

成人悪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の確立に関する研究班 (がん研究助成金19-1 主任研究者 森島高雄)

急性リンパ性白血病患者に対する中等量VP-16、シクロfosファミド、全身放射線照射(Medium-dose VP/CY/TBI)前処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討
～臨床第II相試験～

-進捗状況-
2011年1月29日現在

(C-SHOT試験番号0901/UMIN ID 1672)

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科
重松明男、今村雅寛

Medium-dose VP-16/CY/TBI

VP-16 15mg/kg 3時間点滴

CY 60mg/kg 3時間点滴

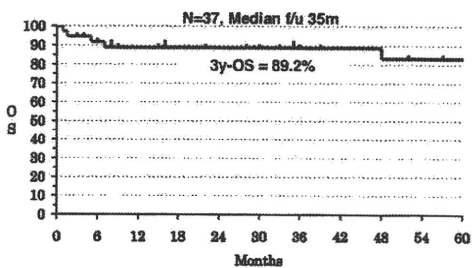
TBI (2Gy×6)

移植細胞輸注

-7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0

Medium-dose VP/CY/TBI for Adult ALL

-Hokkaido Univ. Experience-



BBMT 14;568:2008

Study Design & Endpoint

試験デザイン
多施設共同非対照、非盲検臨床第II相試験

目的
同種移植が適応となる15-49歳のALLまたはABL患者を対象として、本前処置を用いた同種移植の有用性を前向きに検討する。

プライマリーエンドポイント
移植後1年EFS (Event: 再発 or 死亡)

必要症例数: 50例

Eligibility

- 1.疾患: ALL、ABL...L3は除外
- 2.年齢: 15歳～49歳
- 3.血液学的完全寛解...non-CR例は除外
- 4.初回移植症例
- 5.PS 0-2、主要臓器能が保たれている
- 6.移植細胞: BM, PBSC...CBは除外
- 7.HLA表現型6座一致ドナー
- 8.文書で同意が得られた患者

Conditioning regimen

VP-16 15mg/kg 3時間点滴

CY 60mg/kg 3時間点滴

TBI (2Gy×6)

移植細胞輸注

-7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0

TBIの分割方法の詳細は移植施設の方法によることを許容する。

抗悪腫薬(CY、VP-16)の投与日、TBI照射日は、前後させてもかまわない。

支持療法、GVHD予防の規程なし

しぼりが少なく、入りやすい臨床試験です。

患者登録方法

1. 適格基準を満たす患者から、文書にて同意を得る。
2. 登録前検査を行い、
3. 「登録適格性確認票」に記入し、データセンターへFAXする。
4. 登録後7日以内に「治療前症例報告書」をデータセンターへ郵送する。
5. 登録後14日以内に移植前処置を開始する。

症例報告書(CRF)

・登録適格性確認票	紙ベース
・移植後14日報告書	TRUMPのみ
・移植後100日報告書	TRUMP+紙
・移植後1年報告書	TRUMP+紙
・移植後2年報告書	TRUMPのみ

基本的に移植登録一元管理プログラム(TRUMP)のデータベースの調査項目に準じる (TRUMPに含まれていない項目は別途記載が必要)

※本試験においてはTRUMPにおいて記載される電子データについては、TRUMP提出データのコピーを記憶媒体CD-R等で郵送する。

参加施設の先生方の負担も比較的小さい臨床試験です

プロトコル変更 -3件-

メモランダム1. 2009.10.21
ジェネリック医薬品、エトポシド「サンド」®の使用も許容する

メモランダム2. 2009.10.27
単位の記載間違い (mg→g)

プロトコル改訂1. 2010.11.29(効安承認)
試験期間: 2009年2月から2年間
→2009年2月から4年間(2013.1月まで)に延長

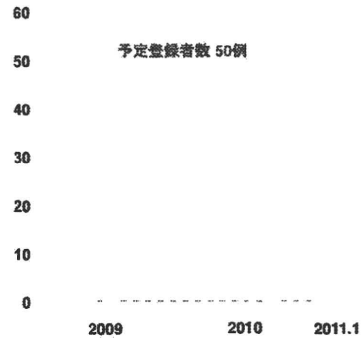
進捗状況

-2010.12.31現在-

IRB通過施設 33施設

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1 北海道大病院 血液内科 | 17 九州大病院 血液・腫瘍内科 |
| 2 札幌北橋病院 血液内科 | 18 信州大 血液内科 |
| 3 東京都立駒込病院 血液内科 | 19 富山大 血液内科 |
| 4 愛知県がんセンター 血液・細胞療法科 | 20 北海道がんセンター 血液内科 |
| 5 亀田総合病院 血液腫瘍内科 | 21 三重大病院 血液内科 |
| 6 札幌医科大学 内科学第一講座 | 22 山梨大 血液内科 |
| 7 市立札幌病院 血液内科 | 23 島根県立中央病院 血液内科 |
| 8 東海大 血液内科 | 24 名鉄病院 血液内科 |
| 9 徳島大 血液内科 | 25 日本医大病院 血液内科 |
| 10 横浜市大市民総合医療C 血液内科 | 26 大分大病院 血液内科 |
| 11 秋田大学 第3内科 | 27 岩手医大 血液・腫瘍内科 |
| 12 札幌医科大学 第4内科 | 28 大阪市大病院 血液腫瘍制御学 |
| 13 江南厚生病院 血液・腫瘍内科 | 29 神奈川県立がんセンター 血液内科 |
| 14 岡山大学 血液・腫瘍・呼吸器内科 | 30 福島県立医大 循環器・血液内科 |
| 15 名古屋第一赤十字病院 血液内科 | 31 虎の門病院 血液科 |
| 16 市立函館病院 輸血・細胞治療C | 32 和歌山県立医大病院 血液内科 |
| | 33 市立旭川病院 血液内科 |

登録症例数 -2010.12.31-





症例登録施設

東海大 血液内科	8例
横浜市大市民総合医療C 血液内科	6例
北海道大病院 血液内科	6例
名古屋第一赤十字病院 血液内科	5例
札幌北徳病院 血液内科	3例
秋田大学 第3内科	1例
徳島大 血液内科	1例
信州大 血液内科	1例
山梨大 血液内科	1例
鳥取県立中央病院 血液内科	1例
岩手医大 血液・腫瘍内科	1例
大阪市大病院 血液腫瘍制御学	1例
和歌山県立医大病院 血液内科	1例



有害事象報告 -2010.12.31現在-

有害事象報告

1. 急送報告義務のある有害事象
以下の有害事象発症時、発症後72時間以内に「有害事象急送1次報告書」に記入してデータセンターにFAKを送付する (1次報告)。より詳しい報告書 (有害事象通常報告書) を14日以内にデータセンターにFAK送付する (2次報告)。
 ・ 容態後100日までのすべての死亡
 ・ 生着不全および2次性生着不全
 ・ 予期されないgrade 4の非血液毒性

2. 通常報告義務のある有害事象
以下の有害事象発症時、「有害事象通常報告書」に記入して発症後14日以内にデータセンターにFAKする。
 ・ 予期されるgrade 4の非血液毒性
 ・ 容態後101日以降の死亡でプロトコール治療との因果関係が否定できないもの
 ・ 2次性悪性腫瘍
 ・ 永続する障害
 ・ その他重大な医学事象

有害事象報告

現在まで5例のご報告をいただいております

0901-ADR-001通常報告；ネフローゼ、腎機能障害
 0901-ADR-002通常報告；アデノウイルス出血性膀胱炎、死亡
 (ADR-001症例と同一症例)
 0901-ADR-003急送報告；両翼性肺炎
 0901-ADR-004急送報告；脳出血
 0901-ADR-005通常報告；肝機能障害

有害事象報告1,2
-通常報告 0901-ADR-001/002-

35歳
タンパク尿 Grade 4 (ネフローゼ症候群)
クレアチニン Grade 4
アデノウイルス出血性膀胱炎

経過

Day12 尿たんぱく出現 (100mg/dl)
Day13 肉眼的血尿 (アデノウイルス出血性膀胱炎)
Day28 急性GVHD (grade II→ステロイド外用で軽快)
Day36 ネフローゼ症候群の診断
Day40頃 TAMの発症
Day45 シドフォビル開始
Day48 膀胱出血開始
Day59 透析導入
Day91 血尿増悪→貧血進行
Day100 尿水腫→膀胱炎発症
Day101 死亡

有害事象報告1,2
-通常報告 0901-ADR-001/002-

患者主治医コメント

1.ネフローゼ症候群の原因;CY,VP,TACなどの薬剤が否定できない (possible)

2.Cre上昇の原因

①ADVによる出血性膀胱炎に伴う水腎症
②シドフォビル (probable)
③TAM

3.強い前処置の影響でTAM/腎障害/免疫不全(→出血性膀胱炎)が発症した可能性は否定できない。死亡との因果関係はUnlikely

試験責任者および効果安全委員における検討において、本プロトコールと合併症との因果関係は不明であり、また想定される合併症との判断
→試験継続可 プロトコール修正不要

有害事象報告3
-急送報告 0901-ADR-003-

41歳
予期されないGrade4 非血液毒性
間質性肺炎 (IPS)

経過

Day16 好中球生増、体重増加傾向
Day17 胸水貯留、心拡大、酸素化低下→酸素開始
Day20 CT上両側びまん性磨玻璃影 (間質性肺炎の診断)
ICUにて人工呼吸器管理
Day22 IPSの診断にてmPSL1mg/kg投与開始
→呼吸状態改善
Day24 人工呼吸器離脱、抜管
→一般病室へ
Day25 一般病室へ
Day30 酸素投与中止
ステロイドの減量中

有害事象報告3
-急送報告 0901-ADR-003-

患者主治医コメント

1.生着時期と一致した呼吸状態の増悪であり、ステロイドにて速やかな改善が認められた。
→生着に伴う免疫反応の可能性が高い。
→前処置との関連性は低い (Unlikely)

試験責任者および効果安全委員における検討において、本プロトコールと合併症との因果関係は乏しいと考えられ、また想定される合併症との判断
→試験継続可 プロトコール修正不要

有害事象報告4
-急送報告 0901-ADR-004

23歳
脳出血 Grade4

経過

Day16 急性GVHD出現 (skin stage2→ステロイドにて改善)
Day41 腸管GVHD出現 (day48病態にて確定診断)→MMF開始

臓器病状改善認めず。

血小板減少依存、凝縮赤血球は2%程度だがTMAの合併を疑った

Day77- ステロイド減量
Day79 infliximab投与
Day90 右片麻痺、意識障害→左後頭葉の脳出血
破砕赤血球の増加
→人工呼吸器管理、血液交換施行するも深昏迷、肝不全を合併

有害事象報告4
-通常報告 0901-ADR-004-

患者主治医コメント

1.難治性GVHDに合併したTMAによる脳出血
→前処置との関連性は低い (Unlikely)

試験責任者および効果安全委員における検討において、移植後後期に発症したGVHD、TMAを背景とした脳出血であり、本プロトコールと合併症との因果関係は乏しいと考えられる。
→試験継続可 プロトコール修正不要

有害事象報告5
-急送報告 0901-ADR-005-

18歳 予期されないGrade4 非血液毒性
肝障害 (トランスアミナーゼ上昇)

経過

生着前後より39°C位の発熱、体重増加を認めた。
同時期にトランスアミナーゼの上昇
(AST398IU/L, ALT1268IU/L) を認めた。
生着症候群と考えられた
→ステロイド、免疫ノ受母にて速やかに改善。

有害事象報告5
-通常報告 0901-ADR-005-

患者主治医コメント

1.生着時期と一致した肝機能の増悪であり、他の生着症候群の所見と同時期である。また、ステロイドにて速やかな改善が認められた。
→生着症候群によるものと考えられる。
→前処置との関連性Probable

試験責任者および効果安全委員における検討において、本プロトコールと合併症との因果関係は乏しいと考えられ、また想定される合併症との判断
→試験継続可 プロトコール修正不要

研究組織

がん研究助成金(19-1) 成人難治性造血器腫瘍に対する非血腫者間の
同種造血幹細胞移植の確立に関する研究班(主任研究者 森島恭雄)

○研究代表者

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 今村 雅寛

○効果・安全性評価委員

名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 加藤 剛二
北産会 札幌北産病院小児科 小林 良二

○統計解析担当者

名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 鈴木 律朗
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 熊田 由子

○プロトコール委員

慶応義塾大学医学部血液内科 岡本 真一郎
国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法科 森 慎一郎
九州大学病院遺伝子・細胞療法部 蓮嶋 崇徳
東京大学医学部研究科内科 高橋 聡
名古屋第一赤十字病院血液内科 宮村 耕一
北海道大学病院造血細胞治療センター 近藤健、西尾光史、蓮沼知之、高橋利男

事務局/データセンター

○研究事務局

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科 重松明男
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-7214 FAX:011-706-7823
E-mail: shigema@med.hokudai.ac.jp

○データセンター

特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター
Center for Supporting Hematology-Oncology Trials(C-SHOT)
TEL: 052-719-1983 FAX:052-719-1984
E-mail: support@c-shot.or.jp

ご不明な点は事務局まで遠慮なくお尋ね下さい

急性リンパ性白血病/急性混合性白血病(L3は除外)

- ・完全寛解
- ・移植歴なし
- ・年齢15歳-49歳
- ・臓器合併症無し

1.骨髄破滅的同種造血幹細胞移植の適応あり

- 2.ドナーが存在する(臍帯血は除外)
- ・HLA表現型 (A, B, DR) 一致血縁者間・末梢血幹細胞
 - ・HLA表現型 (A, B, DR) 一致非血縁者間

「同意文書」取得

「症例特性確認票」のFAX (C-SHOT) →登録・返信

Medium-dose VP/CT/TBI前処置による造血幹細胞移植の施行 (登録後14日以内)
前処置以外の補助療法の詳細は規定しない

生存例は2年間のフォローアップ

- ・移植後14日報告書
 - ・移植後100日報告書
 - ・移植後1年報告書
 - ・移植後2年報告書
- 多くはTRUMPを流用

IRB申請および症例のご登録の程よろしくご願ひ申し上げます

補足資料

Drug Administration

VP-16 (etoposide, ラステット[®]、ベプシド[®]、エトポシド「ザンド」[®])

- 一回投与量は15mg/kg、3時間点滴
- 前治療開始以後の体重変動に伴う投与量調節は行わない。
- 10mg単位で切捨てた量を投与することとする。
- 中心静脈カテーテルから投与する
- 投与時および投与後に、発熱や不整脈が認められることがある。

<投与方法>

1.VP-16は原液のままシリンジポンプを用いて3時間かけて点滴静注を行う。この時、生理食塩液1000ml以上を副管より同時に点滴する。

2.VP-16は予め100mgあたり250ml以上の生理食塩液等の輸液に混和し、3時間かけて点滴静注する。

・高濃度のVP-16投与時には、点滴ルートのカテーテルにより、破損が生じることがあるため、添付文書を熟読の上、破損の生じない素材のものを使用すること。

参考

-VP-16が使用可能な製品-

1. 輸液セット

- ニプロ MIS-TNG-212(PE/シリコン)、MIS-202(PE)など
- JMS JY-N232L(HSBR)、JY-132L01(HSBR)など・IMM 50063(PE/シリコン)、S75053(PE/シリコン)など
- テルモ TS-PM374L10(PB)、TS-M270LK(PB)など

2. 中心静脈カテーテル

- アーガイル メディカットUKIカテーテルキット、CVカテーテルキットなど
- アロー アローブラッドアクセスカテーテルキット(AKシリーズ)など
- メディオン ヒックマンカテーテル、グローションカテーテルなど
- ニプロ セーフレットカテーテルキット/バイオライン(PVC-nonDEHP)

3. 延長チューブ

- JMS JV-EN050,100(PE)など
- ニプロ TNG-ET50,100(PE)など
- トップ XI-FL50N,100N(PE)など

<http://www2.hama-med.ac.jp/for/jung/tall/016/etoposid.htm>

Supportive Care

特に規定しない

1. GVHD予防法は標準的予防法であるCyA+short MTXまたはTac+short MTXを用いることとするが、投与方法の詳細は規定せず、施設の方法に一任する。

2. この移植前処置においては、粘膜炎、肝障害などのRRTが強く出現すると考えられるため、粘膜炎および感染症予防、VOD予防、疼痛管理などは施設で可能な限り施行する。
疼痛管理に関しては麻薬系鎮痛薬の投与が必要となることが多い。

ほぼ全例が不妊症になると考えられるため、配偶子もしくは受精卵保存などの処置に関しては主治医が患者と相談の上、検討する。

参考

-北海道大学病院における補助療法-

1. GVHD予防法

- 血縁同胞、DNA完全一致非血縁：CyA+short MTX
- DNA不一致非血縁：Tac+short MTX

※eMTX：(day1-3-6, 15-10-10mg/m²)

2. G-CSF: day1またはday5より生着まで

3. 生着前感染予防

- LVFX 500mg/1x 前処置開始～
- 真菌予防: 線々 (最近はMCFG50-100mg) 前処置開始～
- 単純ヘルペス予防: ACV 1000mg po day-7～day35

4. 粘膜炎

- 歯科口腔ケアチームとの密接な連携
- ウイルスと混同される患者 (年齢、化学療法中の粘膜炎の既往、MTX投与時にすでに口内炎を発症している患者など) ではMTX後のLVLレスキューを考慮
- 舌皸: LV含嗽、など
- ※疼痛に対してはためらわずに麻薬系鎮痛薬を使用する

5. VOD予防

ウルソ 600mg/3x、フラグミン: 5000U/day citv 前処置開始～

厚生労働省科学研究 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

1月29日(土曜日)午後4時～5時半

司会:豊嶋 崇徳

1. 本研究班の活動のまとめ

宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院内科

2. 非血縁者間末梢血幹細胞移植を臨床研究として開始する体制確立

3. 慢性 GVHD の診断、予防、治療法に関する研究

宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院内科

4. 非血縁者間末梢血幹細胞移植のドナー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 大阪市立大学血液内科・造血細胞移植科

5. 海外の非血縁者間末梢血幹細胞移植の情報収集に関する研究

岡本 真一郎 慶應義塾大学血液内科

司会:岡本 真一郎

6. 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーフォローアップに関する研究

小寺 良尚 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座

7. 非血縁者間末梢血幹細胞移植の採取施設および移植施設認定基準策定に関する研究

田中 淳司 北海道大学血液内科

8. 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 久留米大学 血液・腫瘍内科

9. 非血縁者間末梢血幹細胞の利用についての研究」

豊嶋 崇徳 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

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

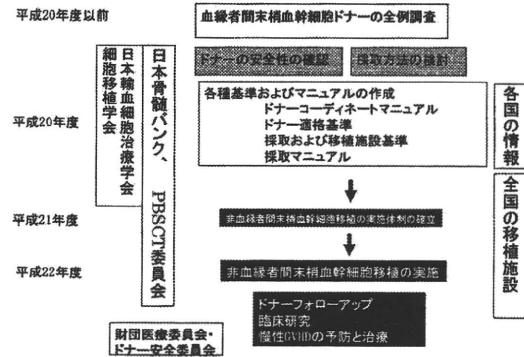
同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の 医学、医療、社会的基盤に関する研究 (H22-免疫一般-O17)

主任研究者:
宮村 耕一

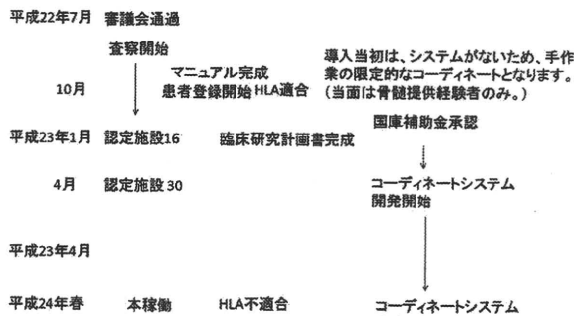
分担研究者:
小寺良尚、日野雅之、岡本真一郎、
田中淳司、豊嶋崇徳、長藤宏司

平成23年1月29日、名古屋

研究の流れ



今後の見通し



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。

5. 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。

6. 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しだい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。

7. 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)、菅郷浩厚(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

研究班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	発生源 発生年	血縁・ 非血縁	年齢・ 性別	事故発生時	死因	出典
1	海外 1997年以前	血縁	61歳・ 女性	採取4日後	心不全 (気管支喘息・高血圧・冠動脈疾患 があった)	2) 3)
2	海外 1997年以前	血縁	57歳・ 女性	帰宅後24時間以内	無症状 (既往歴不詳)	1)
3	海外 1996年	血縁	64歳・ 男性	G-CSF投与終了後	心筋梗塞 (冠動脈疾患があった)	2)
4	海外 1998年	血縁	73歳・ 男性	採取数日後	脳血管障害 (高血圧・致心症の既往歴があった)	3)
5	海外 2000年以前	血縁	67歳・ 男性	G-CSF投与6日目頃 (4日目と5日目に採取)	視網膜下血腫 (脳脊髄液・脳脊髄液・心筋梗塞の 既往があった)	3)
6	海外 1999年	血縁	47歳・ 男性	G-CSF投与4日目	鎌状赤血球貧血クライシス (鎌状赤血球貧血の既往があった)	3)
7	海外 2000年以前	血縁	未報告・男 性	未報告	脳血管障害 (既往歴不詳)	3)
8	海外 2001年以前	血縁	50歳・ 女性	カテーテル抜き直後	室気塞栓 (内頸静脈にカテーテルを挿入し 採取した事例における採取時技術ミ ス)	3)
9	海外 不詳	血縁	43歳・ 男性	15日後死亡 (発生日不詳)	心拍停止 (高血圧・喫煙者・採取との関連は不 明)	4)
10	海外 不詳	血縁	52歳・ 男性	17日後死亡 (発生日不詳)	心拍停止 (喫煙者・採取との関連は不明)	4)
11	海外 不詳	血縁	27歳・ 男性	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

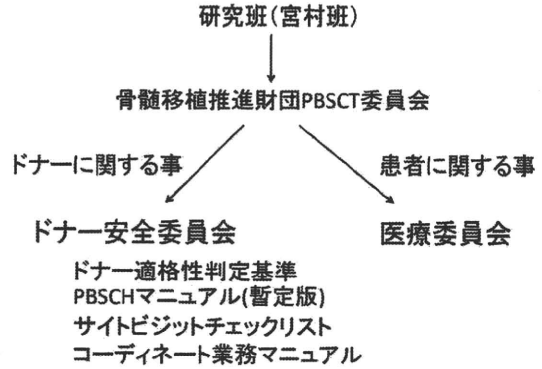
- 末梢血幹細胞提供後一定数の急性期有害事象が発生することが明らかになったが、死亡もしくは後遺症を残すような事例は、わが国においては現在までのところ発生していない。また骨髄採取と比較して有意差は認められていない。
- ドナー適格基準、ガイドラインの遵守が大事である。
- 末梢血幹細胞採取における有害事象はG-CSFを開始してから、30日以内に起こっていることを、ドナーにもよく説明し、何かあった時に迅速に対応できる体制を取ることが必要である。

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
非血縁間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究班」

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 に関する検討

大阪市立大学 医学研究科 血液腫瘍制御学
(血液内科・造血細胞移植科)
日野雅之

非血縁末梢血幹細胞採取・移植コーディネート開始



【ドナー適格基準の変更点】			
		BMT	PBSCT
血管確保 (新規)	BMTは、上肢で自己血採血ができる程度の血管が確保できること。 PBSCTは、上肢(正中静脈等)である程度太い血管が確保できない場合は不可	B	D
調整医師がスクリーニング、採取医師が最終決定 (カテーテル挿入は前提としないが、カテーテルの同意が得られない場合は不適格)			
VVR (新規)	過去にVVRを起こした場合、血管迷走神経反射(VVR)判定基準において、 I度 血圧低下 顔面蒼白、冷汗 徐脈(>40/分)、悪心などの症状を伴うもの II度 I度に加えて意識喪失 嘔吐、徐脈(≤40/分) 血圧低下(<90Pa) III度 IIに加えて痙攣、失禁	B C C	B C C
間質性肺炎 (新規)	間質性肺炎の既往がある場合は不可	D	D

【変更点】			
		BMT	PBSCT
血栓症 (新設)	血栓症の既往は不可	D	D
深部静脈血栓 (新設)	深部静脈血栓の既往は不可	D	D
心電図所見 Brugada症候群	Brugada症候群と診断された場合は不可 但し、心電図異常のみの場合は要検討 (循環器医師と要検討)	C B	C B
脾臓	(理学的所見)脾臓がある場合は不可 (US所見)施設診断にて、脾臓がある場合は不可	D	D
LDH	術前健診 施設基準値上限の2倍以上は不可 ただし、最終判断は採取施設判断とする それ以外は、要検討	C B	C B
急性腎炎	既往がある場合は、治療を終了していれば可	A	A
ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群の既往は不可	D	D

【変更点】			
		BMT	PBSCT
甲状腺	甲状腺機能低下症の既往があるものは不可	D	D
脂質異常症 (新規)	確認検査 総コレステロール 220mg/dl< 要検討 総コレステロール 240mg/dl< 不可	B C	B C
糖尿病	空腹時血糖 ≥126mg/dl 随時血糖 ≥200mg/dl を有する場合は不可 再検査基準 随時血糖 ≥160mg/dlは、HbA1cの測定を実施すること。 再検査の結果、HbA1c ≥6.5%は不可	C C	C C
痛風、高尿酸血症 (新規)	健康診断等において痛風の症状や治療中 治療終了後1年以上経過し、症状なし 尿酸値 ≥9 mg/dlは不可 " 8mg/dl ≤ <9 mg/dlは要検討	C A C B	C A C B
角膜炎	進行性の円錐角膜は、不可	D	A
悪性高熱症	本人・親・兄弟の既往症	D	D

【変更点】			
		BMT	PBSCT
G-CSF	G-CSF製剤(添加物を含む)に対するアレルギーのある場合は不可		D
うつ病など	医師の判断により治療を終了(服薬中止)し、1年間再燃がみられないものは要検討	B	B
腰椎疾患		CまたはD	B
頸椎疾患			
脊椎疾患	黄色靱帯肥厚症(骨化症) ・後縦靱帯骨化症 ・脊髄腫瘍 ・脊髄動静脈奇形 ・後縦靱帯骨化症 ・脊髄腫瘍 ・脊髄動静脈奇形	D	D
	・特異性大腿骨頭壊死症 ・特異性ステロイド性骨壊死症	D	D
(*)黄色靱帯肥厚症(骨化症): 家族内発症が多いことから遺伝子の関連が有力視されている。			

【導入時に末梢血幹細胞対象となるためのドナーの条件】

- ・非血縁者間で骨髄提供経験があること
- ・患者さんとHLA(アレル)が適合していること
- ・末梢血幹細胞採取施設に通院が可能なこと

※コーディネート開始後も、健康面・意思面を含め、末梢血幹細胞ドナーの条件をひとつでも満たさない場合は、骨髄コーディネートに切り替わる。

PBSCTコーディネートシステムの今後の予定

項目	2011年1月～2012年3月(予定)	
	ドナーコーディネート部	各地区事務局 (BMTと同様)
PBSCT対応システム化	未対応 (手作業にて対応)	対応 (2011年4月から開発)
検索条件	HLAアレルフルマッチ	HLAアレルフルマッチ
	居住地域 (採取施設通院可能)	居住地域 (採取施設通院可能)
	骨髄提供歴*	
認定施設数	16施設	30施設(予測)

* 骨髄提供歴については、複数確認検査実施後、評価の上解除予定。

(課題)

安全性および負担の検証

- ・有害事象の報告と情報共有
- ・ドナー適格性判定基準
- ・非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル (暫定版)
- ・サイトビジットチェックリスト
の評価と見直し

(課題)

システムの効率化

- ・移植医の負担軽減
- ・調整医師の負担軽減
- ・コーディネートにおける各認定施設のCTC(クリニカル移植コーディネーター)との協力体制の確立

非血縁末梢血幹細胞ドナーに対する臨床研究

(目的)

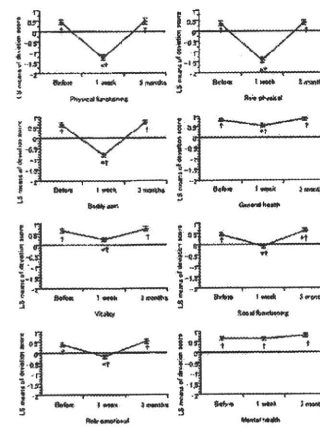
本研究は、わが国における非血縁者間末梢血幹細胞移植の導入にあたり、末梢血幹細胞採取と骨髄採取の安全性を確認するとともに、ドナーへの身体的、精神的、社会的負担を比較するために実施する。

(方法)

SF-36を用いたQOL調査(3回)

- 1) 採取約3週間前(骨髄採取の場合は自己血採取前、末梢血幹細胞採取の場合はG-CSF投与前)
- 2) 採取後1週間
- 3) 採取後3ヶ月

非血縁骨髄提供ドナーのQOL調査

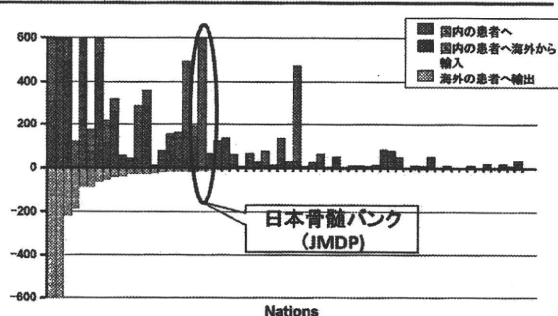


海外における非血縁者間造血幹細胞移植の現状

- ✓ 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

2009年度の世界各国のバンクの活動



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

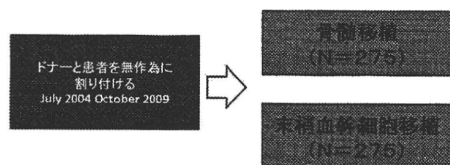
Countries Providing the Majority of PBSC

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

BMT CTN Protocol 0201

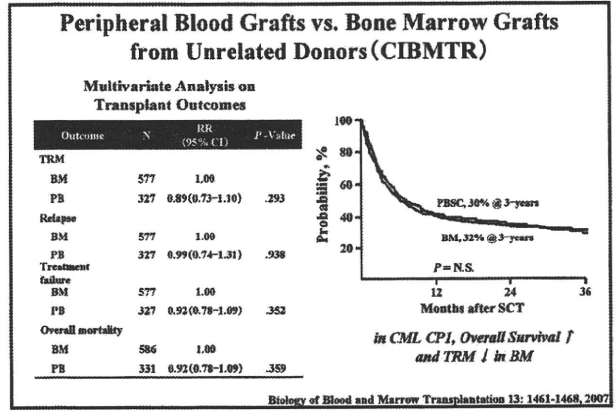
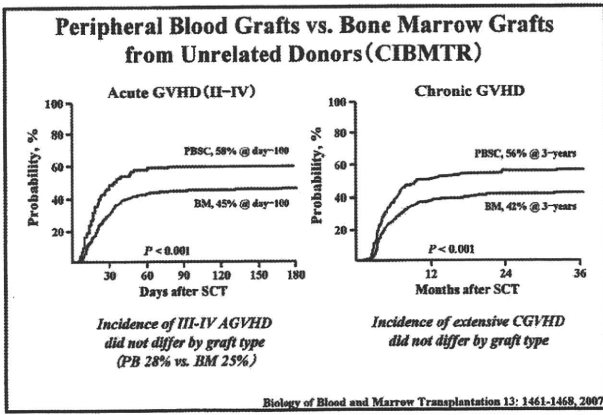
A Phase III Randomized Multicenter Trial Comparing G-CSF Mobilized PBSC with Marrow Transplantation from HLA compatible Unrelated Donor



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, -DRBI allele matched pairs
- Myeloablative regimens
- T cell repleted grafts
- Transplanted from Jun 2000 to Dec 2003

Biology of Blood and Marrow Transplantation 13: 1461-1468, 2007



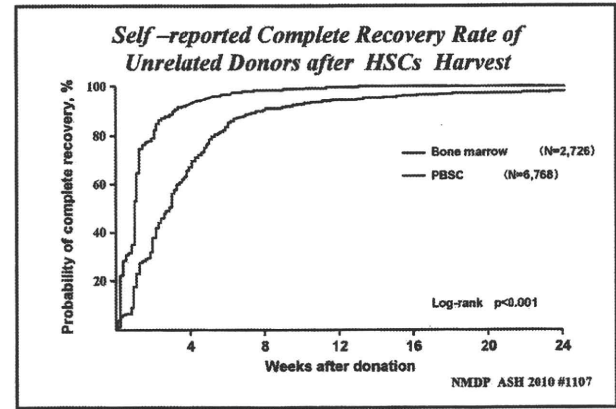
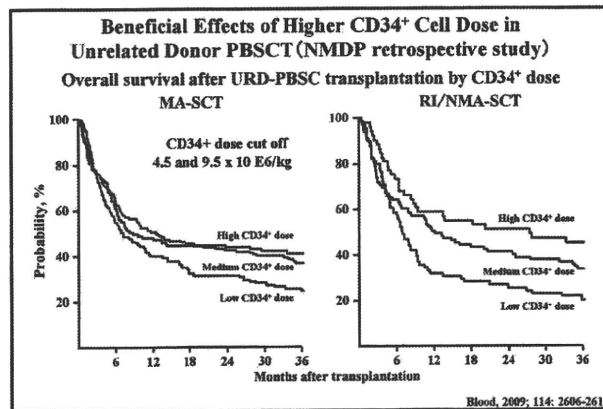
Risk Factors for Developing Acute GVHD (II-IV) after Allogeneic HSCT from Unrelated Donors (CIBMTR retrospective study)

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

	N	OR	95% CI	P
MA+TBI+PB	709	1.0		
MA+TBI+BM	733	0.71	0.56-0.91	0.006
MA+nonTBI+PB	350	0.87	0.65-1.16	0.34
MA+nonTBI+BM	265	0.55	0.40-0.75	0.0001
RIC+PB	405	0.75	0.57-1.00	0.05
RIC+BM	83	0.47	0.29-0.76	0.002

ASH2010 #897

- ### 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: 2606-2616



**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 Satisfaction with the donation decision	BM = PB

ASH2010 #366

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.

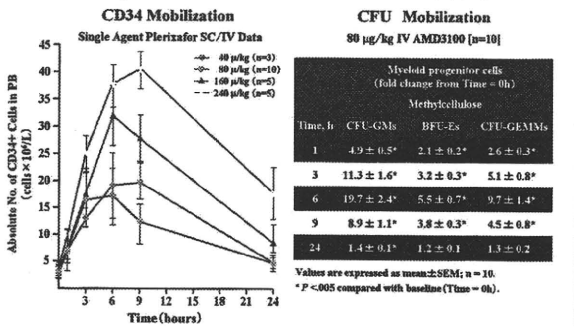
**Frequencies of Cryopreservation and non-use of
SC Products**

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

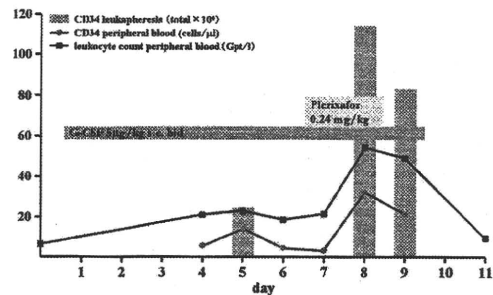
- Decision will be made by the discussion with NMDP medical officer.
- Additional cycle of apheresis, switching to BM harvest from the same donor (= very rare)
- Infuse the product with low CD34+ cells, and observe for 2 weeks.
- If no signs of hematopoietic recovery, consider to arrange the alternative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

**Plerixafor Alone: Dose Dependent Mobilization of
Pluripotent Stem Cells in Normal Volunteers**



Liles et al, Blood, 2003

**Successful Mobilization of PBSCs in a Healthy Volunteer Donor by
Addition of Plerixafor after Failure of Mobilization with G-CSF Alone**



Neumann et al, Bone Marrow Transplantation 2010

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(宮村班) 第2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の解析に関する研究

同種造血細胞ドネーションの 更なる促進のために

小寺良尚
愛知医科大学医学部
造血細胞移植振興寄付講座
平成23年1月29、30日、東京

同種造血細胞移植と 同種造血細胞ドネーション

各種血液難病において、高い確率で
"Therapy-free survival curve"を描くことが出来る
治療法として、我が国並びに世界で普及し
続けており、その前提となる同種造血細胞
ドネーションの確保と促進は、本治療法の発
展に必須である

同種造血細胞ドネーションの種類

- 血縁：骨髄（成人、小児）
末梢血（成人、小児）
臍帯血（母体・新生児）
リンパ球（成人、小児）
- 非血縁：骨髄（成人）
末梢血（成人）
臍帯血（母体・新生児）
リンパ球（成人）

同種造血細胞ドネーションの本態

- 同種造血細胞採取は医療行為である。
- 医療行為は本質的には傷害行為である。
- その傷害性は、ドナーの自発的決断に基づくものであることと、ドネーション後のドナーの満足感によって阻却される。
- ドナーの自発的決断は、造血細胞採取が重篤な合併症等を来さないことを前提になされたものである。
- ドナーの満足感も又、重篤な合併症等を来さないことにより得られるとともに、周囲の感謝によって高められる。

血縁の場合

- 同種造血細胞採取は医療行為である。
- 医療行為は本質的には傷害行為である。
- その傷害性は、ドナーの自発的決断に基づくものであることと、ドネーション後のドナーの満足感によって阻却される。
- ドナーの自発的決断(?)は、造血細胞採取が重篤な合併症等(?)を来さないことを前提になされたものである。
- ドナーの満足感も又、重篤な合併症等(?)を来さないことにより得られるとともに、周囲の感謝によって高められる。

日本造血細胞移植学会 血縁造血幹細胞(骨髄・末梢血)ドナー フォローアップの仕組み

- ドナー事前登録(全件)
- 血縁ドナー適格性判定基準の設定
- 急性期重篤有害事象報告(全件)
- 傷害保険加入のための適格性判定と保険の発動(加入者)
- 中長期重篤有害事象報告(全件)
- 年次手紙・ドナーの声アンケート5年間(同意取得者)
- 第1期事業期間：2005年4月～2015年3月
- 2010年3月、当初計画された事前登録期間終了後も、事業継続中(傷害保険加入の必要性から)
- 2010年秋から、ドナー手帳発行(JMDPと共通)

非血縁の場合

- 同種造血細胞採取は医療行為である。
- 医療行為は本質的には傷害行為である。
- その傷害性は、ドナーの自発的決断に基づくものであることと、ドネーション後のドナーの満足感によって阻却される。
- ドナーの自発的決断は、造血細胞採取が重篤な合併症等(?)を来さないことを前提になされたものである。
- ドナーの満足感も又、重篤な合併症等(?)を来さないことにより得られるとともに、周囲の感謝(?)により高められる。

骨髄移植推進財団 非血縁造血幹細胞(骨髄・末梢血)ドナー フォローアップの仕組み

- (自動的)に全件事前登録
- ドナー確定から採取後30日目まで、財団ドナーコーディネーターによるフォローアップ(急性期有害事象の把握)
- 傷害保険の発動(全件対象)
- 採取3ヶ月後アンケート
- 採取1年後の電話によるフォローアップ(1年目までの中長期有害事象の把握)
- 患者からの感謝の手紙1回(患者の気持ちに応じて)
- 2010年秋からドナー手帳の発行(JSHCTと共通)

傷害保険の発動状況(非血縁) 2010, 12, 31現在、骨髄移植推進財団

発動件数/全提供数: 112/12,496 = 0.008%

採取後3ヶ月アンケートからの抜粋 2010, 12, 31現在、骨髄移植推進財団

有効回答数 8772

①精神的に骨髄提供したことに満足していますか。	件数	比率 ※
1. 満足	7449	84.9%
2. 何とも	1254	14.3%
3. 後悔	27	0.3%
5. 無回答	42	0.5%
計	8772	100.0%

④もう一度、提供を依頼されるとしたらどうしますか。	件数	比率 ※
1. 提供する	6869	78.3%
2. 提供しない	254	2.9%
3. どちらとも	1627	18.5%
5. 無回答	22	0.3%
計	8772	100.0%

※"比率"は有効回答数に対する比率

考案(1) 血縁ドナー

- 適格基準を満たさないドナーが存在する、小児ドナーが存在する等より、全てが自発的決断によるドネーションであるとする確証は無い。
- 一定の頻度で急性期・中長期有害事象が発生する。そのほとんどは採取に関連する。予測不可能なものもあるので、緊急対応の準備が常に必要である。一方、採取技術の訓練により防ぐことのできるものもあると思われるので、採取チーム構成等は慎重を期すべきであろう。

考案(2) 血縁ドナー

- 感謝の気持ちは、血縁であるので患者自身並びに家族から充分表明されるものと思われる。
- しかし、主として採取に伴う合併症及び患者の移植後の経過によっては、不満が残るドナーが存在する。採取技術、移植技術の向上が待たれる。

考案(3)
非血縁ドナー

- 一定の頻度で急性期・中長期有害事象が発生する。そのほとんどは採取に関連する。予測不可能なものもあるので、緊急対応の準備が常に必要である。一方、採取技術の訓練により防ぐことのできるものもあると思われるので、採取チーム構成等は慎重を期すべきであろう。
- ドナーの自発的意思は極めて高いが、それでも提供後不満の残るドナーは存在(潜在)する。合併症対策とともに、血縁に比べれば少ない感謝の気持ちを、採取医は患者を代弁する如く表明することが必要であろう。

平成22年度厚生労働省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（富付班） 平成23年1月29日（土）

非血縁末梢血幹細胞採取・移植施設基準の検討

北海道大学大学院医学研究科血液内科学
田中淳司

非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準

1. JMDPの非血縁者間骨髄採取施設認定基準とDLI採取施設基準を満たすこと。
2. （改訂）同種末梢血幹細胞移植のための健康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の実施施設の適格性を満たすこと。
3. 迅速にCD34陽性細胞数が測定できる体制が確立されていること。

非血縁者間末梢血幹細胞採取施設認定基準

4. 施設において下記の(1)(2)を満たすこと。
- (1) 過去に末梢血幹細胞採取術を30例以上経験している医師が採取責任医師となること。あるいは過去に末梢血幹細胞採取術を10例以上経験している医師が採取責任医師となり、かつ施設として少なくとも末梢血幹細胞採取術を30回以上実行した経験を有すること。
- (2) 下記のa.b.のいずれかを満たすこと。
- a. 過去2年以内に末梢血幹細胞採取術を5例以上（うち3例以上健康人から）実施していること。
 - b. 過去1年以内に末梢血幹細胞採取術を3例以上（うち2例以上健康人から）実施していること。

非血縁者間末梢血幹細胞移植施設認定基準

1. JMDPの非血縁者間骨髄移植施設認定基準を満たすこと。
2. 非血縁者間末梢血幹細胞採取施設基準を満たすこと。
3. 末梢血幹細胞凍結を行う場合には「院内における血液細胞処理のための指針」を順守すること。

施設認定

認定済み施設	16
認定調査済み施設	2
認定調査予定施設	4
申請予定施設	14

平成23年1月7日現在

認定済みの施設

施設名称	移植診療科
名古屋第一赤十字病院	内科
大阪市立大学医学部附属病院	血液内科・造血細胞移植科
倉敷中央病院	血液内科
福島県立医科大学病院	血液内科
久留米大学病院	小児科/臨床腫瘍センター-小児腫瘍部門
北海道大学病院	血液内科
九州大学病院	造血細胞移植センター/小児科
安城厚生病院	血液・腫瘍内科
名古屋大学医学部附属病院	血液内科・小児科
富山県立中央病院	内科
慶応義塾大学病院	小児科・血液内科
東京都立駒込病院	造血細胞移植センター
札幌北豊病院	小児科・血液内科
秋田大学医学部附属病院	第三内科
東海大学医学部附属病院	血液腫瘍内科/小児科・細胞移植科
三重大学医学部付属病院	血液内科/小児科臨床免疫

厚生労働省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 研究代表者 宮村耕一

非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化 に関する研究

久留米大学 血液・腫瘍内科
長藤宏司

現在の課題

非血縁ドナーに対する
外来を原則とした
安全な同種末梢血幹細胞採取を確立する

画一的な採取方法を示すことではなく
各採取施設、地域 の事情を考慮
各採取施設が現在行っている方法を支持する

現時点でのマニュアル

G-CSF投与を行う施設は、採取施設

G-CSF投与を外来・入院のどちらで行うかは
採取施設の判断

G-CSF投与を1回/日 2回/日で行うかは採取
施設の判断

G-CSF投与開始後、4日目から、5日目から
PB採取を開始するかは採取施設の判断

外来PBSC採取の検討

—九大病院・鹿の門病院—

曜日	月	火	水	木	金	土
外来	○	○	○			
入院				○	○	(○)
採血	○	○	○	○	○	(○)
G-CSF注射	○	○	○	○	(○)	
末梢血幹細胞採取				○	(○)	

結果

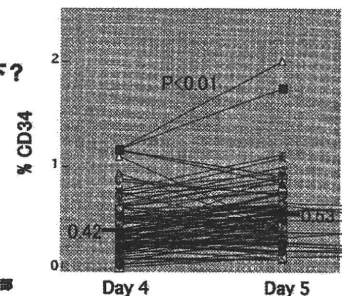
- ・ Day4に入院する同種PB採取を7例に行い、重篤な有害事象無く、採取を行えた
- ・ Day1～3までドナーは、日常生活を平常通り行うことが出来た
- ・ G-CSF投与後、どの時期に入院するのがドナーにとって最も負担が少ないかは、地理的状況、ドナーの身体状況などに影響されると考えられた

採取開始 day 4 vs day 5

Day4 開始
G-CSFリスク軽減
全拘束期間短縮

1回採取成功率低下?

2回以上apheresisを施行した患者でのCD34比較 (n=96)



九州大学病院 遺伝子・細胞療法部