

移植施設認定と機能評価の国際比較

まとめ

- わが国では肝・腎移植を中心に施設間の活動性(症例数)の偏りが著しいが、欧米においても同様の偏りは多かれ少なかれ存在する。
→ どこまでが許容範囲か？
- 活動性(症例数)と質(*risk-adjusted* 生存率)は比例するか？
→ 評価方法の妥当性？
- 認定医制度と施設基準 日米の比較
- 追跡・報告→ 監査・評価制度→ 活動停止基準？

2010/01

2010/01

腎移植外科医/内科医認定基準 (UNOS)

UNOS Bylaws Appendix B Attachment I - Designated Transplant Program Criteria: XIII Transplant Programs

	専門医資格	修練施設	移植手術経験	採取手術
移植外科医	外科or泌尿器科or 整骨外科専門医	UNOS認定 (≥年60例)	≥30例/2年 or ≥45例/5年 (術者or第一助手)	≥15例 (多臓器≥3例, 死体≥10例) (術者or第一助手)
移植内科医	腎臓病専門医 (内科or小児科学会)	UNOS認定 +腎臓学会認定 (≥年30例/人) (小児は≥10例)	≥3例/年(見学) 診療≥30例/年 or ≥45例/5年 腎生検≥10例	≥3例/年(見学) 多臓器ドナー評価≥3例/年

- 腎不全(+内科病態)管理, 患者/ドナー選択, 組織適合, 移植手術, 術後管理, 免疫抑制療法, 移植腎障害鑑別, 移植腎生検診断, 外来診療, etc)に関する**充分な知識**(最近2年間の診療経験)

- 研修プログラムの責任者 or 部門長による**推薦状**(人格面, 誠実さ, 人柄, 協調性, etc)

- 状況によって他の上司, 同僚, 前任地上司, etcの**推薦状**

- 小児施設では上記を満たさなくても準じて別認定

- 生体腎移植を行う外科医(小児の場合他施設で施行可):
術者または助手として、開腹ドナー手術 ≥10例/5年 (and 腹腔鏡下ドナー手術 ≥15例/5年)

2010/01

膵移植外科医/内科医認定基準 (UNOS)

UNOS Bylaws Appendix B Attachment I - Designated Transplant Program Criteria: XIII Transplant Programs

	専門医資格	修練施設	移植手術経験	採取手術
移植外科医	外科or泌尿器科or 整骨外科専門医	UNOS認定 (≥年20例) (5年毎監査)	≥15例/2年 or ≥20例/5年 (術者or第一助手)	≥10例/2年 or ≥10例/5年 (術者or第一助手)
移植内科医	専門医 (内科or小児科学会) (腎or内分泌or 糖尿病認定)	UNOS認定 (小児施設は ≥年10例)	≥3例/年(見学) 診療≥8例/年 or ≥15例/5年	≥3例/年(見学) 多臓器ドナー管理≥3例/年

- 糖尿病管理, 患者/ドナー選択, 組織適合, 移植手術, 術後管理, 免疫抑制療法, 腎障害鑑別, 移植膵生検診断, 外来診療, etc)に関する**充分な知識**(最近2年間の診療経験)

- 研修プログラムの責任者 or 部門長による**推薦状**(人格面, 誠実さ, 人柄, 協調性, etc)

- 状況によって他の上司, 同僚, 前任地上司, etcの**推薦状**

- 小児施設では上記を満たさなくても準じて別認定

- 膵島移植を行う施設は全膵移植の認定施設(または連携施設)であることに加え:
主任外科医が認定膵移植外科医, 膵島分離カニキュレーションに必要な人員と設備/新薬使用許可,
データ報告義務

2010/01

心移植外科医/内科医認定基準 (UNOS)

UNOS Bylaws Appendix B Attachment I -
Designated Transplant Program Criteria: XIII Transplant Programs

	専門医資格	修練施設	移植手術経験	採取手術
移植外科医	胸部外科専門医	UNOS認定 胸部外科学会	≥20例(心肺含む) or ≥20例/5年 (後者は術者≥15例)	≥10例(心肺含む) or ≥10例/5年 (術者or第一助手)
移植内科医	循環器専門医 (内科or小児科学会)	UNOS認定 内科/小児科学会 (≥年20例)	≥3例/年(見学) 診療≥20例/年 or ≥20例/5年	≥3例/年(見学) 多臓器ドナー評価≥3例/年

- (急性/慢性心不全管理), 患者/ドナー選択, 移植手術, 人工心肺, (術前)術後循環管理, 免疫抑制療法, (移植心筋生検診断), 外来診療, etcに関する充分な知識(最近2年間の診療経験)
- 研修プログラムの私責任者 or 部門長による推薦状(人格面, 誠実さ, 人柄, 協調性, etc)
- 状況によって他の上司, 同僚, 前任地上司, etcの推薦状
- 循環器専門医でない場合、内科専門医で、循環器内科との密接な連携があれば可
- 小児施設では上記を満たさなくても準じて別認定

2010/01

肺移植外科医/内科医認定基準 (UNOS)

UNOS Bylaws Appendix B Attachment I -
Designated Transplant Program Criteria: XIII Transplant Programs

	専門医資格	修練施設	移植手術経験	採取手術
移植外科医	胸部外科専門医	UNOS認定 胸部外科学会	≥15例(肺≥半数) or ≥15例/5年 (後者は術者≥半数)	≥10例 or ≥10例/5年 (術者or第一助手)
移植内科医	呼吸器専門医 (内科or小児科学会)	UNOS認定 内科/小児科学会 (≥年20例)	≥3例/年(見学) 診療≥15例/年 or ≥15例/5年	≥3例/年(見学) 多臓器ドナー評価≥3例/年

- 急性/慢性呼吸不全管理, 患者/ドナー選択, 移植手術, 人工心肺, 術前術後呼吸管理, 免疫抑制療法, 移植肺生検診断, 外来診療, etcに関する充分な知識(最近2年間の診療経験)
- 研修プログラムの私責任者 or 部門長による推薦状(人格面, 誠実さ, 人柄, 協調性, etc)
- 状況によって他の上司, 同僚, 前任地上司, etcの推薦状
- 呼吸器専門医でない場合、内科専門医で、呼吸器内科との密接な連携があれば可
- 小児施設では上記を満たさなくても準じて別認定
- 心肺移植を行う施設はそれぞれの臓器のUNOS認定施設であること

2010/01

H21年度厚生労働省科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

再生・移植医療の現状と
将来に向けての国際比較

臓器移植の免疫療法の将来

順天堂大学免疫学
奥村 康、場集田 寿

免疫学的寛容を誘導する手段

- 現在のTrial -

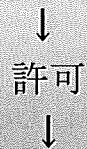
Non-myeloablative regimen
+ bone marrow transplantation
(Kawai et al. in MGH)

Non-myeloablative regimen
+ Transfer of regulatory cells induced ex vivo
(Teraoka et al. in Tokyo Women's University)

Non-myeloablative regimen
+ Hematopoietic cell transplantation
(Scandling et al. in Stanford University)

アメリカにおけるITNを通しての 寛容誘導の試み

International Tolerance Network へのグラント申請



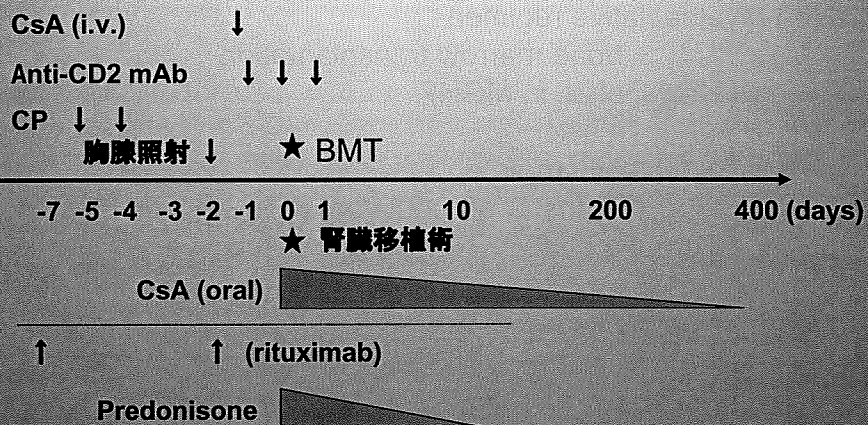
複数の施設において、同様のstrategyで
寛容誘導を計画する。

例) Kawaiらの方法

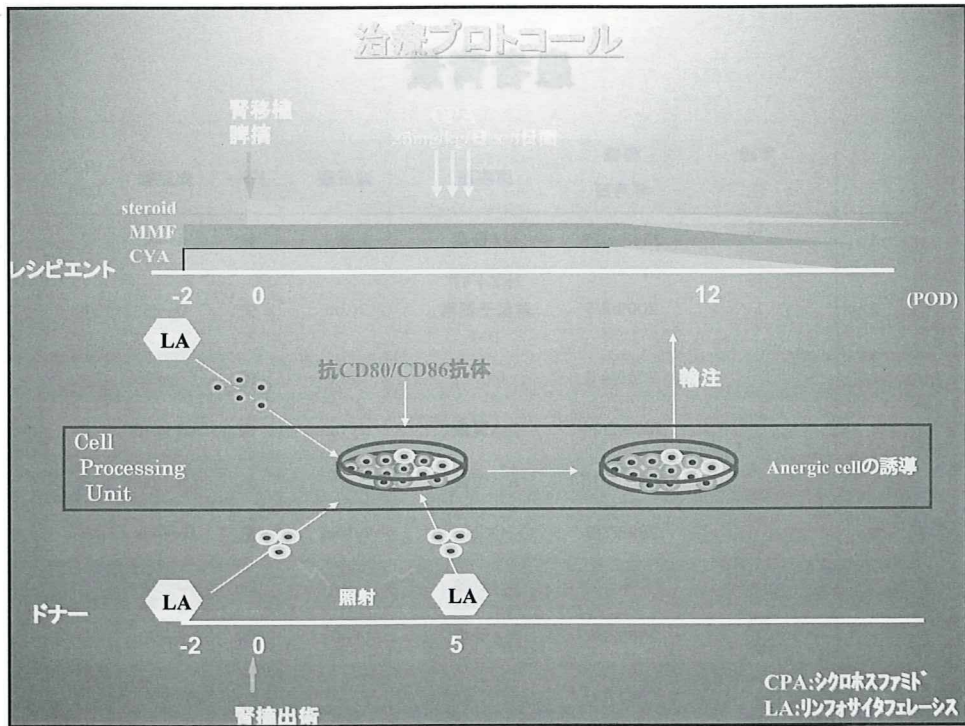
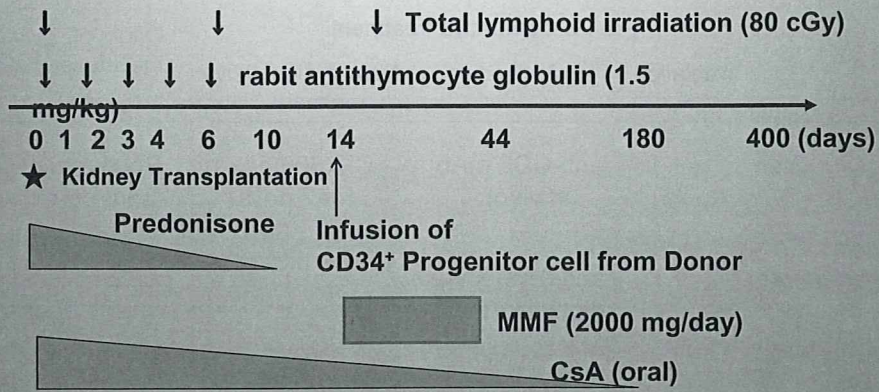
Cornell University

Pensilvenia University でも実施

Kawaiらの臨床研究



Scandling らの臨床研究



Kawai、Scandlingらの臨床研究と 我々の研究との差異

	Pre/Post operative treatment			Origin of the infused cells
	Irradiation	Antibodies	Non-myeloablative regimen	
Kawai et al.	(+)	anti-CD2 mAb (in vivo)	CP (60mg/kg) for 2 days	Bone marrow from donor
Scandling et al.	(+)	anti-thymocyte globulin (in vivo)	(-)	CD34 ⁺ cells from donor
Teraoka et al.	(-)	anti-CD80/CD86 mAbs (in vitro)	CP (30mg/kg) for 2 days	Reg-T like cells from recipient

患者背景

	年齢 性	移植 年月日	原疾患	透析歴	ドナー	血液型	HLA mm
1	42 M	2008/8/28	IgA腎症	未導入	妹	A→A	3
2	46 F	2009/2/5	ミトコンドリア 遺伝子異常 DM	2y3m	夫	O→B	6
3	53 M	2009/4/9	CGN	1y2m	姉	O→AB	1
4	41 F	2009/5/21	IgA腎症	2y7m	母	AB→AB	2
5	26 M	2009/6/18	IgA腎症	2y5m	母	A→A	3
6	36 M	2009/7/9	CGN	7y10m	母	B→AB	3
7	47 F	2009/8/13	IgA腎症	11m	妹	O→O	3
8	53 M	2009/9/3	IgA腎症	17y4m	妻	A→A	3
9	34 M	2009/10/1	CGN	7y8m	父	B→B	2

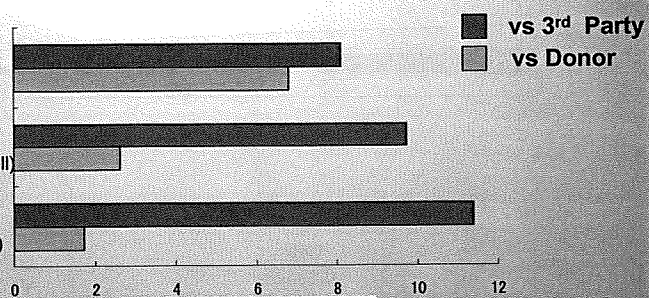
培養細胞のMLR抑制効果

症例3

Allo MLR
(Responder: 2×10^5 /well)

Allo MLR + Cultured cell
(Cultured cells: 0.5×10^5 /well)

Allo MLR + Cultured cell
(Cultured cells: 1×10^5 /well)



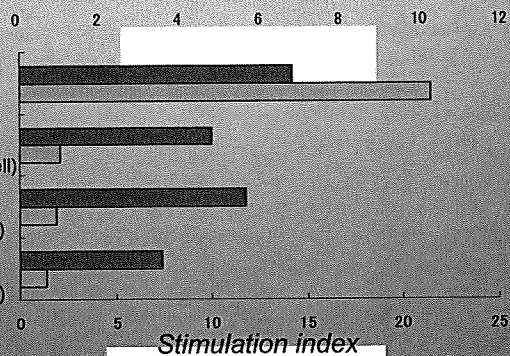
症例5

Allo MLR
(Responder: 2×10^5 /well)

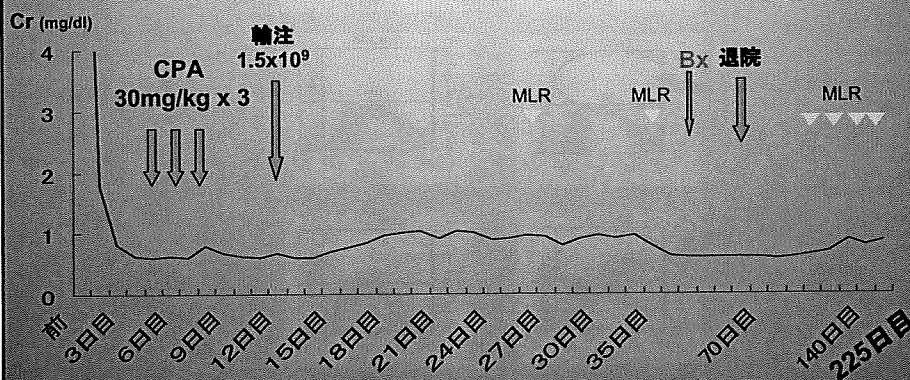
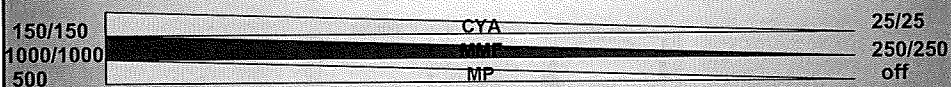
Allo MLR + Cultured cell
(Cultured cells: 0.5×10^5 /well)

Allo MLR +
(Cultured cells: 1×10^5 /well)

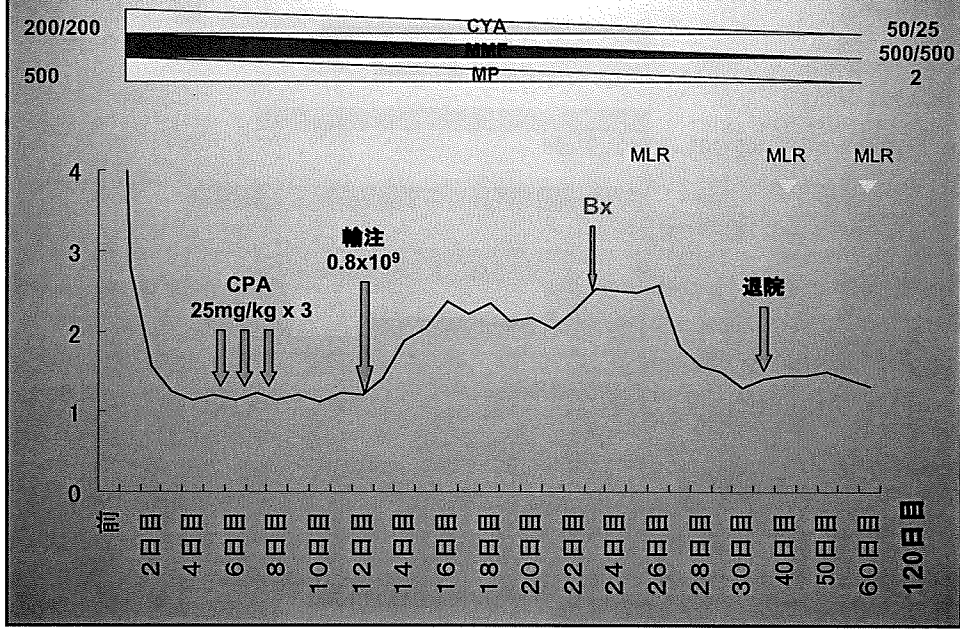
Allo MLR +
(Cultured cells: 2×10^5 /well)



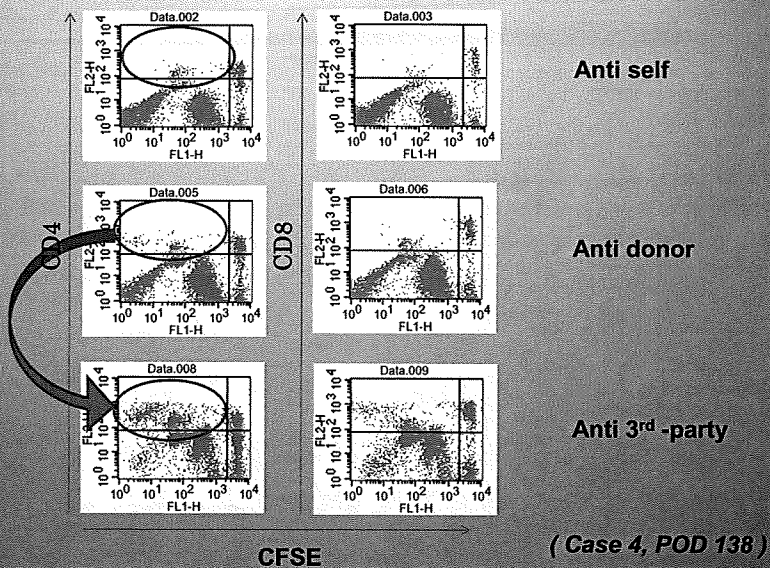
症例 2



症例 4



FCMを用いたMLRによる 抗ドナー細胞性免疫応答評価法



ま と め

- 現在、ヒトの臓器移植を対象にして、世界で実施されている免疫寛容誘導法について調べた。
- レシピエントの骨髄抑制を実施後、ドナーの骨髄、CD34陽性細胞、もしくは調節性細胞を注入する方法が臨床応用されている。
- 東京女子医科大学では9例の生体腎移植症例に対して免疫寛容導入プロトコールに基づいた治療を実施している。
- 全例で免疫抑制剤を減量中であるが、Donor-specific hyporesponsiveness の状態が得られつつあるものと考えられるが、まだ予断を許さない。
- 慢性拒絶反応の抑制についてはもっと時間をかけた評価が必要である。

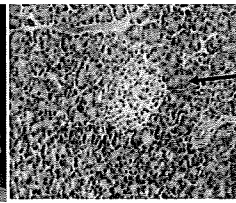
膵島移植の現況と今後の展開

福岡大学医学部再生・移植医学

安波洋一

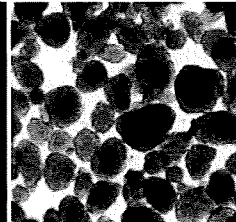
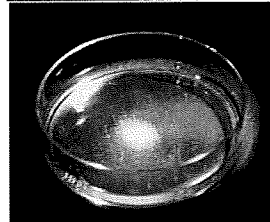
インスリン依存糖尿病に対する移植医療

1. 臓器移植

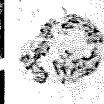


膵島

2. 細胞移植



単離膵島

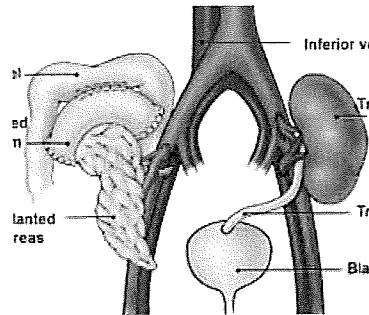


インスリン

100 x10⁴ 膵島/膵臓
1-2% (容積) /膵臓

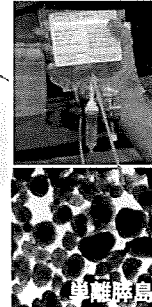
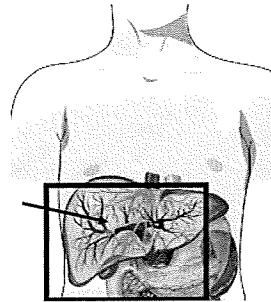


21世紀：臓器移植より細胞移植へ



膵（腎同時）臓器移植

全身麻酔、開腹手術
 世界 1980年代に確立
 >20,000例（脳死ドナー）
 国内 2000年開始（臓器移植法成立後）
 58例（脳死ドナー）



膵島細胞移植

1-2% 容積膵臓

局所麻酔、点滴移植
 世界 2000年に開始
 >600例（脳死ドナー）
 国内 2004年開始（京大田中）
 18例（心停止ドナー）
 2006年福岡大学

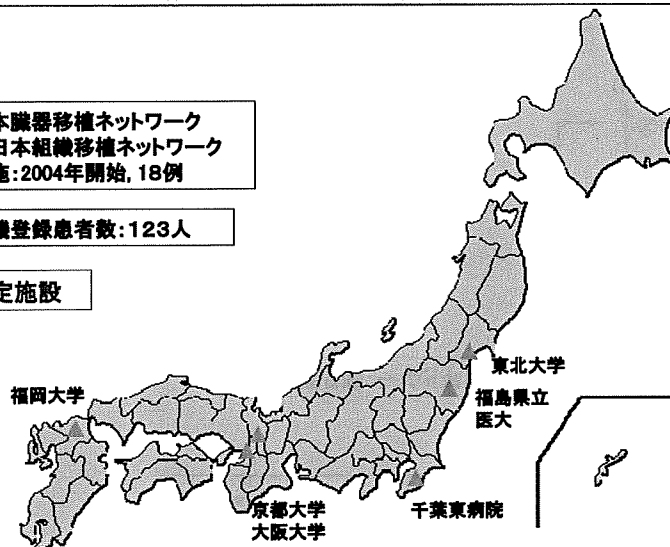


我が国に於ける膵島移植

日本臓器移植ネットワーク
 西日本組織移植ネットワーク
 実施：2004年開始，18例

待機登録患者数：123人

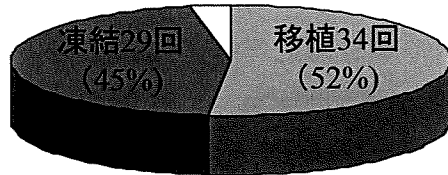
認定施設



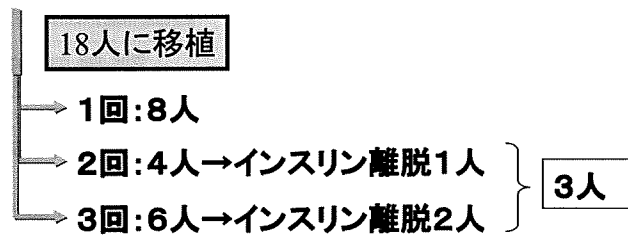


膵島分離・移植

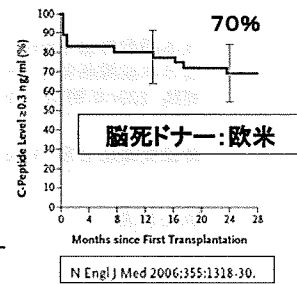
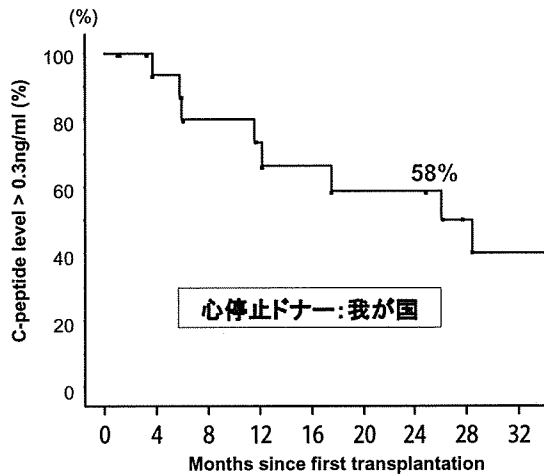
膵島分離: 65回



(2003/9/12~2007/3/31)



移植膵島生存率



我が国に於ける臨床膵島移植

文部科学省科学研究費橋渡し研究平成21-24年度
厚生労働省科学研究費申請、高度医療申請

新しい免疫抑制 プロトコール

膵島単独移植

膵島移植

導入免疫療法

抗ヒト~~膵島~~膵島β細胞免疫グロブリン
サイモグロブリン~~製剤~~

抗CD25モノクローナル抗体
バシリキシマブ (シムレクト~~製剤~~)

可溶性TNF-αリセプター製剤
エンケルセプト (エンブレル~~製剤~~)

維持免疫療法

CN阻害剤

タクロリムス (プログラフ~~製剤~~)

あるいは
サイクロスポリン (ネオーラル~~製剤~~)

あるいは
タクロリムス水和物徐放性カプセル
(グラセプター~~製剤~~)

核酸代謝阻害剤

ミコフェノール酸モフェテル
(セルセプト~~製剤~~)

移植後時間経過 (日)

-12h 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



(初回)

↑↑↑↑

↑ ↑ ↑ ↑

トラフ血中濃度

3-6 ng/ml

トラフ血中濃度

150-200 ng/ml

トラフ血中濃度

3-6 ng/ml

内服量

500-1500 mg/日

移植膵島障害の解析と制御

成因

#1. 膵島移植後

免疫抑制剤によるβ細胞障害

持続する高血糖

同種拒絶反応、自己免疫拒絶反応

#2. 移植後早期 (肝内、24時間以内)

(炎症反応、血液凝固 etc)

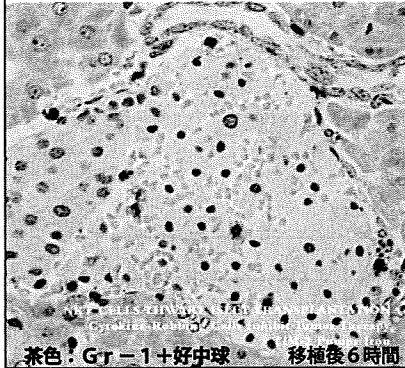
自然免疫拒絶反応

→ 1回の移植による治療法確立

肝内移植膵島障害の機序と制御法の解明

THE
JOURNAL OF
EXPERIMENTAL
MEDICINE

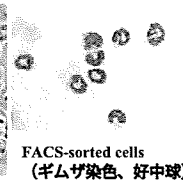
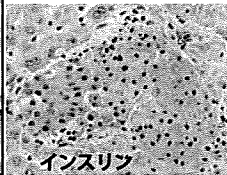
VOLUME 202 NUMBER 7 OCTOBER 1, 2005 www.jem.org



移植後6時間

- **メカニズム:**
膵島の肝臓内移植直後よりNK T細胞が活性化され、炎症性サイトカイン産生好中球が集積し、移植膵島を破壊する
- **制御法:**
NK T細胞、好中球、サイトカインを標的にした新規治療法により移植膵島障害を制御できる

→ **NKT細胞活性化機序?**



Yasunami, et al. JEM 202: 913, 2005

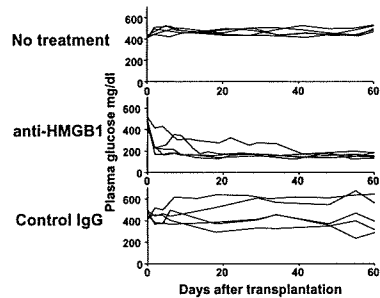
Essential role of HMGB1 in early loss of transplanted islets

Prevention of early loss of transplanted islets by anti-HMGB1

HMGB1 shuttled from nucleus to cytoplasm of transplanted islets

200 (one donor) syngeneic islet tx

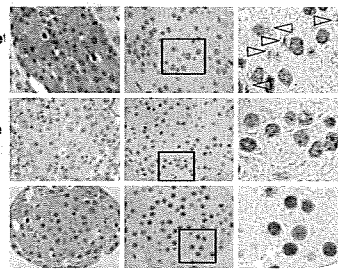
Arrows: HMGB1 in the cytoplasm



Transplanted islet in the liver (3 hours)

Islet in the naive pancreas

Isolated islet



Insulin

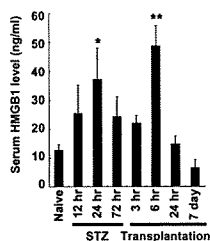
HMGB1

HMGB1
Higher mag.

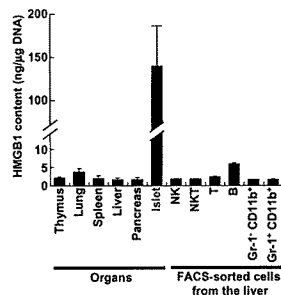
(JCL, in press)

Pancreatic islets contain abundant HMGB1 released outside cells when damaged

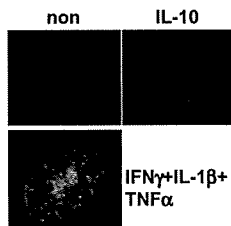
Serum HMGB1 levels



HMGB1 content

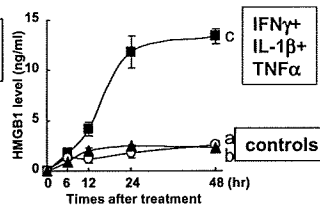


24 hrs culture



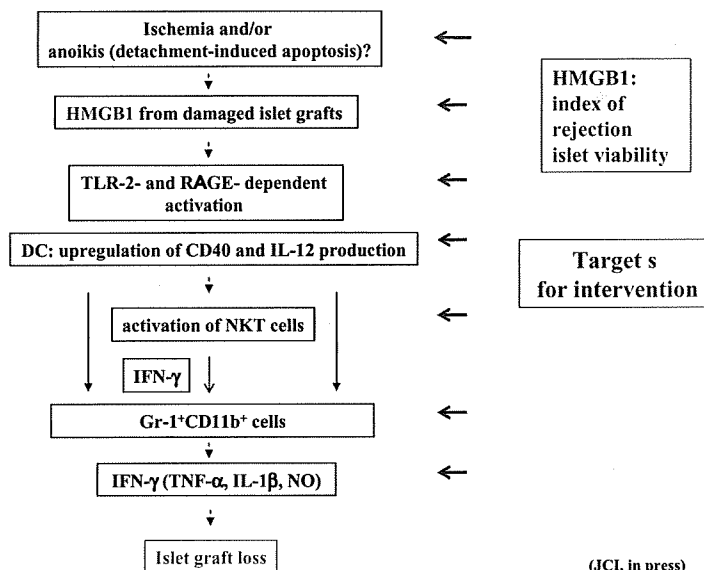
HO 342, PI

HMGB1 in the medium



(JCI, in press)

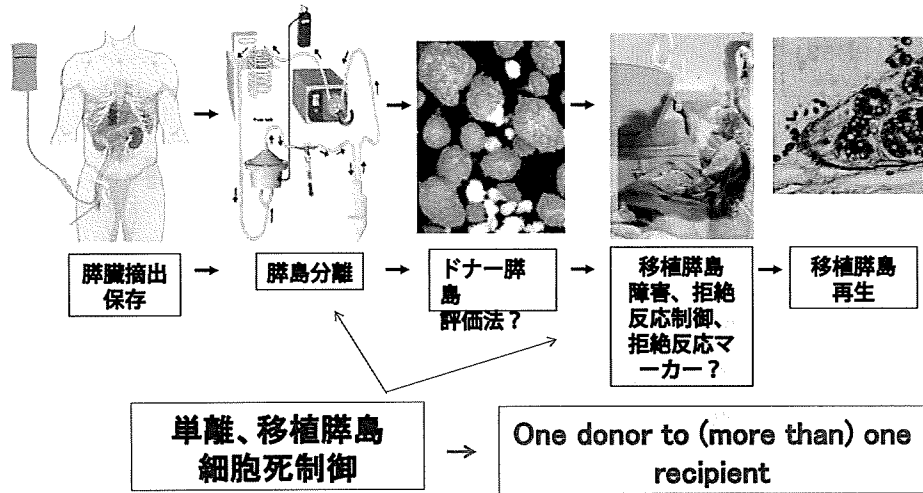
新たに解明された移植早期胰岛障害の機序



(JCI, in press)



膵島移植成績向上への課題



膵島移植実施体制、共同研究者

福岡大学

再生・移植医学 : 松岡信秀、伊東 威、米良利之、
小島大望、金城亜哉 (コーディネーター)
小玉正太、安波洋一

消化器外科 : 山下裕一
内分泌・糖尿病科 : 柳瀬敏彦
放射線科 : 東原秀行、吉満研吾
薬学部、薬剤部 : 片岡泰文、二神幸次郎
アニマルセンター : 波部重久
薬理学 : 岩本隆宏

理研免疫アレルギー

総合研究センター : 谷口 克 (センター長)、渡会浩志
産業医科大学第一外科 : 永田直幹、岡本好司
鹿児島大学 : 丸山征郎
金沢大学 : 山本 博

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較

企業及び薬事的観点からの国際比較

遠藤康浩(株式会社ポラリスRx)

平成22年1月24日

検討項目

1. 再生医療製品の治験実施状況
2. 再生医療製品に関連する各種薬事ガイドラインの調査・比較
3. 研究開発型製薬企業に対するアンケート調査
4. 新興国における先端医療製品に対する薬事優遇政策の効果

2

再生医療製品の治験実施状況
-臨床段階に到達した再生医療製品の各国別集計-

United States	67
United Kingdom	10
Germany	7
Italy	4
Japan	4
Israel	3
Spain	2
Australia	2
France	2
Canada	1
Belgium	1
Korea	1
Total number of projects	104製品数
Total number of marketed products	24発売済の製品数

3

再生医療製品の治験実施状況
-治療領域別の再生医療製品-

治療領域	製品数
<u>組織工学的性格の強い製品</u>	
Skin(皮膚)	23
Cartilage(軟骨)	19
Bone(骨)	6
Eye(眼)	1
<u>細胞療法的性格の強い製品</u>	
Cancer(がん)	22
CV(循環器)	16
CNS(中枢神経系)	7
Immunology(免疫)	5
Metabolic(代謝)	4
Respiratory(呼吸器)	1
合計	104

4

再生医療製品に関連する各種薬事ガイドライン の調査・比較 (1)

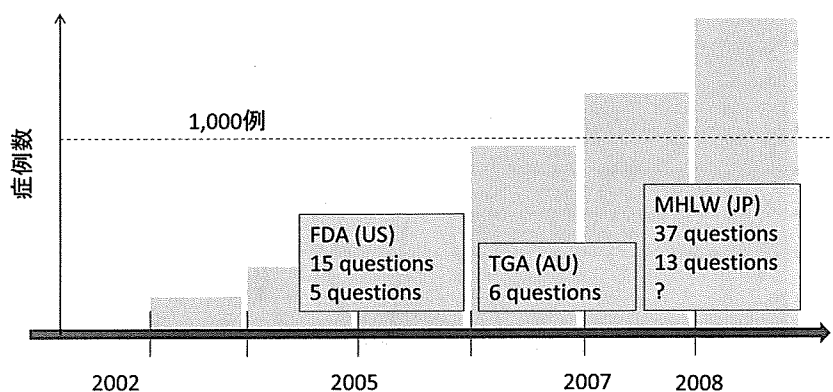
	ガイドライン数	Safety(安全性)	Efficacy(有効性)	Quality(品質)
EMA(欧州医薬品庁)	22	18	12	14
FDA(米国医薬品局)	17	12	6	12
MHLW(厚生労働省)	14	13	0	8

- 各国/地域から発出されているガイドライン数に大きな差異はない。
- 日本は安全性および品質面を強調する傾向があり、有効性に関するガイドラインは発出されていない。
- FDAから発行されている特定の適応症および製品クラスに対してのガイドラインは、当該分野の製品開発計画を策定をする上で有用。
- 欧州は、これまでは各国で対応していたが、2008年12月30日よりEMAが担当となった。ガイドラインも最新の知見に基づくものが多い。

5

再生医療製品に関連する各種薬事ガイドライン の調査・比較 (2)

培養軟骨製品に対する治験開始前の照会事項数及び症例数の比較



結論: Principle vs. ruleの原則の相違

6