

<結果>

PM グループ(PM + IBM-BMT)と AM グループ(AM + IBM-BMT)の結果を以下にまとめた。

- 1) 造血系(WBC 数, 血小板数等)の回復は PM グループで速やかであった。
- 2) T 細胞系(CD4⁺ or CD8⁺)の回復も速やかに認められた。
- 3) GvHD の発症率は AM グループでは 75%と高率であったが、PM グループでは 25%しか発症しなかった。
- 4) 移植後 365 日目の生存率は、AM グループでは 33%であったが、PM グループでは、75%と良好な結果が得られた、
- 5) 生存したウサギ(移植後 90 日目以降)の T 細胞機能検査(mitogen response, MLR, skin grafts)では、正常な反応性を示した。

<考察>

以上、動物の中で、アロの BMT が最も困難とされているウサギを用いて、conventional condition の下で、IBM-BMT と PM の組合せにより、haploidentical BMT に成功した。

これらのデータは、ヒトの臨床応用に向けて、明るい材料を提供してくれるものと考えられる(投稿中)。

<共同研究者>

関西医科大学病理学第一講座
崔 雲澤, 中村修二 他

加藤班プログラム

- 13:30 厚生労働省ご挨拶 井原 正裕様 (健康局疾病対策課臓器移植室)
13:35 研究代表者挨拶 加藤 俊一 (東海大学医学部基盤診療学系)

<セッション1: 基礎的研究>

座長 安藤 潔

- 13:40 麻疹 DC ワクチンによる麻疹メモリーB 細胞の誘導
○熊本 忠史、東 英一 (三重大学医学部・細胞移植療法部)
13:50 造血再生を目指した分子標的薬の開発
○八幡 崇 (東海大学医学部・基盤診療学系、安藤 潔 (同・内科学系))

<セッション2: 臍帯血採取、品質管理、解析法開発>

座長 高橋 聡

- 14:00 臍帯血採取法の改良に関する研究
○正岡 直樹 (東京女子医科大学八千代医療センター・婦人科)
14:05 臍帯血の品質管理と評価法
○高梨 美乃子 (東京都赤十字血液センター製剤部)
14:15 FACS による HLA ミスマッチ造血細胞移植後のキリスマ解析を可能にした抗 HLA 抗体の特徴
○渡辺 信和、高橋 聡 (東京大学医科学研究所・内科、幹細胞治療研究センター)

<セッション3: 基盤整備>

座長 磯山 恵一

- 14:25 TRUMP から日本さい帯血バンクネットワークへの移植データ登録方法の確立に向けて
○長村 登紀子 (東京大学医科学研究所セルプロセッシング・輸血部)
14:30 各種臨床試験のデータ管理状況の報告
○熱田 由子 (名古屋大学医学部・造血細胞移植情報管理学)
14:35 複数臍帯血移植の進捗状況
○甲斐 俊朗 (兵庫医科大学・輸血部)
14:40 東大医科研の方法による成人臍帯血移植の多施設第Ⅱ相臨床試験一進捗状況一
○田野崎 隆二 (国立がんセンター中央病院・幹細胞移植科)

<セッション4: 移植成績、臨床研究(1)>

座長 足立 壮一

- 14:45 臍帯血移植における真菌感染症
○加藤 剛二 (名古屋第一赤十字病院・小児科)
14:55 小児臍帯血移植におけるシロス' リン3 時間点滴による GVHD 予防法の検討
○松原 央、才田 聡、藤野 寿典、渡辺 健一郎、中畑 龍俊、足立 壮一
(京都大学医学部附属病院・小児科)
15:05 ex vivo 増殖臍帯血 T 細胞輸注療法の臨床研究
○梶原 道子、清水 則夫、森尾 友宏 (東京医科歯科大学医学部)

<セッション5: 臨床研究(2)>

座長 谷口 修一

- 15:15 高齢者に対する臍帯血を用いたミニ移植の試み
○内田 直之、谷口 修一 (虎の門病院血液科)
15:25 拒絶例に対する One-day regimen を用いた緊急臍帯血移植: 臨床試験の提案
○山下 剛史、中尾 眞二 (金沢大学大学院・細胞移植学)
15:35 当科における「骨髄内臍帯血ミニ移植」の経験
○岡田 昌也、吉原 哲、池亀 和博、甲斐 俊朗、小川 啓恭
(兵庫医科大学・血液内科、輸血部)

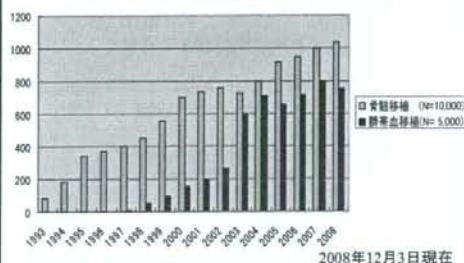
15:45~16:00 コーヒーブレイク

平成20年度
厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

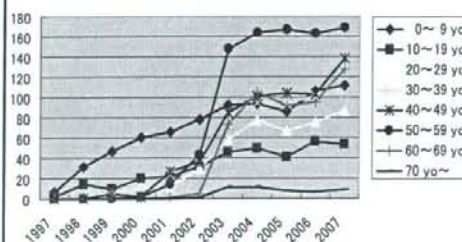
臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術
の高度化と安全性確保に関する研究

研究代表者
加藤俊一
東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学

わが国における非血縁者間 骨髄移植と臍帯血移植の推移



年齢階層別臍帯血移植数の推移



研究班2期目の目標と計画(1)

臍帯血バンクに関する検討

1. 臍帯血の採取方法の検討 (正岡直樹)
・臍帯血採取バッグの改良(ニプロと共同開発)
2. 臍帯血の品質管理方法の検討 (高梨美乃子)
・HLA抗体と生着の関係
・HLA-C抗原と白血病再発・生存との関係

基礎的検討から臨床応用へ

3. 臍帯血の骨髄内移植法の開発 (安藤 潔)
・臨床研究の開始
4. 麻疹DCワクチンの開発 (東 英一)
・臨床研究の開始

研究班2期目の目標と計画(2)

臨床研究

5. 小児における前処置の至適化 (磯山恵一)
6. 小児におけるGVHD予防法の至適化 (足立 一)
7. 成人におけるCSTの前方視研究 (田野崎隆二)
8. 高齢者におけるRISTの前方視研究 (谷口修一)
9. 複数臍帯血移植 (甲斐俊朗)
10. 精緻なキメラリズム評価法の開発 (高橋 聡)
11. 臍帯血移植におけるDLIの開発 (森尾友宏)
12. 真菌、ウイルス感染症の予防の検討 (加藤剛二)
13. 臨床研究サポートシステムの整備 (熱田由子)
14. 臍帯血移植データベースの確立 (長村登紀子)

研究班2期目の目標と計画(3)

特別研究: 臍帯血の医薬品化に関する研究

目的: 臍帯血を医薬品とすることができるかを調査研究

15. 法律、指針との整合性 (山口一成、小澤敬也)
16. GMP基準、GTP基準適用の妥当性 (山口照英)
17. 臍帯血バンク技術水準 (高梨美乃子、甲斐俊朗)
18. GMP基準細胞処理経費 (伊藤仁也、前川 平)
19. GMP基準での細胞処理の経費試算 (河原和夫)
20. 国際的な動向の調査 (川上浩司)
21. ヒト幹細胞臨床応用基準との整合性 (中畑龍俊)
22. 総括 (加藤俊一)

加藤班班会 平成21年1月17日

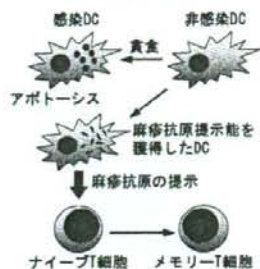
麻疹DCワクチンの臨床試験 (麻疹特異的B細胞の測定)

分担研究「DCワクチンを用いた臍帯血移植後のウイルス感染予防法の開発に関する研究」

三重大学小児科・細胞移植療法部
 熊本忠史、伊藤美津江、岩本彰太郎、平山雅治、
 京 英一

1

麻疹DCワクチン



2

安全性の確認 (健常成人)

MV-DCワクチン: 1×10^6 cells 皮下注



発赤・腫脹なし。
 所属リンパ節腫脹なし。
 発熱なし。

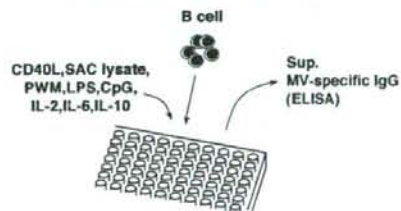
3

抗麻疹DCワクチンの効果 —抗体価—

	Pre	Post
EIA	30.7	33.8
HI	8	8
NT	8	4
PA	>512	>512

4

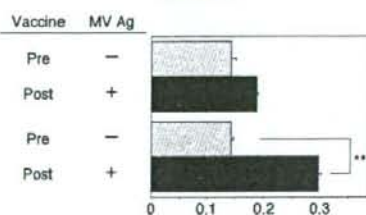
麻疹特異的B細胞の測定



(Amanna IJ, et al. *N Engl J Med*, 357:1903, 2007)

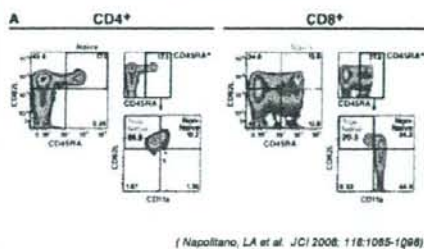
5

麻疹特異的B細胞の測定 —ELISA—

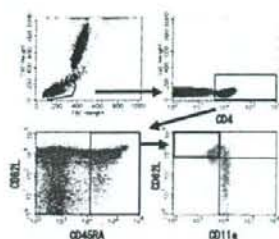


6

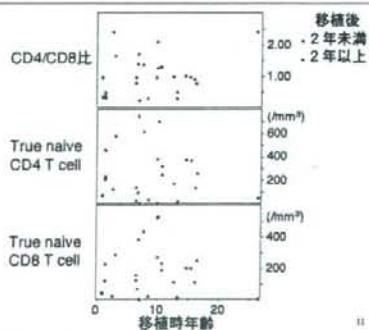
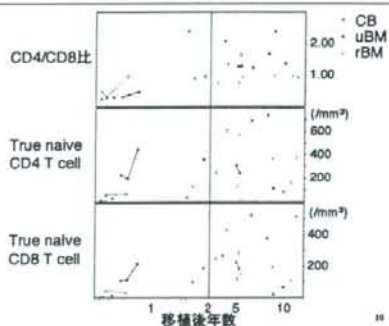
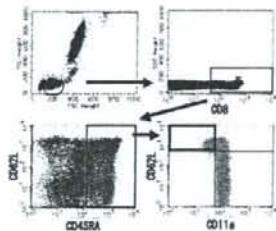
Thymic outputの測定



True Naive CD4 T Cell



True Naive CD8 T cell



結果と考案

- ・麻疹DCワクチンを健康成人に接種した。
- ・副反応はなく、安全であることが示唆された。
- ・血清抗麻疹抗体価の上昇は認めなかったが、麻疹特異的B細胞の増加を認め、接種細胞数を増やすことなどによって、より効果的となることが示唆された。
- ・移植後、末梢血CD4/CD8比が十分高値であっても、True naive T cellの絶対数が少ない例を認めた。このような症例では有効な免疫反応が誘導できない可能性がある。

造血再生を目指した分子標的薬の開発

○八幡 崇（東海大学医学部・基盤診療学系）、安藤 潔（同・内科学系）

造血幹細胞（HSC）は個体の一生にわたって骨髓内のニッチと呼ばれる特殊な低酸素環境下で自己複製的細胞分裂を行うことにより、幹細胞プールを維持すると同時に、分化型の機能細胞を産生することにより、造血系の恒常性を維持している。しかし、白血病などの難治性血液疾患に施行される骨髓移植においては、移植されたHSCは盛んな増殖反応を伴う造血再生を行わなければならない、HSCにとって大きな負担となるものである。このHSCの過度の細胞分裂は細胞内酸化ストレスの蓄積などを誘導し、自己複製能の低下、すなわち、幹細胞の寿命短縮を引き起こし、最終的には組織再生機構の破綻に至る危険性が增大する。さらに、骨髓移植の前処置としての放射線照射や抗癌剤投与を行うことによって、骨髓内微小血管網の破壊といったニッチ傷害が誘導され、造血再生反応が抑制される。この事実は、造血回復が遅延する傾向が強い臍帯血移植においては特に重要な問題である。したがって、より安全で有効な臍帯血移植法を確立するためには、幹細胞のみを標的とするのではなく、幹細胞が再生反応を行う環境をも対象とした再生を促進することによって組織全体の速やかな回復を促し、その再生反応に伴う幹細胞の自己複製能の低下を極力抑制する方法を開発することが重要である。

我々はヒト化マウスモデルを用いて、骨髓再生に重要な役割を果たす線溶系分子群の発現を制御する新規ニッチ再生化合物を投与することによる造血再生反応に及ぼす影響を検討した。その結果、新規化合物を投与することにより、線溶系関連分子および各種造血因子の発現が亢進し、造血系の速やかな回復と長期造血再生能の維持が実現することが確認された。すなわち、新規分子標的薬によるニッチの再生促進・改善という新しいコンセプトに基づく再生医療法の確立を試みたので報告する。

平成20年度厚生労働省科学研究 高度アレルギーマニピュレーション子回・治療研究事業
 「脐帯血を用いる造血幹細胞移植法術の高度化と安全確保に関する研究」
 研究代表者：加藤真一（慶応大学教授）

脐帯血採取法の改良に関する研究

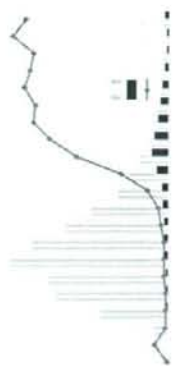
分担研究者
 日本大学医学部産婦人科学系産婦人科分野
 正岡直樹

最近の年齢別移植者分布の傾向



2004年1月~2004年9月までに移植された1,807例

保存脐帯血、移植脐帯血の細胞数分布と利用率



2004年9月までに行われた脐帯血移植の細胞数と利用率について

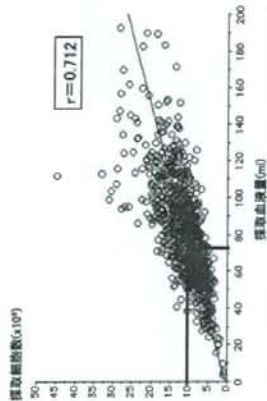
保存さい帯血の有核細胞数

■ 保存最低限の細胞数(2003年春変更後)
 3×10^8 個以上 $\Rightarrow 6 \times 10^8$ (6億)個以上
 * 体重15kg $\Rightarrow 30$ kg以上の患者に移植できる

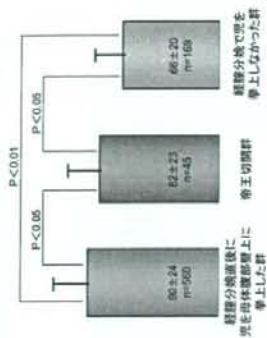
移植に必要な細胞数

2×10^7 個/kg以上(患者体重あたり)
 * 体重50kgの成人患者では 10×10^8 (10億)個以上が必要

採取血液量と有核細胞数



採取方法別の採取血液量検討



採取方法別の細菌陽性率

細菌陽性率	
1回穿刺群 (n=450)	2.2%
複数回数穿刺群 (n=176)	11.0%
P<0.0001	

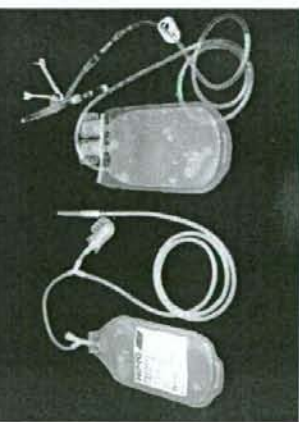
臍帯血採取増加のための工夫

1. 分娩直後に新生児を母親の腹部にのせる(カンガルーケア)。
2. 新生児をおく分娩補助台の高さは、できるだけ母親に近い高さとする。
3. 穿刺前後、できるだけ速やかに臍帯クランプを行う。
4. 臍帯穿刺は可及的速やかに行う。そのとき空気の混入を避ける。
5. 臍帯血管が識別しないよう連続的にゆるやかに動かしつつ採取する。
6. 穿刺は1回を原則とする。
7. 徐々に針を抽出し、抽出した針を手で軽く圧迫する。
8. 採血バツカは採血の高さにおき、減血を防ぐため、ゆるやかに動かす。
9. 粘り強く最後の1滴まで採取する。
10. 援助になれた少人数の医師で行うと、採取量は増加する。

有核細胞数が多く、かつ無菌の臍帯血を得るためには、新生児を母体の腹部に挙上してから、複数回穿刺を避けて採取すること、および採取に慣れた少人数の医師で、可及的速やかに行うことが良いと考えられた。



平成20年度からの新しい試み



新型臍帯血採取バックの特徴

1. 留置針がソフトなものとなり、採取中に臍帯を穿通したり、針刺し事故を防止できる。
2. 針先が多孔性になっており、血液採取の効率化が期待できる。
3. 付属の留置針を固定する器具を使用することによって、両手が自由となり、臍帯を扱うことが容易となる。

平成20年度厚生労働科学研究免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

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

第2回会議 2009年1月17日

臍帯血の品質管理と評価

東京都赤十字血液センター
高梨 美乃子

臍帯血バンク検査標準化

- (1) 再現性検討 NWとしては終了。
各バンクでの教育訓練の一環
- (2) 凍結検体配布による多施設比較試験
継続、第3回目を施行した
- (3) 無菌検査法
最終産物を補充する為に新基準を提案する
- (4) 臍帯血の品質基準 ? Colony Assayの考え方
CD34, CFU-GM最低基準を提案
- (5) recipient抗HLA抗体

臍帯血バンク 調製保存標準化

- (1) 採取後保管時間と温度 継続
原材料の条件 時間が経てば品質は劣化する
- (2) 調製保存手技の統一
赤血球除去、buffy coat層濃縮の手技
効率のvalidation
凍結融解後の回収率のvalidation
細胞数計算方法の統一
↓
標準作業手順書SOP作成：NW技術部会

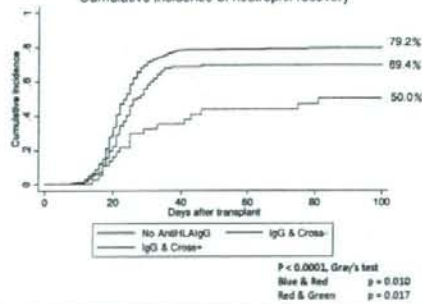
患者抗HLA抗体についての解析、初回単一臍帯血移植の645例

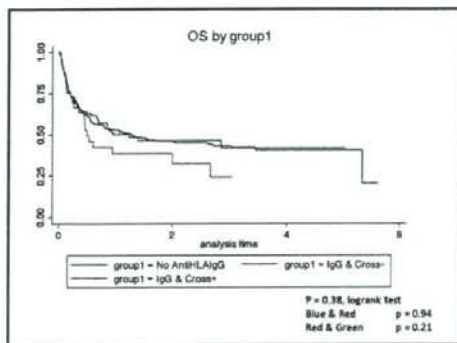
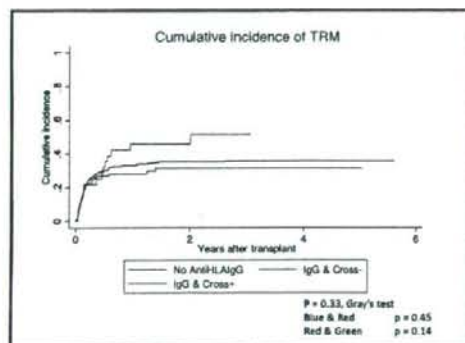
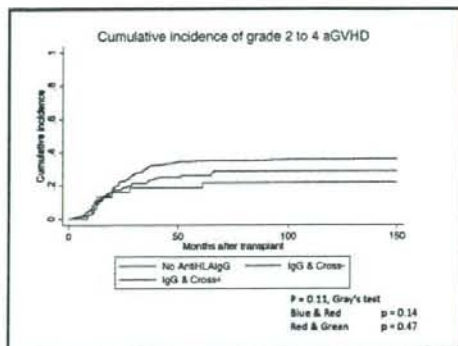
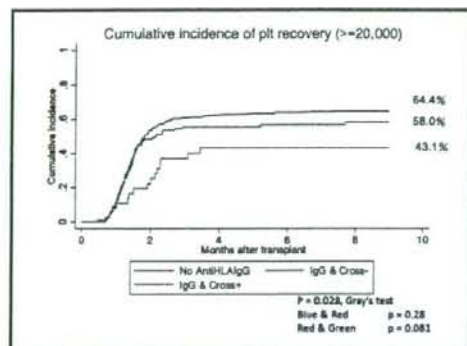
	Anti HLA IgG (+)		Anti HLA IgG (-)		P value
	n	%	n	%	
Number of transplants	462		183		
Percent age of transplant	43 (9.3%)		42 (23.0%)		0.0007
Patient sex					0.0001
Male	206	31.7	41	22.4	
Female	156	24.0	114	24.0	
Sex matching					0.0001
Matched	251	39.2	76	41.5	
Male to Female	125	19.2	54	29.5	
Female to Male	126	19.2	21	11.0	
Disease					0.0001
ALL	136	20.6	17	9.3	
AML	208	31.6	61	33.3	
rFL	24	3.6	1	0.5	
MDS	40	6.0	24	13.1	
CMV	14	2.1	11	6.0	
CLL	1	0.1	0	0	
ML	66	10.0	2	1.1	
HL	2	0.3	0	0	
MH	4	0.6	3	1.6	
Unknown patient					0.02
Standard	171	26.0	59	32.2	
Advanced	291	44.4	66	34.4	
Unknown	21	3.2	18	9.8	

患者抗HLA抗体についての解析

	Anti HLA IgG (+)		Anti HLA IgG (-)		P value
	n	%	n	%	
Number transplants origin matching (A, B, DR)					
No. of serologically mismatched loci					0.04
0	32	11.2	24	13.1	
1	189	28.1	61	33.3	
2	140	21.4	76	41.5	
3	1	0.1	2	1.1	
Unknown	1	0.1	0	0	
Recipient direction					0.87
0	30	11.0	17	9.3	
1	199	29.2	70	38.8	
2	140	21.4	68	37.2	
3	1	0.1	0	0	
Unknown	1	0.1	0	0	
ABO matching					0.17
Matched	154	22.5	59	32.2	
Misr. mismatch	108	16.0	22	12.0	
Major mismatch	21	3.0	62	34.4	
Unknown	0	0	0	0	
Number of nucleated cells infused (x10 ⁶ /kg)					0.60
Median (Range)	1.88 (0.84-8.61)		2.07 (1.40-23.6)		
Number of CD34+ cells infused					0.04
Median (Range)	9.87 (0.50-6.84)		6.77 (0.10-4.55)		

Cumulative incidence of neutrophil recovery





Anti-HLA IgG & Cross	多変量解析		
	Hazard Rat	95%CI	P value
Neutrophil recovery	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	0.762232	0.3847891 0.8835121
Platelet recovery	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	0.4314947	0.2588904 0.7189813
Grade 2 to 4 acute GVHD	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	0.828188	0.6112458 1.149418
Relapse	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	1.480648	0.9485437 2.323542
Transplant-related mortality	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	0.8621724	0.3784241 1.291815
Overall mortality	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	1.238285	0.8928223 2.208429
Treatment failure	No Anti-HLA IgG	1.00	
	IgG & Cross-	1.882231	0.8060821 1.447595
	IgG & Cross+	1.182917	0.7983205 1.782028

Anti-HLA IgG & Cross	その他の因子							
	pt age	pt sex	sex	infectious	*BO	infectious	Diagnosis	Disease status
							MDS <td>Lymphoma </td>	Lymphoma
								Tau vs Duj
Neutrophil recovery	0.038	0.87	0.25	0.47	0.0035	0.98	0.0081	
Platelet recovery	0.28	0.42	0.76	0.88	0.17	0.18	0.0061	
Grade 2 to 4 acute GVHD	0.63	0.78	0.712	0.42	0.14	0.23	0.57	
Relapse	0.22	0.15	0.37	0.8	0.18	0.78	0.00000024	
TRM	0.26023	0.87	0.28	0.84	0.48	0.31	0.0088	
	HLA							
	1/2g essential							
Neutrophil recovery	0.273	0.027	0.000000014	0.21	0.48	0.38	0.00057	
Platelet recovery	0.78	0.88	0.0015	0.82	0.063	0.013	0.38	
Grade 2 to 4 acute GVHD	0.57	0.14	0.062	0.014	0.3	0.13	0.17	
Relapse	0.28	0.12	0.31	0.27	0.898	0.17	0.77	
TRM	0.58	0.42	0.1	0.28	0.2011	0.21	0.88	

Coefficientプラス、Relative risk >>1
 Coefficientマイナス、Relative risk <<1

フローサイトメトリーによる造血細胞移植後のキメリズム解析を可能にした

アリル特異的抗HLAモノクローナル抗体の特徴

高橋 聡¹、○渡辺 信和²

東京大学医科学研究所 ¹先端医療研究センター、²幹細胞治療研究センター病態解析分野

HLA血清学タイピング用に作製されたアリル特異的抗HLAモノクローナル抗体が、フローサイトメトリーでも利用できることがわかり、HLAミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析/HLA-Flow法が開発された。本法は、生着不全や再発の早期診断に役立つことが報告されている。

一方、アリル特異的抗HLAモノクローナル抗体は、その作製が極めて困難であることが知られている。現在、米国 One Lambda 社や英国 AbD Serotec 社から市販されている抗HLA抗体は、すべて合わせても二十数種類ほどで、キメリズム解析/HLA-Flow法に利用するにはその種類は不十分である（本邦の臍帯血移植での適応率は45%以下）。また、これらの抗HLA抗体の多くは、本来リンパ球傷害テスト（LCT）用に開発されたIgM型抗体で、フローサイトメトリーにおける染色性は不良である。したがって、キメリズム解析/HLA-Flow法には優れた特徴があるにもかかわらず、未だ臨床検査法として定着するには至っていない。

そこで我々は、HLAトランスジェニックマウスを異なるHLAのテトラマーで免疫することにより、アリル特異的抗HLAモノクローナル抗体の作製を試み、多くの新規IgG型抗体を作製することに成功した。今回、アリル特異的抗HLAモノクローナル抗体の特殊なエピトープ構造、同抗体の交叉反応性の意義、および我々が開発した抗HLA抗体作製法について概説し、新規に作製された抗体により本検査法の有用性が向上していることについて報告する。

TRUMPから日本さい帯血バンクネットワークへの移植データ登録方法の確立に向けて
(その進捗状況)

長村 登紀子 重大医科研

ロードマップ

1. 新規webを用いたTRUMPからJCBBN web経由のアップロードシステムの確立(今年度中予定)
2. JCBBNの過去移植データのTRUMP形式への変換(データベースどうし)を行い、TRUMPを介して一旦移植施設へ返還(今年度中予定)
3. 移植品質管理としてJCBBN移植データの充実化:Validationおよび解析(移植血バンクネットワークにて)
4. データ利用しやすいシステム構築(一元化全体で)
5. 国際協力の必要性:項目の再検討(一元化全体で)

TRUMPからJCBBN web経由のアップロードシステム
ロードマップ今後の予定

2008
12月:
1. NIS plus側と 日本さい帯血バンクネットワークホームページのアップロード画面の作成依頼。
2009
1月: ホームページの画面設定→関係者間でテスト運用
2月: 造血細胞移植学会でのアナウンス、できれば視覚をVideo等にて送って説明する
3月: テスト運用
4月: 実施
5月: 不具合修正

今後のJCBBNへの100日登録の流れ



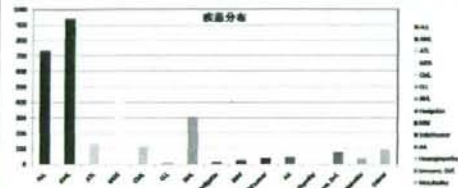
各移植施設報告の部分をダウンロードし、ログイン画面がでます。
7. 移植施設報告のログイン画面に移植施設利用番号IDとパスワードを入れてログインします。



日本さい帯血バンクネットワーク(JCBBN)
移植データベース状況

初回登録完了数: 4,012 units (初回3,039 移植歴973)
1年目: 1,597 units
2年目: 803 units

現在 JCBBN移植小委員会中心にValidation中
(Data at 2008/11/10)



今後の課題

1. web送信の際の不具合が生じたときの問い合わせ先
 - 各移植血バンク 事務局
 - FAQを作成して対応
2. web送信不許可の移植施設への対応方法
 - ファイルを各移植血バンク事務局へ送付
 - 各移植血バンク事務局からJCBBN 画面にアップロード(直接サーバに連絡)
3. 移植血ID、患者IDの入力間違いへの対応
 - web送信不可能→各バンクへ問い合わせ
4. データの修正
 - 各移植施設から 再度入力→web送信
5. 項目の見直し
 - 移植登録一元化管理委員会中心に見直し
6. 過去データのValidationおよび移植施設へのデータ返還
 - 現在Validation中、過去データ問い合わせ→データセットとして一元化事務局介してTRUMPへ

厚生労働省科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「調剤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」班
平成20年度第2回総会議(平成21年1月17日)

各種臨床試験のデータ管理状況の報告

熱田由子

名古屋大学医学部
造血細胞移植情報管理・生物統計学

加藤班 データ管理担当臨床試験

- 複数臍帯血同時移植の臨床第II相試験
・兵庫医科大学 甲斐俊朗先生
- 成人における骨髄破壊の前処置による非血縁者間臍帯血移植の移植方法に関する研究
(東京大学医科学研究所附属病院の移植法を用いた多施設第II相臨床試験)
・国立がんセンター中央病院 田野崎隆二先生
- 小児急性白血病に対するリン酸フルダラビンを
用いた前処置の安全性・有効性に関する検討
・昭和大学蕨が丘病院 磯山恵一先生

C-SHOT 特定非営利活動法人(NPO)
血液疾患臨床研究サポートセンター
Center for Supporting Hematology-Oncology Trials

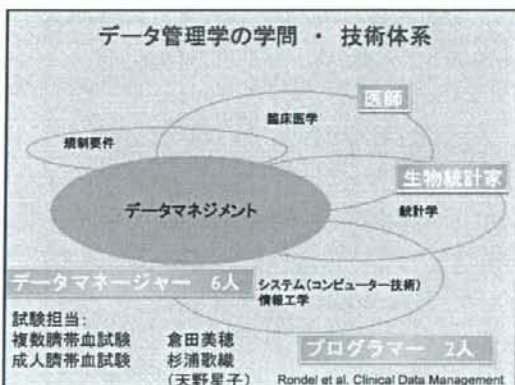
トップ 目的 組織 施設研究 Information 目的 沿革 講演資料 設立

2.1.1 組織

理事長
熱田由子(名古屋大学大学院医学系研究科血液学・造血幹細胞学 教授)

副理事長
野高直樹(調剤血移植臨床研究センター(化学療法科) 教授)

常任理事
木下利博(名古屋大学大学院医学系研究科血液学・造血幹細胞学 准教授)
河野敏夫(愛知医療生薬工業株式会社血液・造血学 部長)
鈴木雅夫(名古屋大学大学院医学系研究科血液学・造血幹細胞学 准教授)
橋本敏夫(国立がんセンター中央病院血液学・造血幹細胞学 准教授)
宮内正典(名古屋大学大学院医学系研究科血液学・造血幹細胞学 准教授)
高正史(徳川厚生産業株式会社血液学 部長)
熱田由子(名古屋大学大学院医学系研究科血液学・造血幹細胞学 准教授)



臨床試験データ管理 データセンター業務内容

- 計画
 - プロトコルレビュー・記載の補助(症例数算定)
 - 各種調査票の作成
- 遂行
 - 患者登録・進捗管理
 - 有害事象報告時の対応
 - データの入力・チェック・問合せ・および固定
 - モニタリング
- 解析
 - 論文執筆の補助

進捗管理_複数臍帯血試験



データ収集

参加施設の負担をできる限り軽減するために・・・

- ・臍帯血バンク報告書（100日・1年）
- ・TRUMPを用いた一元化登録
 - ・必ず提出しなければいけない
- ・各試験のCRF
 - ・バンク報告書に含まれていない調査項目のみを調査項目とした

移植登録一元管理プログラム

データ提出方法

参加施設・担当医

データセンター



郵送

「移植登録一元管理プログラム」からの書き出しデータ
移植後100日・移植後1年



郵送

各試験の紙CRF

データ提出方法

参加施設・担当医

データセンター



受領の連絡(電子メール)

受領の連絡(電子メール)

提出データに関する問合せ(郵送)



データ提出方法

参加施設・担当医

データセンター



こちらの提出がわすれられやすい！！

臍帯血試験：12/36で紙CRFのみの提出

できるかぎり、TRUMPを用いた電子登録データの提出をお願いいたします！

プロトコル一式ダウンロード

- ・C-SHOT HP (<http://www.c-shot.or.jp/>)
- ・試験関係者のみ(アクセス制限)
- ・医師登録



特定非営利活動法人(NPO)
血液疾患臨床研究サポートセンター

Center for Supporting Hematology-Oncology Trials



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)
 『調剤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』班
 平成20年度第2回班会議 2009.1.17, 東京

分担研究

複数臍帯血移植の進捗状況

兵庫医科大学輸血部
 平委俊朗

複数臍帯血移植臨床第2相試験の進捗状況

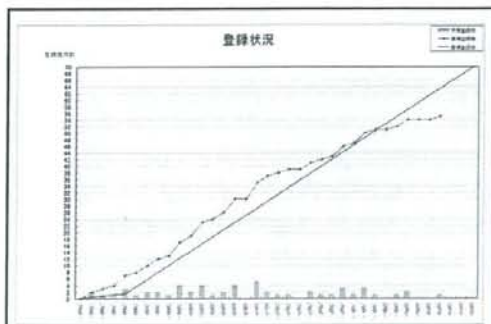
IRB承認施設数: 39施設
 登録症例数: 55症例(507-001~055)

1: 14施設
 2: 2施設
 3: 3施設
 4: 1施設
 5: 1施設
 8: 1施設
 11: 1施設

登録取消: 1例

移植実施(実施報告書受領): 47症例
 移植中止: 6症例
 移植未実施: 1症例
 登録取消: 1症例
 初回報告済: 38症例
 初回報告未: 9症例
 プロトコル中止: 20症例
 (移植未実施のためプロトコル中止: 6例)

(2008.12.26現在、登録症例0507-1~55まで)



有害事象報告 0507-01~0507-027

0507-01~0507-014は既報告

0507-015~0507-027は新規有害事象報告

0507-01~0507-014の既報告(1)

- 生着遅延(ADR-001)
- 100日以降の死亡(1次生着不全)(ADR-002)
- 2次生着不全(ADR-003)
- 100日以降の死亡(再発、原病による呼吸不全)(ADR-005)
- 非血液毒性 grade 4 (ADR-006)
 (カリニ又は真菌性肺炎に対する人工呼吸管理-改善)
- 100日以内の死亡(非血液毒性 grade 5)(ADR-007)
 - 移植前処置等の治療関連毒性の1つと考えられる
- 100日以内の非血液毒性 grade 4 (ADR-004, 008)
 - Capillary leak syndrome
 - 100日以降の死亡(播種性トリコスボン症)

0507-01～0507-014の既報告(II)

- 100日以内の死亡(非血液毒性grade 5; 小脳出血)
(ADR-009)
- 100日以降の死亡(非血液毒性grade 4; エンドキサン心筋症)
(ADR-010)
- 1次生着不全(ADR-011)
- 100日以降の死亡(非血液毒性grade 4; 肺炎炎/ARDS)
(ADR-012)
- 1次生着不全(ADR-013)
- 1次生着不全(ADR-014)

新規有害事象報告(0507-015～0507-027)

- 生着遅延例(ADR-015) day 30に生着
- 生着遅延例(ADR-018) day 28に生着(移植日の変更)
- 100日以内の死亡(不生着、再移植後の死亡)
(ADR-016, ADR-011)
一着不全後day 41に再移植(CBT)を行うも敗血症性ショックを併発しDCBT後53日、再移植後13日に死亡。
- 100日以内の死亡(不生着、再移植後の死亡)
(ADR-017, ADR-013)
一着不全後day 42に再移植(CBT)を行うも感染症、MOFを併発しDCBT後74日、再移植後32日に死亡。

- 不生着100日以内の死亡(ADR-019, 020)

2008.6.12 DCBT
day 9 37.9℃の発熱(ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌検出)
day 11-13 にかげ血中よりenterococcus faecalis,
staphylococcus epidermidis,
stenotrophomonas maltophilia 検出
day 14 キメリズム検査、ドナー1 22.7%, ドナー2 29.7%
day 20 白血球500以上になるもリンパ球のみ
day 28 キメリズム検査、ドナー1 0%, ドナー2 0%
day 29 生着不全と判断、肺炎、胸膜炎を生じ抗生剤治療を
行いながら2nd CBTの準備
day 49 (7/31) 臍帯血ミニ移植施行
8/25 (再移植後25日) 肺炎悪化し気管内挿管
9/10 (再移植後46日) 死亡

- 予期していないgrade 3の有害事象(HUS)
100日以内の死亡(ADR-026, 021)

前処置 CT/TBI中よりtumor lysis およびLAHS(LDH, sIL2-2R上昇)
を認めるが、steroid併用により改善していた。
Day -1 TBI, CysA開始。
Day 0 (2008.9.12)朝よりポットワイン尿、破砕赤血球出現、
急激な貧血、出血傾向を認めたため(Hb 7.3, plt 1万, LDH 2240,
T-Bil 3.9, D-Bil 1.7, BUN 28, CRE 1.01, d-dimer 29.8)、血漿交換
を行い、その後DCBT施行。
連日の血漿交換にも関わらず、腎機能障害が徐々に進行。
Day 6 夜間に発熱し全身状態が急激に悪化。Day 7 死亡

前処置などによる有害事象と考えられる。
本プロトコルの規定上試験の継続は可と考える

- 100日以降の死亡(間質性肺炎疑い)(ADR-022)

2007.9.19 DCBT (MDS-RAEB)

2008.7.2 頃から倦怠感、咳嗽認めていたが受診せず。
2008.7.3 23:00頃倦怠感強くなり家人が救急隊要請。
救急隊到着時心停止状態。当院、救急部へ搬送、昇圧剤等にて
一時心拍再開するも2008.7.4 AM6:45死亡。
搬送時 胸部x-Pにて間質性肺炎像を認めた
(但し、心停止状態)。

移植後9ヶ月に発生した有害事象(間質性肺炎疑い)であり、
複数臍帯血移植とプロトコルとの因果関係は評価困難。
試験は継続可能と考える。

- Grade 3-4の好中球減少を伴う感染 — 陰萎、陰囊
100日以内の死亡、不生着(ADR-025,023)

DCBT: 2008.9.16

生着前好中球減少期のDay13に発熱を伴う陰萎、陰囊の腫脹・
疼痛出現。エンドキシン血症となりエンドキシン吸着療法
を施行(9/29,30)。炎症も抗生剤にて一時軽快。
day14の骨髓で生着所見を認めたが、その後白血球の上昇なし。
骨髓中の細胞数も減少。感染のコントロール不能となりday27に
T-Bilが9.5と上昇。右拳助部痛も伴いVODが主体と考えられる
肝障害が進行、敗血症(緑膿菌)も併発しday28に死亡。

- 一 造血細胞移植時に合併しうる重症感染症の一つである。
- 一 不生着に伴う重症感染症による死亡であり、プロトコルの
規定により試験の継続は可。

● 予期しない grade 3 の肺合併症 (低酸素血症) (ADR-027)

2008.8.18 DOBT

8月下旬、胸部CT上両側にわずかなスリガラス影、浸潤影を認めたが呼吸器症状・SpO₂低下なし、抗生剤、抗真菌剤で対処するも、増悪も改善もせず。
9/10のCTで両側スリガラス影拡大したため気管支鏡施行、有意な結果得られず。
9/18から徐々にSpO₂低下、酸素療法開始。
9/17気管支鏡施行。一般、真菌、結核菌陰性、カリニPCR陰性、BAL白血球分画にてLym 45%と上昇、BOOP等を考えmPSLパルス量療法開始。
ステロイド90mg/dに減量した時点で再度スリガラス影拡大。
10/5より2回目のパルス量療法開始、10/18ステロイド90mg/dに減量。
10/20にスリガラス影拡大し3回目のパルス量療法開始さらにエンドキサンを併用、薬剤性も完全に否定できず、10.23からCyAをTacに変更予定。

原因不明の肺合併症であるが試験継続は可とする。

移植肺帯血の選択基準

- (1) 日本さい帯血バンクネットワークに参加しているさい帯血バンクに保存・登録されている肺帯血を用いる。
- (2) 血清学的にHLA 2抗原までの不一致、かつ、細胞数 $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の単一肺帯血がない場合に、移植総有核細胞数が $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上になるように2つの肺帯血を選択する。
- (3) 細胞数が少ない方の肺帯血の細胞数は、 $2 \times 10^7/\text{kg}$ 未満のものを用いる。
- (4) $1.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の細胞数を含む肺帯血を1つは組み入れる。
- (5) 2抗原不一致までとするが可能な限り近いものを選択する。
- (6) 2つの肺帯血は可能な限り1つの肺帯血バンクから提供をうける。
- (7) A, B, DRはDNA high (or middle) resolution typingを行う。また、HLA-C抗原も明らかにしておく。

症例の登録を宜しくお願いします。

厚生労働省科学研究費補助金 先進型レシポニクス等研究(治療研究事業)
「幹細胞を用いた急性骨髄性白血病の高度化と安全性確保に関する研究」(第
平成20年度第1回公募) 財団法人東京医科大学国際センター(ス) 骨髄移植科加藤班

成人における幹血球移植(骨髄移植的前処置の標準化)に関する研究
東大医科研の方法による成人幹血球移植の
多施設第II相臨床試験
(C-SHOT 0603試験)
— 進捗状況 —

<代表研究者および事務局>
東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 加藤 俊一

<分担研究者>
国立がんセンター中央病院 田野崎 隆二

【目的】
東大医科研が用いる高度化の方法を用いて、移植前処置の標準化による成人造血
幹細胞移植に対する骨髄移植的処置の有効性の検証と安全性の検証を行う。

【対象】
急性骨髄性白血病の患者(成人)を主として、比較対象としての慢性骨髄性白血病の患者
も、本研究の適格基準を満たす70-79歳の造血幹細胞移植患者

1. 初回寛解期でないV660患者(急性骨髄性白血病)
2. 急性L1/2性白血病、急性M1/M2性白血病
3. 慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、および移行期
4. 慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、および移行期
5. 骨髄腫形成症候群(1000-1, 1000-2)による骨髄性白血病(急性、慢性、移行期)および慢性
骨髄性白血病、成人L1/L2骨髄形成症候群から移行した急性骨髄性白血病

【試験】
多施設第II相臨床試験(ランダム化比較試験)として、比較対象としての慢性骨髄性白血病の患者
も、本研究の適格基準を満たす70-79歳の造血幹細胞移植患者

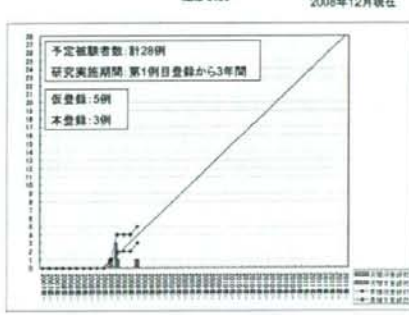
【試験結果】
試験結果は研究機関間の連絡をとり、定期的に試験の方法を共有するよう定期的に報告を行う。
【幹血球移植】 移植実施時期に標準化を目標

【試験結果】
試験結果は研究機関間の連絡をとり、定期的に試験の方法を共有するよう定期的に報告を行う。
【幹血球移植】 移植実施時期に標準化を目標

IRB申請状況(全17施設) 2008年12月31日現在

IRB承認施設	承認日
札幌北産病院	2007/10/23
大阪市立大学医学部附属病院	2007/10/25
久慈東大学医学部	2007/11/05
国立がんセンター中央病院	2007/12/18
九州大学医学部	2008/01/07
名古屋市立大学病院	2008/01/08
新潟大学医学部	2008/01/23
日本医科大学	2008/02/07
秋田大学医学部	2008/02/07
北海道大学	2008/02/08
虎の門病院	2008/03/21
新潟大学医学部	2008/04/23
岡山大学病院	2008/05/06
東京慈恵会医科大学附属病院	2008/05/19
愛媛大学医学部附属病院	2008/06/23
京都大学医学部	2008/07/14
岩手医科大学附属病院	承認済
帝京大学医学部	承認済

進捗状況 2008年12月現在



プロトコル改訂 (Revision)-1

5.1.患者選択基準

【現行】

- (1) 3. 予後不良な初回寛解期の急性白血病。すなわち、寛解導入に複数コースの化学療法を要した場合およびPH陽性急性白血病

【改訂後】

- (1) 3. 予後不良な初回寛解期の急性白血病。すなわち、寛解導入に複数コースの化学療法を要した場合および以下の染色体異常を有する急性白血病すなわち、del(5q)/5, 7/de(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6,9), t(9,22) および複雑核型

【改訂理由】

予後不良に関連する染色体異常についての基準が厳しすぎるとの意見が多かったため。なお、当該改訂は、米国SWOG/ECOGの予後不良染色体(Blood 2000, 96: 4075)に基づき。

プロトコル改訂 (Revision)-2

6.1.登録の手順

【現行】

- (1) 患者の適格性を確認して症例登録票に必要事項を記入し、下記の登録事務局宛にFAXで送付する。

【改訂後】

- (1) 移植予定日21日前から60日間の間に、患者の適格性を確認して症例登録票に必要事項を記入し、下記の登録事務局宛にFAXで送付する。

【改訂理由】

適格性判断をした登録時点からあまり時間がたらずに移植になると、移植時点で臓器機能が異なる可能性が出てくるから。

プロトコル改訂 (Revision)-3

6.3. 登録から移植までの手順

【旅行】

(1)担当医は、登録確認の通知を受けたら直ちに移植血申込書を当該バンクにFAXして移植血の申し込みを行う。

【改訂後】

(1)担当医は、登録確認の通知を受けたら直ちに移植血申込書を当該バンクにFAXして移植血の申し込みを行うと同時に、事前にバンクに電話等で希望の移植血を確保しておくように伝える。

(4)なお、症例登録表に記載した移植予定日に変更になった際には、移植血移植予定日変更通知書を用いて、速やかにFAXにてデータセンターへ変更理由を連絡する。

【改訂理由】

(1)本研究では、登録と同時にキミリズム検査用の移植血セグメント1本の送付依頼をFAX用紙に記載しFAXによる移植血申込みと規定しているが、オンラインで登録しない場合に、登録作業中に移植血がなくなる可能性がある。
(4)データセンターは実際の移植日程を把握しておく必要がある。

その他のプロトコル改訂 (Revision)など

1. 症例選考性委員として高橋聡、井原隆、田近真二、田野崎隆二が担当。ただし、登録施設の担当者は適格性判定は行わない。
2. 質疑応答リストを作成し、毎月施設責任者にメールで送付。
3. 体重減少などの理由から未開封の凍ったG-CSF製剤が出た場合には、以下の手順で返却する。

17.1.1. 施設代表医師からの連絡

移植施設→東海大学事務局へ連絡→東海大学病院薬剤部に連絡

17.1.2. 薬剤の返送

移植施設の薬剤部(または担当医)→東海大学病院薬剤部へ返送

質疑応答例-1

1. 監視培養は、咽頭・尿・便は週2回は確認するようにしておりますが、血液培養は発熱時(基本的に37.5度以上、状況によってはそれ以外の場合もあり)のみ。
2. β -D-グルカン、アスペルギルス抗原、カンジダ抗原に関しては、週2回確認している。
3. 移植後早期(特に生着前後)の発熱に関しては、できるだけアセトアミノフェンのみで対応し、患者状態をみながら必要と判断した場合のみ、ソルコテープ20mg/日2回くらいまで使用。
4. G-CSFはday1から5 μ g/kg相当として、発熱適応範囲を超えないように用いる。
5. 移植直前に、ソルコテープ100mgとアタP25mgを30分点滴にて投与している。
6. 解凍後の検査は記入できる範囲で記載する。
7. CoAは原疾患のリスクなどの理由で早期に減量を開始することもあるが、原則として6週間まで点滴で初期投与量を維持することを目標とする。

質疑応答例-2

8. この時期(D40)に朝らかなGVHDとしての臨床症状を伴わない微熱と肝臓球増多を認めることは決して珍しい(はない)と思います。もちろん、GTなどの所見も併せて感染症の存在を否定することが第一ですが、全くの場合は、問題が見つからなければCoAは予定通りの減量に入りながら、慎重に臨床経過を診ております。
9. 移植後8週以内に退院が可能ならば、外米のたびにCMV抗原血症の確認はしたとしても、そのために週2回ご来院させる必要はない。
10. 当院(医科研)でも、アスペルギルスの治療中、もしくは高リスクの場合などでフルコザゾール以外の抗真菌剤を使用しながら移植にいった患者もいる。ただし、消化管障害が増加するかもしれないと考え、ITGZ内服液を移植前から移植後早期に使用したことはない。

検討課題

「抗HLA抗体陽性」の取り扱い

どのような検査法でもHLA抗体が陽性の場合は、それが弱陽性であっても、本臨床試験では不適格とする。抗体の強さや特異性については今後データが出たところで議論する。

1. A施設で登録申込みを受けた際には、HLA抗体「無」。
2. 提供移植血バンクで抗HLA抗体を検査したところ、弱いながらも「陽性」という結果が出た。
3. 抗HLA抗体検査法を限定することは倫理的でないため、各施設での方法に従う。

【課題】

1. 患者に移植する移植血ユニットと反応しない抗HLA抗体が存在した場合、適格とすべきか。
2. 抗HLA抗体検査を同じ方法あるいは同一施設で行うこととすべきか。

おねがい

1. 本試験の参加条件を満たす施設で、参加をご希望の場合は田野崎(ritanosak@ncc.go.jp)までご連絡ください。
2. 引き続き、各施設からの登録をお待ちしています。
3. 血縁ドナーがいない適応疾患患者さんがいた場合には、早い段階で他施設から参加施設へのご紹介もよろしく願います。

厚生労働科学研究 再生医療等研究事業
「幹細胞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」近
平成20年度第二回研究会
平成21年1月17日 東京医科歯科大学

非血縁者間臓器移植における真菌感染症

加藤周二、佐藤博之、森慎一郎、岩口輝一、高橋聡、岡田昌也、香西直司、
坂巻雪、井上雅美、小林良二、原純一、東寛、高岸正好、高梨美乃子、長村
登紀子、徳山恵一、神前昌敏、甲斐俊朗、山村一、新田由子、加藤俊一

造血細胞移植における真菌感染症

1. Invasive fungal infection (IFI)
Incidence: 10-25% in allogeneic HSCT
2. Candidiasis
Incidence: ~5% in HSCT,
risk factor: older age, AA, indwelling catheters, severe mucositis, TBI,
3. Aspergillosis
Incidence: 1-5% in HSCT
risk factor: older age, allogeneic SCT, non-CML, graft failure, steroids,
GVHD, CBT, TCD, HLA mismatch, iron overload,
4. Other fungal infection
Fusarium, Mucor etc.

侵襲性真菌症の定義

1. Proven: Histopathological evidence,
Culture from sterile material
2. Probable: Host factors,
Clinical criteria,
Mycological criteria
3. Possible: Host factors
Clinical criteria

EDRTC/MSG Consensus Group
(revised in 2008)

解析項目

日本さい帯癌・リンクネットワークに登録された非血縁者間臓器移植の100日報告を基に以下の項目につき検討した。

1. カンジダ血症の発症頻度と発症例の生存率
2. アスペルギルス症の発症頻度と発症例の生存率
3. 急性白血病患者におけるアスペルギルス症発症に関する危険因子

(累積発症率は1-KM)

対象(患者背景)

1. 症例数: 2713例
2. 移植期間: 1997年8月から2006年2月まで
3. 診断: ALL 660例, AML 754例, ATL 96例, MDS 433例, CML 108例, CLL 4例, NHL 313例, HD24例, Myeloma 54例, 固形腫瘍43例, 非腫瘍性疾患224例
4. 有核細胞数(凍結時) 中央値 $2.75 \times 10^6 / \text{kg}$
5. CD34陽性細胞数(凍結時) 中央値 $0.87 \times 10^6 / \text{kg}$
6. HLA 6/6 398
5/6 1170
4/6 1116
3/6 13
不明 16

カンジダ血症

1. 発症例数: 48例陽性(移植前6例, 移植後42例)
移植前の発症日はday -11からday0
移植後の発症日はday 11-136 (中央値day21)
2. 発症率 day100 1.8%,
3. 検出菌種

C. Albicans 15
C. krusei 11
C. glabrata 4
C. parapsilosis 3
C. tropicalis 2
C. famata 1
C. lambica 1
C. lusitanae 1
C. zeylanoides 1

