可能性がある。理由として、移植を必要とする急性白血病患者に対する数種類のプロトコールが同時進行していることや、化学療法の効果が高まっているために初回移植適応症例が減っている、標的療法やRISTなどの新たな治療法が混在する等、選択肢が多様化していることが一因であると推定される。症例登録を増加させ、小児臍帯血移植における生着不全を改善するための方法を確認するためには、研究主目的に対する理解が得られるよう他の小児白血病研究グループに対する働きかけ等を幅広く行なう必要があると考えられた。

小児急性骨髄性白血病に対する初回移植としての非血縁臍帯血移植の成績

A. 研究目的

小児急性骨髄性白血病（AML）の長期生存率は約50%に留まる。また、再発後のAMLの予後は不良で21-33%の生存率に過ぎない。特に、高リスクAMLと考えられる危険因子となる染色体異常を有する症例や初回治療による寛解不能例、また初回寛解から再発までの期間が1年未満の早期再発例は予後不良であり、全体の生存率を低下させている。造血細胞移植（HSCT）は、高リスクAMLや再発AMLに対する治療法として選択されているが小児AMLに対する非血縁臍帯血移植（UCBT）の成績は少数例の報告が多く、本邦におけるまとまった報告はない。今回、日本さい帯血バンクネットワークを介して行われたUCBT成績を解析し、問題点を明らかにする。

B. 方法および症例

1997年から2006年に日本さい帯血バンクネットワークを介して移植された15歳以下の小児急性骨髄性白血病（AML）のうち初回UCBT例を後方視的に解析した。

C. 結果

UCBTを行ったAML167例中、初回移植例は140例（寛解例は75例、非寛解例65例）であった（表3）。

生存率：6年無病生存率（DFS）は $38.4 \pm 4\%$ 、6年全生存率（OS）は $54.2\% \pm 5\%$ であった。移植時に寛解状態であることが成績を向上させる因子であった（表4）

早期（100日）TRM発生率：100日TRM発生率は11.2%であった。早期TRMを減少させる因子としては、移植時CD34陽性細胞数が多いこ

と、GVHD予防にMTXが使用されていること、2000年以降に移植がされていることであった(表5)。

血球回復：90日好中球回復は78.5%、180日血小板回復は63.5%であった。血球回復に影響を及ぼす因子は表6に示した。

再発率：6年再発率は41.7%であった。再発リスクは、移植時年齢が4歳未満、GVH方向のHLA不一致数(0または1)、非寛解での移植で高かった(表7)。

急性GVHD発生率：2-4度の急性GVHD発生率は40.1%であり、発生に影響を及ぼす因子は見いだされなかった。

D. 考案

今回の解析は、日本における小児AMLへのUCBT成績をまとめた最初の報告である。今回は、生存率と移植関連死亡(TRM)に焦点を絞り報告する。長期生存には移植時の患者の状態が関係することが明らかされた。我々の解析結果では、初回寛解(CR1)でUCBTを行なった高リスク小児AML39例のEFS、OSは各々、 $67.7 \pm 7.8\%$ 、 $70.4 \pm 8.3\%$ であり、これは他のHSCTの成績と匹敵する結果であると言える。また、32例の第2寛解期(CR2)の小児AMLに対してのUCBTのDFS、OSの結果は $48.6\% \pm 11.3\%$ 、 $58.5\% \pm 11.3\%$ であった。再発後のAMLの治療成績については、再発までのCR1の期間が12ヶ月以上の場合には、移植無しに予後を改善できるという報告がありその全生存率は50%程度である。今回の検討では、診断から再発までの期間が12ヶ月未満の症例はCR2患者32例中9例で、その9例のDFSとOSは各々 $45.5\% \pm 18.8\%$ 、 $72.9\% \pm 16.5\%$ であった。従って、早期再発AMLでもCR2のUCBTは他の報告と同様の成績を達成することができることを示している。UCBTは、初回寛解時の高リス

ク小児AMLへの治療と、早期再発後のCR2、CR3への治療法として選択し得る方法であることが示されたと考えられる。しかし、第3寛解期の症例は4例であり、症例の集積が必要である。次に、100日TRMは11.2%であった。この頻度は、UCBTを受けた他の研究の成績類似している。しかし、GVHD予防としてMTXを使用した場合には、100日TRMは3.9%と減少していた。MTXは骨髄移植や末梢血幹細胞移植に calcineurin inhibitorとの併用で、GVHD予防に効果的であるとして使われているが、小児のUCBT時のMTXの有用性についての報告はない。MTXをGVHD予防に使用したUCBTにおいて100日TRMが有意に減少していたことは、小児AMLという単一の疾患に対するUCBT時にも、早期の免疫反応を押さえ、結果としてTRMの減少に関係していた可能性がある。小児AMLに対するUCBTにおいて、MTX使用の有用性の報告は最初であり、非常に重要な事実であると考えられる。また、1999年12月以前に行なわれた移植では100日TRMが18.1%、それ以降では7.1%を示した。さらに、CD34+細胞移植数が中央値($1.35 \times 10^5/\text{kg}$)以上の場合、100日TRMは $5.3\% \pm 4\%$ に減少した。小児AMLに対するUCBTにおいて早期TRMの発生を減少させるには、充分量のCD34細胞数を使用して好中球回復を早めると同時に、MTX使用により早期の免疫反応を防止することが重要であることを初めて示したものである。

次に、再発の危険性は、UCBT時の患者の状態が影響することは他の報告値同様であった。白血病細胞の染色体核型および初回寛解期間と再発との関係は認められなかった。血球回復については、CD34陽性細胞数と移植時病期が血球細胞回復に影響を与えていた。小児AMLに対するUCBTにおいて、CD34陽性細胞数が移植成績に影響を与える

ことを示したものは最初であると言える。CD34陽性細胞投与量は血小板回復に影響を与えていた。しかし、移植時の患者の状態（CR1-3）や患者年齢が1歳未満であることも血小板回復に良い影響があった。血小板回復はBMTやPBSCTに比較して遅く、小児AMLにおいても多様な因子が影響していることが示された。

E. 今回の解析により、UCBTは小児高リスクAMLに対する初回移植の選択肢として有用な方法であることが示された。今後は、血球回復の遅延や生着率の改善のための前処置や急性GVHD予防法の開発が必要であると考えられる。

表 1 研究組織

研究グループとグループ代表者

主任研究者 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学教授 加藤 俊一

分担研究者 昭和大学藤が丘病院小児科助教授 磯山 恵一

研究事務局

登録事務局（責任者；加藤俊一、担当者；吉場史朗、事務；吉永希世子）

〒259-1193 伊勢原市望星台

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

TEL 0463-93-1121(内線 2311) FAX 0463-91-6235

適応判定委員

名古屋第一赤十字病院小児科部長 加藤 剛二

昭和大学藤が丘病院小児科助教授 磯山 恵一

データセンター

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学

NPO 法人 血液疾患臨床研究サポートセンター (C-shot)

TEL052-745-3116 FAX 052-745-3117

キメリズム検査施設

〒259-1193 伊勢原市望星台

東海大学医学部附属病院 細胞移植再生医療科 担当者 土田文子

FAX 0463-92-2695 TEL 0463-93-1121(代表)

研究協力者・プロトコール作成委員

佐賀大学医学部小児科助教授 石井 榮一

大阪府立母子保健総合医療センター小児内科 井上 雅美

横浜市立大学医学部小児科講師 後藤 裕明

大阪市立総合医療センター血液腫瘍科部長 原 純一

茨城県立こども病院院長 土田 昌宏

弘前大学医学部小児科 高橋 良博

兵庫県立こども病院血液腫瘍科部長 小阪 嘉之

名古屋第一赤十字病院小児科部長 加藤 剛二

九州大学医学部保健学科教授 松崎 彰信

埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科医長 菊地 陽

名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 熱田 由子

効果・安全性評価委員

兵庫医科大学輸血部教授 甲斐 俊朗

東京都立駒込病院血液内科部長 坂巻 壽

表2 IRB承認施設リスト

| No. | 参加施設名 | 科名 | IRB承認日 | 登録患者数 |
|-----|------------------|-----------|-------------|-------|
| 1 | 東海大学医学部付属病院 | 細胞移植再生医療科 | 2006年12月29日 | 0 |
| 2 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 小児内科 | 2007年1月17日 | 0 |
| 3 | 埼玉県立小児医療センター | 血液・腫瘍科 | 2007年12月22日 | 1 |
| 4 | 北海道大学大学院医学研究科 | 小児科学分野 | 2007年2月10日 | 0 |
| 5 | 昭和大学藤が丘病院 | 小児科 | 2007年3月8日 | 0 |
| 6 | 近畿大学医学部附属病院 | 小児科 | 2007年3月14日 | 0 |
| 7 | 兵庫県立こども病院 | 血液腫瘍科 | 2007年3月21日 | 0 |
| 8 | 札幌医科大学 | 小児科学講座 | 2007年4月6日 | 0 |
| 9 | 兵庫医科大学 | 小児科学講座 | 2007年12月13日 | 0 |
| 10 | 神戸市立医療センター中央市民病院 | 小児科 | 2007年3月13日 | 0 |
| 11 | 茨城県立こども病院 | 小児科 | 2007年7月6日 | 0 |
| 12 | 大阪大学大学院医学系研究科 | 小児科 | 2007年11月3日 | 0 |
| | 合計 | 12施設 | | 1症例 |

2007年12月31日現在

表3 AML初回移植例の概要

期間: 1997年から2006年

移植病期

寛解例

CR1 39例: 初期治療不応例、高リスク例

CR2 32例: 早期再発(1年以内9例を含む)

CR3 4例

非寛解 65例

急性GVHD予防に対するMTX使用の有無

MTX使用／不使用例: 79/61

表4 AML初回移植例 生存に関する単変量解析

| | | |
|------------------|-------|----------|
| 6年全生存 | 54.2% | |
| 移植時完全寛解(CR1,2,3) | 65.2% | P<0.0001 |
| 移植時非寛解 | 20.6% | |
| 急性GVHD3度以上 | 20.0% | P=0.02 |
| 急性GVHD3度未満 | 54.3% | |
| 6年無病生存 | | |
| 移植時完全寛解(CR1,2,3) | 59.3% | P<0.0001 |
| 移植時非寛解 | 0.0% | |

表5 AML初回移植例 早期(100日以内)移植関連死に関する単変量解析

| | | |
|-----------------------------------|---------------|---------|
| 早期移植関連死亡 | overall 11.2% | |
| 1999年12月以前の移植 | 26.9% | P=0.003 |
| 2000年1月以降の移植 | 7.1% | |
| MTX使用 | 3.9% | P=0.003 |
| MTX不使用 | 19.9% | |
| CD34+細胞数 1.35×10^5 /kg以上 | 5.2% | P=0.04 |
| CD34+細胞数 1.35×10^5 /kg未満 | 17.4% | |

表6 AML初回移植例 血球回復に関する単変量解析

| | | |
|-----------------------------------|-------|----------|
| 好中球生着(移植後90日) | 78.6% | |
| CD34+細胞数 1.35×10^5 /kg以上 | 89.7% | P<0.0001 |
| CD34+細胞数 1.35×10^5 /kg未満 | 60.9% | |
| 移植時完全寛解(CR1,2,3) | 82.7% | P=0.035 |
| 移植時非寛解 | 73.8% | |
| 血小板生着(移植後180日) | 62.1% | |
| CD34+細胞数 1.35×10^5 /kg以上 | 77.6% | P<0.0001 |
| CD34+細胞数 1.35×10^5 /kg未満 | 37.1% | |
| 移植時完全寛解(CR1,2,3) | 76.0% | P<0.0001 |
| 移植時非寛解 | 46.2% | |
| MTX使用 | 69.6% | P=0.017 |
| MTX不使用 | 52.5% | |

表7 AML初回移植例 再発、GVHDに関する単変量解析

| | | |
|------------------|---------------|----------|
| 6年再発 | overall 41.7% | |
| 移植時完全寛解(CR1,2,3) | 23.9% | P<0.0001 |
| 移植時非寛解 | 68.2% | |
| 移植時年齢 ≥ 4 歳 | 26.5% | P=0.002 |
| 移植時年齢 < 4 歳 | 51.8% | |
| 急性GVHD grade 2-4 | overall 48.2% | |

急性GVHD grade 2-4発生に影響する因子は認められなかった。

厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業
総合研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 複数臍帯血移植に関する研究

分担研究者 甲斐 俊朗 兵庫医科大学輸血部 教授
熱田 由子 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 寄付講座

研究要旨

複数臍帯血同時移植の臨床第 II 相試験を計画し、参加施設の IRB の承認後症例の登録が開始された。2006 年 4 月の第 1 例目の登録後、現在まで 42 例が登録され 29 例に移植が実施されている。

A. 研究目的

臍帯血移植が適応となるが、単一臍帯血では移植に必要な細胞数が十分でない成人および高体重小児患者の造血器悪性腫瘍患者を対象として、2つの臍帯血を同時移植し、その治療法の有用性、有効性を検討する。

B. 対象および方法

同種造血幹細胞移植以外の従来の治療では治癒や長期生存の確立が極めて低い病状で、適当な血縁ドナー、非血縁骨髄ドナーがみつからず、単一臍帯血では移植に必要な細胞数が十分でない成人および高体重小児患者の造血器悪性腫瘍患者を対象とする。骨髄系造血器悪性腫瘍に対しては、12Gy の全身放射線照射(TBI) + cyclophosphamide (CY) + G-CSF 併用 cytosine arabinoside (ara-C) を、リンパ系造血器悪性腫瘍に対しては、12Gy TBI + CY を移植前処置に用いる。定めた基準に合致するように選択した 2 つの臍帯血を day0 (移植日) に 37°C の恒温槽で解凍した後、順次輸注する。

移植後 1 年における無イベント生存率を主た

る評価項目として解析する。

C. 進捗状況

(施設及び症例登録)

表記の臨床試験遂行のため、『複数臍帯血同時移植の臨床第 II 相試験』の研究計画書を作成 (2006 年 3 月 2 日, version 1.0) し、研究参加施設での IRB の承認を得た施設から順次症例の登録が開始された (Version 1.0 の研究計画書が作成後、計画書の不備あるいはいくつかの点の内容変更が行なわれ現在は、version 1.2 (2007 年 11 月 3 日承認) のもとで臨床試験が遂行されている)。2008 年 1 月 28 日現在、IRB 承認施設は 33 施設であり、症例登録数は目標症例数 70 例に対して 42 例である。

IRB 承認を得ているものの症例登録のない施設が 13 施設あり、登録数 1 例の施設が 11 施設、2 例、3 例の施設が 4 および 2 施設、4 例、5 例、8 例が各位 1 施設である。移植は 33 例に実施され、移植後 100 日の初回報告が 29 例なされている。プロトコールの中止が 11 症例、そのうち登

録後移植未実施でプロトコール中止例が6例であった。移植中止症例の理由は、JMDPでドナーが見つかりUBMTへ変更になった症例、白血病再発のため血縁ミスマッチ移植に変更された例が各1例、待機中に再発し全身状態の急激な悪化のため中止となった症例が4例である。

(有害事象報告)

本臨床試験では、1)移植前処置開始から移植後100日までに発生した全ての死亡、2)予期されないGrade4(life threatening)の非血液毒性、3)不生育あるいは二次性不生育、のいずれかに該当する有害事象発症時には急送報告を、また、1)移植後101日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できないすべての死亡(明らかな原病死は該当せず)、2)予期されるGrade4(life threatening)の非血液毒性、

3)予期されないGrade3非血縁毒性、4)永続的または顕著な障害(二次癌等)、5)その他重大な医学的事象の発症時には通常報告を行なうことになっている。

2008年1月末現在、7例(8回)の有害事象報告がある。

生着遷延が2例、拒絶1例、原病による移植後100日以降の呼吸不全死1例、grade5の非血液毒性による100日以内の死亡1例、grade4の非血液毒性(肺炎に対する人工呼吸器管理)1例、およびgrade4の非血液毒性(capillary leak症候群、心不全)とその後の頻発する感染症による多臓器不全による100日以降の死亡1例(2回)の報告であった。

いずれの症例も、効果安全性委員会で試験継続可能であるとの判断を得、現在試験は継続中である。

厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業
総合研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 非血縁者間臍帯血移植における感染症および小児急性リンパ性白血病に対する
非血縁者間臍帯血移植成績に関する研究

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 部長

研究要旨

非血縁者間骨髄移植は今日小児成人共に移植症例数が増加しており、その移植成績が蓄積されている。日本臍帯血バンクネットワークに集積されたデータを用いて同移植における感染症及び小児急性リンパ性白血病に対する移植成績を解析した。その結果、臍帯血移植後には移植後 10 日以内の細菌感染症の頻度が高く、その改善が移植関連合併症の低減になりうることが示唆された。また小児急性リンパ性白血病に対しては臍帯血移植が骨髄移植と遜色ない結果が得られており、今後さらに症例数を重ねて検討すべきと考えられた。

A. 研究目的

同種造血細胞移植が必要にもかかわらず HLA 適合血縁者が得られない場合の alternative donor からの移植としては非血縁者間骨髄移植、HLA 不一致血縁者間移植、および非血縁者間臍帯血移植がある。この中で迅速な移植が可能で HLA 不適合でも GVHD が軽度な臍帯血移植の実施数が増加している。今回非血縁者間臍帯血移植実施時の感染症および小児の急性リンパ性白血病 (ALL) に対する非血縁者間臍帯血移植の成績を日本さい帯血バンクネットワークを通じて移植された症例について解析し、その予後因子等につき検討した。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

日本さい帯血バンクネットワークを通じて 1997 年から 2005 年までに移植され

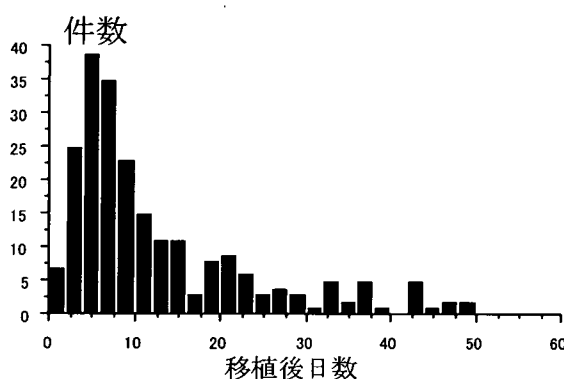
た臍帯血移植において細菌、ウイルスおよび真菌感染症の頻度および原因菌等につき解析し、また小児急性リンパ性白血病においてはその全症例、乳児 MLL+ALL および Ph+ALL につきその生着率、再発率、無イベント生存率、生存率につき検討した。その症例登録にあたっては各臍帯血バンクにおいてそれぞれの症例の移植成績の報告を行うことが患者との間で了解されており、かつ各症例の氏名を含む個人情報 は匿名化されているため個人への倫理面での配慮はなされていると考えられる。

C. 研究結果

1. 臍帯血移植後の感染症: 1997 年から 2005 年までに移植が実施され 100 日報告がなされた 1872 例を対象とした。この 1872 例中、1290 例に何

らかの細菌感染症がみられ、366 例が敗血症(起炎菌証明例は 286 例)、肺炎 63 例であった。敗血症の発症日は移植直後に集中しており、特に 10 日以内に 139 例であった(図 1)。敗血症の起炎菌としては Staphylococcus 属、Pseudomonas 属、Enterococcus 属が多く検出された。

図1. 臍帯血移植後の敗血症件数



また真菌感染症としてはアスペルギールス感染症が 35 例にみられその 10 例の死因が真菌感染症であった。その感染部位は肺が最も多く、治療反応性は不良であった。またカンジダ血症として同定されたカンジダ感染症は 36 例報告され、C.albicans、C.krusei 等が検出された。この場合も真菌感染症が死因となっている症例が多く、その発症は移植後 60 日までにほぼ連続的に出現していた。ウイルス感染症として頻度の高い CMV 感染症は 107 例あり、その臨床的内訳は腸炎 38 例、肺炎 29 例、網膜炎 12 例、肝炎 6 例、であった。

2. 小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する非血縁者間臍帯血移植成績

対象症例：1997 年から 2006 年までに 332 例の小児 ALL 症例に対して非血縁者間臍帯血移

植が実施された。年齢中央値は 5 歳 (0 歳から 15 歳)、性別は男 193 例、女 139 例、患者体重は中央値 17.4kg (4-60) であった。臍帯血移植実施前に移植歴を有する症例は 62 例であった。

1) 病期および病型：移植時の病期は寛解導入不能 8 例、第一寛解期 126 例、第二寛解期 89 例、第三寛解期以降の寛解期 31 例、非寛解期 74 例 (第一再発 34 例、第二再発 40 例)、不明 4 例であり、難治性で特殊病型としてのフィラデルフィア染色体 (Ph)陽性症例は 37 例 (初回移植は 34 例)、MLL 遺伝子再構成症例は 94 例 (乳児発症例は 75 例) であった。

2) HLA 適合度：患者と臍帯血との血清学的 HLA 適合度は GVHD 方向の 6/6、5/6、4/6 一致はそれぞれ 66 例、199 例、65 例であり、同拒絶方向はそれぞれ 71 例、195 例、64 例であった。

3) 移植前処置：臍帯血移植に用いられた前処置はその頻度の多い順に VP16+CY+TBI 73 例、BU+CY+VP16 51 例、CA+CY+TBI 43 例、CY+TBI 19 例、L-PAM+TBI 17 例、その他 129 例であった。

2. 移植後結果

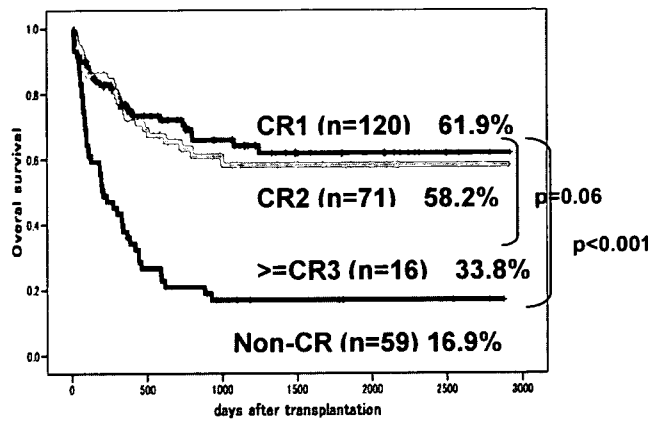
1) 好中球数の回復：全症例での好中球数 500 以上の回復は 89.7%にみられた (中央値は 23 日)。また臍帯血保存時の有核細胞数および CD34 陽性細胞数の中央値以上が共に予後良好因子であった。

2) 急性 GVHD: II 度以上の急性 GVHD の発症頻度は血清学的 HLA6/6 一致

で 25.1%、5/6 一致で 50.9%、4/6 一致で 41.9%であり、6/6 一致症例において有意に低い発症率であった ($p=0.001$)。また HLA の DNA typing においても 6/6 一致症例では 11.5%であり、不一致症例と比較して有意に発症率が低かった ($p=0.001$)。

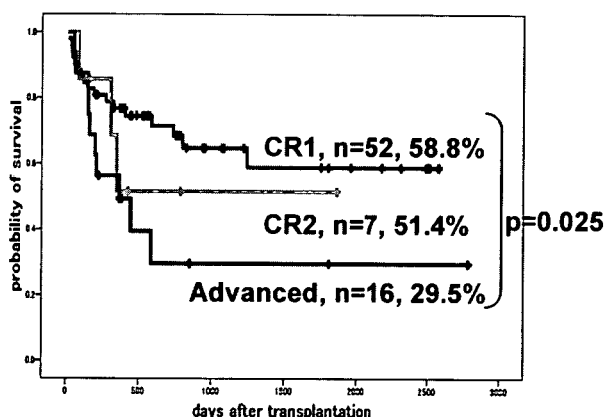
- 3) 再発率: 全症例の再発率は 45.1%で、移植時病期別では第一寛解期で 35.2%、第二寛解期で 36.8%、非寛解期では 71.4%と後者で有意に高かった ($p<0.001$)。また HLA 適合度と再発率との相関はなかった。
- 4) 無イベント生存率: 移植歴の有無による無イベント(生着あり再発なく生存中)生存率は移植歴有りで 38.1%、同なしで 13.6%と前者で有意に高く ($p<0.001$)、HLA 適合度との関係では有意差は認められないが血清学のおよび DNA typing とともに 6/6 一致症例では他症例と比較して最も良好な成績であった。また初回移植例に限った場合の病期別無イベント生存率は第一寛解期で 51.3%、第二寛解期で 52.1%、非寛解期 13.3%であり ($p<0.001$)、同生存率はそれぞれ 61.9%、58.2%、16.9%であった ($p<0.001$) (図 2)。

図 2. 小児 ALL の病期別生



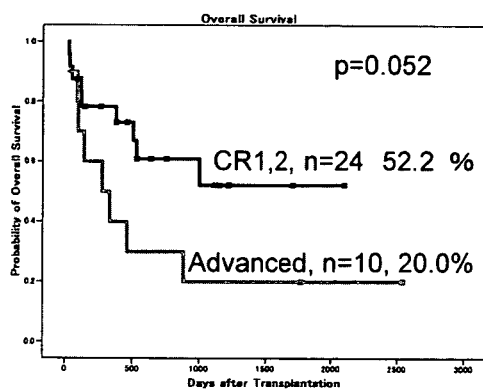
- 5) 乳児 MLL+ALL の移植成績: 症例数は 75 例で第一寛解期 52 例、第二寛解期 7 例、非寛解期 16 例であり、血清学的 HLA 適合度は GVHD 方向の 6/6、5/6、4/6 一致はそれぞれ 21 例、47 例、6 例であった。全症例の生存率は 52.2%(第一寛解期 58.8%、第二寛解期 51.4%、非寛解期 29.5%、図 3)で、2003 年以降はそれ以前と比較して有意により生存率が得られた。

図3. 乳児 MLL+ALL の病期別生存率



6) Ph+ALL の移植成績：症例数は 34 例で第一寛解期 19 例、第二寛解期 5 例、非寛解期 10 例、6/6、5/6、4/6 一致はそれぞれ 2 例、23 例、9 例で、全症例の生存率は 40.7%(第一、二寛解期 52.2%、非寛解期 20.0%、図 4)、無イベント生存率は 27.4%(第一、二寛解期 27.8%、非寛解期 20.0%)であった。EFS において第一、二寛解期では非寛解期に比して有意によい結果であった(p=0.017)。

図4. 小児 Ph+ALL の病期別生存率



D. 考察：臍帯血移植は近年非血縁者間造血

細胞移植において骨髄移植に匹敵する症例数が実施されており、骨髄移植の実施が困難な場合の治療の選択肢として重要度を増してきている。緊急的移植に対応できる点やHLAが不適合であっても移植可能な長所がある反面、今回の報告のように感染症の頻度が高いことは今後改善すべき点である。また小児においては毎年 100 例前後の臍帯血移植が実施されており、その中で ALL は最も多い対象疾患である。小児においては近年の少子化によってHLA 適合ドナーを得ることが困難になっており、臍帯血移植の普及は小児 ALL の成績向上に貢献している。これまでの成績からは骨髄移植と比較して遜色はなく、体重が少ない小児においては移植細胞数が相対的に多くなるため有利に働くと考えられる。

E. 結論：臍帯血移植は骨髄移植にない利点を有するものの感染症の管理が重要と考えられる。また小児 ALL に対する非血縁者間臍帯血移植の成績は向上しており、HLA 適合血縁者の得られない患者においては造血細胞移植の重要な選択肢であり、今後さらに移植症例数を蓄積してその成績を検討することが肝要と考えられる。

F. 健康危険情報：本研究における健康危険情報は無い。

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業
総合研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 GMP を適用した場合の臍帯血の製剤化に要する費用の研究

分担研究者 河原 和夫 東京医科歯科大学大学院医療政策学講座政策科学分野 教授

研究要旨

臍帯血を医薬品化するか否か、あるいは第三の類型を認めるかについては議論があるところである。将来、医薬品化される場合を想定して、GMP 基準に則って臍帯血を製造する場合のコストの算定は重要である。

本研究では、現在の製造コストと GMP 基準を遵守して製造した場合のコストを求めた。

その結果、たとえば出庫 1 件あたりの費用で約 10 倍の開きが生じていた。GMP 適用となった場合、採取 1 件あたりの費用は 492,106 円となり、出庫 1 件あたりの費用は、8,829,705 円と大きく跳ね上がる。GMP を遵守することによる人員配置の強化や事務量の増大、今まで所属主体と共有空間や試料などを利用することによりコストが低減していたことなどが高騰の理由として挙げられる。

医薬品化を考えるに当たっては経済的要因も重要であるが、バンクの統廃合も視野に入れたシステムの効率化が必要である。

A. 目的

造血幹細胞移植の一つの手法である「臍帯血移植」はその医学的な有効性についての特徴が徐々に解明されつつある。今日では小児のみならず成人に対しても適応されているが、医薬品としての扱いを受けていない。

医薬品化のためには、医療現場に供給される臍帯血の品質について一定の水準が保たれ安全性の担保も必要である。加えて採取から製造、出庫、さらに医療現場での治療方法としての有効性や経済性の評価がなされる必要がある。そうすることにより医薬品として安定した供給体制の構築のためには経済的な考察が不可欠である。

臍帯血及び臍帯血バンクについては、医薬品でないことから医薬品製造所に対する GMP 査察の対象でもない。しかし、一方で医薬品に準じた安全性の確保や品質が求められている。本研究では、医薬品化が図られ GMP が適用された場合の費用について算出することを目的としている。

B. 方法

本分担研究では、「臍帯血バンク及び日本臍帯血バンクネットワークの事業・運営評価に関する分析調査（東京医科歯科大学大学院：河原和夫）平成 14、15 年実施」と「臍帯血の医薬品化に関する調査研究報告書（株式会社 野村総合研究所 平成 18 年）」のデータをもとに、臍帯血の出庫に関する費用を再計算した。

そして、将来医薬品化により GMP を遵守する場合に、現在のコストにどれだけの経費が加わることになるかを検討した。

この計算については、実際に血液製剤を製造している日本赤十字社や企業の協力を得て計算を行った（表 1）。

臍帯血の医薬品化を考えるに当たっては、200mL の赤血球製剤を 1 製剤製造する際の諸経費を参考に GMP 化した場合のコストを算定した。また、臍帯血の医薬品化を考えるに当たっては諸条件が存する。

GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令）に基づき、①製造部

門及び品質部門、②製造管理者、③職員、④製品標準書、⑤手順書等、⑥構造設備、⑦製造管理、⑧品質管理、⑨製造所からの出荷の管理、⑩バリデーション、⑪変更の管理、⑫逸脱の管理、⑬品質等に関する情報及び品質不良等の処理、⑭回収処理、⑮自己点検、⑯教育訓練、⑰文書及び記録の管理、そして⑱品質管理など各項目で満たすべき人員、設備、工程などの因子を抽出し経済計算

を行った。

C. 結果

臍帯血の医薬品化を考えるに当たっては諸条件が存すが、以下に要する体制・組織、遵守すべき手続き、人員の確保・配置などの詳細を述べ、医薬品化した場合の全体像を示す。

【前提条件】

| | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| 医薬品に準じた安全性の確保と品質の確保が大前提 | |
| 製剤の分類 | 特定生物由来製品（血液製剤と同じと考える） |
| 無菌性 | 無菌医薬品 |
| ロット構成 | ロットを構成しない医薬品 |
| 製造概要 | 採取された原料⇒閉鎖系で分注（容器に表示あり）⇒ラベル貼付（有効期限記載） |

1. 組織

(1) 薬事法としての組織

*臍帯血を医薬品とする場合、医薬品の製造販売承認書の取得が必要となる。

【薬事法での要求事項】

- *製造販売承認書の取得者は製造販売業者となる。⇒GQP、GVP への対応が必要
- *製造を委託する製造所⇒該当する区分の製造業許可を取得⇒GMP への対応が必要

※日本赤十字社と同様の組織となる。製造所の数を複数にすれば、個々で同じ対応が必要になる。また、製造販売承認書に製造所名の記載が必要となる。

(2) GMP（製造所）としての組織

【GMP での要求事項】

- *製造管理者の監督の下に、製造部門と品質部門を設置
- *品質部門は、製造部門から独立
- *責任者を規模や業務の種類等に応じて適正に配置
- *出荷、バリデーション、変更管理、逸脱管理、品質情報処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書管理は、あらかじめ担当者を指定

<組織案>

| 必要な部門 | 担当 | 備考 |
|-----------------|--------------------|---|
| 生物由来製品 製造管理者 | GMP 管理を統括 | 医師 or 薬剤師 (大学で微生物学の単位を取得) 基本的に常時勤務できる者 |
| 管理部門 | 原材料、製品の保管管理 | 責任者 [※] 、担当者 [※] |
| 製造部門 | 製造管理 | 部門責任者 [※] 、製造責任者 [※] 、担当者 |
| 品質部門 | | 部門責任者 [※] |
| | 品質管理 ^{注1} | 責任者 [※] 、担当者 |
| | 品質保証 ^{注2} | 責任者 [※] 、担当者 |

注1：例えば、検体の採取、試験の実施、試験結果の判定、参考品の採取・保管を担当。なお、本来、参考品の採取・保管は、ロットを構成しない医薬品は必要でないが、特定生物由来製品の場合は、製造に使用した生物由来原料の保管が必要となる（GMP 第 28 条）

注2：例えば、出荷判定、変更管理、逸脱管理、バリデーション、文書管理、業者監査を担当

※：部門内での兼任は可能

2. 製造管理者

前記 1 項を参照

3. 職員

| |
|---|
| <p>【GMP 要求事項】 前記 1 項に加えて * 製造・品質管理を適切に実施しうる能力を有する人員を確保</p> |
|---|

前記 1 項を参照

| 必要な部門 | 職員 | |
|-----------------|----------|---|
| 生物由来製品 製造管理者 | 1 名 | |
| 管理部門 | 責任者 | 製造の規模により変動（兼任も可能） |
| | 担当者 | |
| 製造部門 | 部門責任者 | 業務量により変動（兼任も可能） |
| | 製造責任者 | |
| | 担当者 | 製造の規模により変動 |
| 品質部門 | 部門責任者 | 業務量により変動（兼任も可能）。ただし、品質保証の責任者は、品質管理と製造管理を客観的に管理する者であるので、品質保証の責任者は、品質管理の責任者を兼務しないほうが好ましい。 |
| | 品質管理の責任者 | |
| | 品質保証の責任者 | |
| | 担当者 | 製造の規模により変動 |

今回モデルに選んだ中規模の血液センターである石川県赤十字血液センターでは、事務部門（総務、業務、供給）と技術部門（採血、検査、製剤）の職員比率が、6：5である。血液センターという性格から採血部門に多くの人員を抱えているので、採血部門を除外するとその比率は、2：1になる。現在の臍帯血バンクの人員は赤十字血液センター

の技術部門に属すると考えられる。そこで GMP 施設である赤十字血液センターと同様に GMP 施設としての臍帯血バンクを考えた場合に GMP 施設としての必要人員は、現在の推計の 3 倍となる。そこで、各職種の必要数をそれぞれ 3 倍として計算した。

これらの職員が、現在まで行ってきた臍帯血バ

ンク事業に加えて以下の GMP 業務に応じて製品標準書、手順書等、製造管、逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理が新たに加わることになる。

4. 製品標準書

製造販売承認書、製造手順書、品質管理手順書、材料関係、関連資料をファイルすることで作成する。⇒作成・維持管理を行う担当者1名が必要

5. 手順書等

以下の手順書が必要

[GMP で規定されている手順書]

製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、出荷手順書、バリデーション手順書（機器の校正を含む）、変更管理手順書、逸脱管理手順書、品質情報処理手順書（品質不良等の処理を含む）、回収処理手順書、自己点検手順書、教育訓練手順書、文書管理手順書、

[作成が必要な手順書]

製造手順書（包装・表示を含む）、試験手順書（原材料の受入試験を含む）、原材料及び製品の保管手順書、参考品の採取・保管手順書〔その他、作成が好ましいと思われる手順書〕作業服装手順書、防虫管理手順書

6. 構造設備（必要と思われる作業室）

| 必要と思われる作業室 | 備考 |
|------------|---|
| 原材料保管室 | 資材は常温室、原料は冷蔵室（必要なら冷凍室） *保管量によっては常温室に冷蔵庫、フリーザーでも可能 *万一、受入不可となった場合の保管を考慮しておく必要あり |
| 製品保管室 | 冷蔵室（必要なら冷凍室） ⇒量的に多くないのであれば、冷蔵庫、フリーザーでも可能 *試験判定前後での区分保管が必要 *万一、試験不可となった場合の保管を考慮しておく必要あり |
| 更衣室 | 製造室への入室のための更衣（エアシャワーの設置を含む）を行う場合は必要となる |
| 製造室 | 製造に必要な機器を設置。必要に応じて閉鎖系での操作、クリーンベンチ内での操作などで製造を行う |
| 包装室 | 製造室で行う場合は必要ない |
| 検査室 | 製品の外観検査を行うならば必要。製造室で行う場合は必要ない |
| 試験室 | 必要な試験が行えるスペース |
| 参考品保管室 | 冷蔵庫、フリーザーでも可能である |
| 文書保管室 | 特定生物由来製品となれば、有効期間に30年間を加算した期間の保管が必要。ただし、外部倉庫を利用する場合は必要ない |
| 管理室 | 製造、試験、品質保証の管理を行う作業室 |
| 廃棄物保管室 | 器具等の滅菌が必要な場合は、高圧蒸気滅菌器を設置する産業廃棄物処理が必要である場合は対応が必要となる |

現在、各バンクは所属施設の一部の部屋等を借り、また所属主体との共有スペースを利用している。GMP基準に従うと上記のような部屋が必要となる。これらの中には既に確保されているものと確保さ

れていない空間の両者があるので、事務部門の部屋も含めて現在の臍帯血バンクが有している空間の3倍の面積を要するものとして計算を行った。

7. 製造管理

| 業務 | 備考 |
|-------------|---|
| 製造指図書を発行 | 責任者が作成 |
| 製造を実施、記録の作成 | 担当者が実施 ⇒責任者が確認 |
| 原材料の出納記録の作成 | 担当者が実施 ⇒責任者が定期的に確認 |
| 構造設備の清浄 | 担当者が構造設備の清掃（定期的な清浄確認を含む） ⇒責任者が定期的に確認 |
| 職員の衛生管理 | 作業前に健康、服装、手洗い等を点検 ⇒責任者が定期的に確認 |

〔検討事項〕

*臍帯血は、分娩後の妊婦から採取され、血液であることから、血漿分画製剤と同様に生物由来原料基準（平成15年5月20日付け厚生労働省告示第210号）が適用されると考える。

*そうすると、感染症に関する確認やドナーに関する情報管理が必要になる（確認、確認結果の記録作成及び記録の保存）。献血後情報と同様に、ドナーからの情報提供に関するシステムも必要になる。なお、臍帯血（医薬品）は、特定生物由来製品であるとの前提に基づけば、当該記録の保存期間は、医薬品の有効期間に

30年を加算した期間である。

*分娩後の妊婦から採取されてから、臍帯血（医薬品）の製造所で受け入れるまでの一連の操作を標準化し、採取施設と医薬品の製造所の間で品質確保のための取決めを締結することが必要となる（*血漿分画製剤の場合、製剤の製造業者と日本赤十字社との間で取決めが締結されている）。

*製造管理に関しては、使用する原料が、上記の生物由来原料基準に適合するものであることを確認しなければならない（*血液製剤では、業者からの保証書の確認が一般的である）。

8. 品質管理

| 業務 | 備考 |
|---------------|--|
| 検体の採取（原材料、製品） | 担当者が実施 |
| 試験を実施、記録の作成 | 担当者が実施 ⇒責任者が確認 |
| 測定機器、器具の点検 | 担当者が定期的に点検（校正を含む） ⇒責任者が定期的に確認 |
| 試験結果の判定 | 責任者が実施 |
| 参考品の採取 | 本来、参考品の採取・保管は、ロットを構成しない医薬品は必要でないが、特定生物由来製品の場合は、製造に使用した生物由来原料の保管が必要となる（GMP 第28条）。 保管条件、保管期間を設定しておく必要がある。 |

9. 製造所からの出荷の管理

製造記録、試験記録を、出荷判定を行う担当者へ回覧し、判定を行う。

合、品質部門は製造管理者に文書で報告する。

10. バリデーション

重要な製造機器、重要な試験機器、製品保管用のフリーザーなどを対象に、適宜、バリデーションを行う。

14. 回収処理※

回収品の区分保管、回収品の廃棄、回収処理記録の作成

※回収の実施主体は製造販売業者である。製造業者での対応は、製造販売業者の指示に基づくもので、基本的には、回収品の保管、処分となる。

11. 変更の管理

手順書からの変更が必要な場合、製品の品質への影響度合いを考慮したクラス分類を行ったうえで、GMP 責任者による承認を行う。

15. 自己点検

定期的に自己点検の実施（例えば、1年に2回（半期に1回）で、各半日）

12. 逸脱の管理

手順書からの逸脱が発生した場合、製品の品質への影響度合いを考慮したクラス分類を行ったうえで、GMP 責任者による承認を経て措置の実施（改善措置を含む）を行う。

16. 教育訓練

（例）定期教育（全体教育、部門ごと教育）：
計画的な教育
臨時教育：新人、配属者への初期教育

13. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

製品に係る品質等に関する情報（品質情報）を得たとき、

①原因を究明し、②必要なら製造管理又は品質管理の改善措置を行い（変更管理に連動；品質部門の承認を受ける）、③記録を作成する。

④品質不良又はそのおそれが判明した場

17. 文書及び記録の管理

文書の制定・改訂の際の承認体系を作成、文書及び記録の指定及び保存期間を設定
保存体系（責任者）を設定

本題である臍帯血に GMP を適用した場合の製造コストであるが、それは表 1 に示している。