

**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**

ビオフェルミン®(Probiotics) + GFO®(Prebiotics)

- グルタミン投与にて大量療法時の消化管毒性が軽減されるという報告が複数ある。しかし、その有効性、投与量、投与方法は様々。
- 耐性乳酸菌製剤の投与については、大量療法時の報告はない。腸内細菌叢の正常化と免疫能改善が期待される。
- Synbioticsの有効性と安全性を評価する。
- 主要評価項目: day 21までのG3以上の消化管毒性
- 副次的評価項目: 感染症発症割合、静注オピオイド総投与量・日数、DAO活性、等
- DAO活性の移植後の推移(藤ら,日本造血細胞移植学会総会2009)

Nutrition Support in HSCT

**自家造血幹細胞移植の適応となる
悪性リンパ腫もしくは多発性骨髄腫
18歳以上65歳以下、ECOG PS 0または1**

**synbiotics投与の有無のランダム割付
施設、年齢、疾患、
頸部・腹腔を含む放射線治療の有無**

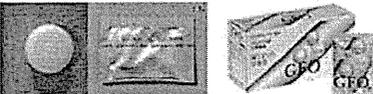
A群: synbiotics非投与 B群: synbiotics投与

JSCT-NHL10 PET陽性治療群、JSCT-MM11(準備中)
登録症例も登録可能です!

Nutrition Support in HSCT

NST02の進捗状況

- 登録症例数32例/76例(2008/11/28~2011/12/23現在)
- 参加施設: 国立がん研究センター中央病院 24例
愛媛県立中央病院 4例
熊本医療センター 1例
- 患者拒否理由: 「非投与群に割り付けられるのが嫌」
- 現時点で、ビオフェルミン®およびGFO®投与による重篤な有害事象の報告なし
- NST02登録症例の便検体およびヒト化マウスモデルを用いた、synbioticsの腸内細菌に与える影響に関する研究(議論中)



Nutrition Support in HSCT

**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
低分子ペプチド非投与群と投与群の
ランダム化第Ⅱ相臨床試験
NST04**

低分子ペプチド: ペプチーノ®

- 遊離型のアミノ酸の状態よりもペプチドの形態の方が効率的に吸収される。
- 低分子ペプチドの経腸栄養剤 vs アミノ酸の経腸栄養剤のRCTが英文誌に18報。11報が低分子ペプチド群に臨床的利益あり。
- 問題点: 症例数、経腸栄養剤内の脂質の含有量が様々、など。
- ペプチーノ®の有効性と安全性を評価する。
- 主要評価項目: day 28までのG3以上の消化管毒性(GVHD含む)
- 副次的評価項目: 感染症発症割合、静注オピオイド総投与量・日数、DAO活性、等

Nutrition Support in HSCT

**骨髄非破壊的前処置を用いた
非血縁同種造血幹細胞移植の適応となる
造血器悪性疾患
18歳以上70歳以下、ECOG PS 0または1**

※RICBTも登録できます!

**低分子ペプチド投与の有無のランダム割付
施設、自家移植歴の有無、
前処置(BU vs MEL vs CY)、
幹細胞源(骨髄 vs 末梢血幹細胞 vs 臍帯血)。**

**A群: 低分子ペプチド
非投与 B群: 低分子ペプチド
投与**

Nutrition Support in HSCT

NST04の進捗状況

- 登録症例数16例/76例(2010/7/1~2011/12/23現在)
- 参加施設: 国立がん研究センター中央病院
熊本医療センター
東京女子医科大学
- 主要評価項目の重複で、福田班MMF臨床試験登録症例を登録できなかった。
- 現時点で、ペプチーノ®投与による重篤な有害事象の報告なし

※参加施設を随時募集しています!



Nutrition Support in HSCT

平成23年度第二回合同班会議 Jan 8, 2012 (Tokyo)
 厚生労働科学研究 がん臨床研究事業
 「造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究」
 (H22-がん臨床一般-032)

非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量ATGによる骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験

福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)

<データセンター>
 日本臨床研究支援ユニット(JCRSU)

<効果安全性委員>
 池島和博(兵庫医科大学)
 塚田信弘(日本赤十字社医療センター)

背景(1)

● 海外の非血縁者間移植におけるATG

*サイモグロブリン (Bacigalupo, Blood 2001, BBMT 2005)
 →Extensive cGVHD(特に肺障害)が少ない

*ゼットプリン(Finke, Lancet Oncol 2009)
 →再発、再発死亡、全生存に差はない

非血縁フル移植, CSP/MTX ± ATG-F (20 mg/kg x3)

背景(2)

● 非血縁者骨髄ミニ移植(日本)

*生着不全のリスクを避けるため当初は4Gy TBIを追加(CSP)
 →GVHD・感染症に関連したTRMが多かった

*ATG-F 5-10 mg/kgを加えることでGVHD関連TRMが減少

(上野, 日本造血細胞移植学会2010)

本試験の概要(1)

○ 同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者
 ○ 通常の骨髄破壊的前処置が適応外
 (年齢50歳以上、臓器障害、自家移植の既往)
 ○ HLA適合もしくは1抗原不適合血縁ドナーがいない

○ 各施設における骨髄バンク登録手続き
 血清型HLA適合もしくはDR1抗原不適合ドナー
 かつ
 A, B, C, DRB1においてHLAアレル不適合が2座以内
 (6/8以上適合)

本試験の概要(2)

○ 骨髄バンクにおけるドナーの最終同意取得
 ○ 移植日程の決定

↓

適格性判定・登録
 ATG-F支給

↓

前処置・移植

↓

PE: 移植後100日時点での生着生存

移植前処置・GVHD予防

Day -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0

Flu 30 mg/m² ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Iv BU 3.2 mg/kg ● ●

ATG-F 5 mg/kg ↓

TAC ||| →

MTX 10, 7, 7 mg/m²

U-BMT ↓

患者選択基準

- AML(ハイリスクCR1、第2以降CR、再発・非寛解)
→再発・非寛解では、登録前1ヶ月間に化学療法を施行せずに病勢の進行を認めない
- MDS(IPSS Int-2以上、輸血依存)、CML(CP2以上)
→通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く
- Indolent lymphoma(CLL/SLも含む)
→第一再発期以降で、前化学療法に対しての感受性は問わない
- Aggressive lymphoma(ATLは除く)
→第一再発期以降で、前化学療法によりPR以上

1.進捗報告

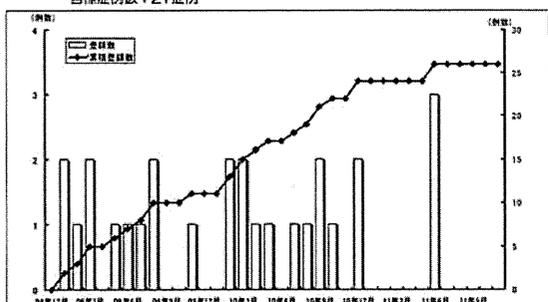
◆倫理審査委員会承認状況&登録状況(2011年12月12日現在)

目標: 27症例

| 患者番号 | 科名 | 登録日 | 登録状況 |
|----------|----------------------------|------------|------|
| 1 | 国立がん研究センター中央病院 針崎癌研科 | 2008/9/20 | 15 |
| 2 | 東京慈恵会医科大学附属病院 血液・腫瘍内科 | 承認済み | 3 |
| 3 | 横浜国立大学附属病院 リウマチ・血液・感染症内科 | 承認済み | 0 |
| 4 | 国立病院機構熊本医療センター 内科 | 2008/9/11 | 1 |
| 5 | 大阪市立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科 | 2008/12/3 | 1 |
| 6 | 三豊大学医学部附属病院 血液内科 | 承認済み | 0 |
| 7 | 徳州大学医学部附属病院 血液内科 | 承認済み | 1 |
| 8 | 国際医療センター戸山病院 血液内科 | 承認済み | 2 |
| 9 | 東京都立駒込病院 血液内科 | 2008/7/23 | 1 |
| 10 | 金沢大学附属病院 腫瘍部・血液内科 | 2009/5/15 | 1 |
| 11 | 和歌山県立医科大学 腫血・血液疾患診療部(血液内科) | 2009/3/3 | 1 |
| 12 | 浜松医科大学 腫3内科 | 2010/12/28 | 0 |
| 合計(12施設) | | | 26症例 |

◆集積ベース(2011年12月12日現在)

目標症例数: 27症例



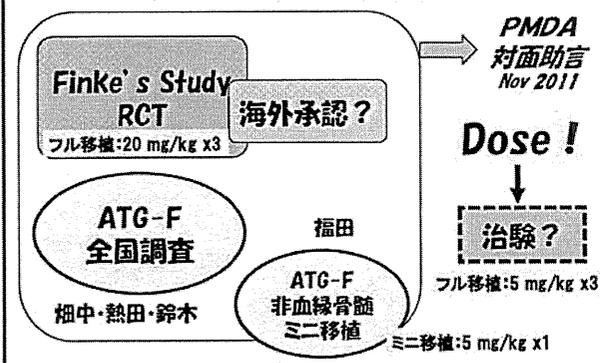
SAE報告

- 1) 100日以内の全ての死亡
- 2) 100日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡
- 3) 一次性及び二次性生着不全 (ANC<500 x3, CD3+<5% donor x2)

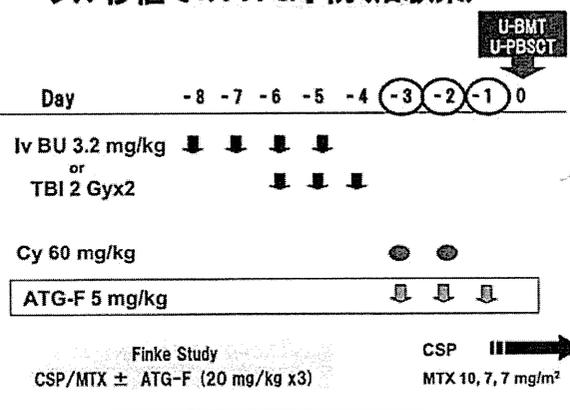
| 件数 | 登録番号 | 有害事象名 | 発現日 | 経過 |
|----|------|---------------------------------|---------|--|
| 1 | 01 | 二次性生着不全 (ドナー 0~4%) | Day 75 | Day 136 断疾患再発死亡 |
| 2 | 03 | 一次性生着不全 (自己造血回復) | Day 35 | Day 852, CR生存 |
| 3 | 09 | 二次性生着不全 (ドナー100%) | Day 411 | Day 452, 再移植 (HLA不一致血時) Day 657, CR生存 |
| 4 | 11 | Day101以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡 | Day438 | 呼吸不全 インフルエンザウイルス (A型) |
| 5 | 16 | Day100以内の死亡 | Day 28 | Idiopathic Pneumonia Syndrome |

※効果安全性評価委員: 安全性に留意して試験継続。

抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン (ATG-F:ゼットリン)



フル移植でのATG予防(治験案)



平成23年度第二回合同班会議 Jan 8, 2012 (Tokyo)
 厚生労働科学研究 がん臨床研究事業
 「造血幹細胞移植の有効性と安全性向上のための薬剤のエビデンスの確立に関する研究」
 (H22-がん臨床一般-032)

**造血幹細胞移植領域における
MMFの適応拡大について:
進捗状況**

福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)

ミコフェノール酸モフェティル(MMF)
 現在の適応: 臓器移植における拒絶の抑制
 ↓
 (追加)造血幹細胞移植時のGVHDの抑制(予防・治療)

<Bolwell's Study>

造血器腫瘍
 Bu/Cy, HLA-MRD BMT
 GVHD予防(CSP-based)
 ●MMF 500 mg tid (N=21)
 Day +1 ~ +100
 VS
 ●MTX 5 mg/m² (N=19)
 Day +1, +3, +6, +11

口内炎 (OMAS scale)

aGVHD (II-IV), cGVHDは同程度 (Bolwell, BMT 2004)

MMF(セルセプト)全国調査
 海外では同種移植の2割前後で使用
 国内適応: 臓器移植時の拒絶抑制

<有害事象>

MMF使用 314例
 (血縁者同移植例)

- 適応外使用が増えている
- 予防 (52%)
- 治療: 急性 (30%)
慢性 (17%)

<1日投与量: 投与目的ごと>

<GVHD治療: 有効性>
 消失・改善は急性・慢性とも50%前後

<GVHD予防効果>
 急性GVHD II-IV 29%
 III-IV 19%
 慢性extensive GVHD 28%

(Iida, Suzuki, et al. IJH, 2011)

**高齢者に対する臍帯血ミニ移植
FK+MMF vs FK, Matched Control Study**

<好中球生着>

MMF予防で生着不全が少ない

<非再発死亡>

MMF予防で早期の非再発死亡が少ない

(Uchida et al. Transplantation, in press)

ミコフェノール酸モフェティル(MMF)

RCT
 予防(Bolwell, Florida)
 治療(BMT-CTN) → **対面助言 Jan 2010**

MMF
 全国調査
 (血縁)
 飯田・鈴木(論文作成中)

神戸大MMF
 PK予防試験
 岡村・松井(IJH, Transpl Proc)

MMF予防
 臍帯血ミニ移植
 内田・谷口(論文作成中)

ミコフェノール酸モフェティル(MMF)

RCT
 予防(Bolwell, Florida)
 治療(BMT-CTN) → **対面助言 Jan 2010**

MMF
 予防試験
 (血縁・U-BM)
 中根・中前・日野

MMF
 全国調査
 (血縁)
 飯田・鈴木(IJH)

MMF
 全国調査
 (U-BM, CB)
 飯田・鈴木

神戸大MMF
 PK予防試験
 岡村・松井(IJH, Transpl Proc)

MMF予防
 臍帯血ミニ移植
 内田・谷口(Transplantation)

**血縁および非血縁同種造血幹細胞移植
におけるミコフェノール酸モフェチル
(MMF)投与の急性移植片対宿主病
(aGVHD)予防効果(有効性と安全性)
に対する多施設共同第Ⅱ相臨床試験
一進捗状況一**

大阪市立大学・大学院医学研究科 血液腫瘍制御学
中根孝彦、中前博久、日野雅之

研究代表者: 福田陸浩(国立がんセンター)

血縁

主要評価項目

✓ 移植後100日以内のgrade II-IV急性GVHDの発症頻度

副次的評価項目

- ✓ Grade III-IV、遅発性急性GVHDの頻度
- ✓ 慢性GVHDの頻度、重症度
- ✓ 口内炎重症度評価(OMAS score)
- ✓ 治療関連毒性 CTCAE version 4.0
- ✓ 好中球、血小板生着までの期間、生着率
- ✓ 移植後100日、1年の全生存、無増悪生存、非再発死亡割合
- ✓ 感染症発症率(ウイルス、細菌、真菌)
- ✓ 血漿中total mycophenolic acid (MPA) 濃度測定および各パラメータ(Css、AUC、Ctrough、Cmaxなど)解析(同意を得られた症例のみ)

対象

- ✓ 16歳以上70歳未満の血液悪性疾患を有する初回同種造血幹細胞移植患者
- ✓ ドナー条件
血縁HLA-A, B, DR抗原適合(6/6)

疾患

- 1) AML・ALL: any CR、非寛解(3ヶ月以内の増悪の可能性が低いと考えられる症例)
- 2) MDS: IPSS int-2以上、週2単位以上のRCC或いは週10単位以上のPC輸血を要する。
- 3) CML: 第2以降のCP、TKI failureでのCP1、AP
- 4) Indolent lymphoma: 第1再発・再燃期以降
- 5) Aggressive lymphoma: 第1再発期で化学療法非感受性症例、第2再発期以降或いは自家移植後再発(移植後3ヶ月以内の増悪の可能性が低いと考えられる症例)。

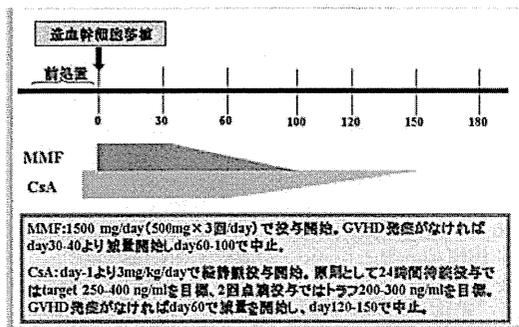
移植前処置

● 骨髄破壊的・非破壊的前処置共に登録可。

以下の条件は除外。

- ✓ ATG使用例
- ✓ Cy 120 mg/kg + TBI 12GyまたはivBu 12.8 mg/kg + Cy 120 mg/kgを超える強度(AraCやETPの追加など)
- ✓ Seattle型のtruly mini(TBI2Gy + Flu90 mg/m²)以下の強度。

GVHD予防



非血縁

主要評価項目・副次的評価項目

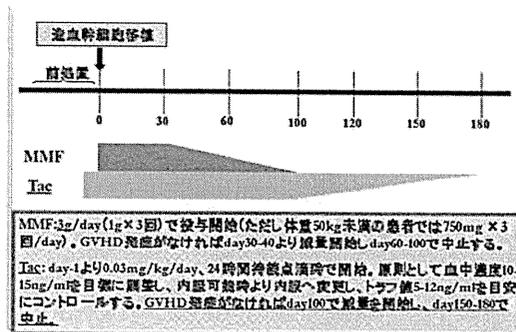
疾患・移植前処置

血縁と同様

対象

- ✓ 16歳以上70歳未満の血液悪性疾患を有する初回同種造血幹細胞移植患者
- ✓ 骨髄バンクドナー条件
 - HLA-A, B, DR血清型6/6一致ドナーが存在し、HLA-A, B, C, DRB1 alleleタイピングを施行して以下のいずれかの条件をみたす(ただしGVHD high riskミスマッチは除く)。
 - * 8/8 allele適合
 - * C一座不適合 (allele7/8一致であること。C一座不適合は血清1座不適合もallele1座不適合もどちらでも可)
 - * DRB1 allele一座不適合 (allele7/8一致)

GVHD予防



進捗状況

IRB通過施設

| 施設名 | IRB承認日 | 血球 | 非血球 |
|---------------|------------|-----------|-----|
| 大阪市立大学医学部附属病院 | 2010/4/5 | 2010/4/5 | |
| 国立がん研究センター | 2010/9/2 | 2010/9/2 | |
| 神戸大学医学部附属病院 | 2010/9/30 | 2010/9/30 | |
| 熊本医療センター | 2010/11/15 | | |
| 群馬県済生会前橋病院 | | 2011/2/16 | |
| 和歌山県立医科大学 | 2011/4/20 | 2011/4/20 | |
| 徳島医科大学附属病院 | 2011/5/13 | 2011/5/13 | |
| 広島県立病院 | 2011/8/10 | 2011/8/10 | |

試験期間の延長について

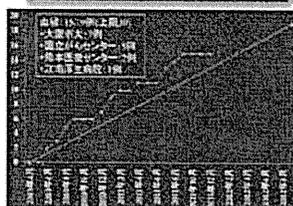
登録期間血球・非血球共に1年延長

登録期間: 2010年4月1日~2012年9月30日

概り約9か月での必要症例数

血球: 4例(最大15例まで可)
非血球: 10例(最大26例まで可)

血球登録状況(2011年12月2日現在)



非血球登録状況(2011年12月22日現在)



重篤な合併症報告(2012年12月22日現在)

血球

| SAE No. | 登録番号 | 施設名 | 有害事象名(具体的内容) | 発現日 | day | 試験継続可否の判定 |
|---------|----------|------|--------------------------------------|------------|-----|---------------------|
| SAE-01 | MMF-R-06 | 大阪市大 | 生着不全(一次・二次性) (二次性生着不全、MMF中止により回復) | 2010/12/11 | 63 | 安全性に留意すれば試験継続に問題はない |

非血球

| | | | | | | |
|--------|----------|----------|--|------------|----|---------------------|
| SAE-01 | MMF-U-02 | 大阪市大 | 生着不全(一次・二次性) (CLL非寛解移植後、CLL進行による拒絶、免疫抑制剤早期減量にてキメリスム回復) | 2010/8/24 | 27 | 安全性に留意すれば試験継続に問題はない |
| SAE-02 | MMF-U-01 | 大阪市大 | day100以内のすべての死亡 (急性GVHD/感染による死亡) | 2010/9/16 | 77 | 安全性に留意すれば試験継続に問題はない |
| SAE-04 | MMF-U-06 | 国立がんセンター | day100以内のすべての死亡 (SOS/MOFによる死亡) | 2010/12/20 | 31 | 安全性に留意すれば試験継続に問題はない |
| SAE-05 | MMF-U-12 | 大阪市大 | 生着不全(一次・二次性) (二次性生着不全、MMFをきも被換薬(ST-valGCV)中止・GCSF投与により回復) | 2011/9/25 | 61 | 安全性に留意すれば試験継続に問題はない |

どうぞご協力の程お願い申し上げます。

連絡先:

研究代表者: 福田 隆浩
国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
TEL: 03-3542-2511(代表)
E-mail: tafukuda@ncc.go.jp

試験責任者: 中前博久

大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3
TEL 06-6645-3881
E-mail: hirohisa@msic.med.osaka-cu.ac.jp

厚生労働科学研究 がん臨床研究事業
福田班
造血細胞移植合同班会議
2012年1月8日

我が国における非血縁造血幹細胞植での Mycophenolate Mofetil(MMF) 使用実態 ～全国調査結果速報～

愛知医科大学造血細胞移植振興寄附講座
飯田美奈子
名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学
鈴木律朗

非血縁移植におけるMycophenolate Mofetil(MMF)使用実態全国調査・調査方法

- 造血細胞移植学会に登録されている移植施設376施設/診療科に対し2011年7月20日に
 - 第1次アンケート 症例数把握
 - 第2次アンケート 使用経験ありの症例に対する詳細調査を同時発送
- 基本的な調査方法・アンケート内容は血縁移植で行った調査方法と同じ

第2次アンケート質問項目

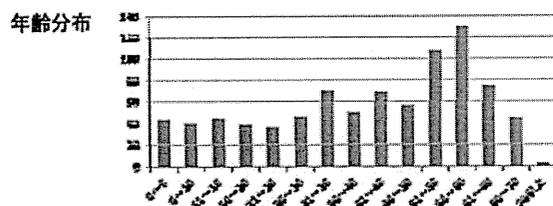
- 投与目的 予防・治療(acute/chronic)
- 治療投与目的の場合 治療前のacuteおよびchronic GVHDのgrade/stage
- 初回投与量・一回投与量・一日投与回数・一日投与量
- 投与開始日および投与期間
- 併用免疫抑制剤
- 投与量変更の有無
- 有害事象の有無:ありの場合、有害事象発現日・NCI-CTCAEによるgrade・MMFとの因果関係・転帰につき記載
(有害事象:好中球減少・血小板減少・骨髄抑制・消化管出血・下痢・便秘・悪心・嘔吐・口内炎 血栓症・感染症・その他)
- MMFによるGVHD予防効果の評価
- MMFによる治療効果 治療後のGVHDのgrade/stage・自覚症状および併用免疫抑制剤の変化
- 原病再発の有無
- MMF治療後の生存・死亡

アンケート集計結果(速報)

| | |
|---------------------|-----|
| 第一次調査発送施設数 | 376 |
| 第1次アンケート回答 症例なし 施設数 | 143 |
| 第1次アンケート回答 症例あり 施設数 | 119 |
| 第2次アンケート 回答施設数 | 103 |
| 第2次アンケート 未回答施設数 | 16 |
| 2011年12月24日現在の登録症例数 | 877 |

Patient Characteristics(1)

性別 男性 538例
女性 329例
年齢 0~74歳 (中央値45歳)



Patient Characteristics(2)

疾患分類

| | |
|------------------|-----|
| 急性骨髄性白血病(AML) | 337 |
| 急性リンパ性白血病(ALL) | 143 |
| その他の白血病 | 12 |
| リンパ系悪性腫瘍(LBLを含む) | 141 |
| 骨髄異形成症候群(MDS) | 88 |
| 造血障害(再生不良性貧血など) | 37 |
| 慢性骨髄性白血病 | 35 |
| 形質細胞性腫瘍 | 17 |
| EBV感染関連 | 10 |
| 骨髄増殖性疾患(MPD) | 5 |
| 固形腫瘍 | 1 |
| その他の疾患 | 46 |

MMF投与目的

| | |
|---------------------------|-----|
| acute GVHD 治療目的 | 242 |
| chronic GVHD 治療目的 | 111 |
| acute + chronic GVHD 治療目的 | 37 |
| 予防目的 | 453 |
| 予防 + acute GVHD 治療目的 | 6 |
| 予防 + chronic GVHD 治療目的 | 2 |

ご協力をお願いします！

- 現在、データクリーニング作業に入っています。
調査内容につきお問い合わせをさせていただいておりますが、何卒ご協力をお願い申し上げます。
- 1次 アンケート症例ありで、2次アンケートにまだご回答いただいていない先生方、まだまだ間に合いますので、是非調査票をお送りください。(紙・Excelとも可)

造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群に対する治療薬の保険適応へ向けて進捗状況

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科 薬師神 公和、
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 福田 隆浩

【緒言】肝類洞閉塞症候群(SOS)は造血幹細胞移植患者の1-2割で発症し、重症化すると致命的となりうる事が最近の報告でも示されたが(Coppellら BBMT 2010, Carrerasら BBMT 2011)、未だ予防法、治療法は確立されていない。現在、期待される治療薬(予防薬)にデフィブロタイド(DF)や遺伝子組み換えトロンボモジュリンアルファ製剤(rTM)がある。デフィブロタイドは未だ輸入に頼らざるを得ず、また高額かつ薬剤が届くまでに時間がかかるという大きな問題があり、また、rTMの保険適応疾患はDICだけだという問題点がある。

【目的】DF、rTMのSOSに対する治療薬(予防薬)としての保険適応にむけて、本邦における基礎データを作る。

【検討課題①】班会議ベースでDFならびにrTMの使用状況(全国調査)を予定(現在、神戸大学医学倫理委員会提出中)。DFについては現在も尚、1箱(200mg/1A×10A, 288,200円)、納期は2ヶ月後という状況が続いており、Gentium社とのパートナーとなる日本の企業を検索しつつ、今までの本邦における使用経験まとめる。おそらく、DFを使用した施設は限られており、班会議ベースで行った方が早くまとまることが予想される。

【検討課題②】TRUMP data2010において、移植総数53372件中非再発死亡数は14526件(27%)であり、そのうち、SOSによる死亡件数は564件(非再発死亡の約4%)であった(ちなみにaGVHDは984件、cGVHDは481件)。年次別に検討したところ、近年でも年間約1%弱(約40人)の症例がSOSで死亡している。つまり移植医療が進歩した今日でさえもSOSは看過すべからざる合併症のひとつであり、本邦における基礎データは必要であると考えます。

TRUMP dataでSOS合併有りの症例について(無しとしている群を対照群として)、二次調査を行い、診断基準、予防法、治療法(期間)、SOSの転帰の調査を行い、TRUMP dataと融合させ、本邦におけるSOSの発症頻度、リスクなどを後方視的に検討したい。」

【今後について】

DFおよびrTMの使用については倫理委員会通過後、班会議ベースで調査を開始したいと考えております。また、②については2012年2月のJSHCTにてプレゼンテーションを行う予定です。今後とも何卒よろしくお願いたします。

●JSHCT 二次調査について

【対象】1999年1月から2009年12月の期間に、急性白血病、慢性白血病、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、再生不良性貧血に対して造血幹細胞移植（自家移植、同系移植、同種移植）を行った16歳以上の症例（上限はなし）。

【評価項目】主要評価項目：SOSの発症割合、副次評価項目：SOSのリスク因子、治療とその転帰、全生存割合（Day 100生存）、aGVHDの発症

二次調査項目（基本情報は可能な限り予め研究事務局で記入、網掛け部分が二次調査項目）

TRUMP一元管理番号 _____

移植日 _____年____月____日

患者年齢 _____歳 性別 男 女 体重_____kg

基礎疾患 AML ALL MDS CML lymphoma MM CLL

Aplastic anemia other (_____)

移植時期 CR1 CR2 ≥CR3 PR SD NR

幹細胞源 BM PB CB

ドナー HLA 適合血縁 HLA 不適合血縁 (適合数 _____ / _____)

HLA 適合非血縁 HLA 不適合非血縁 (適合数 _____ / _____)

自家 同系

GVHD予防 CSP TAC sMTX PSL MMF ATG other (_____)

移植前処置 骨髄破壊的 骨髄非破壊的

TBI (_____ Gy) Bu CY CA Mel VP-16 Flu 2CdA

MCEC LEED Other (_____)

SOS 予防法 なし UDCA LMW heparin Heparin Other (_____)

SOS 発症日 _____年____月____日 (あるいは Day _____)

診断基準 Seattle 基準 Baltimore 基準

SOS に対する治療薬 None UDCA LMW Heparin Heparin

tPA Defibrotide rTM Other (_____)

投与開始時合併症 腎障害 (sCre ≥ 基準値上限の2倍) 透析あり

呼吸不全 (SpO₂ ≤ 93% 酸素非投与下) 人工呼吸器使用あり

Other (_____)

SOS の転帰 寛解 (寛解日 _____年____月____日 (あるいは Day _____)) 非寛解

急性GVHD発症 なし あり Grade 1 2 3 4

急性GVHD発症日 _____年____月____日 (あるいは Day _____)

GVHD発症臓器 皮膚 腸管 肝臓

生存について 生存 最終確認日 _____年____月____日

死亡 死亡日 _____年____月____日

死因 原病死 SOSに起因する SOSに起因しない

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

「本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立」熱田班 (H23-免疫一般-013)

平成 23 年度第 2 回班会議

平成 24 年 1 月 9 日午前 9 時～10 時 30 分

プログラム

9:00-10:00 本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

座長：熱田 由子

1. 班長あいさつ (7分)

熱田 由子 (名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学)

2. 統計解析スクリプトの共有による統計解析の効率化と質の向上 (15分)

—共有スクリプトのアナウンス—

熱田 由子 (名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学)

倉田 美穂 (血液疾患臨床研究サポートセンター)

諫田 淳也 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)

神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)

3. 一元化データ解析用スクリプト作成のための血と汗と涙の努力

および無料統計ソフトEZRの紹介 (15分)

神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)

4. 成人ALLWG：TRUMP追加調査項目 (研究項目) に関して (7分)

西脇 聡史 (名古屋大学医学部附属病院 血液内科)

田中 淳司 (北海道大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)

5. 成人・小児CMLWG：TRUMP追加調査項目 (研究項目) に関して (7分)

嶋田 博之 (慶応義塾大学病院 小児科)

大橋 一輝 (都立駒込病院 血液内科)

6. 臍帯血バンクにおける移植データ管理と一元化登録 (7分)

長村 登紀子 (東京大学医科学研究所・附属病院・セルフ・ロセッシング・輸血部)

加藤 剛二 (名古屋第一赤十字病院 小児科)

10: 00-10: 30 造血幹細胞移植後長期生存者における QOL の向上に関する研究

座長 谷口 修一

1. 本邦における同種造血幹細胞移植後長期生存成人患者における Quality of Life に関する調査研究 (12 分)
 - 大島久美 (聖路加国際病院 血液腫瘍科)
 - 黒澤彩子 (国立がんセンター中央病院)
 - 熱田由子 (名古屋大学)
 - 谷口 修一 (虎の門病院 血液内科)

2. 本邦における同種造血幹細胞移植後長期生存小児患者における Quality of Life に関する調査研究 (12 分)
 - 石田也寸志 (聖路加国際病院 小児科)
 - 井上雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
 - 早川晶 (神戸大学大学院医学系研究科 小児科)
 - 谷口修一 (虎の門病院 血液内科)

3. 名古屋地区における患者 Long-term follow up の取り組み (6 分)
 - 患者手帳の紹介
 - 後藤辰徳、宮村耕一 (名古屋第一赤十字病院 血液内科)
 - LTFU ポケットマニュアルの紹介
 - 河野彰夫 (江南厚生病院 血液・腫瘍内科)
 - 村田誠 (名古屋大学 血液・腫瘍内科)

「本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立」
(H23-免疫 一般-013) (熱田班)

統計解析スクリプトの共有による統計解析の効率化と質の向上
—共有スクリプトのアナウンス—

熱田 由子 (名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学)
倉田 美穂 (血液疾患臨床研究サポートセンター)
諫田 淳也 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)

造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) を用いた一元化登録の現 TRUMP データベースは、54,072 件の移植件数を含み、調査項目は 1,000 を超える大きなものとなっている。

登録研究において、解析を開始するまでに必要なステップを以下に示す。

1. 研究・解析計画の作成と必要な変数 (解析に用いる項目) の決定
2. データ収集を目的とした構造から、統計解析を可能とする構造に作り変え
3. 変数として使用可能かどうかの確認
4. 研究・解析計画の固定

「2」 3 は多大な作業量を要し、さらに、変数作成時のミス 未入力データの扱いなどは解析結果に影響を与える。登録研究の活性化を目的として テーマ別ワーキンググループが JSHCT 内に 2010 年に組織されており、2011 年 12 月までに 102 件の研究が開始されている。

同じ構造のデータセットを用いた登録研究が多く同時並行で実施されている。これらの登録研究の統計解析効率および質を向上していくことを目的として、変数作成スクリプト、解析スクリプトの共有を実施する。

*スクリプトとは、データ管理・統計解析ソフトウェアで用いるコマンドの集まり、あるいはプログラムである。

平成 23 年度の研究計画としては、分担研究者、研究協力者への統計ソフト Stata の配布 (67 ライセンス)、変数作成/解析スクリプト案の作成および、各サイトにおけるスクリプト案を用いた登録研究の実施研究の実施である。造血細胞移植症例の生存解析においては、競合リスク因子を加味した解析、あるいは時間依存変数を用いた解析など特殊な解析手法が要求される。これらの解析が可能で、かつ解析スクリプトの共有が行いやすい統計ソフトウェアとして、Stata (StataCorp LP, Texas, USA) および R (フリーソフトウェア) を選択した。

以下を作成し、公開可能とした。

これらの書類・スクリプトは、日本造血細胞移植学会ホームページからダウンロード可能とする。

- 1 統計解析に適したデータ構造書 (変数リスト)

Stata/R の変数名、値、およびその意味を記載したもの

2 統計解析スクリプト

Stata に関しては、以下のスクリプトを作成した。(サンプル添付)

- TRUMP データの取り込みスクリプト
- 変数名に日本語変数名をラベルするスクリプト
- 解析データセットの作成方法を記述したスクリプト
- 共通変数を持つ 2 つの異なるデータセットを結合する方法を記述したスクリプト
- 患者・移植・疾患背景および HLA 適合度の基本変数作成スクリプト
- アウトカム変数の作成スクリプト
- データ要約、検定に用いるコマンドの説明スクリプト (characteristics 表作成用)
- 生存解析の単変量解析 (Kaplan-meier 生存曲線、検定) 解説スクリプト

3. データ管理・統計解析のわかりやすい手順書の作成 (サンプル添付)

*スクリプト作成においては、以下を含む注意事項をスクリプト内のメモ書きとして記載

1 未入力データ (missing data) に関する注意事項。アウトカム変数に関しては、imputation 案を非アクティブなスクリプトとして追加した。

2 定義に関して

a. 疾患リスク (standard / advanced) の定義。欧米の登録研究を参考によく用いられる分類パターンをもとに作成した。そのうち 1 つは TRUMP データでの解析をもとに作成した分類 (4 疾患 (AML, ALL, CML, MDS) の全同種移植の 5 年生存率 0.434 (0.428-0.441) より 45% 以上の場合を Standard risk)

b RIC/MAC Giralt et al. BBMT 2009, RIC regimen Workshop Report より、TBI>8Gy, Mel>140, BU>=9 のいずれか一つに該当する場合は MAC と扱った。

3. 明らかな入力ミスと考えられるものに関する修正

*スクリプトの実行は、各研究者の責任において実行することとする。

```

1
2 *****
3 ****Overal Survival****
4 ****survival event_os****
5 tab survival
6 gen event_os = 1 if survival=="死亡"
7 replace event_os = 0 if survival=="生存"
8
9 ****ldate and lyear****
10 gen ldate = date(last_date "YMD")
11 gen lday = ldate - tdate
12 gen lyear = lday / 365.25
13
14 *生存解析可能症例
15 gen sa = 1
16 replace sa = 0 if survival==" "
17 replace sa = 0 if lyear==" "
18 replace sa = 0 if lyear<0
19
20 count
21 tab sa, missing
22 *最終確認日
23 sum lday, detail
24
25
26 *****Competing risks events****
27
28 *****
29 ****Relapse****
30 ****event_relapse****
31 **clinical/hematological relapseを再発とする
32 **再発データの確認とマニピュレーション
33 gen relapse_manip = 1 if relapse=="有"
34 *寛解ならずを移植後1日で再発したと扱う
35 replace relapse_manip = 1 if relapse=="寛解ならず"
36 replace relapse_manip = 1 if relapse==" " & dstatus=="移植後も寛解ならず"
37 replace relapse_manip = 0 if relapse=="無"
38 *relapseが空欄の場合「移植後の疾患の状況」dstatusを参照する
39 replace relapse_manip = 0 if relapse==" " & dstatus=="寛解維持"
40 replace relapse_manip = 1 if relapse==" " & dstatus=="移植後再発"
41 *再発が有りだが、clinical/hematological relapseが無しとなっているものの確認
42 *cytogenetic/molecular relapse有りhematological relapse無しものは再発なし
43 *しかし 再発後治療を受けているものはclinical relapse有りと扱う
44 replace relapse_manip = 0 if relapse=="有" & rel_clinemat_reldx=="無"
45 replace relapse_manip = 1 if rel_cyto_reldx=="有" & rel_clinemat_reldx=="無" & addtherapy=="有"
46 replace relapse_manip = 1 if rel_mol_reldx=="有" & rel_clinemat_reldx=="無" & addtherapy=="有"
47
48 gen event_relapse = 1 if relapse_manip==1
49 replace event_relapse = 2 if event_os==1 & relapse_manip==0
50 replace event_relapse = 3 if event_os==0 & relapse_manip==0 & event_relapse==
51
52 label define event_relapse_label 1 "再発" 2 "寛解時死亡" 3 "Censor"
53 label values event_relapse event_relapse_label
54
55 ****Relapse day and year****
56 gen rel_date = date(rel_clinemat_examdate, "YMD")
57 gen rel_day = rel_date - tdate
58 *JMDP/成人血縁移植 旧移植日で変換不可だったものをclinical/hematological relapse dateとして扱う
59 gen rel_date_old = date(old_relapse_date, "YMD")
60 /**!!!注意!!!エクセルマークロ運用後、日付の記載順が異なることあり。月 日 年の場合は上記""内を"MDY"に変更
61 gen rel_day_old = rel_date_old - tdate
62 count if event_relapse==1 & rel_day== & rel_day_old!=.
63 replace rel_day = rel_day_old if event_relapse==1 & rel_day== & rel_day_old !=.
64 *寛解ならずを移植後1日で再発したと扱う
65 replace rel_day = 1 if relapse=="寛解ならず"
66 replace rel_day = 1 if relapse==" " & dstatus=="移植後も寛解ならず"
67 replace rel_day = 1 if rel_cyto_reldx==" " & rel_mol_reldx==" " & rel_clinemat_reldx=="無" & dstatus=="移植後も寛解ならず"
68 replace rel_day = 1 if rel_cyto_reldx=="無" & rel_mol_reldx==" " & rel_clinemat_reldx=="無" & dstatus=="移植後も寛解ならず"
69 replace rel_day = 1 if rel_cyto_reldx==" " & rel_mol_reldx=="無" & rel_clinemat_reldx=="無" & dstatus=="移植後も寛解ならず"
70 *cytogenetic/molecular relapse有りhematological relapse無しだが、再発後治療を受けている場合はその再発日
71 gen rel_cyto_date = date(rel_cyto_examdate, "YMD")
72 gen rel_cyto_day = rel_cyto_date - tdate
73 gen rel_mol_date = date(rel_mol_examdate, "YMD")
74 gen rel_mol_day = rel_mol_date - tdate
75 replace rel_day = rel_cyto_day if rel_cyto_reldx=="有" & rel_clinemat_reldx=="無" & addtherapy=="有" & rel_cyto_day!=.
76 replace rel_day = rel_mol_day if rel_mol_reldx=="有" & rel_clinemat_reldx=="無" & addtherapy=="有" & rel_mol_day!=.
77
78 ***relapse解析時間変数 ci_rel_day, ci_rel_year***
79 gen ci_rel_day = rel_day if event_relapse==1
80 replace ci_rel_day = lday if event_relapse==2 | event_relapse==3
81 *それぞれにおいてイベント日がないものの確認
82 count if rel_day==. & event_relapse==1
83 count if lday== & event_relapse==2 | lday== & event_relapse==3
84 /*再発日に未入力多いので注意を要する!*/
85
86 **再発日付未入力データに対するimputation 研究者による検討が必要です
87 **対策その1、急性白血病に限り再発日から最終観察日の中央値で生存例、死亡例それぞれ補う方法
88 /* (*/*間のコマンドを実行する場合は /*/* /*/*を取ってください)
89 gen rel_to_last = ldate - rel_date
90 quietly sum rel_to_last if event_os==1 & diagnosis<=2, detail
91 replace ci_rel_day = r(p50) if event_relapse==1 & rel_day== & event_os==
92 quietly sum rel_to_last if event_os==0 & diagnosis<=2, detail
93 replace ci_rel_day = r(p50) if event_relapse==1 & rel_day==. & event_os==0
94 replace dx_to_sct = if dx_to_sct<0
95 */
96 **対策その2、再発日不明の場合に最終観察日で補う(これが適切かどうかは研究者の判断が必要)
97 /* (*/*間のコマンドを実行する場合は /*/* /*/*を取ってください)
98 replace ci_rel_day = lday if event_relapse==1 & rel_day==.
99 */

```

JSHCT TRUMP データを用いた登録研究のための Stata 簡易マニュアル

version0.1 20111222

データの取り込み

1. Excel ファイルからの取り込み
2. CSV ファイルからの取り込み

データの保存

1. 取り込んだデータの保存

日本語表示(フォント)の設定

1. 日本語表示の設定方法

プログラムの実行

1. プログラムエディタ (do-file Editor) の起動
2. プログラム (do file) の読み込み
3. プログラム (do file) の実行
4. ログをとる

コマンド

1. 基本操作に用いるコマンド
2. 変数の作成・変更・条件文に用いるコマンド
3. データの要約に用いるコマンド

グラフの作成

1. グラフ作成に用いるコマンド
2. グラフの保存

プログラムファイル(do.file)の内容

1. 配布 do file
2. 配布 do.file の内容とプログラムの書き方

ヘルプの使い方

※本書では、Stata12 を Windows で使用する場合の操作方法を示しております。

データの取り込み

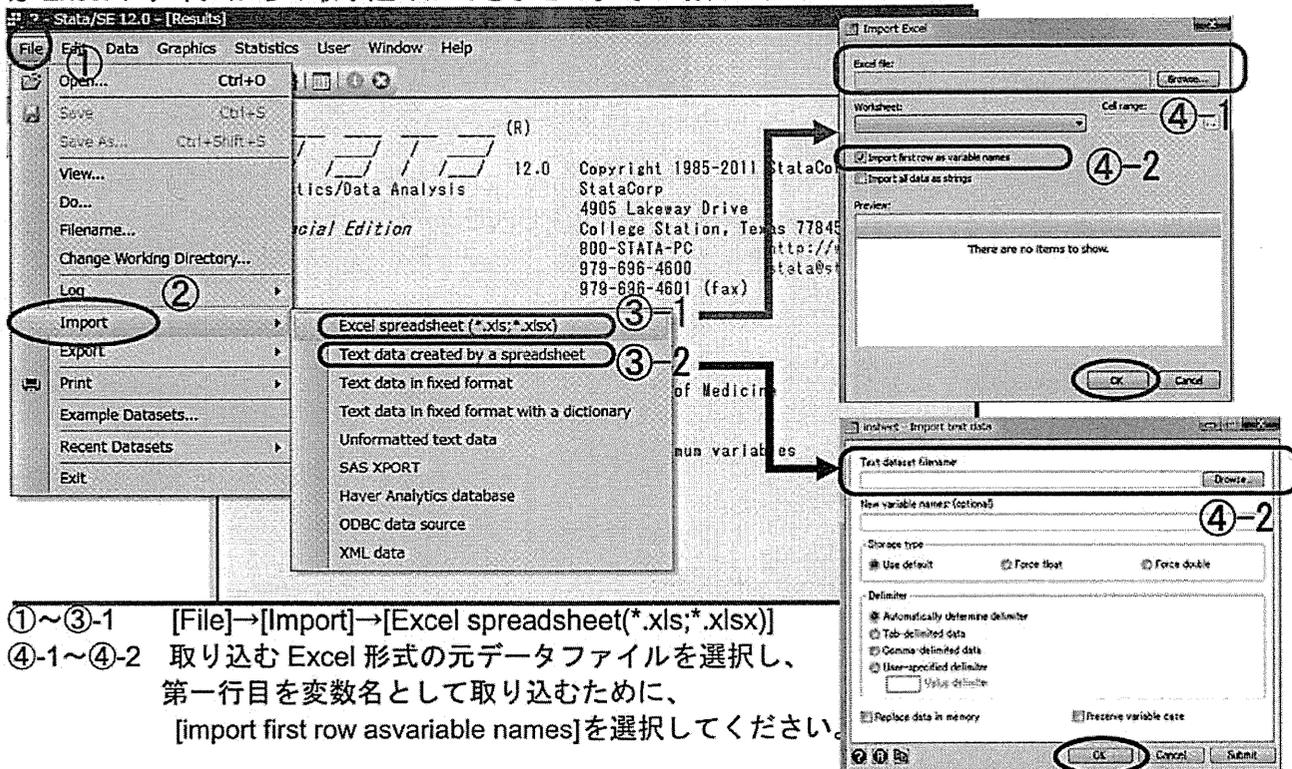
1.Excel ファイルからの取り込み

1-1.プルダウンメニューボタンを用いる取り込み方法

Stata12 では、Excel ファイルを直接インポートすることが可能です。

Excel 1997-2003(.xls)ファイル、Excel 2007-2010(.xlsx)ファイルの双方に対応しています。

※横断的 WG でフルデータを取り込む場合など、Excel ファイルの大きさが 40 メガバイトを超える場合は Excel ファイルからの取り込みができません。その場合は、CSV ファイルから取り込んでください。



- ①～③-1 [File]→[Import]→[Excel spreadsheet (*.xls;*.xlsx)]
 ④-1～④-2 取り込む Excel 形式の元データファイルを選択し、
 第一行目を変数名として取り込むために、
 [import first row as variable names]を選択してください。

1-2.コマンド実行での取り込み方法

以下の取り込みコマンドを実行します。

```
import excel using C:\data\TRUMP2010.xls
```

- ① using 以降はファイルの場所(directory)です。
 ② C ディスクの中に“data”というフォルダを作成し、予め Excel 形式の元データを入れておいてください。

2.CSV ファイルからの取り込み

2-1.プルダウンメニューボタンを用いる取り込み方法 (上記 1-1 の図をご参照ください)

- ①～③-2 [File]→[Import]→[Text data created by a spreadsheet]
 ④-2 取り込む CSV 形式の元データファイルを選択してください。

2-2.コマンド実行での取り込み方法

以下の取り込みコマンドを実行します。

```
insheet using C:\data\TRUMP2010.csv,name
```

- ① using 以降はファイルの場所(directory)です。
 ② C ディスクの中に“data”というフォルダを作成し、予め CSV 形式の元データを入れておいてください。
 ③ オプションコマンド*の name は、データファイル第一行目のデータが項目名であることを指示します。

*オプションコマンドとは…

カンマ以降のコマンドを示します。

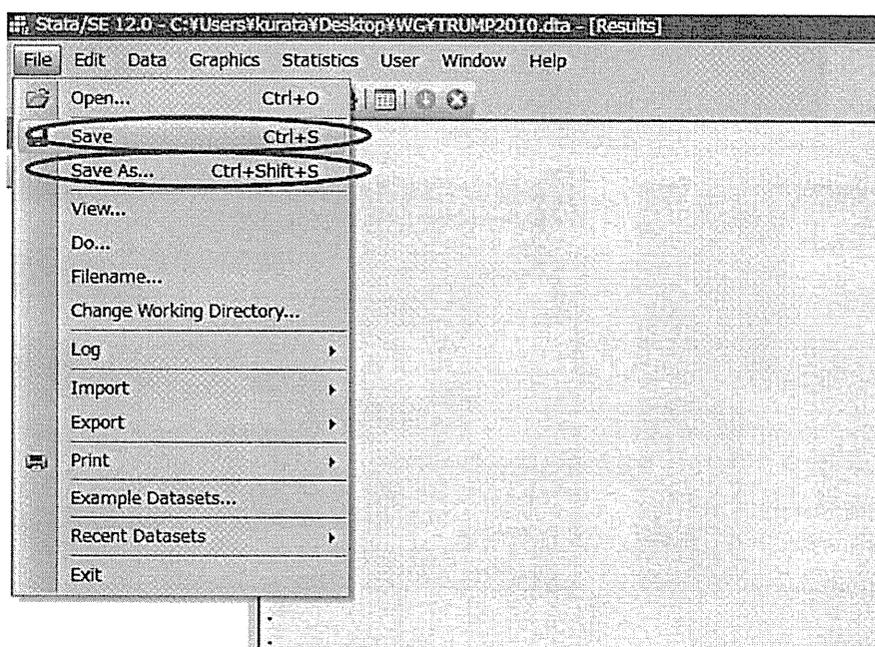
データの保存

1. 取り込んだデータの保存

取り込んだデータは Stata 形式(.dta)で保存しましょう。(半角英数字のファイル名で保存してください。) 次回ファイルを開ける際にダブルクリックにて Stata で開くことができるので便利です。

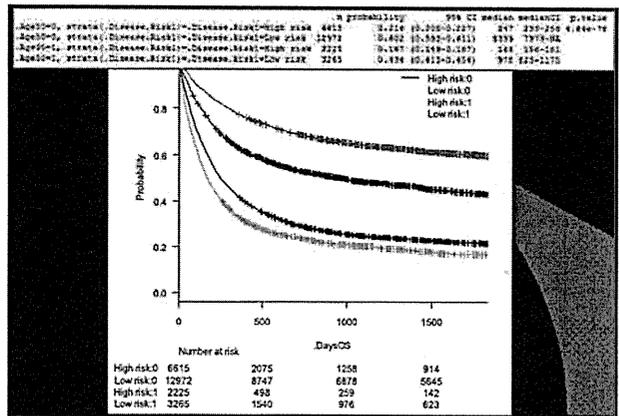
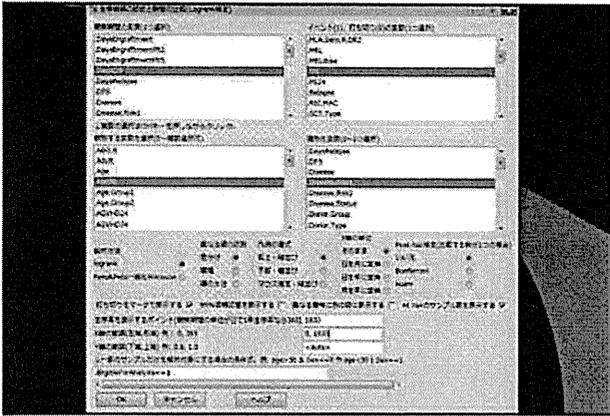
[File]→[Save]または[Save As]で保存してください。
また、以下のコマンドを実行し保存することもできます。

```
save C ¥Data¥TRUMP2010.csv,dta
```



* Stata 形式ファイルの拡張子について説明します。

| 拡張子 | ファイル | 内容 |
|-------|-----------|----------------------------------|
| .dta | data file | 取り込みデータ |
| .do | do file | 一連のコマンドをプログラムとして書いたもの (次頁を参照) |
| .smcl | log file | 解析結果のログを取ると結果を遡って見るのに便利です |



おっと、その前に...

まずはデータを眺めよう!!!

HLAの入力

| | R_A1 | R_A2 | D_A1 | D_A2 |
|----|-------|--------|--------|--------|
| 1 | A24 | - | 24 | - |
| 2 | 0206 | 2601 | 2 | 26 |
| 3 | 24 | 31 | - | - |
| 4 | 11 | 11 | 24 | 24 |
| 5 | 33 | - | 33(19) | - |
| 6 | A24 | - | 24 | - |
| 7 | 24 | 31 | - | - |
| 8 | 2402 | 3101 | 24 | 31 |
| 9 | A2 | - | 2 | - |
| 10 | A24 | - | 24 | - |
| 11 | 24(9) | 31(19) | 24 | - |
| 12 | 24(9) | 26(10) | 24 | 26 |
| 13 | A24 | A24 | 24A | 24A |
| 14 | A2 | A24(9) | 2A | 24A(9) |
| 15 | 2402 | - | 24 | - |
| 16 | A24 | - | 24 | - |

- ### HLA修正スクリプトのプロセス
1. 全角 → 半角変換
 2. アルファベットなどの余分な文字の削除 (例: A24 → 24)
 3. スプリットの余分な文字の削除 (例: 2(15) → 15)
 4. 抗原型にアリの入力がある場合に修正 (例: 4001 → 60)
 5. 個別の入力への対応(推測) (例: 201 → 2)
 6. アリル型だけが入力されている場合に抗原型を補完

HLA以外にも...

へなちょこなデータはいっぱい!!!