

同種移植後の長期フォローアップシステムの実態調査

分担研究者：国立国際医療センター
萩原将太郎
国立がんセンター中央病院
森文子
近藤美紀
国立国際医療センター看護部
望月朋美
国立国際医療センター研究所
石塚直樹

背景

- 同種移植後の患者は、感染症、慢性GVHDなど晚期合併症のため長期の医学管理が必要である。
- 移植後患者は、身体面のみでなく、心理的、社会的な包括的サポートが退院後も必要である。
- 移植後の患者フォローには、十分な時間的・人的資源を要する。

目的

- 我が国における造血幹細胞移植患者の長期フォローの実態を調査し、現状における問題点を抽出するとともに、日本での標準的フォローシステムの在り方について考察する。
- 移植後長期フォローについての専門外来の必要性について意識調査を行う。

方法

- 対象
骨髄移植推進財団認定移植施設
191施設
- 調査法
半構成的質問紙法
郵送による送付・回収

質問項目

1. 移植後長期フォローの実施状況について
2. 長期フォロー患者のクリニカルプロセスについて（特に慢性GVHDの診療）
3. 感染予防について
4. 長期フォロー患者のケアについて
5. 移植後の生活指導の実施状況について
6. 今後の移植後長期フォローの在り方について
移植専門外来の必要性について

プレテスト

<実施期間> H20年2月～3月

<対象> 任意の10施設
<目的> 質問紙の妥当性、易回答性等について検討する

<結果> 10施設中7施設より回答
平均回答時間24分
回答困難な質問項目あり
やや質問項目が多いとの意見
看護からの回答が少ない

	<p>調査へのご協力をお願いします</p> <ul style="list-style-type: none">• 6月中に本調査質問紙を発送。• 移植施設の連絡責任医師宛で郵送します。• 一部はDr用、一部はNs用です。• Ns用は移植に携わる適切な担当Nsへお渡しください。• 7月中の回収を目指します。
--	--

**造血幹細胞移植患者に対する
栄養管理前向き臨床試験**

- (1) 厳格血糖管理下における脂肪乳剤の有無のランダム化第II相試験(NST01)の進捗状況
- (2) 新規前向き臨床試験の紹介

NTT西日本大阪病院 藤 重夫
 国立がんセンター中央病院 金 成元
 (質問などありましたらs-fuji@pj8.so-net.ne.jpまで)

**同種造血幹細胞移植患者に対する
栄養管理に関する多施設共同研究
血糖厳格管理下における
脂肪乳剤非投与群と投与群の
ランダム化第II相臨床試験
NST01**

研究代表者 金 成元
 研究事務局 藤 重夫

8月より登録開始され、現在12例登録されている。(目標80例)

同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者
 骨髄破壊的前処置を施行可能
 18歳以上60歳以下、PS 0または1

脂肪乳剤投与の有無のランダム割付
 疾患リスク、施設、年齢、TBIの有無

A群: 血糖厳格管理
 +
 脂肪乳剤非投与群

B群: 血糖厳格管理
 +
 脂肪乳剤投与群

【NST01の目的】

1. 当院での少数例の結果では厳格血糖管理は感染症を減少させた。
 ⇒多施設にて再度確認する。
2. 本邦では脂肪乳剤がほとんど使われてこなかった。
 ⇒脂肪乳剤を用いることが本当に必要かを検証する。
3. NST01の結果をふまえてPhase IIIとして厳格血糖管理 (<110 mg/dL) vs 通常血糖管理 (<150 mg/dL)を行うか検討する。

【NST01の進捗状況】

現在登録症例数20例。
 (目標症例数80例)

登録施設: 国立がんセンター中央病院
 大阪市立大学
 横浜市立大学

現在の所、脂肪乳剤使用および低血糖による重篤な有害事象は報告されていない。

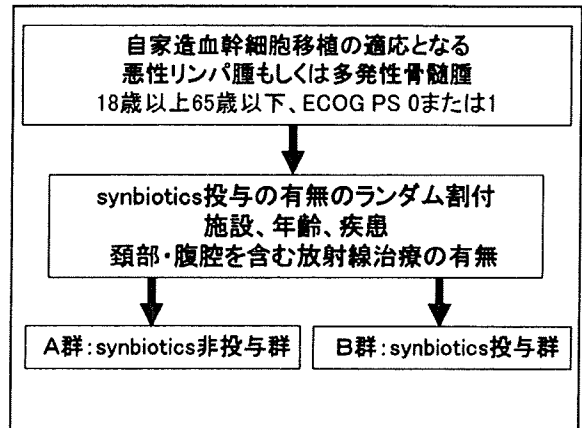
【米国の血液領域での厳格血糖管理】

1. 同種移植後 RCT
 厳格血糖管理 VS 標準血糖管理
 オクラホマ大学を中心に進行中
2. 化学療法後(HyperCVAD) RCT
 厳格血糖管理 VS 標準血糖管理
 MD Andersonを中心に進行中

自家造血幹細胞移植患者に対する
栄養管理に関する多施設共同研究
Synbiotics非投与群と投与群の
ランダム化第Ⅱ相臨床試験
NST02

研究代表者 金 成元
研究事務局 藤 重夫

今回Synbioticsとして用いるのはGFOとピオフェルミンR



- 【参加予定施設(検討含む)】**
- ・ 北海道大学病院
 - ・ 秋田大学医学部附属病院
 - ・ 北福島医療センター
 - ・ 東北大学病院
 - ・ 国立がんセンター中央病院
 - ・ 東京慈恵会医科大学附属病院
 - ・ 東京女子医大病院
 - ・ 虎の門病院
 - ・ 横浜市立大学附属市民総合医療センター
 - ・ 三重大学医学部附属病院
 - ・ 金沢大学附属病院
 - ・ NTT西日本大阪病院
 - ・ 神戸市立医療センター中央市民病院
 - ・ 国立病院機構岡山医療センター
 - ・ 愛媛県立中央病院
 - ・ 国立病院機構熊本医療センター

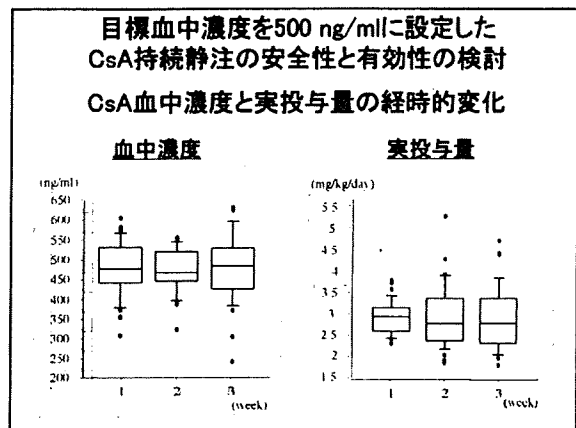
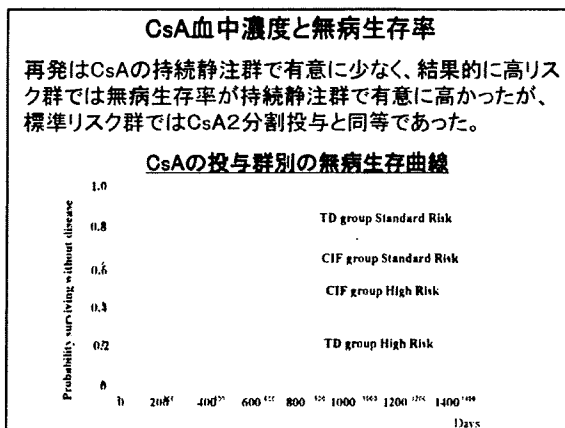
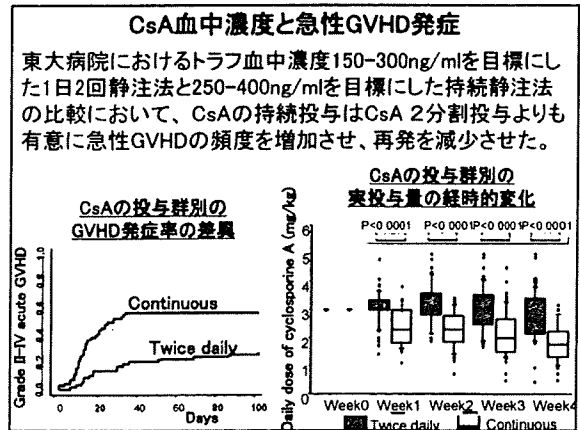
- 【今後計画してる臨床試験】**
1. 造血幹細胞移植後のインスリン分泌・
インスリン抵抗性変化についての
前方視的モニタリング研究
厳格血糖管理をより安全により正確に行うためのデータ収集
 2. 低分子ペプチドの有用性を検討する
ランダム化比較試験
吸収されやすい低分子ペプチドを用いることで
化学療法で障害を受けた腸管からでも
効率よく蛋白源が吸収されることを期待する

**薬物治療モニタリングによる
造血幹細胞移植成績の向上に関する研究**

(H20-免疫-若手-029)

移植合同班会議
2008年6月6日

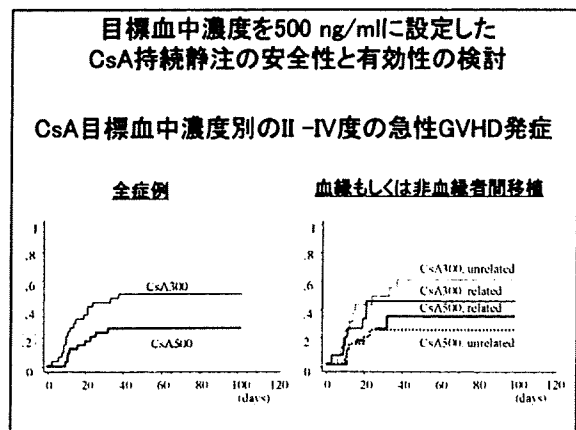
自治医科大学さいたま医療センター
血液科 大島久美

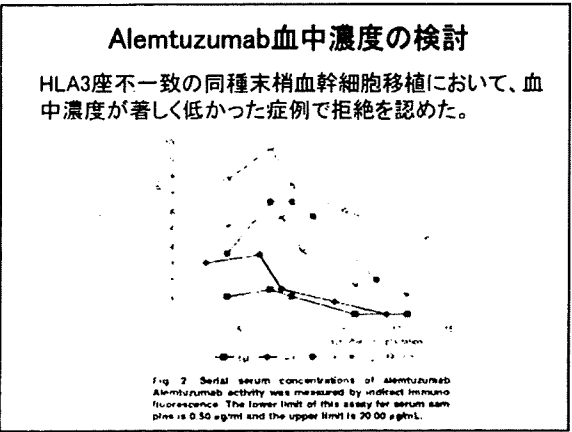
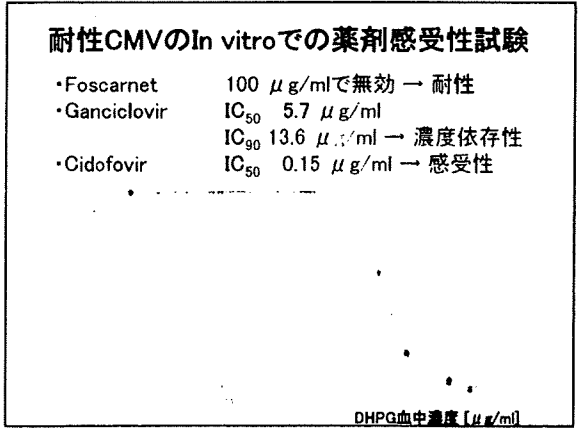
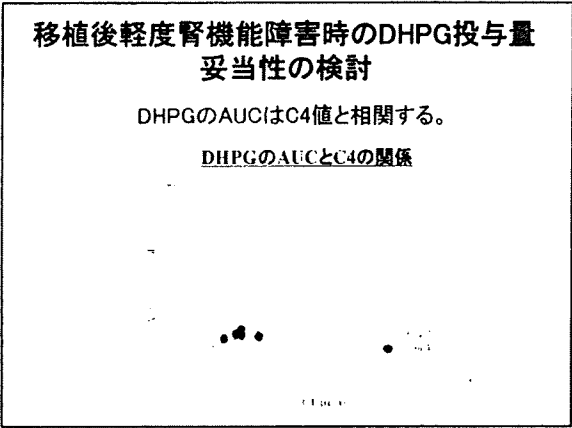
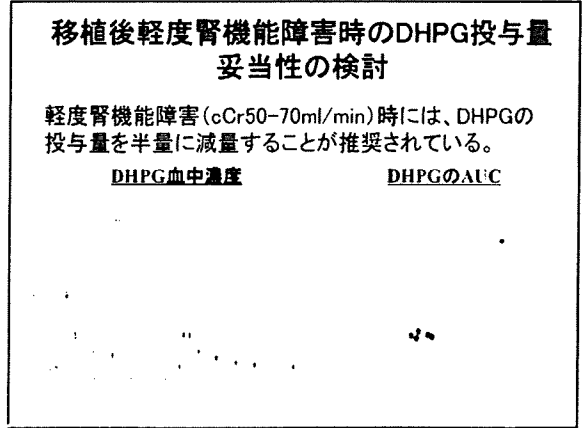
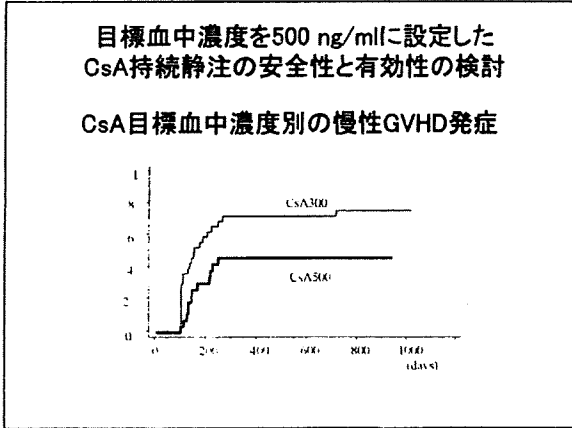


目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討

CsA目標血中濃度別の毒性

	(-)	(+)	P-value
Incidence of serum creatinine > 1.5 x baseline value			
CsA500	25	8 (24%)	>0.99
CsA300	25	8 (24%)	
Incidence of serum creatinine > 2.0 x baseline value			
CsA500	28	5 (15%)	0.71
CsA300	30	3 (13%)	
Incidence of bilirubin > 2.0 mg/dl			
CsA500	23	10 (30%)	0.78
CsA300	25	8 (24%)	
Incidence of TMA			
CsA500	33	0 (0%)	>0.99
CsA300	33	0 (0%)	





VoriconazoleのCsA濃度への影響

CsAのC_{max}は1.1倍、AUCは1.7倍増加したことから、VCZ併用時はCsA投与量を半量にすることが推奨されている。

Patient No. 1

CsA濃度	372 ng/ml	353 ng/ml	437 ng/ml	363 ng/ml
CsA投与量	100 mg iv	100 mg iv	70 mg iv	50 mg iv
VFEND投与量	0	0	680→340 mg	340 mg
CsA濃度/投与量	3.7	3.5	6.2	7.3

Patient No. 2

CsA濃度	400 ng/ml	299 ng/ml	341 ng/ml	326 ng/ml
CsA投与量	120 mg iv	100 mg iv	100 mg iv	90 mg iv
VFEND投与量	0	0	560→400 mg	400 mg
CsA濃度/投与量	3.3	3.0	3.4	3.6

#14 大島班(大島)

内用液で予防中のITCZ血中濃度

ITCZ内用液で予防中の白血病化学療法症例に高頻度にIPAが発症した。

ITCZos 200mg/day prophylaxis

- case 1 : ITCZ 34.7 , OH-ITCZ 23.0
case 2 : ITCZ 17.0 , OH-ITCZ <10.0(ng/ml)
⇒ invasive pulmonary aspergillosis (IPA)
(in all cases, treatment with VRCZ was successful)
- case 3 : ITCZ 274.0 , OH-ITCZ 1074.6
case 4 : ITCZ 588.9 , OH-ITCZ 1241.0
case 5 : ITCZ 390.0 , OH-ITCZ 930.0(ng/ml)
⇒no evidence of IPA

本班研究の目的

同種造血幹細胞移植は移植関連毒性の強い治療であり、予防や治療のために多数の薬剤を使用する。臓器障害の合併も多く、薬剤の毒性に難渋することも多い。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心に血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与法の検討を行うとともに、個々の患者に対する治療の最適化をはかることを目標とする。

研究テーマ

- ①目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ②目標血中濃度を15 ng/mlに設定したFK持続静注の安全性と有効性の検討
- ③持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ④持続静注から経口への投与経路変更時のFK血中濃度の検討
- ⑤CsAもしくはFKにITCZ内用液を併用した際の血中濃度の推移
- ⑥CsAもしくはFKにVRCZを併用した際の血中濃度の推移
- ⑦消化管粘膜障害時のITCZ内用液の血中濃度
- ⑧VRCZ注射剤から経口投与への変更した際の血中濃度の推移
- ⑨肝機能障害時のMCFG血中濃度
- ⑩腎機能障害時のDHPG血中濃度
- ⑪DHPGのC4モニタリング

アレムツズマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血
2. HLAミスマッチ移植

平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床のエビデンス創出と新移植技術の開発研究」(研究代表者谷口修一)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業
「アレムツズマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」班(研究代表者神田善伸)

Campath-1H

CD52分子

CD52は、主にリンパ球、単球、マクロファージに発現する。

細胞接着、外部環境からの細胞の防御、細胞の増殖に関与すると考えられているが、その正確な生物学的機能は明らかではない。

細胞あたり約 5×10^6 分子と大量に発現しているため、補体が関与するリンパ球破壊に際して格好の標的抗原となる。

Campath-1シリーズ

1980年代前半にCambridge大学の病理学部(Pathology)においてCD52分子を標的とするラットモノクローナル抗体が作成された。

→ IgMモノクローナル抗体 = Campath-1M
IgGモノクローナル抗体 = Campath-1G

Campath-1Mは*in vivo*でのB-CLLやNHLに対する腫瘍抑制効果は持続せず、主に*ex vivo*でのT細胞除去目的に用いられた。ただし、Campath-1G *in vivo*を併用しないと拒絶が多かった。

Campath-1Gは*in vivo*での強力なリンパ球抑制効果を示したが、一部の患者に抗腎臓抗体(HARA)が出現したため臨床開発は中止された。

Campath-1H

そこでHARA反応の出現を回避するために、ヒトIgGのフレームワークにラット抗体であるCampath-1Gの重鎖・軽鎖可変ドメインの6つの超可変領域を導入してヒト化したモノクローナル抗体がCampath-1Hである。

最初のヒト化抗体はCD52抗原に対する親和性が低下していたが、重鎖可変ドメインの第一フレームワーク領域のアミノ酸1個を変えることによって親和性は回復した。

→ 腫瘍や自己免疫疾患に対して臨床試験が行われている。

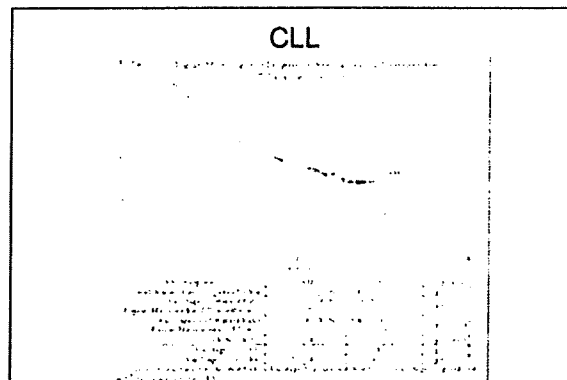
**Campath-1H
移植以外の領域での開発**

**造血器腫瘍
自己免疫疾患**

#15 神田班・谷口班(神田)

CLL

- フルダラビン抵抗性CLL
30mgを週に3回、12週間の投与で有効率 30-50%。
感染症に対する予防対策が重要。
末梢血中の腫瘍細胞と比較してリンパ節病変の縮小率は低い。
(Blood 2002;99:3554-3561)
- 初期治療
Campath-1H vs chlorambucilのRCT。
Campath-1H群のPFSが有意に優れていた。
(Blood 2006;108:abstr 301)



その他の造血器腫瘍

- T-PLL
再発・治療抵抗性T-PLLに対して有効率50-76%。
初期治療では11症例全例に完全寛解。
- ATLL
10例中1例がCR、3例がPR。
ただし、リンパ腫型の4例では無効。
- CTCL
進行期CTCL22中、32%がCR、23%がPR。
- PTCL
再発・治療抵抗性PTCL14例中36%が有効。
初発例24例に対してCHOP-Alemtuzumab併用。
17例にCR、観察期間の中央値16ヶ月の時点で13例が寛解生存。
(Review: Semin Oncol 2006;33:S44-52)

自己免疫疾患

- 関節リウマチ
8つの臨床試験の結果を統合すると有効率は65%
治療効果は一時的だが、高用量投与例では臨床効果が持続する傾向あり。
- 多発性硬化症
58例全例が有効だったが、MRIでの病変は縮小するものの、脳脊髄の萎縮は進行。3分の1がグレイブス病を発症。
- 血管炎
5試験32例の結果では31%に臨床的改善。
- その他、ブドウ膜炎、乾癬、強皮症などの臨床試験
5試験32例の結果では31%に臨床的改善。
(Review: Hematology 2005;10:79-93)

未承認薬使用問題検討会議での検討結果を受けて
国内で治験準備中又は実施中の医薬品に関する情報
(更新日:平成20年3月21日)

- 国内で治験準備中又は実施中の医薬品

アレムツズマブ

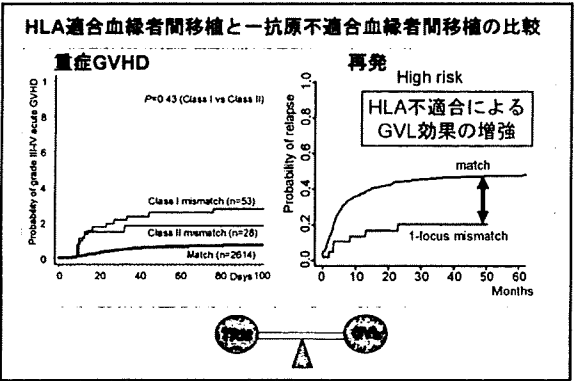
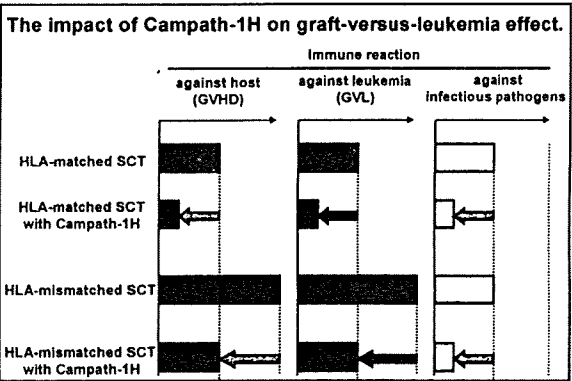
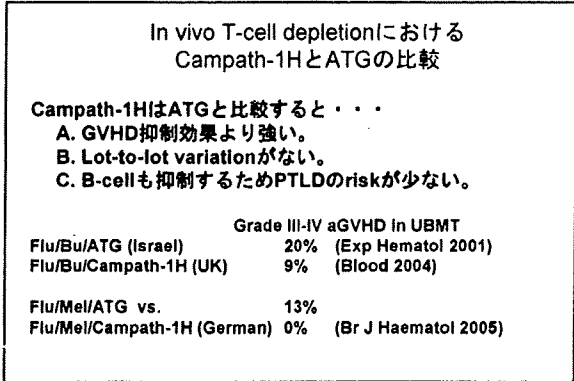
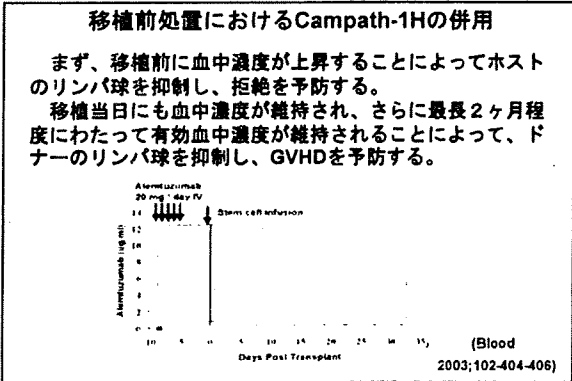
- B細胞性慢性リンパ性白血病
- バイエル薬品(株)

(厚生労働省ホームページより)

Campath-1H
移植領域での開発

HLA適合ミニ移植
Flu-Mel-Campath-1H
BEAM-Campath-1H

HLA不適合移植



In vivo Campath-1Hを用いた HLA二座以上不適合 血縁者間造血幹細胞移植のコンセプト

HLA適合ドナーがない患者さんのために、(理想的なドナーからの移植とされている)HLA適合血縁者間移植に近い移植医療を提供する。

目標はHLA適合血縁者間移植と同等の安全性、同等の抗腫瘍効果、同等の生存率である。

HLA不適合のGVL効果を利用して、進行期造血器腫瘍においてHLA適合血縁者間移植の成績を上回ることを目標とするものではない。

Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using in vivo Campath-1H

Phase I/II pilot study

(Kanda Y et al. Transplantation 2005;79:1351-1357)

#15 神田班・谷口班(神田)

Conditioning regimen

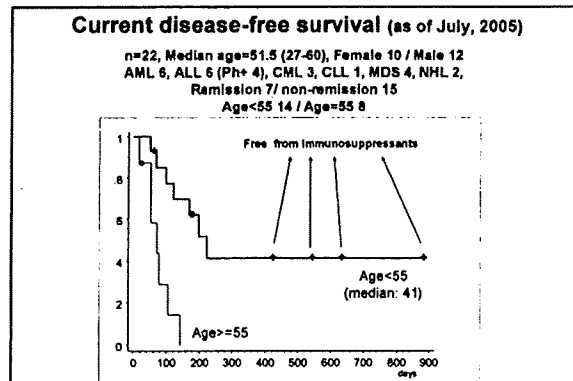
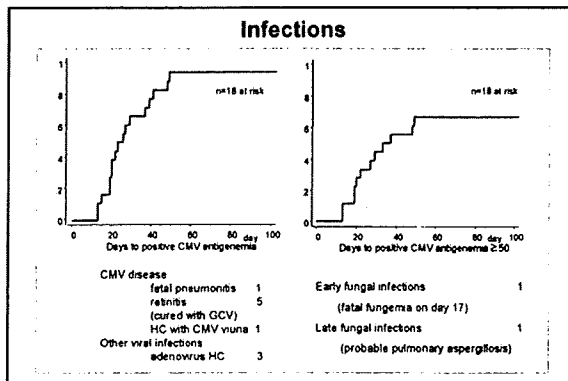
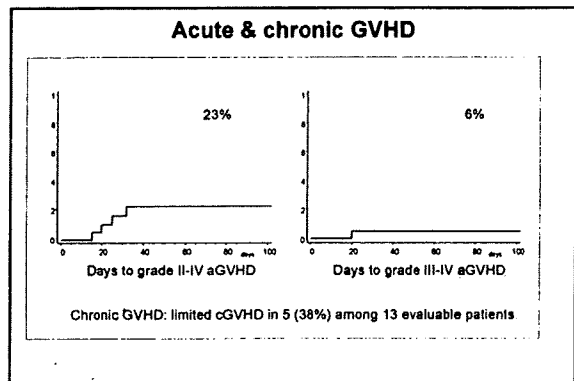
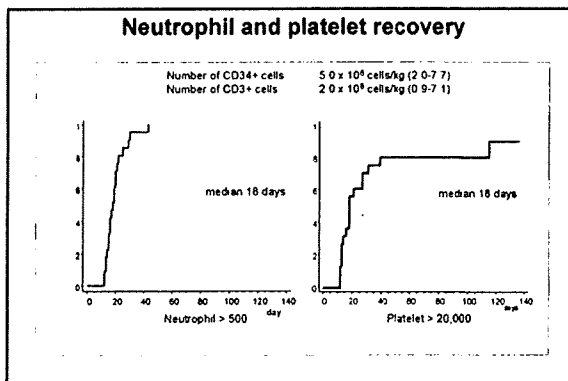
Age<55	-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 +0
TBI 2x2 Gy/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Cy 60 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Campath-1H 0.2 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
PBSCT	↓
Age>=55	-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 +0
Fludarabine 30 mg/m ²	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Busulfan 4 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Campath-1H 0.2 mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
PBSCT	↓
	⊗ TBI 4Gy on day -1

Post-transplant immunosuppression
 CyA 3 mg/kg div from day -1
 MTX 15 mg/m² on day 1,
 10 mg/m² on day 3, 6, 11

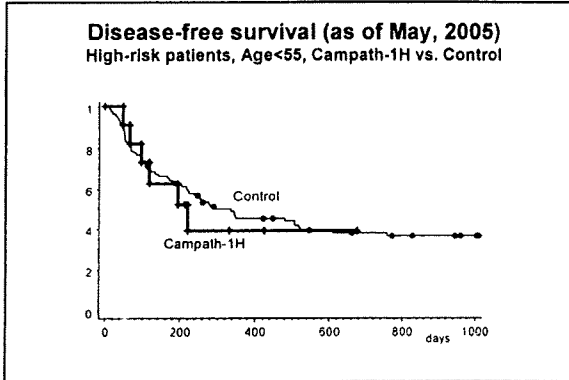
22 patients as of July, 2005

Patients' characteristics (1)

Age median 51.5 y (range 24-60)
 Sex Male 12 / Female 10
 Diagnosis ALL 6 (Ph⁺-ALL 4), AML 6, MDS 4, CML-BC 3, NHL 2, CLL 1
 Disease status Active disease 15
 Remission 7 (Ph-ALL[CR1] 3, ALL[CR2] 1
 ALL [CR1] 1, AML[CR3] 1, CML[CP2] 1)
 No. of mismatched loci: GVH direction: 3 loci 15, 2 loci 7
 HVG direction: 3 loci 13, 2 loci 8, 1 locus 1
 Donor sibling 8, son/daughter 12, uncle 1, cousin 1



#15 神田班・谷口班(神田)



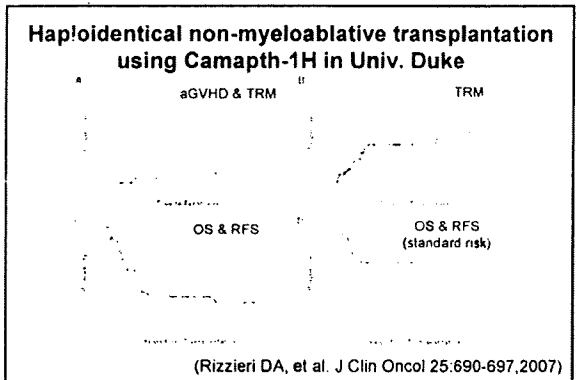
- The characteristics of patients ≥ 55 y.o.
- CML BC → relapse death
 - Ph-ALL CR3 → relapse death
 - NHL RL4 → relapse death
 - AML CR3 with CNS invasion → TRM
 - AML PIF → relapse death
 - CLL PIF → rejection, TRM
 - MDS RA with severe neutropenia & infection → TRM
- Patient selection may be important...

Haploidentical non-myeloablative transplantation using Campath-1H in Univ. Duke

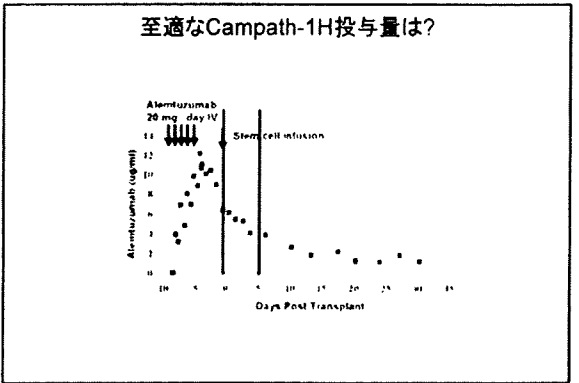
	-5	-4	-3	-2	-1	+0
Fludarabine 30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Cyclophosphamide 500 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Campath-1H 20 mg/day			↓	↓	↓	↓
PBSCT						↓

Post-transplant immunosuppression
MMF 1 g/day day 0 – day 45
CsA to maintain plasma level 200 ng/ml day 0 – day 60

(Rizzieri DA, et al. J Clin Oncol 25:690-697,2007)



- 至適なCampath-1H投与量は?
- High-risk remissionあるいは高齢者
0.2 mg/kg x 6 daysでしっかりとGVHDを抑制する。
 - Non-remission
重症GVHDの発症をある程度容認し、より低用量のCampath-1Hを用いる。
 - 臍帯血移植や再生不良性貧血
拒絶予防が主な目的となるため、より早い時期に投与して、移植当日の血中濃度を抑制する。



#15 神田班・谷口班(神田)

パイロット試験の結果のまとめ

1. Campath-1Hを用いることによって、HLA二座以上不一致の血縁者間造血幹細胞移植が可能となる。拒絶の発症は1例のみ、III度以上のGVHDの発症も22例中1例のみに抑制することができた。

これから行うべきこと = 本班研究の目的

1. 東大のパイロット試験の成績が他の施設でも再現されるか否かを多施設共同研究でより多数例で検討する。感染症、再発、長期生存率についても評価が必要である。
2. Campath-1Hの至適投与量を定める。
3. 新GCP準拠での試験を行い適応承認申請することによって、Campath-1Hを全ての病院で使用できるようにする。

治療薬提供者は医療の医学的ニーズを十分に理解しつつも、

- 1) 対象となる患者が極めて限られる
 - 2) 多剤併用治療が前提の先端医療分野である
- ことから治験は困難と判断

↓
医師主導治験として実施する。

アレムツマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血
2. HLAミスマッチ移植

平成16年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家・同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究」班 (主任研究者 谷口修一)

平成16年度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
「アレムツマブを用いたHLA二座以上不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植法の開発に関する研究」班 (主任研究者 神田善伸)

アレムツマブ(Campath-1H)の医師主導治験

1. 再生不良性貧血
2. HLAミスマッチ移植

平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化融合研究事業
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究」(研究代表者 谷口修一)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業
「アレムツマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」班 (研究代表者 神田善伸)

HLA Mismatch SCT : 治験計画の概要(1/2)

- 目的 : HLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるアレムツマブの推奨用量をCRM (Continual Reassessment Method、連続再評価法)により検討するとともに、当該用量においてHLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。
- Primary endpoint : 移植後60日以上生存し、60日以内に生着、かつgrade III以上の急性GVHDが発症していない症例の比率
- Secondary endpoint : (1) 移植後365日の無増悪死亡率 (2) 移植前処置関連死亡率 (3) 感染症発症率 (4) 移植後365日の全生存率 (5) 抗腫瘍効果
- 対象 : 他に有効な治療法を持たず、かつHLA一致又は一座位不一致の血縁ドナー、HLA一致の非血縁ドナーを有さない造血器疾患患者

HLA Mismatch SCT : 治験計画の概要(2/2)

【レシピエントの選択基準】

- AML→非CR例、CR後再発例、MDSからのAML移行症例
- ALL→非CR例、CR後再発例、Ph1陽性例
- CML→移行期、急性転化期経験例
- MDS→骨髄中芽球≥20%もしくは好中球500/mm³未満≥1ヶ月
- 悪性リンパ腫(ATLは除く)→非CR例、再発後非CR非PR例、自家移植後再発例
- 同意取得時年齢が20歳以上かつ65歳以下
- PS 0又は1 ・主要臓器機能が保持されている
- 治療投与後6ヶ月は避妊することに同意 ・文書による同意が得られている など

【ドナーの選択基準】

- 患者と二親等以内の血縁者
- 同意取得時年齢が12歳以上65歳以下
- 血清学的検査でHLA A/B/DR座が6座中3~4座位一致 ・PS 0
- 十分な心、肺、腎、肝機能、造血能を有する
- 文書による同意が得られている など

#15 神田班・谷口班(神田)

HLA Mismatch SCT: 治験薬投与スケジュール

本登録後14日以内に以下前処置療法を開始

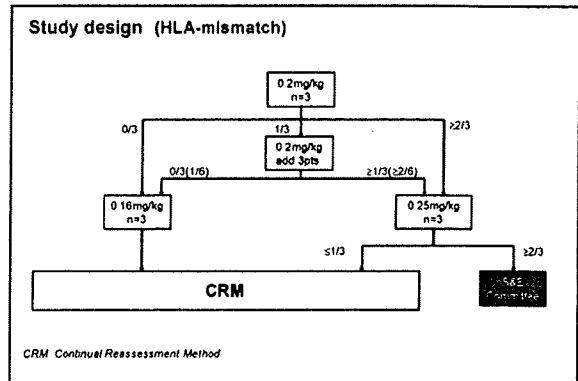
▶ 前処置療法A: 自家移植の既往のない55歳未満の患者

	(Day)	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alemtuzumab	0.16, 0.20 or 0.25 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	1	●
TBI	4 Gy									
CY	40 mg/kg									

▶ 前処置療法B: 自家移植の既往を有する患者、あるいは55歳以上の患者

	(Day)	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0 (SCT)
Alemtuzumab	0.16, 0.20 or 0.25 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	1	●
Fludara	30 mg/m ²	1	1	1	1	1	1	1	1	
Bu	4 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	1	
TBI	4 Gy									

Flu:リン酸フルダラビン, TBI:全身放射線照射 (Total body irradiation), CY:シクロホスファミド, Bu:ブスルファン



プロジェクトの経過

- 2002年に開始
- 2003年(2/3Q)治験のプロトコル、組織などについて検討開始。
- 2004年2月 構構相談
 - ・2005年5月に追加相談
- その後の進行状況
 - ・2004年8月~ : 参加施設でのIRB提出、承認
 - ・2004年11月 : 治験届提出
 - ・2004年12月 : 症例登録開始
 - ・2005年5月 : HLA mismatched studyの第一例目登録
 - ・2006年2月 : HLA mismatched studyの第2コホート登録開始
 - ・2007年1月 : HLA mismatched studyの第2コホート登録終了

Study synopsis / HLA mismatch study

Patients	<ul style="list-style-type: none"> • SCT from HLA 2 or 3 loci mismatched family donor • Hematological malignancy (AML, ALL, CML, ML, MDS)
Endpoint	
*primary	<ul style="list-style-type: none"> • Definition of success (within Day 60) • Survival with engraftment and without Grade III to IV GVHD
*secondary	<ul style="list-style-type: none"> • Survival including Progression-Free Survival (up to 1 Y) and Regimen Related Toxicity • PK (Until day70) Drug Interactions on Fludara, Busulfan and CY (Effects on their PK)
Dose	Campath 0.16, or 0.20, or 0.25 mg/kg (day -8 to -3)
Pts number	Phase I : 6 pts (Completed) Phase II (for dose confirming): 15 pts (minimum)

HLA mismatch study

No engraftment failure and no grade 3-4 GVHD

Patient	Age Sex	Disease	Donor *	Dose mg/kg	Engraftment Net ≥ 500	aGVHD	Outcome day 60	Outcome after Day 60
MM-01	24 F	CML BP	Sibling	0.20	○ day 15	No	Alive	Alive
MM-02	57 F	AML M5 2nd-CR	Child	0.20	○ day 14	No	Alive	Death (Day 185) Pncumonia
MM-03	61 M	AML M2 2nd-CR	Child	0.20	○ day 13	No	Alive	Death (Day 185) Related to SCT
MM-04	52 F	ALL L2 1st-CR	Child	0.16	○ day 14	Grade I	Alive	Alive
MM-05	32 M	AML M0 non-CR	Sibling	0.16	○ day 20	No	Alive	Alive
MM-06	26 M	AML M0 2nd-CR	Sibling	0.16	○ day 17	Grade I	Alive	Alive

* 3 loci mismatch in all donors

Study synopsis/AA study

Patients	<ul style="list-style-type: none"> • SCT from HLA matched or 1 locus mismatched family donor • Aplastic anemia (AA)
Endpoint	
*primary	<ul style="list-style-type: none"> • Definition of success (within Day 60) • Survival with engraftment & without Grade II to IV GVHD
*secondary	<ul style="list-style-type: none"> • Survival including Progression-Free Survival (up to 1 year) and Regimen Related Toxicity • PK (Until day70) Drug Interactions on Fludara, Busulfan and CY (Effects on their PK)
Dose	Campath 0.16, or 0.20, or 0.25 mg/kg (day -10 to -5)
Pts number	Phase I : 6 pts (Completed) Phase II (for dose confirming): 11 pts (minimum)

#15 神田班・谷口班(神田)

AA study

No engraftment failure and no grade 2-4 GVHD

Patient	Age Sex	Donor HLA match	Dose mg/kg	Engraftment Net > 500	aGVHD	Outcome Day 60	Outcome after Day 60
AA-01	42 M	Unrelated	0.20	○ day 15	No	Alive	Death (Day 258) Respiratory failure
AA-02	20 F	Unrelated	0.20	○ day 17	No	Alive	Alive
AA-03	53 F	Unrelated	0.20	○ day 17	No	Alive	Alive
AA-04	46 F	Unrelated	0.16	○ day 16	No	Alive	Alive
AA-05	45 F	Related HLA match	0.16	○ day 15	No	Alive	Alive
AA-06	25 F	Related HLA match	0.16	○ day 12	No	Alive	Alive

• Safety profile in GCP-ISSs

-No significant difference of incidence of AEs between 0.16 mg/kg and 0.20 mg/kg

• Causality "Probable" or "Definite" events

- Pyrexia, Rash, Pruritus, CRP increased, Diarrhea, Nausea, Headache, Cytomegalovirus viremia, and so on

-SAEs were observed in both HLA mismatch and AA study (During day 60)

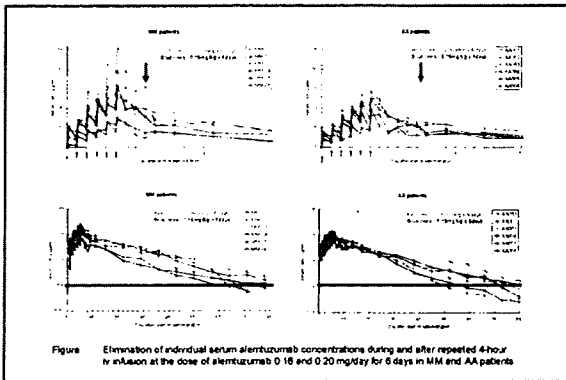
• Renal failure, Altered state of consciousness, SAH

Adverse Events (- Day 60)

SAE	Number of patients	Number of events
Death	1	1
Respiratory failure	1	1
Renal failure	1	1
Altered state of consciousness	1	1
SAH	1	1
Pyrexia	1	1
Rash	1	1
Pruritus	1	1
CRP increased	1	1
Diarrhea	1	1
Nausea	1	1
Headache	1	1
Cytomegalovirus viremia	1	1

Serious Adverse Events (- Day 60)

Patient	SAE	Onset	Grade	Causality	Outcome confirmed date	Outcome
MM-03 (61 M)	Renal failure	Day 37	4	Possible	Day 178	Death
	Altered state of consciousness	Day 37	4	Possible	Day 178	Not recovered
AA-06 (25 F)	SAH	Day 1	3	Possible	Day 30	Recovered



PK parameters of alemtuzumab

Indication	GVHD			CLL
	Study	HE-402,403	Published data (UK)	CAM213
Subjects	Japanese	Non-Japanese	Caucasian	Caucasian
Doseage	0.16mg/kg/day	0.20mg/kg/day	20mg/day	90mg/week
Treatment period	6days	6days	5days	< 12weeks
Total dose / body	42-89mg	62-82mg	100mg	90mg/week
Baseline ALC (x10 ⁹ /L)	0.8 (0.4-2.6)	0.8 (0.04-1.0)	N/A	49.2 (0.5-399)
N	6	6	10	30
Cmax (µg/mL)	9.2 (7.0-16.6)	13.7 (12.7-26.6)	13.7 (7.5-16.6)	8.3 (2.8-24.1)
CL (mL/h/kg)	0.36 (0.20-0.47)	0.22 (0.17-0.33)	N/A	1.2 (0.3-5.6)
t1/2 (days)	13 (9-18)	11 (8-14)	aB (mean)	6 (1-14)

Median (range)

参加施設

氏名	所属及び職名	住所
谷口 裕一	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長	〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2 TEL 03-3588-1111
浅井 隆司	東京大学医学部附属病院 血液腫瘍内科・助教	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 TEL 03-3815-5411
中尾 真二	金沢大学医学部附属病院 血液内科・呼吸器内科 教授	〒920-8640 金沢市宝町13-1 TEL 076-265-2000
原田 英模	九州大学医学部附属病院 病態療養内科 教授	〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 TEL 092-641-1151
鈴木 憲史	日本赤十字社医療センター 血液内科 部長	〒150-0012 東京都渋谷区広尾4-1-22 TEL 03-3400-1311
宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長	〒453-0046 名古屋市中村区道下町 TEL 052-481-5111

医師主導治験追加参加施設

1. 自治医大附属さいたま医療センター
2. 国立がんセンター中央病院
3. 都立駒込病院

CMV ワクチンの現状

国立感染症研究所
血液・安全性研究部
浜口 功

CMV（サイトメガロウイルス）は日本人の多くが感染しているが、妊婦が初感染をおこした場合や、骨髄移植等で免疫能低下時に、重篤な症化を引き起こす。

骨髄移植における CMV 感染に関しては、移植後 1 ヶ月以降に発症し、肺、消化管に好発し、ガンシクロビル等の抗ウイルス剤の投与が必要になる。感染症のコントロールが困難な場合があるうえに、治療薬剤の副作用もからみ、患者予後を左右する大きな問題である。とくに、ドナーが CMV 感染陰性、レシピエントが陽性の場合にはハイリスクとなる。これは、再活性化した CMV ウイルスを抑制する細胞がドナー由来であり、CMV に対するメモリーを有さないために重症な感染症につながるためである。

これに対し、ワクチンにより CMV 再活性化の予防を行う方法が海外で試みられ、ワクチンの開発が進んでいる。ワクチン名 ALVAC-CMV は現在第 2 相臨床試験に入っており、安全性・有効性の評価の検討がなされている。本臨床試験は骨髄提供前にドナーにワクチン（ALVAC-CMV）接種を行い、NIH の骨髄移植プロトコールに従い移植を行い、患者の CMV 感染および症状の評価を行うものである。これらの試みは移植後中後期における重篤な感染症に対するワクチンによる効果的予防法の確立のうえでも期待がかかる。

将来、日本でのワクチン使用を考える場合の、ワクチン承認認可システムの問題点等についても考える。

#17 金班(金)

平成20年度13班合同班会議(名古屋)

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
「造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究」

血縁者間同種造血幹細胞移植における ドナーコーディネートの多角的検証

国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科
金 成元

Coordinate System in HSC/T

背景

- ✓ 非血縁者間骨髄移植領域では骨髄移植推進財団によるコーディネートシステムが確立
- ✓ 血縁者間造血幹細胞移植領域ではコーディネートシステムが未確立
- ✓ 患者担当医自身がドナーの適格性を判定
- ✓ 宇和島事件
- ✓ 血縁ドナー候補者特有の心理的葛藤
- ✓ 血縁ドナー候補者が疑問・不安を吐露する場、自発的意思を表示できる場が極端に少ない

Coordinate System in HSC/T

臨床現場では

- ✓ **ドナー(候補者)とその家族**
採取の安全性に関する不安、倫理的保護が受けられるか心配、十分な説明を希望
- ✓ **医師**
書類処理・連絡業務量↑、患者およびドナー(候補者)に対する心理的サポート↑
- ✓ **看護師、ほか**
ドナー(候補者)に対する心理的サポート↑



コーディネーター(Co)が必要

Coordinate System in HSC/T

本研究班に与えられた課題

1. 血縁者間造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全性確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネートシステムを構築して普及を図る。
2. 本システムにおいては専従のコーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割および有益性を明確にする。
3. 移植コーディネーター育成の方法論を確立し、ドナーの人権保護の取り組みモデルを提示して他の固形臓器移植領域にも普及させる。

Coordinate System in HSC/T

本研究班に与えられた課題

1. 血縁者間造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全性確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネートシステムを構築して普及を図る。
2. 本システムにおいては専従のコーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割および有益性を明確にする。
3. 移植コーディネーター育成の方法論を確立し、ドナーの人権保護の取り組みモデルを提示して他の固形臓器移植領域にも普及させる。

Coordinate System in HSC/T

臨床研究のデザイン検討

- ✓ Co在籍4施設のノウハウを活かしてコーディネート業務の統一リストを作成
→「手順通りうまくいった」だけで良い? 評価法が重要では?
- ✓ ドナーの恩恵を示すには?
- ✓ 医療者側の「恩恵」も示すべきか?
- ✓ 面談? 電話? 調査用紙?
- ✓ 調査のタイミングは採取前? 中? 後?
- ✓ Co在籍施設単独? Co在籍施設 vs 不在施設?
- ✓ 症例登録: 1年間
- ✓ 準備+評価検討: 1年間

Coordinate System in HSC/T

本研究における「ドナーコーディネート」とは

担当医師±Coが行なう以下の業務内容の総称(7つの業務ステップ)。

- ①移植および採取の概要説明(ドナー候補)
- ②HLA検査の実施(ドナー候補)
- ③HLA検査結果の報告(ドナー候補)
- ④採取前健診(ドナー)
- ⑤最終同意面接(ドナー)
- ⑥幹細胞採取(ドナー)
- ⑦幹細胞採取後のフォローアップ(ドナー)

↓

Coordinate System in HSC T

主研究「血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーコーディネートの多角的検証」

研究1
網羅的「血縁ドナーコーディネートリスト」の作成

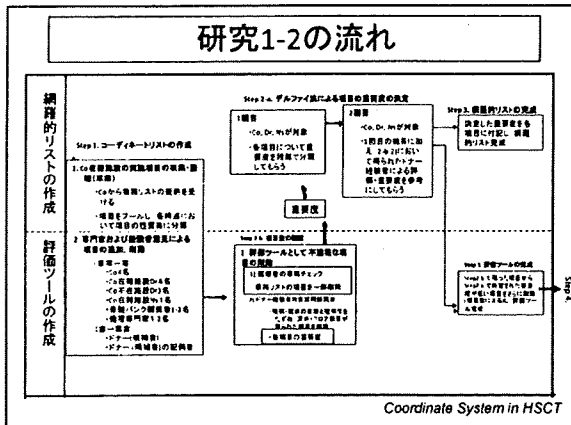
研究2
コーディネートプロセス評価ツールの作成

研究3
コーディネートシステム導入効果の測定

研究4
血縁ドナーコーディネート業務における担当医師のストレスおよびストレス反応の検証

↓

Coordinate System in HSC T



Co在籍施設における実施項目の収集・整理 コーディネートリスト草案の作成

- ①4施設のCoから実際の業務を最大限記入した「業務リスト」の提供を受ける
→236項目
- ②不明な点は電話、メール、面接によりCoに確認し、4施設分の「業務リスト」を一つにまとめる
→205項目
- ③一つにまとめたものについて、分類(大項目と詳細項目)や修正を施す
→143項目
- ④血縁ドナー適格規準や採取前検査項目などの重要事項については、移植医を中心とした検討会で決定する

Coordinate System in HSC T

専門家および経験者意見による項目の追加・削除

- ①録音インタビューを面接で行なう
Co4名
Co在籍施設医師 4名
Co不在施設医師 3名
Co在籍施設看護師 1名
骨髄バンク関係者 1名
倫理専門家1名
ドナー(候補者)] 2008年8月から開始
ドナー(候補者)の配偶者 (質問項目案183)
- ②録音内容を記録
- ③コーディネートリスト草案に追加すべき項目を検索

Coordinate System in HSC T

本研究班に与えられた課題

1. 血縁者間造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全性確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネートシステムを構築して普及を図る。
2. 本システムにおいては専従のコーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割および有益性を明確にする。
3. 移植コーディネーター育成の方法論を確立し、ドナーの人権保護の取り組みモデルを提示して他の固形臓器移植領域にも普及させる。

Coordinate System in HSC T

#17 金班(金)

診療報酬の改定を目指す動き

✓ JSHCTから「ドナー安全管理加算(仮)」を正式に要求
(H20年度が2回目の要求:1件あたりは高額となるが他疾患と比べると対象患者数は少ない)
→認められず。ただし、「K922 骨髄移植」全般において加算点数が微増。

✓ 血縁ドナーコーディネートを普及させるためには、思い切った診療報酬の改定が必要では？

Coordinate System in HSCT

診療報酬の改定案

(案1)「ドナーコーディネート加算(仮)」を新たに導入
⇨院内で専任TCCo(他業務も兼務)または専従TCCoの勤務を必須とする

(案2)「K922 骨髄移植」の加算点数を大幅にアップ
⇨院内で専任TCCo(他業務も兼務)または専従TCCoの勤務を必須とする

Coordinate System in HSCT

「ドナーコーディネート加算(仮)」 は承認されるのか

【厚生省疾病対策課臓器移植対策室】

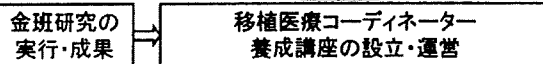
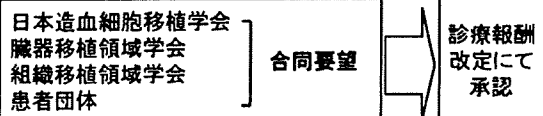
- ①造血細胞移植領域だけの働きかけだけでは保険収載は不可能
- ②臓器移植領域、組織移植領域と共同で進めるべき

【様々な動き】

- ①小寺理事長、太田名誉教授と面談
- ②骨髄移植推進財団との連携確認
- ③小中班、谷口班との連携確認
- ④移植医療コーディネーター、医療全般のコーディネーター(ナビゲーター)を養成する大学講座の設立も視野(修了時に認定書発行)

Coordinate System in HSCT

「ドナーコーディネート加算(仮)」承認プロセス案



ドナー匿名相談窓口の開設

学会ドナーフォローアップ事業+電話インタビュー

Coordinate System in HSCT

共同研究者

【TCCo在籍施設】

札幌北産病院
山崎奈美恵
笠井正晴
国立がんセンター中央病院
山崎裕介
森慎一郎
高上洋一
近藤美紀
東海大学
三枝真理
吉場史朗
倉敷中央病院
遠藤智子
上田恭典
【TCCo不在施設】
東京都立駒込病院
山下卓也
国立国際医療センター
萩原将太郎
神奈川県立がんセンター
金森平和

【研究協力者】

東京大学成人看護学/緩和ケア看護学
森 令子
田中真琴
数間恵子
東京大学看護管理学
菅田耕也
東京大学臨床疫学・経済学
福田 敬
東京大学生物統計学/疫学・予防保健学
大橋靖雄
東京都立駒込病院
金本美代子
NPO血液情報広場・つばさ
橋本明子
NPO日本臨床研究支援ユニット
山崎典子
東京工業大学
平原善道
聖路加国際病院
細谷亮太

Coordinate System in HSCT

6月7日(土)
午前
ホール