

北海道大学病院
 北橋会札幌北橋病院
 市立旭川病院
 北海道がんセンター
 市立札幌病院

北海道多施設共同研究

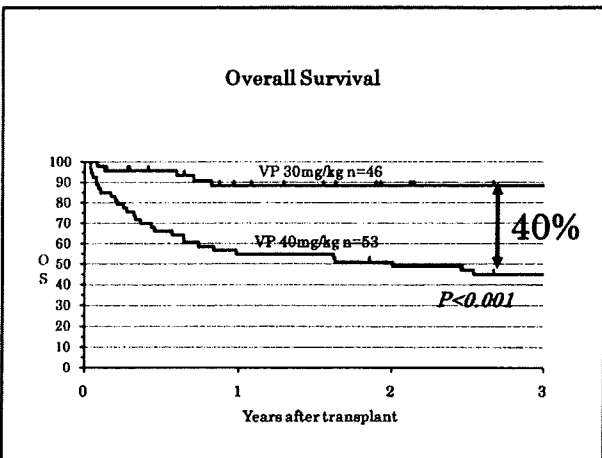
Medium-dose VP-16/CY/TBI前処置による
 同種造血幹細胞移植 99例の後方視的解析

Patients: 北海道内5施設において、VP-16/CY/TBIの前処置にて
 Allo-SCTを施行された、ALL関連疾患 99症例。

Conditioning regimen
 CY/TBI + VP-16 15mg/kg 2日間または 20mg/kg 2日間

Patients and Transplants Characteristics

Age, median	29	Donor	MRD	44%
Age ≥ 35	37%		MUD	40%
Age ≥ 40	20%		MMD	15%
Sex	Male 61%	Cell	BM	72%
Lineage	B-cell 73%		PBSC	21%
	T-cell 18%		CB	5%
Diagnosis	BAL 5%	VP-dose	30mg/kg	46%
	ALL 89%		40mg/kg	54%
	ABL 5%	GVHD Prophylaxis	CSP+MTX	71%
	T-LBL 6%		TK+MTX	28%
Ph	21%			
ALL-Risk	Standard 25%			
	High 75%			
Disease status at SCT				
	CR 88%			
	CR1 66%			
	CR ≥ 2 22%			
	non-CR 12%			



結語

Medium-dose VP/CY/TBI前処置を用いた成人ALLに対する
 同種造血幹細胞移植は粘膜炎は強く認められるものの、NRM
 や2次発癌を増加することなく、再発率を減少させ、予後の改善に
 つながると考えられた。

これにはVP-16の投与量(30mg/kg)が非常に重要と考えられた。

平成20年度第一回森島班会議 (2008.06.07)

分担研究；「同種造血幹細胞移植法の基盤整備」

大阪府立成人病センター血液・化学療法科 平岡 諦、石川 淳

「提案」

指標(TRM day 100)と施設 audit を組み合わせた認定制度 (第30回総会提案)

- ・全症例の登録を行い、しかも施設 audit を受け入れる施設を認定する。
- ・全施設より有意に高い TRM day 100 を示す施設に audit を行い、高い TRM が妥当であるか否かの調査を行う。不当に高い場合は自主公開を勧める。また、教育施設での訓練を受けるよう勧める。
- ・多数例実施施設で、平均以下の TRM day 100 を示す施設を教育施設とする。
- ・ここで言う TRM day 100 とは、移植時病期が TRM に対する標準リスク (ex.急性白血病第一・第二寛解期および CML 第一慢性期)で、骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植症例の移植後100日での TRM を指す。(基本となる同種移植での治療関連死を基準とした、学会の自助努力=どの認定病院で移植を受けても同じと言えるように)
- ・患者・家族より問題点が指摘された施設には audit を行い、指摘点が妥当か否かの調査を行う。不当な場合は患者・家族への自主的説明を勧める。(学会の自浄努力=医者・患者にとってADR (裁判外紛争解決手続き) に相当) (第三者でなく学会主導のADR)

「研究」

- ・TRMday100 を指標とし、audit を行うことにより、(患者個別の、ではなく) 施設個別の問題点が抽出されるかどうか。また、その改善により TRMday100 の改善がもたらされるかどうか。可能性有る問題項目；1) 感染関連項目。2) GVHD 関連項目。3) 臓器障害関連項目。4) その他。
- ・Audit 効果を retrospective に解析をする。

「具体化」

- ・森島班分担研究；「非血縁者間造血幹細胞移植の基盤整備」：研究として。
- ・医療側に対して；1) アンケート；標準リスク白血病の TRM day100 (血縁、非血縁、臍帯血) の公開の意思。(同一指標での施設比較)。2) 相互 audit の試行。3) チェック・リストの作成。
- ・遺族側に対して；「問題点が指摘された施設には audit を行い、指摘点が妥当か否かの調査を行う」の試行；(とりあえずは；急性白血病第一、第二寛解期、慢性骨髄性白血病第一慢性期に骨髄破壊的前処置で移植。100日以内死亡)。

「連絡先」 Fax: 06-6978-3212 (直通)、E-mail: hiraoka.ak@mc.pref.osaka.jp.

厚生労働省がん研究助成金「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」班 班会議資料

非血縁者間骨髄移植におけるGVL効果

川瀬孝和(1) 松尾恵太郎(1) 柏瀬貢一(2) 森島泰雄(3)

1. 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部
2. 東京都赤十字血液センター
3. 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

これまで非血縁者間造血幹細胞移植における、HLA-A,B,C,DR,DQ,DP locus の臨床的重要性が明らかにされ、HLA 一部ミスマッチのドナー選択において有用な情報となっている。また、最近の解析により不適合 HLA 型の組み合わせの臨床的意義が明らかとなり(Blood. 2007;110(7):2235-41)、ドナー選択の新たな選択基準となるものと期待されている。今後さらに移植成績を向上させるために不適合 HLA 型の組み合わせとGVLの関係についても明らかにする事が重要であると考えられた。今回我々は、HLA-A,B,C,DRB1,DQB1,DPB1 に関して不適合 HLA 型の組み合わせとGVLの関係について解析を試みた。

【方法】1993年1月より2005年末までの期間にJMDPを介し施行された造血器悪性腫瘍(AML、ALL、CML、ML、MM)に対する非血縁者間造血幹細胞移植のうち、HLA-A,B,DR locus の血清型が一致した4863例を多変量解析(Competing Risks Regression model)の手法を用いてレトロスペクティブに解析した。

【結果及び考察】HLA-Cにおいて、HLA-DPにおいて再発のリスクを有意に下降させるHLA アリルミスマッチ コンビネーションが明らかとなった。特にHLA-DPでは6つのコンビネーションが明らかとなった。これらのコンビネーションはaGVHDのリスクを有意に上昇させるコンビネーションとは異なっていたため、aGVHDのリスクを上昇させずにGVLを誘導しうる可能性が示唆され、更なる検証が必要である。また、HLA-Cにおいて、2つの再発リスクを有意に下降させるアミノ酸置換部位・種類が同定され、そのうちの1つはaGVHDを有意に上昇させるアミノ酸置換とは異なっていた。

「同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合の医学、医療、社会的基盤に関する研究」班
7日 11:00～12:00

座長 日野雅之

- 1 発表時間 11:00～11:15
演題名 同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合の医学、医療、社会的基盤に関する研究
発表者 宮村 耕一(1)小寺良尚(2)岡本真一郎代理森毅彦(3)日野雅之
(4)田中淳司(5)長藤宏司(6)金成元(7)日本骨髄移植推進財団
1. 名古屋第一赤十字病院
2. 愛知医科大学
3. 慶応義塾大学
4. 大阪市立大学大学院医学研究科
5. 北海道大学大学院医学研究科
6. 九州大学院
7. 国立がんセンター中央病院
- 2 発表時間 11:15～11:35
演題名 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究
発表者 小寺 良尚
愛知医科大学
- 3 発表時間 11:35～11:45
演題名 同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査—短期フォローアップ調査—追加調査
発表者 飯田 美奈子
愛知医科大学
- 4 発表時間 11:45～12:00
演題名 非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に関わる検討事項
発表者 宮村 耕一 以下演題1と同じ

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
「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」班(宮村班)第1回班会議

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 (H20-免疫-一般-017)

主任研究者:
宮村耕一

分担研究者:
小寺良尚、日野雅之、岡本真一郎、
田中淳司、長瀬宏司、金成元
日本骨髓移植推進財団

平成20年6月7日、名古屋

本研究の背景

1. 現在日本骨髓バンクでは移植を必要として
いる患者の8割以上に理論的にはHLA一致
ドナーが見つかる計算である。
2. しかし現実的にはドナーと患者の体重差、採
取施設の不足、全身麻酔による合併症の不安
によるドナーの辞退などから、実際には移
植を受けることができない患者も多い。
3. 長期にわたるコーディネート中に病気が悪
化して骨髓移植ができなくなる患者を多い。

本研究の背景

4. 一方海外ではBMDW参加57施設中ブリガリア、アラブ連合、日本を除くすべての国では
非血縁者間末梢血幹細胞移植が行われて
おり、骨髓移植と比較して多くを占めている。
5. もし非血縁者間末梢血幹細胞移植が実現す
れば、上記の問題点の多くは解決し、移植
を受けられる患者を増やすことが期
待できる。

目的

- 諸外国で行われている非血縁者間末梢血幹
細胞移植を日本においてすみやかに開始す
ることを最終目的とし、その医学、医療、社会
的基盤を作る。

研究の要約

- 諸外国では非血縁者間末梢血幹細胞移植が
行われドナーと患者がともに恩恵を受けてい
る。本研究では厚生労働科学研究「血縁者同
種末梢血幹細胞ドナーに関わる調査」で確認
されたドナーの安全性を基に、非血縁者間末
梢血幹細胞移植を本邦で速やかに開始する
ために非血縁者ドナーの安全性に留意した、
ドナー適格基準、施設基準、効率的な採取方
法などを研究し、速やかにこれを開始する医
学、医療、社会的基盤を整える。

期待される成果

1. ドナーは幹細胞の提供方法を自由に選択でき精神
的・肉体的負担が軽減される。
2. 今まで全身麻酔に対する不安で躊躇していたド
ナーの登録が増える。
3. 自己血保存がないためコーディネート期間が大幅
に短縮する。
4. 造血幹細胞が多く含まれるため生着不全が少なく
早期死亡を減少させる。

期待される成果

5. 体重が少ないドナーからの移植や弱い前処置での移植が可能となり移植を受けられる患者数が増える。
6. 欧米のように採取を含めすべて、外来で行えるなら、ドナーの負担が軽減する。
7. 末梢血幹細胞移植は移植後の抗白血病効果が強まり移植後の再発が減る。
8. 移植後の血球回復が早く抗生剤やG-CSFの使用が減り経済的である。

心配されること

- G-CSFによりドナーに白血病を発症させるという明らかな証拠はないものの、否定されたものでもない。
- 患者においては慢性GVHDの発症率を上げる可能性がある。

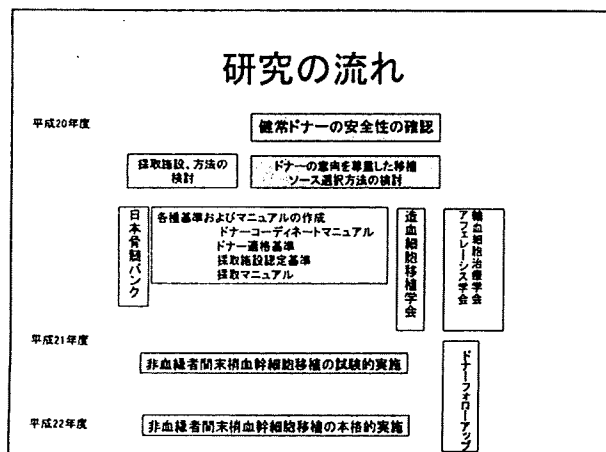
分担研究者

- 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(宮村耕一)
- 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(小寺良尚)
- 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーコーディネートに関する研究(日野雅之)

分担研究者

- 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(岡本真一郎)
- 非血縁者間末梢血幹細胞移植の採取施設基準策定に関する研究(田中淳司)
- 非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究(長藤宏司)
- 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(金成元)

研究の流れ



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
「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」班(宮村班)第1回班会議

分担研究課題

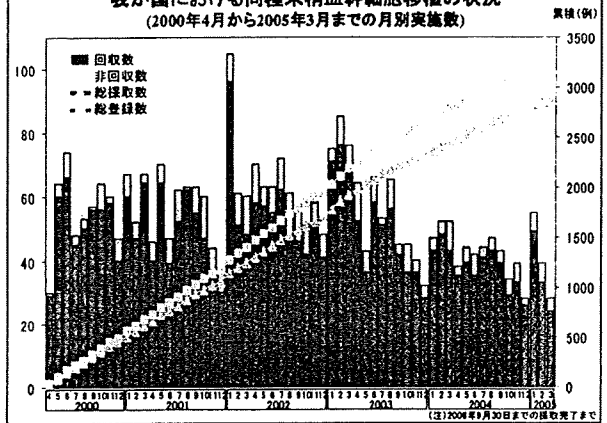
血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究

平成20年3月7日厚生科学審議会
造血幹細胞移植委員会
提出資料より

分担研究者
小寺良尚
研究協力者
飯田美奈子
日本造血細胞移植学会ドナー委員会

平成20年6月7日、名古屋

我が国における同種末梢血幹細胞移植の状況
(2000年4月から2005年3月までの月別実施数)



2000年4月から2005年3月までに日本造血細胞移植学会ドナー登録
センターに報告された急性期比較的軽重篤有害事象

(): case numbers

初回のG-CSF投与日から起算した
発症日 消退日

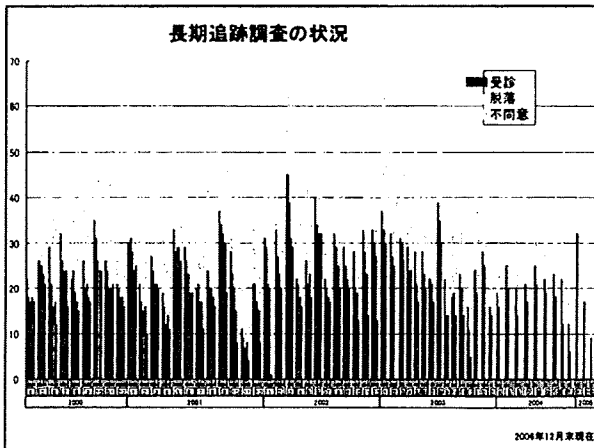
発症日	消退日
明らかに重篤**: 20 (3,264=0.61%)	
間質性肺炎 (2)	Day3~day25 Day6~Day70
狭心症様発作 (4)	Day2~Day4 Day4~Day6
腹水, 心嚢液貯留, 全身浮腫	Day7 Day9
くも膜下血腫(手術)	Day23 Day48
後腹膜血腫/貧血(手術)	Day4 Day25
深部静脈血栓症	Day14 -
胆石胆嚢炎/痛風発作(手術)	Day2 Day19
発熱又は感染症 (6)	Day2~Day7 Day12~Day32
血痰	Day3 Day5
椎間板ヘルニア(手術)	Day7 Day62
出血性胃潰瘍	Day8 Day16

恐らくG-CSF関連, 一過性**: 21 (3,264=0.64%)
血小板減少 (1.8~6.6x10⁴/mL) (13) Day2~Day6 Day8~Day111
幹機能異常 (7), Day3~Day10 Day11~36
食欲不振, 吐気, 嘔吐 Day4 Day19

恐らくアフェレーシス関連, 一過性**: 6 (3,264=0.18%)
迷走神経反射 (2) Day4 Day4~Day5
テタニー Day4 Day6
四肢知覚異常 Day4 Day6
刺入部血腫 Day7 Day13
偏頭痛 Day9 Day10

注1: これらの有害事象については、採取チームによる判定を行い、ドナーセンターによる分類(**)を行った。
注2: ここに掲げた事例は、G-CSF投与後に急性期比較的軽重篤有害事象を生じた
と報告された全例であり、G-CSF投与との間に因果関係が確認された訳ではない。

長期追跡調査の状況



年次健康診断により得られたドナーの健康状態
(最長5年間、1,673人から得られた4,556報告、数字は人数、
一人が複数の以上があった場合は主たるものを採用)

- A. 異常なし: 1,252 (74.8%)
- B. 異常あり: 421 (25.2%)
1. 提供前から在り: 95 (5.7%)
 2. 提供後出現, 一過性又は生活習慣によると思われるもの等、
(例: 風邪, 交通事故, 妊娠, 高血圧症, 糖尿病, 外科手術等):
140 (8.4%)
 3. 提供後出現, 2以外:
186 (11.1%)
 - 1) 非腫瘍性: 175
 - 2) 血液以外の腫瘍: 10
 - 3) 血液腫瘍: 1

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又はドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象
(全て上記B-3に属した、(): 人数と提供後発症月)

非腫瘍性:

甲状腺機能異常 (7, 10-34 mo), 子宮筋腫 (3, 14-36 mo),
慢性関節リウマチ (2, 20-23 mo), 脳梗塞 (2, 7-33 mo),
くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo),
アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo),
気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo),
子宮内膜炎 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),

血液以外の腫瘍:

乳がん (6, 4-43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo),
脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo),

血液腫瘍:

急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),
(附: 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化: (1, 48 mo))

末梢血、骨髄ドナーの有害事象比較 (日本側)

	末梢血	骨髄
30日以内死亡	0 / 3,264	(1)* / 5,921 p>0.99
30日以内重篤有害事象 (末梢血: "明らかに重篤")	20 / 3,264	21 / 5,921 p<0.08
血液系悪性腫瘍	1** / 3,264	2*** / 5,921 p<0.94

*: 採取時発症、1年後死亡

** : 急性骨髄性白血病

***: 急性骨髄性白血病 x 2

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

年齢因子も含めて	急性期有害事象	
	なし	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	164 (97.62%)	4 (2.38%)
	p=0.30	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	3,055 (98.90%)	34 (1.10%)
不適格	167 (99.40%)	1 (0.60%)
	p=0.55	

学会ドナー適格規準の有害事象予測性

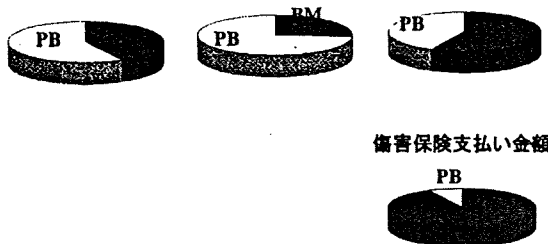
年齢因子を除外して (10-65歳で)	急性期有害事象	
	なし	あり
適格	3,053 (98.61%)	43 (1.39%)
不適格	75 (96.15%)	3 (3.85%)
	p=0.09	
	中長期有害事象	
	なし	あり
適格	3,055 (98.90%)	34 (1.10%)
不適格	77 (98.72%)	1 (1.28%)
	p=0.88	

末梢血幹細胞採取(PB) VS 骨髄採取(BM)
2005. 4~2007. 12 (日本造血細胞移植学会調べ)

登録数

報告有害事象数

傷害保険発動数



海外における非血縁者間への応用状況
-BMDWのホームページより-

バンク数: 57

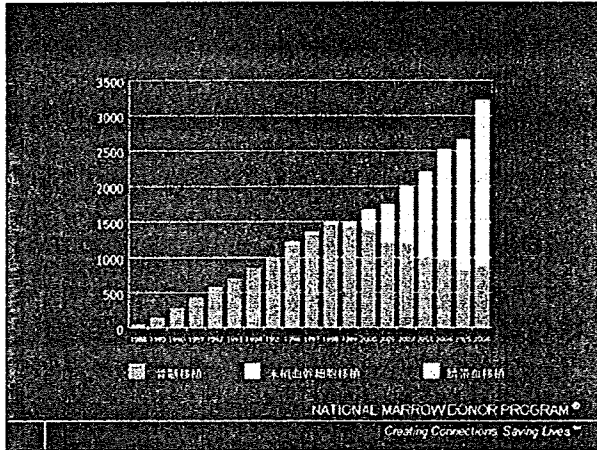
全面的に採取可: 52

一定の条件で採取可: 2

(ニュージーランド、アイルランド)

採取不可: 3

(日本、ブルガリア、アラブ連合)



血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(1)—

同種末梢血幹細胞ドナー事前登録システムは、提供に伴う急性期並びに中長期重篤有害事象の種類と頻度に付き、正確な情報をもたらしつつある。本事業を通じ、末梢血幹細胞提供後一定数の急性期有害事象が発生することが明らかになったが、死亡もしくは後遺症を残すような事例は、わが国においては現在までのところ発生していない。これは提供の事前登録制一施設のドナー安全に対する自覚を新たにする一の成果の一つと考える。ドナー適格基準の設定は、特に急性期の有害事象率を低減させる上で効果があったと考える。同種末梢血幹細胞採取に際して、当初の”健全ドナーに後年、白血病等を発症させるかもしれない”という懸念は、本研究の結果ほぼ否定されたと考えられる。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(2)—

わが国において同種末梢血幹細胞採取・移植法を非血縁者間へも導入するに当たっては、血縁者間移植においてドナーと患者双方における短期、中・長期の安全性が確認されることが前提であると考えられていたが、これまでの学会・研究班共同事業の結果、日本造血細胞移植学会・輸血学会の定めたガイドラインを遵守する限りにおいて、短期(急性期、採取時・採取直後)の重篤な有害事象は最小限に抑え得ると考える。中・長期(～5年)の健康情報は、採取時健康であったドナーにも5年の間に様々な健康上の問題が発生し、中には腫瘍性疾患、白血病等の罹患例も出現することが明らかになったが、懸念された血液系悪性腫瘍の発生率は骨髄ドナーと比べ有意差は見られておらず、その他も本採取法との因果関係が明らかなものはない。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(3)—

患者における成績に関しては血縁者間移植では我が国の自験例が既に一部論文化され、又多数例の後方視的解析は日本造血細胞移植学会全国調査報告書に掲載されているが、非血縁者間移植においても同様の結果が得られるかどうかは未知であり、少なくとも初期にはHLA-DNAレベル適合ドナーからの移植等、GVHDのリスクが少ない移植から始められることが望ましい。具体的には、背景、目的、目標症例数、ストップルール等を明記した日本骨髄バンク独自のプロトコル(要綱)を作成し、ドナー、患者をはじめとする関係者に開示した上で、第三者によって構成される効果安全性評価委員会の管理の下に実施されるべきであろう。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—これまでの経験とそれに基づく提言(4)—

同種末梢血幹細胞採取・移植は世界的に急速に普及している技術であり、血縁、非血縁間を問わず、骨髄採取・移植を凌駕しつつある。そして今や世界の骨髄バンクの中で本方法を採用していないバンクはほとんど無いのが現状である。本技術はドナーの自己血採血、全身麻酔、骨髄穿刺を必要とせず、患者においては移植後の血液回復が速やかであって、高齢患者におけるミニ移植を可能にし、又緊急に造血幹細胞移植を必要とするような事態等にも適している。以上より、日本造血細胞移植学会並びに厚生科学研究班は、日本骨髄バンクが非血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植の実施に向けて早急に準備を開始することは妥当かつ必要であると考える。

血縁者間同種末梢血幹細胞採取・移植実施に関して
—班長見解—

これ以外に解決しておかなければならない問題として、G-CSF投与開始からアフターケア終了までの約1週間、ドナーをどのようにフォローするかということがある。現在血縁ドナーの多くはこの間安全性確保のため入院されていると思われるが、これでは骨髄提供より入院期間が延びてしまいドナーの時間的負担は大きくなっていくことになる。海外では一般化している外来ベースでのG-CSF投与とアフターケアが我が国でもドナーの希望によっては安全に行ない得るシステム(高度な採取施設認定基準と定期的な査察制度等)を構築しておくことが必要である。

血縁末梢血幹細胞ドナー入院期間 (N:2864)

入院日数	数	(%)	入院日数	数	(%)
0	73	(2.5%)	13	18	(0.6%)
1	2	(0.1%)	14	10	(0.3%)
2	43	(1.5%)	15	7	(0.2%)
3	111	(3.9%)	16	5	(0.2%)
4	130	(4.5%)	17	6	(0.2%)
5	261	(9.1%)	18	2	(0.1%)
6	668	(23.3%)	19	1	(0.0%)
7	713	(24.8%)	20~	10	(0.3%)
8	467	(16.3%)	不明	9	(0.3%)
9	185	(6.4%)			
10	62	(2.2%)			
11	59	(2.1%)			
12	31	(1.1%)			

2008. 5. 13. 厚生労働省との話し合い結果

1. 厚生省、財団、学会の現状認識の統一
2. 厚生科学審議会提出資料(研究班・ドナー委員会)を学会の正式見解として提出
3. 2010年健康保険薬価改定を目的にタイムスケジュールを作成
4. インフラ整備は以下のことを中心に
 - 1) 外来ベースでG-CSF投与と採取を出来るようにする
 - 2) どこで、誰がG-CSFを投与するか
 - 3) どこで誰が採取するか
 - 4) 投与中、採取中のフォローアップ
 - 5) 提供後の長期フォローアップ
 - 6) 財団コーディネートの仕組み
 - 7) その他
5. 以上を20年度中に確立する必要あり。

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」

「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」班（宮村班）

第 1 回班会議

同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査—短期フォローアップ調査— 追加調査

分担研究者：小寺良尚

研究協力者：飯田美奈子

日本造血細胞移植学会ドナー委員会

施設名：

科名：

登録番号：

採取年月日：

性別：

生年月日：

担当医師名：

記載医師名：

問 1. 末梢血造血幹細胞採取のための入院をしなかった理由についてお答えください。（複数回答可）

- a. 本人の希望又は都合：(理由) _____
- b. 家族の希望又は都合：(理由) _____
- c. 施設の都合：(理由) _____
- d. その他：(詳細) _____

問 2. G-CSF はどこの施設で投与しましたか。

- a. 自施設の外来
- b. 近隣の医療施設
- c. その他：(詳細) _____

問 3. 問 2 で b. とお答えになった場合、G-CSF はどういった手段で投与されましたか。

- a. 自施設で処方して投与のみしてもらった
- b. 近隣の施設で処方して投与してもらった
- c. その他：(詳細) _____

問 4. G-CSF を何日間投与しましたか。

() 日間

問 5. G-CSF の投与スケジュールはどのようにされましたか。

一日 () 回投与

問 6. 問 2 で b. とお答えになった場合、G-CSF 投与中の副作用などの急変時について、ドナーへはどのように説明されていましたか。

- a. 自施設の担当医または救急外来へ連絡する(休日・夜間も含めて)
- b. 投与に携わった近隣の医療施設へ連絡する
- c. b以外の医療施設へ連絡する
- d. その他(詳細) _____

問 7. G-CSF 投与中に副作用などの不都合はありましたか。

- a. なかった
- b. あった:(詳細) _____

問 8. 問 7 で b とお答えになった場合、その対応はどのようにされましたか。

- a. 自施設で対応
- b. 投与に携わった近隣の医療施設で対応
- c. b以外の医療施設で対応
- d. その他:(詳細) _____

問 9. 末梢血造血幹細胞の採取はどこ施設で行いましたか。

- a. 当施設の外来
- b. 近隣の医療施設等
- *bの場合差し支えなければ施設名をご記入ください: _____

問 10. 末梢血造血幹細胞の採取は何日間おこないましたか。

() 日間

問 11. 採取に伴う副作用などの不都合はありましたか。

- a. なかった
- b. あった:(詳細) _____

問 12. 末梢血造血幹細胞採取を入院せずに行ったことについて、ドナーの意見はいかがでしたか。

- a. 外来でよかった
- b. 入院すればよかった
- c. 特になし
- d. その他:(詳細) _____

問 13. 末梢血造血幹細胞採取を入院させずに行ったことについて、先生のご意見はいかがでしょう。

- a. 外来でよかった
- b. 入院させればよかった
- c. 特になし
- d. その他:(詳細) _____

問 14. 末梢血幹細胞採取を外来で行うことについて、ご意見がありましたらご記入ください。

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
「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」班(宮村班)第1回班会議

非血縁者間末梢血幹細胞移植 実施に関わる検討事項

主任研究者:
宮村耕一

分担研究者:
小寺良尚、日野雅之、岡本真一郎、
田中洋司、長瀬宏司、金成元
日本骨髓移植推進財団

平成20年6月7日、名古屋

ドナー適格性とコーディネート

- ドナーの適格性
 - 輸血ドナー、骨髓移植ドナー、血縁末梢血幹細胞移植ドナーとの異同
- ドナーの意思決定 (PBSC or BM)
 - 時期は登録時、コーディネート開始時?
 - 移植施設の意向を知らせるか?
 - 変更はいつまで可とするか?
 - 骨髓採取の追加の可能性について
- 家族同意の必要性?

患者の適格性

- 適応
 - 急性白血病(進行期)
 - T細胞除去移植
 - ミニ移植
 - 骨髓増殖性疾患(拒絶ハイリスク)
 - 欧米では急性白血病は末梢血幹細胞を優先しているところがほとんどである。
- 除外
 - 再生不良性貧血、先天性疾患

ドナー安全性

- 短期(G-CSF投与中、採取時・採取直後)の重篤な有害事象の発生を抑えるための、現在関連学会から出されているガイドラインを参考に作成する。
- 5年にわたる中・長期の有害事象の発生と本採取法との因果関係は明らかになっていないが、今後も長期のフォローアップを続けていく方向で検討する。

末梢血幹細胞採取方法

- G-CSF投与
 - 投与量、投与回数
 - 近医での外来投与、自己注射の可否
 - 外来投与中のフォローアップシステム
 - 中止減量基準
- 外来通院日
- 採取
 - 入院か外来か

末梢血幹細胞採取方法

- 中心静脈ルート of 可否
- 標準採取日(欧米ではday5)
- 目標細胞数
 - 追加採取の条件
- 骨髓採取への変更の可否、基準

採取施設基準

- 原則はバンク認定施設全施設
- 必要項目
 - ERの設置
 - 麻酔医の常在
 - 選任スタッフ(看護師、ME)
 - CD34カウント

細胞処理

- 凍結保存の可否
 - ドナーの都合で採取が早まる時
 - Poor mobilizerの時、代替ソース(ドナーによる骨髄追加採取も含む)が得られない場合
 - 移植施設に任せる
- 体外増幅の可否
- 遺伝子挿入の可否

ドナーフォローアップ

- 急性期(G-CSF投与中)
- 急性期(採取中、採取直後)
 - 28日以内に健康被害が多く発生していることから、連絡体制など緊急時の体制整備が必要
- 中期
- 長期
 - G-CSFによる健康被害の把握
 - 生涯にわたるフォロー

その他

- 診療報酬
 - 平成22年度改正時に非血縁者間末梢血幹細胞移植を想定した加算および新設を要望
- 国庫補助金
 - JMDPにおけるシステム構築のための費用を要求
- コーディネート手続きの改定と教育訓練
- 普及広報システムの改訂

その他

- 北海道のようなドナー居住地と採取施設が遠く離れているような状況を包含する、コーディネート、G-CSF投与、ドナーフォローアップシステムを構築する必要がある。
- 日本造血細胞移植学会、日本細胞治療学会、アフエレーシス学会など関連学会と連絡を取り、採取専門スタッフ(アフエレーシスナース、ME等)、内科、小児科医師と広く連携をとって進めていく必要がある。

6月7日(土)
午後
ホール

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1 排除機構の
解明に関する研究 (H19-がん臨床-一般-013)

平成20年度 第一回班会議プログラム

2008年6月7日(土) 午後1時~午後1時15分

会場 愛知県がんセンター国際医学交流センター メインホール

1. 研究班の経緯および非血縁者間骨髄を用いた ATL へのミニ移植案 (ATL-NST-4)

岡村純 : 国立病院機構九州がんセンター

衛藤徹也 : 浜の町病院

崔日承 : 国立病院機構九州がんセンター

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究 (H19-がん臨床一般-013)

研究班の経緯および非血縁者間骨髄を用いたATLへのミニ移植案 (ATL-NST-4)

合同会議 2008. 6. 7

衛藤徹也、崔日承、岡村 純

研究組織

岡村 純 (九州がんセンター臨床研究部)
 神倉本真理 (東京医科大学大学免疫治療)
 松岡龍雄 (京都大学ウイルス研究所)
 豊嶋 剛徳 (九州大学医学部遺伝子・細胞療法部)
 朝長万左男 (長崎大学薬学内科)
 田野嶋隆二 (国立がんセンター中央病院内科)
 増田昌人 (琉球大学第二内科)
 宇野宮真 (慈恵会・今村病院分科内科)
 岡池直邦 (九州がんセンター血液内科)
 谷口修一 (虎の門病院血液内科)
 今村雅寛 (北海道大学血液内科)
 谷島雅史 (京都府立医科大学血液内科)
 山中竹幸 (九州がんセンター臨床研究部)

研究員・共同研究者 2008

登井正雄 (札幌北病院内科)
 高上洋一 (平塚病院内科)
 国立がんセンター中央病院
 和氣隆 (虎の門病院)
 藤原泰 (鹿児島大学)

宮崎浩彦 (高松県立中央病院)
 藤嶋新次 (島根県大)

河野文夫、日高道弘 (熊本医療センター)
 横部久司 (佐賀県立総合医療)
 東崎宗三郎 (佐賀大)
 北分利雄生 (大分県立病院)
 藤池雄 (大分県立第二内科)
 花田新一 (九州看護専門学校)
 有島誠彦 (鹿児島大学)

藤本寛 (香川県立大学)

藤原道 (愛媛県立中央病院)
 藤吉和久 (高知大学)
 高尾良 (大阪府立大学)

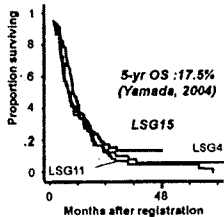
藤田英樹 (大牟田病院)
 長壽愛司 (九州大学第一内科)
 究藤雄彦 (九州大学第三内科)
 藤原徹也、加藤次文、浜の野典純
 高松敏、木村晴宏 (福岡大学)

宮崎健司、藤島成也 (長崎大学)
 藤本裕二、崔日承 (九州がんセンター)

ATL (急性型・リンパ腫型) の治療成績

- ・生存期間中央値 (MST) : ~13ヶ月
- ・4年生存率 : ~20%

多施設共同臨床試験 (JCOG)



多発地域における成績 (化学療法のみで治療された全症例) (1991-2000年)

(2007.3 現在)

	症例数	死亡	生存	不明
今村病院・分院 (鹿児島)	224	209	11	4
九州がんセンター (福岡)	72	66	3	3

(4.7%)

研究班の経緯

ATLへの同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法の検討班 (2000-2003)

従来とは異なる概念に基づく移植法を実施し、その安全性と有効性を検討し、ATLに対する新たな治療体系の確立を目指す。

(第2次対がん総合戦略事業、3期目4年間)

ATLをモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革新的治療法の開発 (2004-2006)

ATLに対する免疫機構を応用した新規治療法の開発とその確立を目指し、安全で効果的な移植術を開発する。さらに、ATLをモデルとした難治性ウイルス疾患に対する革新的な新規治療体系の開発を目指す。

(第3次対がん総合戦略事業、1期目3年間)

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究

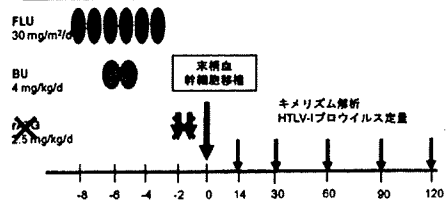
研究計画

- ◆第3期試験 (第2相) の遂行
- ◆非血縁者幹細胞を利用したRISTの計画と実施
 - ・骨髄 (第4期試験、第1相)
 - ・臍帯血の検討
- ◆ATL腫瘍細胞バンクの構築
- ◆免疫療法の検討

ATLに対する骨髄非破壊的移植術(RIST)の検討

試験	幹細胞源	実施期間	前処置
第1期試験 (臨床1相)	同種末梢血	01-02	Fludara/Bu/ATG
第2期試験 (臨床1相)	同種末梢血	03.9-06.2	Fludara/Bu
第3期試験 (臨床2相)	血縁末梢血	06.10-	Fludara/Bu
第4期試験	非血縁/骨髄		

(前処置) 治療計画 第2期および第3期試験



これまで得られた結果

◆ 50才以上のATL患者に対する同種末梢血幹細胞を用いた骨髄非破壊的移植療法 (RIST) は、血縁者間において安全に実施可能であった。

◆ 過半数の症例では、移植後にHTLV-1プロウイルス量が測定感度以下まで低下し、抗ウイルス療法としてのRISTの有効性が示唆された。

◆ RIST前後のT細胞応答の解析から、HLA-A2, A24, A11に拘束されるTax特異的CTLのメジャーエпитオプの存在が証明された。(神奈木班員)

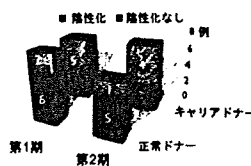
18年度までの結果 骨髄非破壊的移植術(RIST)の検討

幹細胞源	実施期間	前処置
第1期試験 (腫床1相) 同種末梢血	01-02	Fludarabine/Bu/ATG
第2期試験 (腫床1相) 同種末梢血	03.9-06.2	Fludarabine/Bu

第1期、2期試験結果

◆ 50才以上のATL患者に対する同種末梢血幹細胞を用いたRISTは、血縁者間において安全に実施可能。

◆ 過半数例で、移植後にHTLV-1プロウイルス量が陰性化し、抗ウイルス療法としてのRISTの有効性が示唆された。



- ◆ 3年生存率 36% (95%CI, 27-45%) (第2期)
- ◆ 2試験(26症例)のMST10ヶ月
- ◆ 10例がRIST後31-76ヶ月生存中
- ◆ 急性GVHD I-II度の発症は予後良好因子

Okemura et al. Blood 2005
Tanosaki et al. BBMT 2008

19年度の研究結果

第3期試験 (ATL-NST-3)の実施

- 対象・急性型・リンパ腫型ATL患者 (≥50歳、≤70歳)
- ・化学療法などで病状がNCまでにコントロール
 - ・HLA血清型一致の適切な血縁者ドナーが存在する

主要評価項目：2年全生存率

副次的評価項目

- ・生着・完全キメラの達成
- ・GVHDの頻度・重症度、発症時期
- ・抗腫瘍効果、抗ウイルス効果など

前処置：Fludarabine, Busulfan

GVHD予防：CsA

予定症例数：目標症例数35例

研究事務局：
九州がんセンター臨床研究部

データ管理：
日本臨床研究支援ユニット(NPO法人)

19年度の研究結果

第3期試験 (ATL-NST-3)の実施

進捗状況 (2008. 5. 31 現在)

倫理委員会での承認：22施設

登録：2006.10 (1例目)、仮登録13例、本登録9例

180日経過	8
100日経過	0
100日未満	1

転帰：原病死3例 (d98, d221, d203)
合併症死亡1例 (肝障害d293)

非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討 実施計画書 (ATL-NST-4) の作成

背景

- ・これまでの研究からRISTによるHLA一致同胞間末梢血幹細胞移植の安全性が確認されている。
- ・血縁ドナーの確保が困難なため、他の幹細胞源を利用した移植の可能性を検討する必要がある。
- ・非血縁者間骨髄を利用したごく数例のRISTの結果が報告されている (後ろ向き解析)。

目的

急性型・リンパ腫型ATLに対して、RISTを用いた非血縁者間骨髄移植の安全性を検討する。

非血縁間骨髄を利用したATLに対するRIST

利点

ドナーが HTLV-I 陰性

欠点

- 登録の時期が難しい
- 移植まで時間がかる、病状も不安定
- 途中で変更しにくい
- 登録施設と移植施設の連携が必要
- DLIの制限
- 骨髄に限定 (RISTで行う場合も)

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討
試験デザイン：第I相試験

適格基準（仮登録時）

- 急性型・リンパ腫型のATL患者
(50-65歳または20-49歳で軽度の臓器障害)
- 適切な血縁者ドナーを有さない

適格基準（本登録時）

- 化学療法などで現病がCRまたはPR以上にコントロールされている。

主要評価項目

- 移植後100日時点での生存かつ100日以内の完全キメラ達成

副次的評価項目：

- 全生存期間、無再発生存期間、抗腫瘍効果、GVHDの程度
- 抗ウイルス(HTLV-1)効果など

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討
試験デザイン：第I相試験

ドナー選択規準

- 骨髄移植推進財団に登録された、ドナー適格基準を満たす非血縁骨髄ドナー
- HLA-A, B, DR genotype一致の非血縁骨髄ドナー
(DRのDNA一塩基不一致までは許容し、A, B一塩基不一致は許容しない)

前処置：Fludarabine, Busulfan, TBI (2Gy)
GVHD予防：FK506+短期MTX

予定登録数：15例
登録期間：2008年x月から2年間
追跡期間：最終症例登録から2年間

研究事務局：九州がんセンター臨床研究部
データ管理：日本臨床研究支援ユニット (HP0法人)

ATL-NST-4：ATLに対する骨髄非破壊的移植術(RIST)の検討

試験期	試験種別	実施期間	前処置	
第1期試験	(臨床1相)	同胞末梢血	01-02	Fludara/Bu/ATG
第2期試験	(臨床1相)	同胞末梢血	03.9-06.2	Fludara/Bu
第3期試験	(臨床2相)	血縁末梢血	06.10-	Fludara/Bu
第4期試験	(臨床1相)	非血縁/骨髄		Fludara/Bu/TBI+2Gy

治療計画

(前処置) 第4期試験

FLU 30 mg/m²/d
BU 4 mg/kg/d
TBI 2Gy

末梢血幹細胞移植

キメラズム解析
HTLV-1プロウイルス定量

MTX

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討
試験デザイン：第I相試験

適格基準（仮登録時）

- 急性型あるいはリンパ腫型のATL患者
- 適切な血縁者ドナーを有さない
- 50-65歳である、または20-49歳で軽度の臓器障害を有する

仮登録 骨髄/バンク登録 (患者同意取得)

迅速コース・ピンポイント調整
骨髄/バンクのコーディネート成立
移植日の決定

適格基準（本登録時）

- 化学療法等により、CRまたはPR以上にコントロールされている症例 (患者同意取得)

本登録 移植予定日の21日前

前処置：
Flu (30 mg/m²/day)×6 + Bu (3.2 mg/kg/day)×2 + TBI (2Gy)
GVHD予防：
Tac (0.03mg/kg/day) + short term MTX (10mg/m² on day1; 7mg/m² on day 3, 6)

非血縁骨髄移植

ATLに対する造血幹細胞移植後のCTL応答解析

ヒトに対する免疫方法の候補

樹状細胞 + CTL- major epitope 部位の peptide

HLA-A2 : Tax 11-19 (LLFGYPVYV)	J. Virol. 66: 2928, 1992
HLA-A24: Tax 301-309 (SFHSLHLLF)	Cancer Res. 64: 391, 2004
HLA-A11: Tax 88-96 (KVLTPPITH)	J. Virol. 79: 10088, 2005
HLA-A11: Tax 272-280 (QSSSFIFHK)	J. Virol. 79: 10088, 2005

ATLに対する新たな免疫療法の検討を開始した。

(神楽木 研典)

非血縁間骨髄を利用したATLに対するRIST付随研究

HTLV-1 Taxに対するCTL濃度測定 (テトラマー法)

目的

テトラマーを用いて、同種移植ATL患者末梢血中の特定のTax特異的CTL濃度を測定することにより、移植がHTLV-1特異的CTL応答へおよぼす影響と、その抗腫瘍効果との関係を調べる。

HTLV-1特異的 CTL 応答解析 (培養法)

目的

移植によるHTLV-1特異的T細胞応答の変化と抗腫瘍効果との関係を解析する。

ATL-NST-4：非血縁間骨髄を利用したRISTの安全性の検討

参加臨床研究機関 19施設



まとめと本年度の計画

- 同胞の末梢血幹細胞を用いた第1期、2期試験により、ATLに対するRISTの安全性および抗ウイルス療法としての有効性を証明してきた。現在、第3期試験によりその有効性を確認中である。
- 非血縁骨髄を移植幹細胞源としたRISTの実施計画書案を作成した（20年度に、臨床試験を開始）。
- これまでの研究結果をもとに、ATLに対する新たな免疫療法の開発に応用する（20年度に実施計画書を作成）。
- RISTによるHTLV-1排除機構の解明を目指して研究を継続する。