

目的

- 本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、本治療を受ける全患者を対象に安全性の検討を行う。

患者選択基準

- 日本骨髓バンクを通じて非血縁者間末梢血幹細胞移植を行うすべての症例を対象とする。対象疾患は非血縁者間骨髓移植の適応疾患と同じとし、HLA A,B,C,DR座において、遺伝子レベルで一致した末梢血幹細胞採取に同意したドナーが得られた患者を対象とする。

治療

- 移植前処置、GVHD予防については規定しないが、可能な限り記載された代表的なプロトコルから行うものとし、そうでない場合はその理由を記載する。

移植前処置

- CY-TBI
- BU-CY
- FLU-MEL FLU-MEL-TBI (Gy)
- FLU-BU FLU-BU-TBI (Gy)
- FLU-CY FLU-CY-TBI (Gy)
- その他 ()

前処置選択理由

- 施設の標準前処置
- 高齢のため
- 臓器障害(障害)のため

GVHD予防法 (予防として投与を予定しているものをすべて選択)

- CSA TAC MTX
- MMF PSL

CSA、TACを用いる場合、その投与方法、開始用量、目標血中濃度

- 開始用量 _____mg/kg
- 持続静注 (目標血中濃度 _____ng/ml)
 - 1日2回点滴静注
 - 1日1回点滴静注

(目標血中濃度 _____ng/ml □トラフ・□投与__時間後)

MTXを用いる場合、その投与日と投与量

- 15 mg/m² (day 1) + 10 mg/m² (day 3,6,11)
- 10 mg/m² (day 1) + 7 mg/m² (day 3,6,11)
- 15 mg/m² (day 1) + 10 mg/m² (day 3,6)
- 10 mg/m² (day 1) + 7 mg/m² (day 3,6)
- その他 (____mg/m² (day __) + (____mg/m² (day __))

MMFを用いる場合、その投与日と投与量

- (____mg/m² (day __ ~ __))

5.1主要評価項目

- Grade 3以上の急性GVHDの発症率
- 再発期患者の割合が不明であり、全生存率の設定が困難である。
- 感染症を持った患者の割合が不明であり、感染症も持った患者の割合が不明であり、Day100 TRMの設定が困難である。

5.2 副次的評価項目

- 移植後100日の全生存率
- 移植後100日における移植関連死亡率
- III度以上の急性GVHDの発症率
- 移植後1年の慢性GVHDの発症率
- 非血縁者間骨髓移植および血縁者間末梢血幹細胞移植とマッチドペア解析を行い上記1-3の比較を行う。
- 移植患者、移植前処置およびGVHD予防、移植の結果について別表の詳細な情報を集める。

別表

- 年齢、性別、HLA血清型、HLA遺伝子型、ABO血液型、疾患名・組織型、移植時病期、移植前処置、GVHD予防、採取CD34陽性細胞数、生着不全、急性GVHD、感染症、その他の合併症、再発、死因

目標症例数

日本造血細胞移植学会の平成20年の全国報告によるとGrade3以上の急性GVHDの発症率は、血縁者間骨髓移植 9.5%、血縁者間末梢血幹細胞移植 15.5%、非血縁者間骨髓移植 17.8である。非血縁者間末梢血幹細胞移植でのGrade3以上の急性GVHDの発症率は約15%-30%と予想される。これより計算される必要症例数は65例である。

有害事象の報告

- 急送報告義務のある有害事象
 - 移植後100日以内のすべての死亡
 - 予期されないGrade4の非血液毒性
- 通常報告義務のある有害事象
 - 移植後100日以降で移植との因果関係が否定できない死亡
 - 予期されるGrade4の非血液毒性
 - 予期されないGrade2、Grade3の有害事象
 - 永続的または顕著な障害
 - 研究代表者・研究グループ内・全JCOGで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

効果安全性評価委員会

- 研究代表者/研究事務局の責務
 - 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断
 - 効果・安全性評価委員会への報告
- 効果・安全性評価委員会での検討

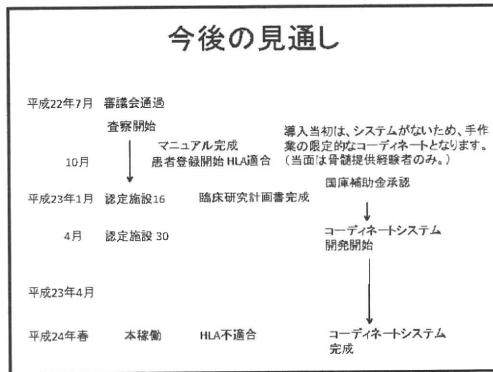
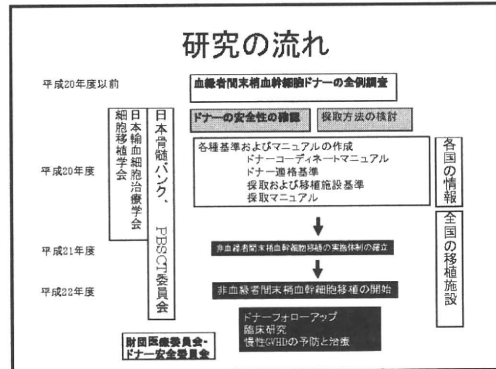
平成22年度厚生労働科学研究「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に
関する研究」班(宮村流) 第1回研究会

**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
(H22-免疫一般-O17)**

主任研究者:
宮村 新一

分担研究者:
小寺良尚、日野雅之、岡本真一郎、
田中淳司、豊嶋崇徳、長藤宏司

平成23年1月29日、東京



- ### 臨床研究
- 臨床試験課題
本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究
 - 研究デザイン
多施設前向き観察研究
 - 目的
わが国における非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、本治療を受ける全患者を対象とした移植成績に関する観察研究を実施する。
 - 対象患者
骨髄移植推進財団を通じて非血縁者間末梢血幹細胞移植を行うすべての患者を対象とする。対象疾患は非血縁者間骨髄移植の適応疾患と同じとし、HLA A,B,C,DR B1座において、遺伝子レベルで一致した末梢血幹細胞採取に同意したドナーが得られた患者を対象とする。

- 調査項目
 - 日本造血細胞移植学会症例登録TRUMPの項目に加え、移植後100日、6ヶ月、1年に慢性GVHD等の調査を行う。
- 治療法の推奨
 - 移植前処置、GVHD予防については観察研究のため規定しないが、悪性疾患については記載された同種造血幹細胞移植前処置としての標準的なプロトコルを推奨する。それ以外の治療法を使用する場合はその理由を記載する。
 - 移植施設に届いた末梢血幹細胞は、施設での確認が済み、速やかに患者に輸注する。幹細胞の輸注が2日間に渡った場合には2回目の幹細胞輸注日をday 0とする。
- 主たる評価項目
 - 悪性血液疾患患者における移植後100日の全生生存率
 - 目標症例数と研究期間
 - 50例
 - 平成23年1月1日から平成25年6月30日

- ### 臨床研究
- プロトコル委員
 - 熱田由子(名古屋大学)、上田恭典(倉敷中央病院)、井上雅美(大阪府立母子保健総合医療センター)、大西康(東北大学)、神田善伸(自治医科大学附属さいたま医療センター)、金成元(国立がん研究センター中央病院)、小寺良尚(愛知医科大学)、岡本真一郎(慶應義塾大学)、日野雅之(大阪市立大学)、豊嶋崇徳(九州大学病院)、長藤宏司(久留米大学)、吾郷浩厚(島根県立中央病院)、森島泰雄(愛知県がんセンター中央病院)、田中淳司(北海道大学)

ECP導入に向けて

平成20年までの先生方の努力
 平成20年度
 アンケートより「UR-PBSCTに導入に伴い、海外では使われているが日本では使えないGVHD予防・治療について、使えるようにしてほしい」という要望あり
 平成21年度
 研究課題として取り上げる
 海外調査、本邦での導入方法の検討
 平成22年度
 「早期導入を要望する医療機器等に関する要望書」を学会より提出
 厚生労働省、メーカーへの説明と要望
 「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において、検討に値する機器として認められる。

症例	出生年 過去年	年齢・ 性別	移植・ 処置	事故発生時	死因	出典
1	海外 1997年以前	高齢 51歳・ 女性	移植	採取4日後	心不全 (気管支喘息・高血圧・腎動脈硬化 があった)	2)
2	海外 1997年以前	高齢 57歳・ 女性	移植	帰宅後24時間以内	脳卒中 (既往歴不詳)	2)
3	海外 1998年	高齢 55歳・ 男性	移植	G-CSF投与終了後	心動悸等 (腎動脈硬化があった)	1)
4	海外 1998年	高齢 73歳・ 男性	移植	採取数日後	脳血管障害 (高血圧・開心症の既往歴があった)	3)
5	海外 2000年以前	高齢 57歳・ 男性	移植	G-CSF投与6日目後 (4日目と5日目に採取)	腎臓下血腫 (腎動脈硬化・心動悸等の 既往歴があった)	3)
6	海外 1998年	高齢 47歳・ 男性	移植	G-CSF投与4日目	肺出血 (既往歴不詳)	3)
7	海外 2000年以前	高齢 未報告・男 性	移植	未報告	脳血管障害 (既往歴不詳)	3)
8	海外 2001年以前	高齢 50歳・ 女性	移植	カテーテル除去直後	空気塞栓 (内頸静脈にカテーテルを挿入し 採取した事柄における採取時技術ミス)	3)
9	海外 不詳	高齢 43歳・ 男性	移植	15日後死亡 (発生日不詳)	心拍停止 (高血圧・痙攣等・採取との関連は不 明)	4)
10	海外 不詳	高齢 52歳・ 男性	移植	17日後死亡 (発生日不詳)	心拍停止 (痙攣等・採取との関連は不明)	4)
11	海外 不詳	高齢 27歳・ 男性	移植	採取時	心拍停止 (採取時技術ミス)	4)

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
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

ドナーの短期有害事象

- 骨髄ドナーの短期における「明らかに重篤な健康異常」は25/5921であり、末梢血幹細胞ドナーと比較して有意差はない。
 - 日本造血細胞移植学会・厚生労働省科学研究班合同調査より
- ドナーにはすべての情報を開示する。

ドナーの短期有害事象

- 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。また骨髄採取と比較して有意差は認められていない。
- ドナー適格基準、ガイドラインの遵守が大事である。
- 末梢血幹細胞採取における有害事象はG-CSFを開始してから、30日以内に起こっていることを、ドナーにもよく説明し、何かあった時に迅速に対応できる体制を取ることが必要である。

研究項目：非血縁者間末梢血幹細胞移植に関する海外情報の収集
分担研究員：岡本真一郎先生

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）
研究分担者報告書

「非血縁者間末梢血幹細胞移植に関する海外情報の収集」に関する研究

研究分担者 岡本 真一郎
慶應義塾大学医学部血液内科 教授

研究要旨

非血縁者ドナーからの同種造血幹細胞移植に関する情報収集を行った。WMDA の survey では末梢血は非血縁者間移植の 65%を占める重要な造血幹細胞ソースであり、この時点で末梢血の採取を施行していない国は日本だけであった。非血縁者間移植の造血幹細胞ソースの比較に関する臨床研究も進んでいる。昨年終了した米国での前向き比較試験の結果は未だ報告されていないが、多数例を検討した後向き検討では、移植前処置の種類に関係なく骨髄移植に於いて急性及び慢性 GVHD の頻度が有意に低下していた。移植される CD34 陽性細胞に関しては細胞数と生存率の間に有意な相関が認められ、骨髄非破壊的移植では相関がより顕著であった。ドナーに関しては、採取後の達成感は骨髄採取で高いが、その短期の負担と回復に関しては末梢血が有意に優れている事が明らかにされた。今後はこれらのデータを参考にし、組織適合性からみた民族遺伝学的背景が欧米とは大きく異なる我が国独自のデータ早急に蓄積し、非血縁者間末梢血移植の成績向上と適応拡大に役立てる必要があると考える。

A. 研究目的

近年、同種造血幹細胞に用いられる造血幹細胞ソースの多様化し、骨髄だけでなく臍帯血、末梢血が移植に用いられる頻度が着実に増加している。我が国においては血縁者間に限ってドナーからの末梢血幹細胞採取が許可されているが、非血縁者からの末梢血幹細胞採取ははまだ施行されていない。非血縁者末梢血幹細胞移植は欧米では採取に入院、全身麻酔、手術室を必要としない簡便性から日常臨床で盛んに施行されている。しかし、骨髄及び臍帯血と比較した場合の、その至適

な適応はいまだ明らかにされていない。現在、我が国では末梢血採取後の血縁者ドナーの長期 follow-up システムが設立され、その安全性に関する情報が収集されている。今回は非血縁者間同種造血幹細胞移植のための体制が構築され、一定の条件のもとに非血縁者間末梢血幹細胞移植が開始された。今回は、その臨床データ野評価の参考となる海外外における非血縁者からの末梢血幹細胞移植の臨床研究に関する情報収集を行った。

B. 研究方法

情報収集は (1) 2010 年度ミネアポリスで開催された北米骨髄バンク (National Marrow Donor Program, NMDP) の年次総会 (2) NMDP 総会と同時期に開催される World Marrow Donor Association (WMDA) の working group meeting (3) ASBMT (American Society of Blood and Marrow Transplantation) annual meeting (4) EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) annual meeting (5) APBMT (Asian-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group) annual Meeting での情報収集と文献検索によって収集した。

C. 研究結果

1) 世界の非血縁者間末梢血幹細胞移植の動向

図 1 に WMDA の年次調査の結果を示すが、末梢血幹細胞移植は 1997 年より着実にその件数が増加し、非血縁者間造血幹細胞移植の造血幹細胞ソースの 65% を占める。

最も多く末梢血を採取している国はドイツで、ここに米国が続く、この 2 国で全世界の約 72% の末梢血が採取されている。アジアでは中国 4%、韓国 4% と英国に続き第 4 位となっている。注目すべきは韓国である。韓国は、バンク設立時は骨髄採取しか行っていなかったが、数年前から末梢血の採取が開始された。その結果、現在では韓国ドナーバンク (KMDP) の約 70-80% が末梢血に移行した。この傾向は若年ドナーで著しい。

2) 非血縁者間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の比較

米国では BMT-CTN 0201 という非血縁者間骨髄移植と末梢血幹細胞移植を前向きかつ無作為に比較検討する臨床第 I I I 相試験が昨年終了し、結果の解析が進んでいる。この研究には 550 人の患者 (と同時にドナー) が組み込まれ、試験終

了までに 5 年を必要とした。もっとも困難であったのは患者と同時にドナーを無作為に割り付ける点であった。

Retrospective study では、CIBMTR が 2000 年から 2003 年までに施行された非血縁者間骨髄移植 586 例と末梢血幹細胞移植 331 例の比較を報告している。対象は急性白血病、慢性骨髄性白血病、MDS に対して施行された、T 細胞除去を行わない HLA アリル適合の骨髄破壊的移植である。結果は、血縁者間移植とは異なり、慢性 GVHD のみでなく急性 GVHD の有意な増加が認められた (図 2)。しかし、重症型の GVHD の増加はなく、慢性骨髄性白血病を除いて再発率、TRM、無病生存率、生存率に両者で有意な差は認められなかった (図 3)。ほぼ同様の cohort を用いた CIBMTR の別の解析結果では、全身放射線照射を含む骨髄破壊的前処置と末梢血幹細胞移植を OR を 1 とした場合の急性 GVHD (II-IV) の発症率は、同様の前処置で骨髄移植を行った場合は 0.71 (0.56-0.91) と有意に低く、TBI を用いない骨髄破壊的移植、RIST の場合も OR は 0.55 (0.40-0.75)、0.47 (0.29-0.76) と有意に低かった。一方で末梢血移植の場合には、前処置の強度によって急性 GVHD の頻度の低下は確認されなかった。末梢血幹細胞移植の場合には、移植 CD34 陽性細胞数が問題となる。生着に最低限必要な CD34 陽性細胞数は明らかにされていないが、骨髄と同様に CD34 陽性細胞数と生存率の相関について米国骨髄バンク (NMDP) の報告がある。1999 年 8 月から 2003 年 12 月に施行された 932 例の成人 CML, MDS, 急性白血病 に対して NMDP を介して施行された非血縁者間 HLA 適合 ~1 座不適合末梢血幹細胞移植の解析で、ここには全ての前処置 (Myeloablative/RIST/NMA) を含んだ cohort を解析している。結果を図 4 に示すが、骨髄破壊的移植、骨髄非破壊的移植のいずれに於いても、図 4 に示した移植 CD34 陽性細胞数の cut off と生存率の間には有意な相関が認められている。特にその相関は骨髄非破壊的移植において顕著で

ある。

3) 末梢血採取におけるドナーの負担

その安全性に関しては既に報告をしたが、NMDPからは、自己申告での採取前の生活への完全復帰までの期間が末梢血幹細胞採取で有意の短縮されることが報告されている(図5)。さらに上述の非血縁者間末梢血幹細胞移植に関する無作為比較試験でのドナーに関する検討では、痛みの持続期間、採取に伴う有害事象の件数、職場復帰までの日数、服薬の必要性のいずれに於いても骨髄採取が有意に高い事が確認されている。しかし、ドナーとしての達成感や骨髄採取で有意に高く、採取後の長期の健康状態に関する不安の程度は、両者で同等である事も確認されている。

D. 考察

最近報告された、EBMTの血縁者間骨髄移植と末梢血幹細胞移植のRCTの長期フォローアップのデータでは10年生存率と無白血病生存率は両者で同等であることが報告された。非血縁者間末梢血幹細胞移植と骨髄移植の同等性に関する大規模なRCTは現在解析中であるが、少なくともこれまでに得られた情報からは、非血縁者間末梢血幹細胞移植の安全性および有効性は骨髄移植とほぼ同等であるといえる。

骨髄採取と末梢血幹細胞採取は、安全性という視点からは優劣はなく、各々が異なる性質のリスクを有する。しかし、ドナー側からすれば、負担が少ない末梢血を選択する可能性が高いことは容易に想像されることである。中国では国の方針として末梢血幹細胞採取が選択されているが、韓国に於いては、ドナーによる採取方法の選択が可能となると、非血縁者間造血幹細胞移植の殆どで末梢血が用いられるようになった。現在、日本では、その安全性を確認するというスタンスで末梢血幹細胞ドナーの選択基準が制限されていること、最終認定施設数が十分でない事等の理由から、非血縁者間造血幹細胞の大多数が末梢血にシフト

する可能性は低いですが、末梢血幹細胞移植のシステムと支援体制が充実すれば、韓国と同様の現象が起こる可能性は否定できない。その場合、再生不良性貧血や病早期の造血器腫瘍で慢性GVHD発症に伴うGVL効果が必ずしも必要とされない状況に於いては、移植施設の希望が優先されるシステム構築が望まれる。

同時に末梢血幹細胞移植で問題となる慢性GVHDとその後遺症に対する対策を検討する事も重要である。現時点では慢性GVHDの予防法は確立されておらず、治療もステロイドが現時点においても標準治療となっている。しかし、最近では分子標的薬剤であるimatinib, rituximabやmTOR阻害剤、さらにはECP等の治療薬としての有効性が報告されているが、この多くは慢性GVHDの治療薬として承認されていない。さらにECPは日本には導入されていないのが現状である。このような末梢血幹細胞移植導入により予測される事態に対する対策は今後の大きな課題と考える。

欧米では非血縁者間末梢血幹細胞移植に於いて、慢性GVHDだけでなく急性GVHDの頻度も増加することが示唆されている。最終的な結論は無作為比較試験の結果を待つ必要があるが、わが国の後方視的解析では、血縁者間末梢血幹細胞移植では慢性及び急性GVHDの頻度と重症度が骨髄移植と比較して有意に増加することが確認されている。組織適合性からみた民族遺伝学的背景が大きく異なる我が国に、ここで収集した知見がそのまま当てはまるとは考え難い。これらのデータを参考として、今後我が国でのデータを早急に蓄積し、非血縁者間末梢血幹細胞移植の至適な適応を明らかにする必要がある

E. 結論

非血縁者ドナーからの同種造血幹細胞移植に関する情報収集を行った。その結果末梢血は非血縁者間移植の主要な造血幹細胞ソースであり、これまでの後方視的検討からは、その有効性と安全

性は骨髄と同等と考えられた。今後はこれらのデータを参考にし、組織適合性からみた民族遺伝学的背景が欧米とは大きく異なる我が国独自のデータを早急に蓄積し、非血縁者間末梢血移植の成績向上と適応拡大に役立てる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

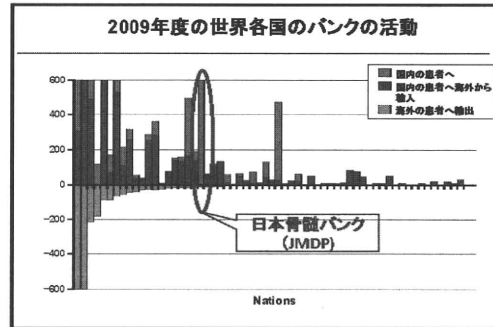
該当なし

研究項目： 非血縁者間末梢血幹細胞移植に関する海外情報の収集
に関する研究 資料

海外における非血縁者間造血幹細胞移植の現状

- ✓ Global activities of HSCT from unrelated donors
- ✓ Outcome of allogeneic PBSC from unrelated donors
- ✓ Factors affecting transplant outcomes after PBSC from unrelated donors
- ✓ Donor issues
- ✓ Innovative mobilization of HSCs into circulation

慶應義塾大学医学部血液内科 岡本 真一郎



Countries Providing the Majority of BM Products

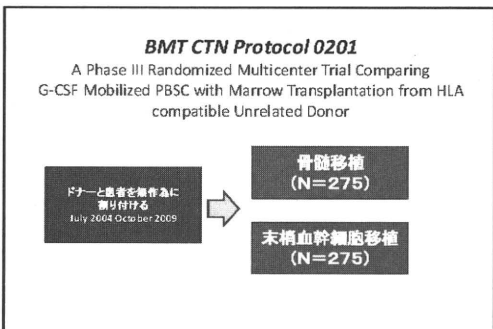
3,445 Bone Marrow products in 2009

Country	%	No. BM donations
Japan	35	1,211
Germany	25	877
USA	20	688
UK	4	141
Italy	2	84

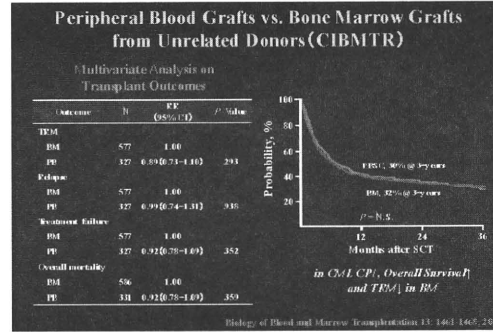
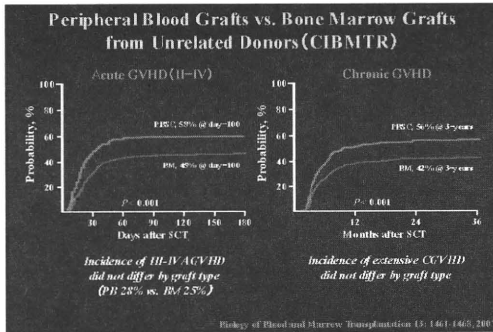
Countries Providing the Majority of PBSC

8,162 PBSC products in 2009

Country	%	No. PBSC products
Germany	49	3,963
USA	23	1,901
UK	5	394
China	4	343
Korea	4	334



- Peripheral Blood Grafts vs. Bone Marrow Grafts from Unrelated Donors (CIBMTR)
- Retrospective comparison (PBSC 331, BMT 586)
 - Adults (18-60 years) with CML, MDS, Acute Leukemias
 - HLA -A, -B, -C, -DRB1 allele matched pairs
 - Myeloablative regimens
 - T cell repleted grafts
 - Transplanted from Jun 2000 to Dec 2003
- Biology of Blood and Marrow Transplantation 11: 1461-1467, 2007



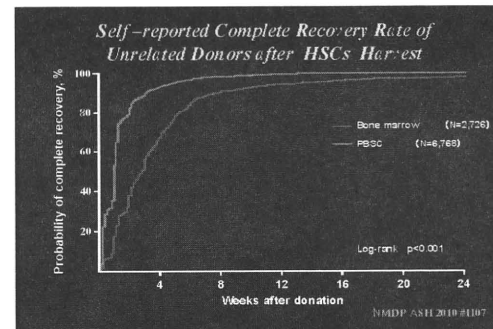
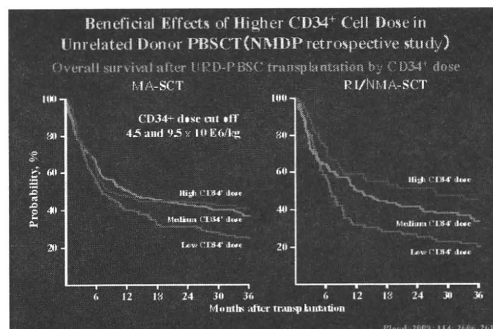
Risk Factors for Developing Acute GVHD(II-IV) after Allogeneic HSCT from Unrelated Donors (CIBMTR retrospective study)

- ✓ Adult patients with AML, ALL, CHL, MDS >19Y
- ✓ T-cell repleted graft from 1999-2005

	N	OR	95% CI	P
HA+TBI+PB	709	1.0		
HA+TBI+BM	733	0.71	0.56-0.91	0.006
HA+nonTBI+PB	350	0.87	0.65-1.16	0.34
HA+nonTBI+BM	265	0.55	0.40-0.75	0.0001
PIC+PB	495	0.75	0.57-1.00	0.05
PIC+BM	83	0.47	0.29-0.76	0.002

Blood 2009; 114: 2666-2671

- ### 非血縁者間末梢血幹細胞移植における CD34⁺ 細胞数と移植結果の相関 (NMDP)
- 後方視的検討結果 (N=932 from 99 の移植施設が参加)
 - 成人(18-60 歳) の CML, MDS, 急性白血病
 - HLA 適合 ~1 座不適合移植
 - 全ての前処置 (Myeloablative/RIST/NMA) を含む
 - T 細胞除去は除外
 - 移植時期は 1999 年 8 月から 2003 年 12 月
- Blood 2009; 114: 2666-2671



Health-related QOL among Adult Matched Unrelated Stem Cell Donors BM vs. PBSC Donors(BMT CTN 0201)

48 hr after donation

Intensity and Duration of Pain	BM = PB
Numbers of side effects	BM = PB
Medication	BM = PB
Failure to return work/leisure activity	BM = PB
Psychological benefit	BM = PB
Concern about longer-term health	BM = PB
Satisfaction with the donation decision	BM = PB

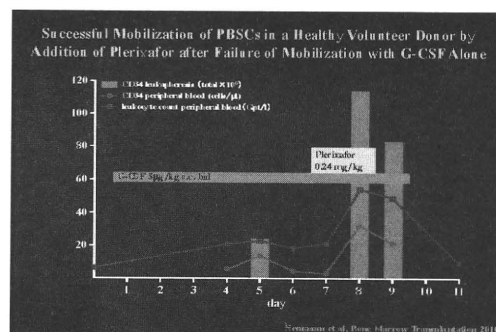
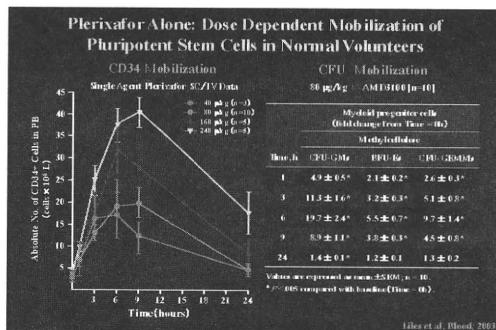
ASCT2010 2366

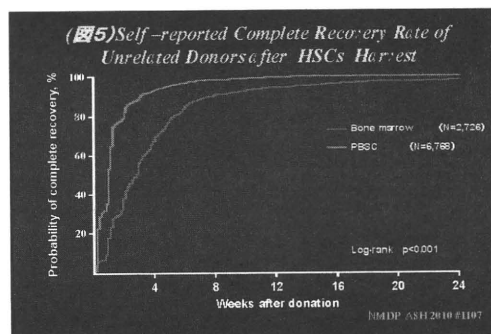
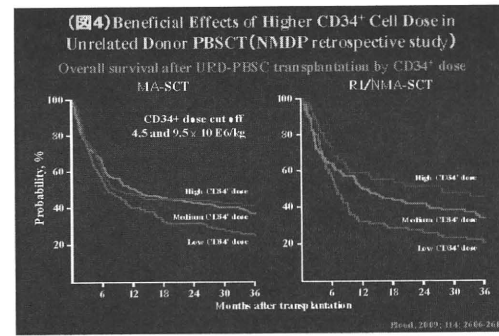
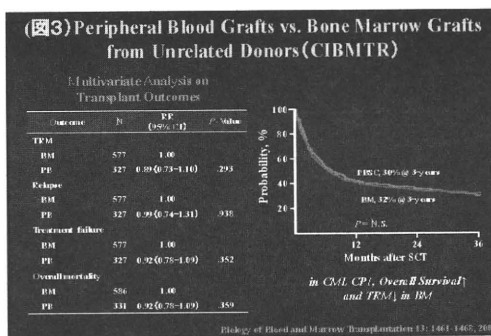
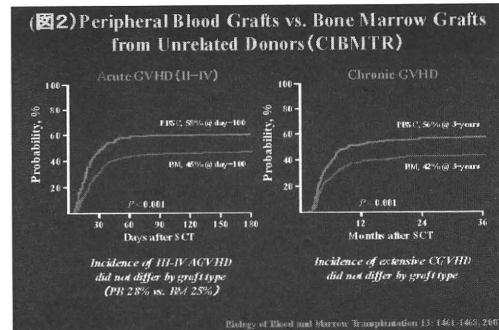
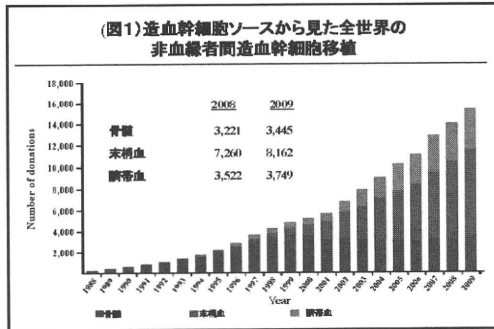
- ### Cryopreservation of SC products
- Cryopreservation of the entire product is not allowed without the specific approval (NMDP).
 - The majority of registries worldwide other than NMDP share the same policy on cryopreservation of SC products.

Frequencies of Cryopreservation and non-use of SC Products

	Cryopreserved
BM	23 / 876 (3%)
PBSC	70 / 1938 (4%)
	Not Infused
Cryopreserved	9 / 93 (10%)
All collected products	9 / 2814 (0.3%)

- ### Management of Poor Mobilization
- Decision will be made by the discussion with NMDP medical officer.
 - Additional cycle of apheresis, switching to BM harvest from the same donor (= very rare)
 - Infuse the product with low CD34+ cells, and observe for 2 weeks.
 - If no signs of hematopoietic recovery, consider to arrange the alternative SC products (= BM harvest from either the same donor or alternative donors)





研究項目：非血縁者間末梢血幹細胞の利用についての研究
分担研究員：豊嶋 崇徳先生

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）
研究分担者報告書

「非血縁者間末梢血幹細胞の利用について」の研究

研究分担者 豊嶋 崇徳
九州大学病院 遺伝子・細胞治療部

研究要旨

PBSC を保存あるいは運搬する条件は 2-8 度で、細胞濃度 $2 \times 10^8/\text{ml}$ 以下であることが望ましい。また ACD 比率 1/13 以下で採取された場合には ACD を追加して凝集を防ぐ必要がある。DLI についてはドナーの負担軽減のため、2 日目採取分の一部を凍結保存することは妥当と考えられた。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞 (PBSC) 移植用に採取された PBSC の至適保存方法、運搬方法と、ドナーリンパ球輸注 (DLI) に使用するための条件についての研究を行う。

B. 研究方法

海外での運用情報を収集し、わが国における現状を考慮しながら至適条件を検討する。DLI については移植細胞数と移植成績の関連性について調査し、DLI を実施する条件について検討する。

(倫理面への配慮)

個人情報は使用しない。

C. 研究結果

PBSC を保存あるいは運搬する条件は 2-8 度で、細胞濃度 $2 \times 10^8/\text{ml}$ 以下であることが望ましい。そのために生理食塩水、あるいは自己血漿で希釈する。また ACD 比率 1/13 以下で採取された場合には ACD を追加して凝集を防ぐ必要がある。DLI についてはドナーの負担軽減のため、

2 日目採取分の一部を凍結保存することは妥当と考えられる。

D. 考察

上記保存、凍結条件で運用上問題がないことを調査し、検証する必要がある。また DLI 用の一部凍結の現状を把握するために、その実施は申請制として、状況を把握する必要がある。

E. 結論

PBSC を運搬、保存する至適条件と DLI 用凍結の条件を決定した。その実施後には、運用上の問題点や凍結状況を調査し、妥当性を検証する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Asakura S, et al., Teshima T.: Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces raft-versus-leukemia effects in mice. J Clin Invest 120:2370-2378, 2010.

2. Nagafuji K, Teshima T, et al.: Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol* 91: 855-864, 2010.
3. Oh I, Teshima T, et al.: Altered effector CD4+ T cell function in IL-21R-/- CD4+ T cell-mediated graft-versus-host disease. *J Immunol* 185: 1441-1444, 2010.
4. Kamimura T, Teshima T, et al.: Role of autotransplantation in the treatment of acute promyelocytic leukemia patients in remission: fukuoka BMT group observations and a literature review. *Bone Marrow Transplant* 2010, online.
5. Mori Y, et al., Teshima T: High incidence of false-positive *Aspergillus galactomannan* test in multiple myeloma. *Am J Hematol* 85: 449-451, 2010.
6. Aoyama K, Matsuoka K, Teshima T: Breast milk and transplantation tolerance. *Chimerism* 1: 19-20, 2010.
7. Numata A, Teshima T, et al.: Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant* 45: 311-316, 2010.
8. 豊嶋崇徳, 他: 造血細胞移植ガイドライン「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」. 日本造血細胞移植学会. 2010
9. Teshima T, et al.: Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 90: 253-260, 2010.

2. 学会発表

1. 豊嶋崇徳: 造血細胞移植におけるドナー T細胞機能動態の新たな知見から GVHD/GVL を考える. 第 32 回日本造血細胞移植学会総会. 2010 年 2 月 19 日-20 日. 浜松.
2. 豊嶋崇徳: 非血縁者間末梢血幹細胞移植の開始にむけて. 第 110 回日本血液学会東北地方会. 2010 年 9 月 4 日. 山形.
3. 豊嶋崇徳: 非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の実施に向けて. 第 17 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 2010 年 9 月 22 日. 福岡.
4. 豊嶋崇徳: 臓器・細胞移植と輸血の現状. 第 34 回日本血液事業学会総会. 2010 年 9 月 21-23 日. 福岡.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究項目： 非血縁者間末梢血幹細胞の利用についての研究
資料

非血縁末梢血幹細胞の利用についての研究

九州大学病院 遺伝子・細胞療法科
血液腫瘍内科
豊嶋崇徳

BMとPBSC運搬の違い

	BM	PBSC
受け取り日	採取日	採取1日目, 2日目?
運搬方法	室温	低温

- 採取が1日で終了するか不明
- 2日分の人員確保, 旅券確保は非現実的
- NMDPでは2日目にまとめて運搬(2-8℃)

初日分は2-8℃で保管する
採取後48時間以内に使用する

運搬専門業者によるハンドキャリー搬送

●天候急変時などの代替輸送路の確保, 温度管理が最大のリスクであり, 運搬の素人である医師, 事務員ではなく, 実績のある専門業者によるハンドキャリー搬送が望ましい

- 1日目, 2日目別送も可能
- これを機に, 骨髄運搬も

PBSC保管・運搬時の条件

1日目に採取されたPBSCを1日保存する場合, あるいは運搬時の条件

1. 細胞温度は 2×10^6 /ml以下が望ましい。それ以上の場合, 自己血数あるいは生理食塩水で希釈する。
2. ACD比率1/13以下で採取した場合, あるいは希釈した場合は, ACDを追加する
3. 2-8℃で静置保存, 運搬。

採取されたPBSCが過剰な場合

- 血縁PBSCで, CD34が多いと(8×10^4 /kg) 慢性GVHDが多いといういくつかの施設からの報告があるが, 否定的な論文もある
- 非血縁PBSCでは, NMDP 832例の検討 ($0.3-29 \times 10^4$ /kg) で, CD34多いほうが予後がよい, 慢性GVHDの増加なし (Blood 114:2505, 2009)
- 従って, 現時点では, 慢性GVHDを危惧して輸注量を“間引く”べきではないと考えられる

ただし, 一部はDLI用として凍結保存可能
(採取後24時間以上経過したPBSCは凍結不可)

末梢血幹細胞の運搬・廃棄・凍結

九州大学病院 造血幹細胞移植科 造血科

PBSC運搬の問題点

1日目

2日目

- 採取が1日で終了するか不明
- 2日分の人員確保、旅費確保は非現実的
- NMDPでは2日目にまとめて運搬(2-8℃)
初日分は2-8℃で保管する
採取後48時間以内に使用する

↓

- 病院スタッフは、低温運搬に慣れてない
- 運搬ボックスの大型化、重量化
- 天候、事故により、その日に待ち得れないと使用できなくなる

↓

- 代替輸送手配、低温配送になれた専門業者によるハンドキャリー輸送が望ましい(1日目、2日目別送も可能)
- これを機に、骨髄運搬も

PBSC保管・運搬時の条件

1日目に採取されたPBSCを1日保存する場合、あるいは運搬時の条件

1. 細胞温度は 2×10^8 /ml以下が望ましい*
2. ACD比率1/13以下で採取した場合は、ACDを追加する(NMDP)**
3. 2-8℃で静置保存。

* それ以上の場合は、自己血液あるいは生理食塩水で希釈する。
** 日本では、ヘパリン+ACDを追加する施設もある。

凍結の可否

PBSC委員会 9回のうち6回で審議した、最重要課題

わが国の血縁PBSCの凍結実施状況

血縁PBで凍結しますか

凍結する理由

凍結しない理由
フレッシュなものを使用した
細胞ロスを避けたい
凍結に伴うリスクを避けたい

外国の非血縁者間移植での凍結状況

- 外国では、骨髄、PBSCともに凍結は原則不可(NMDP, フランス, ドイツ, オーストリア, オーストラリア, 韓国, 台湾etc)
- 日程調整等やむをえない場合、審査のうえ許可。

2006年NMDP資料:

申請理由

- 患者理由 68%
- ドナー理由 10%
- その他 22% (バックアップBM採取の同意なし*, ベットなし, スタッフの都合etc)

凍結実施

- BM: 23/876 (3%)
- PB: 70/1938 (4%)
- このうち 9/93 (10%) が使用されず (死亡3例, 不明6例)

* Poor mobilizerであっても生着不全が判明してから骨髄採取する (日本だと、脐帯血移植がある?)