



同種末梢血幹細胞採取クリニカルパス(ドナー用)

様(ID:) 採取日 月 日 時から

日程	外来で説明と提供同意	外来	外来	外来	外来	午後入院して午後末梢血幹細胞採取1日目	二回目の採取必要なら末梢血幹細胞採取2日目	退院は、最終終了の翌日です	骨髄採取
		月曜	火曜	水曜	水曜	木曜	金曜	金曜もしくは土曜	
月日	-10 ~ -7	-3(月日)	-2(月日)	-1(月日)		1日目(月日)	2日目(月日)	2~3日目(月日)	
G-CSF投与回数		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目			
薬剤		・G-CSFを皮下注射します。	・G-CSFを皮下注射します。	・G-CSFを皮下注射します。	・G-CSFの皮下注射(朝__時)	・G-CSFの皮下注射(朝__時)	なし		
検査	・採血	・注射前採血	・注射前採血	・注射前採血	・注射前採血	・入院時採血	・早期採血		
観察		・G-CSFによる副作用出現時医師、看護師に伝えてください。	・G-CSFによる副作用出現時医師、看護師に伝えてください。	・G-CSFによる副作用出現時医師、看護師に伝えてください。	・G-CSFによる副作用出現時医師、看護師に伝えてください。	・G-CSFや採取による副作用出現時、看護師に伝えてください。			
説明指導	<ul style="list-style-type: none"> ・入院の説明 ・時間、必要物品 ・書類の提出 ・末梢血幹細胞採取の説明 ・承諾書 ・白血球を増やす薬(G-CSF製剤)の働き、副作用の説明 ・血管の確認 			<ul style="list-style-type: none"> ・オリゲンタン ・病棟内説明 ・面会時間 ・必要物品の確認 ・ハンフレット内容の確認・説明 	<ul style="list-style-type: none"> ・予定時間(:) ・呼ばれましたら輸血部にいきます。 ・採取中しびれ、気分不良があった時は看護師に話して医師、看護師に伝えてください。 	<ul style="list-style-type: none"> ・予定時間(:) ・前日と同じです。 	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢血幹細胞採取の方 ・通院時の説明 ・骨髄採取ケアガイドへ移行 		
食事	制限ありません。	→	→	→	→	→	→	制限ありません。	
活動	制限ありません。	→	→	→	→	→	→	制限ありません。	
清潔	制限ありません。	→	→	→	→	→	→	→	
排泄	制限ありません。	→	→	→	→	→	→	制限ありません。	

VI. 採取後のドナーフォローアップ

分担研究員：宮村耕一先生 研究項目：非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーフォローアップおよび同移植による社会的利益に関する研究

○非血縁者末梢血幹細胞ドナーにおける短期、中期、長期の安全性を確認する前方向的研究を行う。現在までの血縁者間同種末梢血採取では、5年以降の長期的有害事象についてはまだ不明な部分がある。今後増えるドナーの長期(5年以上)にわたる有害事象の把握と本人の健康への自覚を高めるためには、新たなシステム(例えば被爆者手帳と同様のもの)を検討していく。短期的な重篤な有害事象は死亡例を含め世帯でも報告されている。これらについては、最初の100例までは(患者の安全性と共同で)臨床研究として行い、短期有害事象について正確に集め、必要な対応策を取る。

分担研究員：小寺良尚先生 研究項目：血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の解析に関する研究

○厚生労働科学研究課題「血縁者同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する5年間の調査」は非血縁者間末梢血幹細胞移植実現のための研究としての側面もあった。これを基に非血縁ドナーの安全性を再度検討し、本研究の各分担研究の礎とする。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		決定日		課題・未定・意見等	
①急性期フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> G-CSF投与開始後から28日以内の健康被害が血縁者間で多く報告されていることから、連絡体制等の緊急時の体制整備が必要。 	<ul style="list-style-type: none"> 採取1ヶ月間のフォローアップ体制を強化する。Day21～Day28に採取施設にて術後健診を実施する。 採取終了後、血算値を測定し、Pt5万以下の場合、入院等にて、採取施設にて対応すること。 白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン ヘマトクリット、血小板数 APTT、PT 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH ALP、γ-GTP、尿酸、クレアチニンカルシウム 緊急連絡体制を整備する。 	8/9	<ul style="list-style-type: none"> 採取1ヶ月後まで(急性期) 未定：緊急時連絡体制の整備 採取施設から遠方のドナーのフォローアップ体制をどうするか。 コーディネーターによる採取後の電話フォローアップは、BM同様週1回でよいか。(問題があれば1ヶ月以上続く) 			
②中長期フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> G-CSF投与による薬剤の健康被害の把握。 	<ul style="list-style-type: none"> 採取後1ヶ月後(Day 21～Day 28)フォローアップ検査の確認 術後健診と同じ採血 白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数 APTT、PT 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、ALP、γ-GTP、尿酸、クレアチニンカルシウム 長期フォローアップアンケート形式で発送・記入、返送の形式で実施。実施期間は、5年間とする。 ドナー手帳の配布 		<ul style="list-style-type: none"> 01ヶ月後～1年まで(中期) 3ヶ月アンケートはBM同様、PBでも実施でよいか。 			<ul style="list-style-type: none"> 01年後～5年後(長期) 毎年1回のアンケート実施でよいか。 05年後以降(長期) PBSCドナー手帳を配布し、健康上の問題が発生した場合、生涯にわたり対応するという意見があるが、発行元はどこか。(学会/財団/その他)

VII. 移植施設における末梢血幹細胞液の処理

分担研究員：小寺良尚先生 研究項目：血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の解析に関する研究

○厚生労働科学研究課題「血縁者同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる5年間の調査」は非血縁者間末梢血幹細胞移植実現のための研究としての側面もあった。これを基に非血縁ドナーの安全性を再度検討し、本研究の各分担研究の礎とする。

(21年6月21日)現在

課題・問題点	決定事項	決定日	課題・未定・意見等
<p>①凍結保存の可否</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NMDP では不可 ・ ドナー説明書 ・ 凍結を認める理由書 ・ Poor 予防、BMH への変更不可のため審査基準 ・ 医学的理由 ・ 凍結申請書 ・ 使用しなかった場合の処置 	<p>JMNP では、凍結技術を検証した上で、コーディネート期間利便性向上の観点から、PBSCについては全員賛成で凍結保存を許可する方向で進めることとなった。</p> <p><u>凍結許可理由</u></p> <p>Poor mobilizer の存在、血管が確保できない可能性は直接患者の生命に関与する。欧米と違い中心静脈確保、骨髄採取への移行が本邦において難しい。採取した PBSC が無駄にならないというリスクおよび BMH との整合性が現時点では取れない問題点と患者の安全を比較した場合、患者の生命を守る観点からは凍結を許可する。</p> <p>更に、凍結によって、コーディネートの迅速化にも繋がりが、これまで移植が受けられなかった患者にも移植できる機会を与えることが可能となる。</p> <p>ただし、BMH については、現状ルール。なお、移植が実施されなかった場合における費用は財団負担とする。</p> <p>また、採取が無駄にならないために最大限努力するとし、そのための方法を検討した。(P19 参照)</p>	<p>11/16</p> <p>⇒その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 凍結をしたかどうかについては、一般的な説明に留め、ドナーに個別の状況は伝えないことによいか。 <p>⇒豊嶋先生より</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞の凍結について、作業工程や施設基準を含めた「院内における血液細胞処理のための指針」が、造血細胞移植学会と輸血・細胞治療学会両学会から発表される予定である。 ↓ ・ 上記ガイドライン改訂版について、班員がメーリングリスト上で討論し、それに従うことが決定した。(2009. 6) <p>⇒未定</p> <p>○アフエーシス後に細胞数不足(Poor mobilizer)と判断した場合の課題点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 凍結するのか。細胞数不足の場合、凍結しても廃棄するか。 ・ 2008.11.16班会議において、凍結を許可するに当たって原則として定めた点として、「凍結した細胞は、細胞数の如何に関わらず移植すること」が挙げられたが、移植施設判断によいか。 ・ 1日目にまったく細胞が取れないことが分かった場合、2日目の採取を行うか。 <p>○細胞が多い場合の移植施設における細胞の扱いについて</p> <p>○PBと骨髄の凍結運用の整合性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄の凍結は、前処置開始後のやむを得ない場合に一定の条件下で認められている。(前処置開始後も個別に審議している) ・ 凍結、解凍の技術観点、凍結後の取り扱いについての倫理的観点は、両者同様に整理が必要。 	

⇒参考：NMDP, Dr. Confer, Eurodonor, Dr.Oudishoonとのサイズセッション(2009.4.26)

【Dr. Confer から提示された凍結のリスク】

- ・ CD34 の測定結果が翌日まで得られないこと。
- ・ 採取後凍結された細胞が移植に使われなかった場合の問題。
- ・ ドナーは自分の細胞が凍結されたことを知らされなくてはならない。将来、万一そのドナーに造血細胞移植が必要になり、細胞を返して欲しいと訴えた場合、大きな問題となる。こうした例についても検討すべきである。また、NMDP では、凍結後使われなかった細胞を、研究のために使用することの可否が議論されている。
- ・ NMDP では原則凍結は行わず細胞数が不足の場合でも移植し経過をみる。凍結細胞で細胞数が 2×10^6 以下の場合「同ドナーから追加で BM か PBSC を採取しないかぎり移植しない」と要求されることが問題となる。
- ・ 凍結を日常的に行うことを認めるにあたっては、一貫した品質管理方法と施設認定プロトコルを作成するべきである。

【NMDP における凍結と運搬について】

- ・ NMDP では、採取が2日間に渡った場合は、1日目採取分を冷蔵庫で保存し、2日目の採取分と共に運搬している。細胞数が多く、その一部しか移植に使用しない場合は、移植施設が残りを凍結することを認めている。その場合は、凍結する可能性があることをドナーに伝える。
- ・ NMDP で最も長い運搬時間はオーストラリアまでで、40時間である。BM も PBSC も低温(4℃程度)で運搬している。PBSC は特に温度管理が重要である。
- ・ オランダからオーストラリアに運搬する場合は長時間になるため、例外的に2人の運搬者が運ぶこともある。アメリカでも、1日目の細胞処理のために、移植施設が運搬者を2人希望することがある。

↓

その後の意見

○凍結と運搬の問題

- ・ 豊嶋先生より、「運搬の関係から24時間後に凍結することになるが、細胞数減少の問題はないか」という質問があり、Dr. Confer より「限定された症例数ではマイナスの影響はなかったが、詳細なデータを後日送る」との回答がなされた。
- ・ 運搬時、4℃のジェルバックの準備は移植・採取どちらの施設が行うか。(帯血は宅配業者と契約しているバンクあり)
- ・ 凍結する場合は、2日間それぞれ運搬するか。

8/9

- ・ 倫理的観点から、NMDP 同様不可。

- ② 無許可の体外増幅の可否
- ③ 無許可の遺伝子挿入の可否
- ・ NMDP では不可

凍結について

1. 欧米では原則として凍結が認められていない。
 (ア) 認められるのは、
 - ① ドナー都合により採取が先になってしまう場合
 - ② ドナーが明確に骨髄への移行を拒否している場合である。
 - ③ 逆に骨髄への移行がない場合は凍結を認めていることになる。
 (イ) 欧米と本邦の違い
 - ① 欧米では中心静脈へのアクセスが可能である。(本邦ではこれを認めない方向である。)
 - ② 欧米では十分採取できな場合骨髄採取へ移れる。
 - (ウ) 欧米で凍結を認めない背景には、poor mobilizer には骨髄採取への変更が可能なこと、血管確保に失敗した場合中心静脈へのアクセスが認められていることがあり、本邦でこの両者を行わない場合、凍結を認めないことは患者に危険性を増す。
2. BMH との整合性が必要である。
 (ア) BMH と PBSCH の違い
 - ① 骨髄は血管確保できず採取中止になるようなリスクはない。
 - ② BMH と比較して Poor mobilizer が高い確率でいる。全国集計でドナー体重当たり $2 \times 10^6 / \text{kg}$ CD34 以下の割合は 9.5%、 1×10^6 CD34 以下の割合は 2.1% (骨髄では $1 \times 10^8 / \text{kgMNC}$ 以下の割合は 1%)
 - ③ BMH は採取量を PBSCH と比較してダイナミックに対応が行いやすい。
 1. 途中カウントで細胞数が少なく、一回の穿刺での採取量を減らし、採取回数を増やすことにより細胞数を増やすことができる。
 - ④ PBSCH では凍結が広く行われており、安全性も確率しているが、BMH における凍結の経験は極めて少なく、安全性については不明である。
- (イ) BMH で PBSCH と同様の危険がある場合には凍結を認めるという議論になる。
3. 凍結を認めた場合の問題点
 (ア) 使用されないことが増加する危険性がある。
 - ① ドナーの尊い気持ちと身体的不安が無駄になる。
 - ② 使用されなかった PSBS をどのように処理するか。
 - ③ 費用をどのように負担するか
4. 凍結を認めない場合のその他の問題点
 (ア) 失敗すると患者の生命に関わると考えると血管確保する手が震える。

凍結を認める場合の課題

1. 凍結するかしないかは、施設の判断とするのか、財団の許可を必要とするのか。
 (ア) 凍結の理由は「細胞数が取れない可能性がある」ということで、これは採取日に始めてわかることであり、事前に許可したり、許可しないという事項ではない。従って、施設の判断に従うこととなる。
 (イ) ただ「太い血管が複数あり体格のよい男性」など許可しないなどの基準を作ることは可能である。
 - (ウ) また移植が確実に行われることを財団が確認することは必要である。
 2. 採取が無駄にならないための方法。
 (ア) 凍結の時期と移植日の関係
 - ① 凍結から移植日の期間は確実に使えるようにする観点からできるだけ短い方がよい。
 - ② 細胞数確認後直ちに前処置に入ることをする。
 (イ) 患者の状態変化により移植が中止になる可能性を減らす
 - ① 移植が中止になる可能性がないことを財団が確認する。
 1. 移植医が凍結計画書を作成する (患者の状態、移植日などを記載)
 2. G-CSF 投与前日に患者の状態を確認する。
 3. 採取前日に患者の状況を確認する。
 - ② 凍結後速やかに前処置を開始する (2.(ア)②と同じ)
 1. 細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上で速やかに前処置を開始したことを確認。
 - ③ 施行しなかった施設への調査、解析、報告を行う。
- 凍結申請用紙
- 凍結計画書 (最終同意後提出)
- 予定
- G-CSF 開始日
- 採取①
- 採取②
- 前処置開始日
- 移植予定日
- 患者の状態
- コントロールできない感染症がない (はい、いいえ)
- 腫瘍はコントロールされている (はい、いいえ)
- 移植が中止になる可能性がある重大な合併症がある (はい、いいえ)
- いいえの場合詳細をお書きください。
- 確認
- 採取前確認 (G-CSF 投与前開始前)
- 移植が中止になる可能性があることを確認する。(電話で)
- 採取前確認 (採取前日)
- 移植が中止になる可能性があることを確認する。(電話で)
- 前処置開始確認 (採取翌日)
- 計画どおり前処置が開始されているか確認する。電話で)

Ⅳ. 国外

分担研究員：岡本真一郎先生 研究項目：海外の非血縁者間末梢血幹細胞移植の情報収集と提携に関する研究

○非血縁者間末梢血幹細胞移植を行っている海外のバンクにおけるドナーの適格性、採取方法、採取における末梢血幹細胞移植の基盤を作る資料とする。また海外バンクとの末梢血幹細胞の交換に関する諸条件を検討する。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		課題・未定・意見等	
①調査	別紙	決定日			
・ 国外で実施している末梢血幹細胞採取・移植調査					
①情報収集	別紙				
・ 国外で実施している末梢血幹細胞採取・移植に関する情報収集					
①提携					
・ 国外で実施しているバンクとの提携					

岡本先生 資料

NMMDP と Memorial Blood Center 訪問での確認事項

NMMDP (Dr Dennis Confer に約 1 時間面談)

BM と PBSC の選択について

- NMMDP では donor recruitment の時点で BM collection と PBSCC の両者に関する説明はするが、donor stem cell source に対する preference は確認していない。仮にドナーが PBSC が良いといっても、ドナーによく考える時間を与え、その時点では両方の選択ができるドナーとして登録をする。
- CT の時点で TC から request を受け、それを donor に伝える。この場合、TC は第一選択と第二選択を提示することが出来る。TC からの選択が donor の希望と合わない場合は、単にそこで中止とするのではなく、TC が negotiation する場合もあるので 1 回は TC に戻るようである。
- Donor の中で BM と PB を希望するのは半々であり、多くのドナーは TC の希望する細胞の提供を希望することが殆ど (Dr. Confer は 95%と言っていた) である。
- 因みに、BMT-CTN0201 は現在も進行中であり、あと 80 人で一群 550 例の登録が終了する予定との事であった。
- Search turnaround time は PB も BM も同様で大体中央値で 95 日である。(CT から SCT までは 45 日)

TC について

- NMMDP TC となれば PBSCCT, BMT, CBT のいずれも施行することが可能である。(現在の TC の criteria に関しては資料を後日送付頂く)

AC, DC と donor の関係について

- AC の criteria に関しては後日資料を送付頂く。FACT の accreditation を受けている TC は FACT の accreditation を受けている AC からの cell products しか使うことができないので、多くの NMMDP の AC は FACT の認定を受けている。
- Donor は最初の G-CSF の投与は AC/DC あるいは近くの clinic/hospital で受け、その後の G-CSF は AC/DC で行うか、あるいは自宅に NMMDP が契約した nurse を派遣して行っている。G-CSF はその場所に NMMDP から送付される。
- G-CSF の投与中の副作用に対しては AC/DC の間で連携を取って責任体制を決めて対応している。

Apheresis に関して

- Apheresis は Days 5 と 6 に行っているが、殆どの採取は day 5 で終了することが多い (90%)。
- Apheresis の時間についての基準はないが、処理する血液の最大量は 24L/kg と規定している。(AC で話を聞いた時には 30 まで行くこともあると言っていた)
- 目標採取量も特に規定はしていない。基本的には TC が request する細胞数を donor の状況を見ながら最大限にとる努力をしている。
- 採取細胞数が著しく少ない場合の対応については、明らかに異常と考えられる場合 (=細胞が全く取れない。機嫌に不調など。この判断は委員会が行うのではなく Dennis 自身が行っている) は、取り敢えず採取した PBSC を移植し 2 週間は様子を見て、その時点で骨髄検査を行い、全く recovery がない場合は、同じ donor あるいはそれ以外の backup donor からの BM/PBSC 採取を検討する。このような対応が必要な頻度は極めて低いとの事。

- 上記の明らかに異常と考えられる場合は、同じ donor に数日後に BM 採取を依頼したことはあるが、多くの場合はその他の donor に approach して対応している。しかし、このようなことは極めてまれとの事。

- この様なまれなことがあるので、いずれにも対応できるような WJU をしている。基本的には年齢 (60 歳まで) や Hb も含めて BM も PBSC も同一のプロトコルで WJU を行っている。(実際の protocol を送付して頂く)

- 脾腫に対する monitor は行っていない。

- CD34 positive cell count の標準化は行っていない。施設によって差はあるが仕方がないと考えている。実際にこれに関連した問題は起こっていない。

PBSC の保存と transportation について

- Overnight で PBSC を保存する場合は 4 度に保存する。
- 採取した PBSC の総量は 300ml 以下に保つようになっている。具体的になるべく細胞濃度は低く保つようになっているが、PBSC product に加える抗凝固剤、自己血漿に関する recommendation に関しては資料を送付頂く。

- 採取から移植までの時間に関しては、特に規定を設けていない。

- PBSC の凍結保存に関しては、原則として禁止しているが、患者の状態が悪く、ドナーの都合がつかない場合には凍結を認めた場合がある。頻度は 1% 以下である。TC が細胞数を知り、更なる採取を要求してくるなどの問題も起きるので極力凍結は避けるようになっている。

Donor の follow-up その他

- 現時点では、可能な限り 1 年ごとに follow-up はしているが systematic な対応はしていない。今後は、最初に consent を得て、2 年ごとの 20 年の follow-up を計画している。担当は DC。
- 傷害保険は BM も PB も同様のものを使用している。
- 米国で PBSC が増加している理由を聞いたところ、回復が早いので早期な退院ができコストが安くなる、医師が骨髄採取をすすめる機会が減って時間が出来るなどが主な理由であるとの回答であった。

IX. その他(開始にむけてのシミュレーション、各機関との調整、情報発信)

分担研究員: 宮村 耕一先生 神田 善伸先生

研究項目: 非血縁者間末梢血幹細胞移植導入時の開始方法の検討、非血縁者間末梢血幹細胞移植法の臨床試験体制確立に関する研究

○本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の有効性、安全性を評価する。主要評価項目は移植後 100 日以内の移植関連死とする。合わせてドナーの安全性についても(ドナーフォローアップと共同で)検討する。効果安全性委員会を設け、ドナーおよび移植の安全性について適切に対応する。

UR-PBSCTの実現により期待される社会的、医学的、医療的な利益に関する研究

○UR-PBSCTを導入することにより、ドナー数の増加、移植数の増加、医療費低減などの利益が予想される。また血液幹細胞や免疫細胞が多く含まれる末梢血幹細胞は、骨髄と違い多様な病態に対応できる可能性がある。これの可能性を検討し、UR-PBSCT 実現への社会的なコンセンサスを得る資料とする。

(21年6月21日)現在

課題・問題点		決定事項		課題・未定・意見等	
①・UR-PBSCT 導入時		決定日			
・ 採取・移植施設	<ul style="list-style-type: none"> DLI 施設で、移植施設=採取施設を原則とする。 	11/16	<p>⇒その後の意見</p> <ul style="list-style-type: none"> 移植施設=採取施設を原則とすると、患者がPBSCTを希望する場合、転院しなくてはならなくなる。導入時は移行期間として、広くPBSCT 移植のみ施設を認めるべきである。 		
・ 対象ドナー基準	<ul style="list-style-type: none"> 提供後のドナーの QOL 比較研究のため、BM 提供経験を PB ドナーの対象として開始するという案があったが、件数が不足することから、すべてのドナーを対象とすることとした。(=1 回目 PB 可) 	1/18	<p>⇒未定</p> <ul style="list-style-type: none"> OPB 提供は 1 回までとすると、血縁者間で PB 提供経験者は PB 提供不可となる。BM 提供は可能か。 OPB 対象ドナーの絞り込み <ul style="list-style-type: none"> G-CSF 外来投与、救急時の対応等の観点から、一定の条件の下(採取施設からの距離、時間等)PB 対象ドナーを絞り込み、ドナー数を調節するか。 		
・ 患者登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 患者は登録時に PBSCT か BMT の希望を確認すること。 対象疾患は問わない。 年齢については、下限は今後の課題となり、上限は最初の 100 例は 60 歳以下を想定することが決定した。(65 歳を境に TRM の頻度が変わる傾向があるため) 	8/9	<p>⇒未定</p> <ul style="list-style-type: none"> ○患者の下限年齢 ○患者の上限年齢 <ul style="list-style-type: none"> 将来的にはミニ移植もフル移植も行うことになることが予想されるため、年齢の上限を 65 歳にすることが継続検討課題となっている。 		

<p>②臨床研究</p> <p>○Pt 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 移植後の患者の安全性の評価 	<p><u>主要評価項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 移植後、100日時点での生存生存割合 <p><u>副次的評価項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 移植後1年後での全生存割合及び無増悪生存割合 移植後1年での非再発死亡割合 一次性生着不全および二次性生着不全発症割合 急性および慢性 GVHD の頻度、重症度 再発割合 細菌・真菌・ウイルス感染症発症割合 <ul style="list-style-type: none"> 患者の疾患、前処置の方法は規定しない。 HLA 適合基準は設けない。 	<p>11/16</p>	<p>⇒2009.1.18 合同班会議</p> <ul style="list-style-type: none"> 会場から、前方向的臨床研究の実施を望む意見があった。 <p>↓</p> <p><u>その後の意見</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 非血縁 PBSCT の経験がないため、免疫抑制剤をどうすればよいのか、GVHD の発症時にどのようなタイミングでステロイドを始めるのか等、不明なことばかりの状況で、日本の非血縁PBの診療を底上げする最短の方法は、プロトコルで移植方法をしるよりも、各施設の載量に任せて、各施設がラーニングカーブを描き、23年経過したところで全国のデータを探索的に解析し、作業仮説を立てる。その時点で前向き研究を計画するのが妥当である。現時点でプロトコルによって診療を規定するのは、ラーニングカーブの進歩を止めてしまうし、プロトコルを規定する根拠もない。 UR-PB vs UR-BM は将来的に検討にあがるテーマだが、実現可能性が極めて低く、現時点では UR-PB の安全性も不明な状況で第三相の比較試験を行うべきではない。
<p>○Do 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 提供後のドナーの安全性の確保・評価 	<ul style="list-style-type: none"> ドナーの安全性についても(ドナーフォローアップと共同で)検討し、効果・安全性評価委員会を設け、ドナーおよび移植の安全性について適切に対応する。 ドナーの採取関連合併症の頻度、重症度 ドナーの QOL について調査を実施する。 ドナーの身体的側面及び心理社会的側面について、採取後1週後及1年時点で調査する。調査票の発送、記入、返送の形式で実施する。PBSCTドナーは最初の100例、BMTドナーは、非血縁者間PBSCTが開始された時点から1年間のうちに骨髄を提供したドナー全例とする。 1. ドナーの採取関連合併症の頻度、重症度 2. 採取後1週及び1年でのドナーの QOL 	<p>8/9</p> <p>11/16</p>	
<p>○慢性 GVHD</p>			

平成 21 年度 厚生労働科学研究 第 2 回合同班会議 プログラム・抄録集

研究班名：

<免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業>

- ・ 新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究
研究代表者 池原 進 (関西医科大学 第1病理)
- ・ 組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究
研究代表者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター 血液・細胞療法部)
- ・ 同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究
研究代表者 谷口 修一 (虎の門病院 血液科)
- ・ 同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究
研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院 血液内科/造血細胞移植センター)
- ・ 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)

<がん研究助成金>

- ・ 成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究
主任研究者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター 血液・細胞療法部)

日 時:平成 22 年 1 月 30 日(土)・31 日(日)

会 場:東京医科歯科大学湯島キャンパス 5 号館 4 階講堂

平成 21 年度厚生労働科学研究 第 2 回合同班会議

研究班名：

<免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業>

- ・ 新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究
研究代表者 池原 進 (関西医科大学 第 1 病理)
- ・ 組織適合性に基づく非血縁者間造血幹細胞移植の成績向上に関する研究
研究代表者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター 血液・細胞療法部)
- ・ 同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究
研究代表者 谷口 修一 (虎の門病院 血液内科)
- ・ 同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究
研究代表者 宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院 血液内科/造血細胞移植センター)
- ・ 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)

<がん研究助成金>

- ・ 成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究
主任研究者 森島 泰雄 (愛知県がんセンター 血液・細胞療法部)

期 日：2010 年 1 月 30 日 (土)

10:00~12:00 池原班
12:00~13:00 昼 食
13:00~16:00 加藤班
16:00~18:00 森島班 (組織適合性)
18:00~19:00 森島班 (がん研究)

1 月 31 日 (日)

09:00~12:00 谷口班
12:00~13:00 昼 食
13:00~15:00 宮村班
15:00~17:00 合同公開シンポジウム

会 場：東京医科歯科大学湯島キャンパス 5号館 4階講堂
東京都文京区湯島 1-5-45 (JR、東京メトロ 御茶ノ水駅下車)

事務局：東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学内 TEL：0463-93-1121 (内 2311)

1 日 目

平成 22 年 1 月 30 日 (土)

平成21年度第2回合同班会議（厚労科学研究）

新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究（H20-免疫-一般-019）

研究代表者 池原 進 （関西医科大学病理学第一講座）（10:00-12:00）

10:00-10:15

1. マウスモデルを使った造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較

品川克至、前田嘉信（岡山大学 血液・腫瘍内科）

10:15-10:35

2. 間葉系幹細胞における HLA 分子の発現と機能に関する研究

一戸辰夫（京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科）

10:35-10:50

3. 難治性ウイルス感染症に対するウイルス抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の体外増幅法の開発と臨床第 1 相試験

高橋義行、小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学）

10:50-11:05

4. マイナー抗原特異的 CTL の骨髄への積極的ホーミングの可能性の検討

赤塚美樹^{1,2}・鳥飼宏基²・山村武史²

（¹藤田保健衛生大学血液内科、²愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部）

11:05-11:30

5. 「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた、骨髄内骨髄移植療法
臨床第 1 相試験」 臨床試験プロトコル

吉原 哲、小川啓恭（兵庫医科大学 内科学講座血液内科）

森 眞一郎、福原資郎（関西医科大学 内科学第一講座）

池原 進（関西医科大学 病理学第一講座）

11:30-12:00

6. 骨髄内骨髄移植に胸腺移植併用の利点— ヒトへの応用を目指して —

池原 進（関西医科大学 病理学第一講座）

マウスモデルを使った造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較

品川克至、前田嘉信（岡山大学 血液・腫瘍内科）

【目的】

移植後肺障害 Idiopathic pneumonia syndrome (IPS)は、移植後に感染症以外の原因により広汎な肺胞障害を生じて発症する予後不良な肺合併症であり、肺への放射線照射 RT とドナー免疫担当細胞の関与が考えられている。ドナー免疫担当細胞を含む造血幹細胞は、静脈内骨髄移植 (iv-BMT) 後では多くが肺へトラップされるが、骨髄内骨髄移植 (intra-BMT) では少ないと考えられる。Ikehara らは、マウスモデルを用いて、intra-BMT では iv-BMT よりも GVHD が抑制されることを報告している。我々は intra-BMT では iv-BMT よりも IPS の発症が軽減されるとの仮説を立て、マウスモデルを用いて IPS に対する intra-BMT の影響に関して iv-BMT と比較検討を行った。

【方法と結果】

Donor マウスには C57BL/6J を用い、RT で前処置したレシピエントマウス B6D2F1 に iv BMT と intra-BMT を行い比較検討した。このモデルでは、intra-BMT で生存率が高く、GVHD スコアが低かった。移植 6 週後の気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage;BAL の解析では、回収洗浄液中の総細胞数および T 細胞数は、intra-BMT において iv-BMT よりも少ない傾向にあった。IVIS imaging system による解析では、intra-BMT では iv-BMT に比し肺への集積が軽度であった。以上から IPS は intra-BMT において軽度である可能性が示唆された。

【展望】

同様のマウス IPS モデルを用いて、1) 肺組織標本の免疫染色などによる評価、2) BALF 洗浄液中の種々のサイトカイン量を測定、3) 移植後輸注細胞の肺へのトラップに関して、IVIS imaging system を用いてさらに詳細に iv-BMT との比較検討をおこなう予定である。

間葉系幹細胞における HLA 分子の発現と機能に関する研究

一戸 辰夫 (京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科)

同種造血幹細胞移植においてはドナー由来の間葉系幹細胞 (MSC) あるいはその前駆細胞も同時に移植されるが、それらの移植後の動態については十分に明らかにされていない。造血細胞移植後の骨髄 MSC のキメリズムに関しては、使用する移植前処置や幹細胞ソースの相違によらず長期間にわたりホスト由来であるとする報告が多いが (Rieger et al. *Exp Hematol* 2005, Bartch et al. *Transplantation* 2009)、小児においてはドナー由来 MSC との混合キメリズムとなる場合もあり得ることが報告されている (Pozzi et al. *Exp Hematol* 2006)。また、灌流法を用いた骨髄採取を用いた骨髄内骨髄移植法では、ドナー由来の骨髄 MSC が従来より大量に移植される可能性があるため、移植片中の CFU-F の測定、移植後の骨髄 MSC のキメリズムに関して、従来の移植法と比較検討を行うことが重要な課題になるものと考えられる。

また現在、移植後に発症した重篤な GVHD の治療を目的として、*ex vivo* 増幅を行った third party 由来 MSC の輸注療法の開発が試みられている。輸注された MSCs が一定期間レシピエント体内に残存し得るためには、ドナー由来免疫担当細胞の監視を回避する機構が必要と推察されるが、その詳細に関しては不明な点が多い。臍帯血・骨髄・脂肪細胞などから分離される MSC (MSC 様細胞) はすべて HLA クラス I 分子を発現しており、IFN- γ などの存在下では HLA クラス II 分子も発現されることが確認されている (Le Blanc et al. *Exp Hematol* 2003)。われわれもヒト由来 MSC 細胞株由来の培養上清あるいは細胞溶解物を用いた検討を試みたところ、十分な量の HLA クラス I 分子がタンパク質レベルで発現している可能性が高いことを示唆するデータが得られた。これらの観察から、GVHD の治療に使用される MSC は HLA クラス I 分子を発現しており、HLA 抗体や移植ドナー由来の T 細胞・NK 細胞によって認識され得るにもかかわらず、それらによる細胞傷害性免疫応答を回避する何らかの分子機構を有していることが推察される。このような観点から、移植後のホスト免疫系と MSC の相互作用に MSC に発現される HLA 分子がどのように関与しているかについても新たな検討を開始することが必要と思われる。

難治性ウイルス感染症に対するウイルス抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の体外増幅法の開発と臨床第1相試験

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学
高橋義行、小島勢二

【目的】造血幹細胞移植後の患者におけるウイルス感染症は、移植前処置に ATG を用いた場合や GVHD の治療中など強い免疫抑制下で重篤化しやすく、そのコントロールは移植を成功させるために重要である。現在日本では抗ウイルス薬による治療が行われているが、少数ながら抗ウイルス薬が効かない症例がみられることや、抗ウイルス剤による副作用などの問題がある。欧米の一部の施設では造血幹細胞移植後難治性ウイルス感染症に対してウイルス抗原特異的 CTL の臨床応用が行われ優れた効果が報告されている。我々はウイルス既感染の健常人ドナーより CMV, EBV 特異的 CTL の体外増幅法を開発し臨床第1相試験を行っている。難治性ウイルス感染が起きてからの培養では1ヶ月程度の時間を要するため、HLAハプロ一致移植などハイリスクの症例においてウイルス感染前に培養し凍結保存しておくことも可能とした。【方法】HLA-A2 または A24 陽性健常人の末梢血 30ml から単核球を分離し、ウイルス特異的ペプチドで刺激後、IL-2 添加培地で1週間培養し、その後我々の開発した方法にもとづき CD3 で刺激した T 細胞に抗原ペプチドをパルスしたものを抗原提示細胞とし T 細胞に加え閉鎖培養無菌バッグにより培養した。増幅した CTL の細胞数、MHC-tetramer 陽性細胞の濃度により、投与基準を満たしたものを凍結保存し、培養上性中のウイルス、細菌の感染がないことを確認する。【結果】登録された症例は 8 例 (CMV3 例、EBV5 例) で 30ml の末梢血より 21 日間の培養で CTL の細胞数、MHC-tetramer 陽性率が輸注量に達したのは CMV-CTL が 3 例中 3 例、EBV-CTL が 5 例中 2 例であった。CMV-CTL の 1 例で培養上清中に EBV-DNA が検出されたため投与基準を満たさなかった。8 例のうち実際にウイルス特異的 CTL を輸注したのは、骨髄移植後の難治性 CMV 感染症の 1 例で治療に伴う副作用として軽度肝障害が見られたが自然軽快している。CTL 輸注後に CMV アンチゲネミア、CMV-DNA の陰性化が観察されたが今後の注意深い観察が必要である。【結論】ウイルス特異的 CTL による臨床第一相試験実施し、重篤な副作用は見られていない。臨床スケールにおける培養効率のさらなる改善が必要である。

「マイナー抗原特異的 CTL の骨髄への積極的ホーミングの可能性の検討」

赤塚美樹^{1,2}・鳥飼宏基²・山村武史²

(¹藤田保健衛生大学血液内科、²愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部)

1. CTL の骨髄へのホーミング法の検討

平成 20 年度の第 2 回班会議にて、骨髄が残存白血病細胞の存続の場所であると同時にセントラルメモリー T 細胞のリザーバーであることから、CTL を効率的に骨髄への送達に利用できるかどうかの基礎的検討結果を示した。モデルでは SDF-1/CXCL12 を分泌する骨髄へのホーミングレセプターである CXCR4 を CTL に遺伝子導入する方法を採った。

マウスと人の CXCR4 間の 89%の相同性を利用し、ルシフェラーゼ遺伝子を導入しておいた CXCR4 高発現ヒト骨髄腫細胞株を 8 週齢の NOG マウスの尾静脈から 1×10^7 個を投与し、マウス骨髄に集積しうるか検討した。6 週目の時点で屠殺し、骨髄・脾臓への浸潤をフローサイトメトリー（抗ヒト CD45、CD38 抗体およびルシフェラーゼの発光を指標）で検討したところ、骨髄への選択的な生着が認められた。次いで CXCR4-IRES-GFP のコンストラクトをレトロウイルスにてマイナー抗原特異的 CTL に導入し、マイクロチャンバーを隔てて SDF1 α 濃度勾配を用いた chemotaxis assay を行ったところ、CXCR4 導入細胞で有意な migration が認められた(約 80% vs. 約 35%、単回実験)。

以上の所見をもとに、CXCR4 導入 mHag 特異的 CTL またはコントロール CTL を NOG マウスの尾静脈から投与し、骨髄へのホーミング、事前に生着させておいた骨髄腫細胞株への抗腫瘍効果について検討した。なお、HLA-A*0201 陽性 HA-1^H mHag 陽性の腫瘍株 KMS27 は入手可能であったが、HLA-A*2402 陽性 ACC-1^Y mHag 陽性の腫瘍株は無かったため、ACC-1^Y BCL2A1 遺伝子を導入した HLA-A*2402 陽性の腫瘍株 KMS28 を用いた。骨髄腫株を複数の NOG マウスの尾静脈から接種し 4-5 週間後に 1 匹を屠殺、生着を確認できたところで各 CTL を 1×10^7 個を投与した。3 日後にすべて屠殺し、各主要臓器における骨髄腫細胞や CTL の存在につきフローサイトメトリーを用いて検討した。

末梢血、骨髄、脾臓、肝臓、肺について検索したところ、用いた CTL クローンにより傾向が多少異なったものの、CXCR4 を入れない方が骨髄および脾臓への局在が優れていた。また抗骨髄腫細胞株 (GVM) 効果を NOG マウス骨髄内の腫瘍細胞で見たところ、HA-1^H 特異的 CTL に関しては腫瘍量の減少が認められなかった (0/3)。他方、ACC-1^Y 特異的 CTL に関しては、骨髄内の腫瘍量の著明な減少を認めた (3/3)。さらに CXCR4 導入 ACC-1^Y 特異的 CTL は抗 GVM 効果を発揮できなかった。CXCR4 ないしは Mock 導入をしない CTL クローンを用いて同様な実験を追試したが、HA-1^H 特異的 CTL の GVM 効果はやはり認められず (0/3)、他方で ACC-1^Y 特異的 CTL に関して

は3匹中2匹のマウスで骨髄内の腫瘍の消失を認めた。

HA-1^H特異的 CTL は *in vitro* CTL アッセイで細胞傷害活性が ACC-1^Y特異的 CTL より低かったこと、骨髄腫細胞株への ACC-1^Yの発現が遺伝子導入で行われたため、エピトープの発現量が多かったことなどが得られた GVM 効果の差となった可能性はあるものの、mHag 特異的 CTL の GVM 効果が *in vivo* CTL 養子免疫で明らかに示された。CXCR4 は骨髄へのホーミングマーカーとされるが、少なくとも本実験系においては積極的な意義がないばかりか、むしろ GVM 効果を無くしていた理由に関しては今後の検討が必要である。

【謝辞】 骨髄腫細胞株 KMS シリーズを供与していただいた川崎医科大学衛生学教室の大槻剛巳先生と、NOG マウス共同研究に関してご意見をいただいた実験動物中央研究所の伊藤守先生に深謝します。

2. マイナー抗原と腫瘍関連抗原のどちらが移植後に重要か（研究計画）

現在、同種造血幹細胞移植は予後が良好でない白血病に対する標準的治療として確立されて来ている。この場合、GVL 効果は HLA が一致の場合はマイナー抗原および腫瘍関連抗原が、HLA が不一致の場合は不適合 HLA と腫瘍関連抗原がその標的として想定される。しかし、それぞれの抗原がどの程度 GVL 効果に関与しているかについて、同時に評価された研究はほとんどない。そこで、

①これまでに新規マイナー組織適合抗原同定のための研究目的で経時的に収集された末梢血単核球細胞を反応細胞として、移植前の患者末梢血単核球（抗マイナー抗原ないしは抗不適合 HLA が標的）または腫瘍細胞ないしは人工的に既知の腫瘍抗原を発現させたドナー細胞を刺激抗原として用い、限界希釈法にて細胞傷害性 T 細胞の前駆体頻度を測定する。

②HLA が不適合の移植の場合は、ドナーLCL に不適合 HLA 遺伝子を導入したものを細胞傷害性試験の標的とし、免疫反応のどの程度が不適合 HLA 分子に向けられているか検討する。

③限界希釈法で細胞傷害活性を示したウェルから CTL クローンを樹立し、この特異性（不適合 HLA またはマイナー組織適合抗原）を検討し、臨床意義の高いものについては標的抗原分子を同定する。

以上

「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた、骨髄内骨髄移植療法 臨床第 I 相試験」 臨床試験プロトコル

兵庫医科大学 血液内科 吉原 哲、小川啓恭
関西医科大学 第一内科 森眞一郎、福原資郎
関西医科大学 第一病理 池原 進

灌流法による骨髄採取+骨髄内骨髄移植の有用性については、動物モデルにおいては多数のデータにより示されている。しかしながら、ヒトにおける臨床応用は中国で 1 例行われたのみであり、本邦では実施されていない。本臨床試験では、同種移植の系における、灌流法による骨髄採取+骨髄内骨髄移植の安全性を検討するものとした。

すでに、兵庫医科大学では倫理委員会にて承認されており、実施準備中である。

0-1. 試験実施計画の概要

0-1-1. 試験の目的

「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法」の、安全性の検討（臨床第 I 相試験）

1) ドナー：灌流法による骨髄採取について評価する

- ① 主要評価項目：灌流法による骨髄採取に伴う安全性を primary endpoint とする
- ② 副次的評価項目
 - 有害事象に関連するパラメーター：手術時間、麻酔時間、骨穿孔数・皮膚穿孔数、自己血採取・輸血量
 - 採取した骨髄細胞の評価：骨髄有核細胞数、採取細胞中の CD3、CD34 陽性細胞数、骨髄液に混入した赤血球数

2) レシピエント

- ① 主要評価項目：灌流法で採取した骨髄細胞を用いる骨髄内骨髄移植法の安全性を primary endpoint とする
- ② 副次的評価項目：
 - ドナー型生着率（「ドナー型生着」は、好中球数が 3 ポイント以上の連続した検査日において回復 (> 500/ μ l) し、かつキメリズム解析において移植後 60 日以内にドナー由来細胞が 90%以上になることと定義する）
 - 急性 GVHD・慢性 GVHD の頻度と重症度
 - 移植後 1 年の時点での全生存率・無病生存率・治療関連死
 - 感染症（細菌・真菌・ウイルス・その他）の発生頻度
 - 移植後の免疫回復

0-1-2. 対象（ドナー）

- 1) HLA 適合または GVH 方向血清 3 抗原以内不適合血縁者（初回移植と同ドナーでもよい）

2) 適格条件、除外条件については、非血縁バンクドナーの基準に準ずる

0-1-3. 骨髄採取法（灌流法）

- 1) 全身麻酔下で両腸骨から灌流法で採取する。
- 2) 2本の骨髄穿刺針を腸骨に約3-5cmの間隔で穿刺し、生理食塩液30mlを一方よりゆっくり注入し、同時に対側から軽く吸引する。この時、採取側シリンジには、ヘパリン（10～30 U/mlとする）加生理食塩液（約0.5 ml）を含む。
- 3) 採取は、骨髄の有核細胞数（Nucleic cell count, NCC） $2.0\sim 3.0\times 10^8$ 個/kg（レシピエント体重あたり）以上の細胞数を目標として行う。ただし、 1.0×10^8 /kg（レシピエント体重あたり）以上の細胞数が確保できれば、骨髄内骨髄移植法による臨床試験を継続する（ 1.0×10^8 /kgの細胞数が確保できなかった場合は、本臨床試験からは脱落とし、従来の骨髄吸引法など他の方法を施行する）。

0-1-4. 対象（レシピエント）

1) 対象疾患・病期

- ① 慢性骨髄性白血病：以下の2つの基準をともに満たす症例
 - 病期：第2慢性期以降の慢性期、移行期および急性転化期、非慢性期再発
 - 病状：骨髄における芽球が登録時に30%未満
- ② 急性骨髄性白血病：以下の2つの基準をともに満たす症例
 - 病期：初回寛解期以外（ただし、高リスク染色体を有する症例、骨髄異形成症候群からの移行例、寛解導入に複数コースの化学療法を要した症例は初回寛解期でも可）
 - 病状：骨髄における芽球が登録時に30%未満
- ③ 急性リンパ性白血病：以下の2つの基準をともに満たす症例
 - 病期：初回寛解期以外（ただし、フィラデルフィア染色体ないしMLL再構成を有する症例、寛解導入に複数コースの化学療法を要した症例は初回寛解期でも可）
 - 病状：骨髄における芽球が登録時に30%未満
- ④ 骨髄異形成症候群・骨髄異形成/増殖性疾患：IPSS（International Prognostic Factor Scoring System）にてintermediate-IIまたはhighに分類される症例、または寛解後の再発（移植後を含む）
- ⑤ 悪性リンパ腫
 - 低悪性度リンパ腫（マントル細胞リンパ腫を含む）：化学療法抵抗性の症例
 - 中悪性度リンパ腫：化学療法抵抗性の症例
 - 高悪性度リンパ腫：初回寛解期以外

2) 適格条件の主なもの

- ① 登録時の年齢が12歳以上65歳以下の症例。
- ② 血縁（兄弟、親または子）にHLA適合を含む、HLA haplotypeの一致したGVH方向血清3抗原不適合までのドナーを有する症例（ドナーの適格条件については3-1-1に記載）。