

研究項目:ECP の導入とその有用性に関する検討 に関する研究
研究分担者:岡本 真一郎先生

「ECP の導入とその有用性に関する検討」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

非血縁者間末梢血幹細胞移植導入後には、慢性移植片対宿主病(GVHD)の頻度・重症度が増すことが予想される。慢性 GVHD の有力な治療法である ECP (Extracorporeal photopheresis)の我が国への導入を実現することを目的に、海外での ECP に関する治療成績、臨床試験・承認の現状、我が国への導入にあたる問題点について検討を加えた。ECP の慢性 GVHD に対する有用性は比較的多数の臨床第 II 相試験で確認され、日本を除く造血幹細胞移植が施行される先進国すべてに導入されている。現在、ECP と従来の治療の併用の有用性が臨床第 III 相試験で検討され、米国ではこの結果を持って GVHD 治療としての適応が検討される予定である。ECP 療法に用いられるメトキサレンは米国では薬剤として承認されているが、我が国では ECP の体外循環と UV 照射の device とメトキサレンを一体としての承認を目指して臨床研究のプロトコール、薬剤の管理体制などについて検討を進めている。

A. 研究目的

移植方法及び支持療法の進歩により移植後早期の TRM は有意に低下し、移植後後期合併症、特に慢性移植片対宿主病 (GVHD) を制御することが、移植成績だけではなく、移植による cure の質の向上に不可欠である。非血縁者間末梢血幹細胞移植では、CGHVD の発症率と重症度の有意な増加につながるものが欧米のデータから示唆されている。UPBSCT が導入された我が国においては、慢性 GVHD の治療の選択肢を整備することが必要である。

ECP は全血から分離した buffy coat(白血球分

画) に Ex-Vivo でメトキサレン液を添加、UV 照射した後、buffy coat を体内に戻し GVHD の改善を図る治療法である。慢性 GVHD に対する治療としての ECP の作用機序の詳細は明らかにされていないが、UV 照射による photo-activation により、リンパ球の DNA にメトキサレンが共有結合することで、DNA 複製能を阻害し、アポトーシスを誘導される。加えて pro-inflammatory cytokine の産生抑制、anti-inflammatory cytokine の産生増加、donor 由来の regulatory T cells の増加などの効果が複合的に関与すると考えられている。

今回は、ECP の我が国への導入を実現すること

を目的に、海外での ECP に関する治療成績、臨床試験・承認の現状、我が国への導入にあたる問題点について検討を加えた。

B. 研究方法

ECP による慢性 GVHD の治療成績・臨床試験に関する情報収集は (1) Fred Hutchinson がん研究センター、MDACC などの米国移植施設訪問 (2) 2011 年度 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加えて、Therakos 社との数回にわたる meetings によって行った。

C. 研究結果

1) 世界の ECP による慢性 GVHD 治療の動向と臨床試験の進捗状況

1987 年から現在までに約 500,000 件の ECP 治療が施行されている。その経験の中で医療機器としての有害事象の頻度は $<0.003\%$ と報告されている。また、CTCL および GVHD を対象としたいくつもの Phase II study の結果では、ECP による臓器障害、易感染性などの有害事象の増悪は認められ、その安全性と有効性が支持されている。米国シアトルのグループが中心となって施行した Randomized phase II study では、治療抵抗性慢性 GVHD を ECP+通常の治療(ステロイド、カル

シニユーリン阻害薬、MMF) と通常の治療に割り付けその効果を比較している。この臨床研究では、治療 12 週の時点で 50% のステロイド投与量の減量が可能であった症例が EPC 群で 20.8% であったのに対しコントロール群では 6.4% と有意差が認められた($P < 0.04$)。同様に 12 週に時点での Complete+Partial response %にも 50%と 10%と明らかに有意差が認められた。(Blood 2008; 112: 2667-2674)。これらのデータに基づいて、Germany/Austria/Switzerland Adults & pediatric SCT groups の GVHD 治療のガイドラインでは、ECP は Recommendation level C-1、Evidence level II でセカンドラインの治療として位置付けられている(BBMT 2010; 16: 1611-1628, BBMT 2011; 17: 1-17)。現在、ECP の有効性を評価する 2 つの臨床第 III 相試験が進行しているが、この内、BMTCTN の臨床試験では ECP arm への患者登録が著しく少なく、ECP arm は close されることとなった(図 1)。従って、現在進行中の臨床試験は図 2 に示した国際臨床試験のみであり、その結果が出るのは 2 年後の予定である。

2) 我が国における ECP 承認における課題

ECP に関しては、学会から「早期導入を要望する医療機器等に関する要望書」を厚生労働省に提出するとともに、研究班から関連企業に「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する協力企業の募集」へ申請するように要請が行われた。その結果、ニーズ検でテラコス社の機器が選定され、機器承認にむけての検討が開始された。検討の過程で問題となったのは、ECP 療法に用いられるメトキサレンと体外循環と UV 照射の device を一体として medical device としての承認を得るか、メトキサレンを薬

剤(IND)として、それ以外のものを device として承認申請するかであった。しかし、本治療に用いられる in vitro で buffy coat に添加されるメトキサレンはごく少量であり、血中濃度測定でも体内においては検出限界以下である。従って、photo-activation の目的で使用されるメトキサレンが体内で薬理作用を発揮することはなく、この点から医薬品として扱うことは適切ではないと考えられる。臨床試験においても ECP 療法としての有効性・安全性評価を実施することとなり、メトキサレン単独の評価は不可能である。また、完全閉鎖式血液体外循環装置 Therakos で用いられる UVADEX は Therakos 専用の液剤であり医薬品として治療等に用いられることはない。また、メトキサレンは光活性化無しでは生物学的に不活性であり、約 95% が 24 時間以内に体内から消失する。UVADEX は 10mL 当たりメトキサレン 200 μg を含有し、通常の添加量は 4.25mL メトキサレン 85 μg であり、体重 50kg では 0.86 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と極めて微量であり、本治療での 30 分後のメトキサレン濃度は検出限界以下 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であり医薬品としての薬理作用を示すことなく、また安全性は極めて高いと考えられた。

D. 考案

全世界で広く使用されている ECP 療法が普及していない日本においては、カルシニューリン阻害剤とプレドニンを併用して慢性 GVHD の治療が行われている。しかし、効果は決して満足いくものではない。加えて長期に渡る大量のステロイド投与による重篤な感染症、骨粗しょう症などを引き起こすため、治療に伴う mortality, morbidity も大きな問題となっている。ECP は体内に免疫抑

制剤を入れることはないので感染症の心配もなく、極めて優れた治療法である。わが国でも今後、非血縁間同種末梢血幹細胞移植が近い将来急速に増え、深刻な慢性 GVHD 患者が増加することが予測される。また、免疫抑制剤等の継続的な投与が必要なくなるため、ECP は患者を社会復帰させることのできる極めて有用な治療である。UVADEX はバイアル瓶であり単独で流通しうることから医薬品としての規制が必要である可能性は否定できないが、これに関しては (1) 日本造血細胞移植学会 (JSHCT) 日本血液学会 (JSH) の協力のもとに GVHD, ECP 療法ガイドラインの作成をし、その中で UVADEX の適正使用を盛り込む (2) UVADEX の使用方法、安全性等を盛り込んだ添付文書を用意し、適正使用を図る。 (3) 使用施設は当初 5 施設、最大でも 50 施設程度であり、弊社 (OCDKK) で供給先を把握し、管理することは可能である。逆に医薬品として流通させるよりは安全であるともいえる。 (4) UVADEX はバイアル瓶の形態であるが、UVADEX 単独でなくプロシージャルキットと UVADEX を一緒にセットして提供することにより、転用を防ぐ。 (5) サリドマイド、コンサータ (ADHD) 等を参考に使用量、使用済みバイアル瓶の回収などで目的外の使用を防止する。 (6) 医薬品ではなくても、不具合報告と合わせ安全性に関する情報についても収集、評価し、医療機関、当局に報告することで対応可能ではないかと考えられる。そして、将来、UVADEX を他の治療または機器と組み合わせて使用する場合には、あらためて臨床試験を必要とし、その用途としての承認を必要とする (転用の禁止) ことが望ましいと考える。

E. 結論

UVAR® XTS™ と UVADEX の device としての承認を目

指す。厚生労働省研究班の臨床研究として、拠点施設（全国で3－5）に UVAR® XTS™ を設置し、GVHD の治療としての有用性を明らかにする study を計画する。対象はステロイド耐性・不耐容・依存性の急性/慢性 GVHD とする。

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 : ECP の導入とその有用性に関する検討 に関する研究 資料

(☒1) BMTCTN 0801 - Treatment of Chronic-
Randomized phase II/III study

- 1) High-risk CGVHD
- 2) Standard risk CGVHD
 - before becoming refractory to PSL
 - chronically dependent on PSL
 - multiple secondary systemic ISs

Study 1: Sirolimus +CNI+ PSL vs Sirolimus+PSL

Study 2: Sirolimus +CNI +PSL vs Sirolimus +ECP+PSL

Primary Endpoint : CR/PR rate after 6 months of therapy

Secondary Endpoint : Durable CR of all reversible manifestations at 24 months after starting therapy

(☒2) A Randomized Controlled Study of ECP Therapy with
UVADEX™ for the Treatment of Patients with Moderate to
Severe Chronic GVHD THERAKOS 10-005)

New onset cGVHD who meet the NIH Criteria for moderate or severe cGVHD and require systemic tx.

R

Standard of Care Control Arm

PSL 1.0 mg/kg/day or equiv.
CsA at the usual institutional practice dose

The frequency of ECP treatments

Week 0-1: 3 qW
Weeks 2-10: 2 qW
Weeks 11-18: 2 q2W
Weeks 19-26: 2 q4W

研究項目:ドナーの安全情報の公開および観察研究
に関する研究
研究分担者: 日野 雅之先生

「ドナーの安全情報の公開および観察研究」に関する研究

研究分担者 日野雅之
大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学 教授

研究要旨

骨髄バンク・ドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報をアップデートに公開するとともに、本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究のプロトコールを作成し、開始した。

A. 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、末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関して、安全性および身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの意思決定に寄与する情報を提供するとともに、それぞれのドナー負担を軽減するシステムを構築するための資料とする。

B. 研究方法

非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設で初めて非血縁者間末梢血幹細胞採取または骨髄採取を行うドナーを対象に、自覚症状アンケート、健康度アンケート（SF-36 (Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey) v2 と追加アンケート）を用いた QOL 調査を行う。主要評価項目は QOL スコア（身体機能、日常身体役割機能、日常精神役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会的な生活機能、心の健康）とする。最終同意取得後に文書で同意を得た全ドナーを対象とし、有効回答数の目標を非血縁末梢血幹細胞採取ドナー100例、骨髄採取ドナー100例とする。

（倫理面への配慮）

ドナーの自由意思による決断を尊重する。患者およびドナーの安全性を配慮する。

C. 研究結果

①本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究

2011年10月より、初回ドナーを対象に末梢血幹細胞提供を含むコーディネートが開始され、2012年1月末まで

に165件がコーディネート開始となり、36件が面談・確認検査に至り、1件が末梢血幹細胞採取についての最終同意を得て、採取となった（QOL調査の同意取得済み）。骨髄提供ドナーは、QOL調査アンケート発送件数11件（1件採取中止）、同意取得3件であった。

②非血縁末梢血幹細胞提供ドナー（第1例目）の経過

2011年3月非血縁骨髄提供歴のあるドナー（男性・39歳）より実施。G-CSF 投与～採取は入院で実施（6泊7日）、G-CSF 投与は4回（Day1～3は750 μ g/日、Day4は、WBC数が64100/ μ Lと上昇したため、400 μ g/日に減量）、Day2～4に背部痛のためアセトアミノフェンまたはロキソプロフェン投与。採取は、医師を含め6名のスタッフの監視の下、Day5に1回施行（上腕静脈穿刺、処理血液量は15000ml、200ml/kg、使用抗凝固剤はACD液、カルシウム持続投与）し、患者体重あたりCD34 5.27 x 10⁶/kgを採取。ドナーの自覚症状は、採取中の痺れ程度であったが、不安が強かった。血液検査上は、LDH、ALPの一過性の上昇に加えて、血小板の減少（Day5で5.6 x 10⁴/ μ L）があったが、出血症状はなく、術後検診時（Day27）には23.6 x 10⁴/ μ Lに回復した。

D. 考察

現時点では、最終同意の件数は骨髄採取の方が多く、研究期間（平成26年3月31日）中に末梢血幹細胞提供ドナーを集積するためには、認定施設のさらなる拡大が必要である。非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性についてデータの集積が必要である。

E. 結論

非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究を開始した。非血縁末梢血幹細胞採取は重篤な有害事象なく実施可能であった。

F. 研究発表

(1) 論文

1. Ichihara H, Nakamae H, Hirose A, Nakane T, Koh H, Hayashi Y, Nishimoto M, Nakamae M, Yoshida M, Bingo M, Okamura H, Aimoto M, Manabe M, Hagihara K, Terada Y, Nakao Y, Hino M : Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:3927-3932.
2. Koh H, Nakamae H, Hagihara K, Nakane T, Manabe M, Hayashi Y, Nishimoto M, Umemoto Y, Nakamae M, Hirose A, Inoue E, Inoue A, Yoshida M, Bingo M, Okamura H, Aimoto R, Aimoto M, Terada Y, Koh KR, Yamane T, Ohsawa M, Hino M : Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:36.
3. Nakane T, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Hayashi Y, Nishimoto M, Yoshimura T, Inoue E, Inoue A, Aimoto R, Aimoto M, Terada Y, Koh KR, Yamane T, Hino M: Reduced-intensity conditioning by fludarabine/busulfan without additional irradiation or T-cell depletion leads to low non-relapse mortality in unrelated bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2011;93:509-516
4. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, Yoshihara S, Ogawa H, Taniguchi S, Takami A, Abe Y, Hino M, Etou T, Ueda Y, Yujiri T, Matsui T, Okamura A, Tanaka J, Atsuta Y, Kodaera Y, Suzuki R. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol* 2011;93:523-531

(2) 学会発表

1. Nishimoto M, Nakamae H, Nakane T, Koh H, Hayashi Y, Nakamae M, Yoshida M, Bingo M, Okamura H, Aimoto M, Manabe M, Yoshimura T, Inaba A, Nanno S, Hirose A, Hagihara K, Nakao Y, Terada Y, Hino M: Risk factors affecting cardiac left ventricular systolic and diastolic function and hypertrophy in the chronic phase post-allogeneic hematopoietic cell transplantation.

53th annual meeting of the American society of hematology.

2. Wake A, Kai S, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Hino M, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S: Double-unit cord blood transplantation for hematological malignancies in Japan: Multicenter phase II study (C-SHOT 0507). 53th annual meeting of the American society of hematology.
3. Koh H, Koh KR, Nakane T, Sakamoto E, Katayama T, Nakamae M, Terada Y, Nakamae H, Yamane T, Hino M: Serum cytokine profiles in hemophagocytic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplant. 第73回日本血液学会 名古屋 平成23年10月14日～16日
4. 井上敦司、中根孝彦、中前博久、康 秀男、中前美佳、林 良樹、西本光孝、相本瑞樹、備後真登、吉村卓朗、岡村浩史、吉田全宏、間部賢寛、廣瀬朝生、中尾吉孝、寺田芳樹、高 起良、山根孝久、日野雅之：臍帯血移植後に合併した自己免疫性甲状腺疾患の1症例。第33回日本造血細胞移植学会 愛媛 平成23年3月9日～10日
5. 康 秀男、中前博久、中根孝彦、林 良樹、西本光孝、相本瑞樹、井上敦司、間部賢寛、備後真登、吉田全宏、岡村浩史、梅本由香里、井上恵里、相本 蘭、廣瀬朝生、中前美佳、寺田芳樹、高 起良、山根孝久、日野雅之：非寛解期に同種造血幹細胞移植（HCT）を施行された白血病患者の長期生存に寄与する因子の検討。第33回日本造血細胞移植学会 愛媛 平成23年3月9日～10日
6. 間部賢寛、中根孝彦、伊藤和博、岡村浩史、備後真登、吉田全宏、井上敦司、相本瑞樹、西本光孝、林 良樹、康 秀男、中前美佳、寺田芳樹、中前博久、中尾隆文、中尾吉孝、高 起良、山根孝久、日野雅之：同種骨髄移植後に横断性脊髄炎を合併した急性リンパ性白血病。第33回日本造血細胞移植学会 愛媛 平成23年3月9日～10日
7. 吉村卓朗、中根孝彦、廣瀬朝生、康 秀男、中前美佳、相本 蘭、井上恵里、相本瑞樹、井上敦司、西本光孝、林 良樹、寺田芳樹、中尾吉孝、中前博久、高 起良、山根孝久、日野雅之：当科におけるPh陽性ALLの同種造血幹細胞移植成績及び予後因子の検討。第33回日本造血細胞移植学会 愛媛 平成23年3月9日～10日

8. 松岡由和、佐々木 豊、高橋昌也、中塚隆介、井上雅美、小川啓恭、高橋隆幸、石川 淳、日野雅之、菌田精昭：未分化造血幹細胞の支持能を持つヒト骨髄由来間葉系幹細胞の予期的分離とその機能解析.
第33回日本造血細胞移植学会 愛媛 平成23年3月9日～10日

- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし

研究項目:ドナーの安全情報の公開および観察研究に関する研究 資料

説明文書

研究名

「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」

はじめに

平成22年10月から、わが国においても、非血縁者間骨髄採取・移植に加え、非血縁者間末梢血幹細胞採取・移植が開始され、患者さんに移植の機会が広がり、治療成績の向上に結びつくものであると期待されています。また、ドナーの方に対しては、骨髄採取だけではなく、末梢血幹細胞採取により幹細胞を提供して頂くことが可能となり選択肢が増えました。末梢血幹細胞採取・移植は、我が国では血縁者間で、また、海外では非血縁者間においても10年以上前より広く行われており、ドナーの方の安全性についても確認されている治療法であります。両者の採取方法は大きく異なっていますので、どちらの採取法がドナーの方にとってより負担が少ないか、もしくは同等かについては血縁での少数例の比較があるのみで、十分なデータがありません。厚生労働省研究班では、提供していただいたドナーの方の身体的、精神的、社会的負担をアンケート形式で調査し、骨髄採取と末梢血幹細胞採取のドナーの方に対する負担を比較することにいたしました。採取前に集めるデータをきちんと決めておく研究とすることで、より正確な評価ができますし、また何か問題点があれば、次の時代に改善する手掛かりとなります。この研究は、質問に答えていただくだけでですので、ドナーの方に侵襲（体を傷つけること）が及ぶようなことはありません。また、ドナー方のプライバシーに関する情報は厳重に守られ、お名前は番号に置き換えられます（匿名化）ので、骨髄移植推進財団から外部にでることはありません。この研究の主旨を御理解いただいた上で、御協力をお願いいたします。なお、この研究について心配なことや、気づかれたことがありましたら、いつでもご遠慮なくお申し出下さい。

1. 造血幹細胞採取について

非血縁ドナーの方は、骨髄採取または末梢血幹細胞採取により造血幹細胞を提供して頂くことが可能です。骨髄採取は、全身麻酔下に自己血を輸血しながら、両方の腸骨に針を刺して、骨髄液を吸引採取する方法です。末梢血幹細胞採取は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を注射し、血管から幹細胞を集める方法です。これらの方法については、コーディネーターおよび調整医師より、詳しい説明を聞かれていると思います。どちらの方法も、ドナーの方の安全性

と負担の軽減を配慮して実施されておりますが、骨髄採取術はドナーの方に自己血採取の負担、全身麻酔のリスク、手術時の侵襲（体を傷つけること）があります。一方、末梢血幹細胞採取はドナーの方に採取そのものの侵襲（体を傷つけること）は少ないと思いますが、一過性の骨痛やしびれなどの特有の合併症があります。

2. 本研究の目的と方法

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ドナーの方への影響に関して、安全性および身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの方の意思決定に寄与する情報を提供するとともに、それぞれのドナーの方の負担を軽減するシステムを構築するための資料とするために実施します。本研究の趣旨をご理解いただき、参加の同意を頂いたドナーの方にはアンケート調査をさせていただきます。具体的には、健康度アンケート（少し量があります）を採取前、採取後1週間、採取後3ヶ月の3回、自覚症状アンケート（こちらは簡単なアンケートです）を自己血採取後（骨髄提供ドナーの方）、G-CSF投与後（末梢血幹細胞ドナーの方）、採取後退院日までの3回、合計6回させていただきます。それぞれのアンケートはドナーさま宛に郵送でお送りさせていただきますので、回答をしていただき、骨髄移植推進財団宛にご返送をお願いします。

（健康度アンケート1回目を同封しておりますが、研究に同意いただけない場合は返送していただく必要はありません。）

アンケート	骨髄提供ドナー	末梢血幹細胞提供ドナー
健康度アンケート1回目	自己血採血前	G-CSF投与前
自覚症状アンケート1回目	自己血採取～採取前	G-CSF投与～採取前
自覚症状アンケート2回目	骨髄採取日	末梢血幹細胞採取日
自覚症状アンケート3回目	採取後～退院	採取後～退院
健康度アンケート2回目	採取後1週間目	採取後1週間目
健康度アンケート3回目	採取後3ヶ月目	採取後3ヶ月目

なお、ドナー安全に関するデータは各採取施設より骨髄移植推進財団に報告されたドナー報告およびコーディネーターからの報告より集めさせていただき、それ以外のデータは使用されません。

3. 予想される利益、不利益

この研究は、通常のコディネートや採取で実施される観察研究（実態調査に基づく研究）であるため、研究に参加することによって臨床上の利益が増すこともありませんし、危険性が増すこともありませんが、アンケートに答えていただく時間を少し費やして頂きます。この研究により得られた成果は、今後のドナーの方の自由な意思決定のための情報として提供されるとともに、ドナーの負担軽減のために必要な情報になると期待され、次の時代に骨髄または末梢血を提供されるドナーの方の利益になります。

4. 研究への参加予定期間

登録期間は骨髄移植推進財団倫理委員会承認後から平成 26 年 3 月 31 日までの予定です。

5. 研究に参加していただく予定のドナー数

研究期間内に骨髄または末梢血幹細胞を提供していただくドナーの方で同意をしていただいた方にご参加いただき、有効な回答を非血縁骨髄提供ドナー100名、非血縁末梢血幹細胞提供ドナー100名集めさせていただく予定です。

6. この研究への参加とその取りやめについて

この研究への参加はあなたの自由意思によるものですから、あなたの意思を尊重して行われます。説明文書をよく読んでいただいた上で参加してもよいと思われる場合には、同意書に署名をしてください。また、あなたは何時でも研究への参加を取りやめることができますので、参加を取りやめたい場合には、骨髄移植推進財団 PBSCT 事務局または担当コーディネーターに申し出てください。あなたが研究に参加しなかったことや途中で参加を取りやめることで、あなたが不利益になることは一切ありません。ただし同意を取りやめた時点ですでに研究結果が集計、解析後あるいは公表されていた場合には、研究結果を廃棄できないことがあります。

7. プライバシーの保護について

骨髄移植推進財団よりアンケートを郵送させていただきますが、アンケートは骨髄移植推進財団にのみ返送していただきますので、ご住所等が骨髄移植推進財団の外部に漏れることはありません。また、お名前はご本人とは関連のない番号に置き換えられ（匿名化）、個人が識別できないデータとして研究者に提供され、解析されます。また研究結果を、日本や海外の学術雑誌や学会で発表されることがありますが、いずれの場合も、研究内容があなたのものだとわかる形で外部に公表されることは一切ありません。

8. 研究に関連する費用について

この研究には、平成 23 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「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究」班の補助金が利用されます。ドナーの方には一切の費用負担はありません。

9. データの二次利用について

匿名化されたデータは、本研究以外にも医学の研究に使用されることがありますが、その際には、改めて倫理委員会の承認を受け、内容をホームページに公開します。

10. この研究の責任医師の氏名、連絡先

この研究は、骨髄移植推進財団の協力のもと、以下の研究責任医師及び研究担当医師により実施されます。この研究についてお聞きになりたいことや、相談したいことがありましたら、遠慮なくお尋ねください。

研究代表者

宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院 血液内科

〒453-0052 名古屋市中村区道下町 3-35

TEL : 052-481-5111(代) FAX : 052-482-7733 (直通)

E-mail : miyamu@nagoya-1st.jrc.or.jp

研究責任者

日野 雅之

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 (直通) FAX : 06-6645-3880 (直通)

E-mail : hinom@med.osaka-cu.ac.jp

研究協力者

折原 勝己

骨髄移植推進財団 PBSCT 担当

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-19 廣瀬第2ビル7階

TEL : 03-5280-2200 FAX : 03-5283-5629

(資料2)

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

「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究」班

本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究

多施設前向き観察研究

試験実施計画書

研究代表者

厚生労働省がん研究助成金 「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究」主任研究者

宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院 血液内科

〒453-0052 名古屋市中村区道下町 3-35

TEL : 052-481-5111(代) FAX : 052-482-7733 (直通)

E-mail : miyamu@nagoya-1st.jrc.or.jp

研究責任者

厚生労働省がん研究助成金 「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究」分担研究者

日野 雅之

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 (直通) FAX : 06-6645-3880 (直通)

E-mail : hinom@med.osaka-cu.ac.jp

0. 概要

0. 1. 臨床試験課題

本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究

0. 2. 研究デザイン

多施設前向き観察研究

0. 3. 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、末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関して、安全性および身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの意思決定に寄与する情報を提供するとともに、それぞれのドナー負担を軽減するシステムを構築するための資料とする。

0. 4. 研究対象

非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設で初めて非血縁者間末梢血幹細胞採取または骨髄採取を行うドナーのうち、研究に対する同意が得られたドナーを対象とする。

0. 5. 調査項目

各採取施設より骨髄移植推進財団に報告されたドナー報告およびコーディネーターからの報告、個々のドナーに対するアンケートを用いたQOL(quality of life)調査

0. 6. 主たる評価項目

QOLスコア

0. 8. 目標症例数と研究期間

研究期間で同意が得られた全ドナーを対象とし、有効回答数の目標を非血縁末梢血幹細胞採取ドナー100例、骨髄採取ドナー100例とする。

倫理委員会で承認後から平成26年7月31日

(登録期間は倫理委員会で承認後から平成26年3月31日)

1. 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ドナーへの影響に関して、安全性および身体的、精神的、社会的負担を比較し、ドナーの意思決定に寄与する情報を提供するとともに、それぞれのドナー負担を軽減するシステムを構築するための資料とするために実施する。

1. 1. 主要評価項目

QOLスコア

- (1) 身体機能
- (2) 日常役割機能 (身体)
- (3) 日常役割機能 (精神)
- (4) 体の痛み
- (5) 全体的健康感
- (6) 活力
- (7) 社会的な生活機能
- (8) 心の健康

1. 2. 副次的評価項目

有害事象発生率
入院期間
通院期間

2. 背景と試験計画の根拠

2. 1. 一般的背景

2. 1. 1. 造血幹細胞移植の歴史と造血幹細胞ソースの多様化

造血幹細胞移植は1950年代にマテューらにより放射線事故による造血障害を救済するために健常人の骨髄を移植したのが最初であり^{1, 2}、わが国においても相当数が行われている^{3, 4}。その後HLA適合の血縁者ドナーより骨髄の移植を行う現在の形は1970年代にトーマスらにより確立し現在にいたる⁵。本邦でも骨髄移植が1974年に始まり⁶、1980年代後半より非血縁者骨髄が用いられるようになり⁷、90年代後半より新しい造血幹細胞ソースとして末梢血幹細胞、臍帯血が用いられるようになった⁸⁻¹²。造血幹細胞ソースの多様化により患者は移植を受け治療する可能性が高まるとともに、ドナー側においても骨髄採取に加え末梢血幹細胞採取の選択の幅が広がることによりドナーの善意の気持ちや意向をかなえる機会が広がることになった。

2. 1. 2. わが国における同種末梢血幹細胞移植の経過

わが国では平成12年に血縁において末梢血幹細胞移植の保険適応が得られたが、非血縁者間末梢血幹細胞移植については、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、同種末梢血幹細胞ドナー全例の事前登録が開始された。すなわち採取予定が確定した段階でドナーを前方登録し番号をつけ、G-CSFの市販後調査を兼ねることにより、短期から中長期の有害事象をモニターした。末梢血幹細胞採取に際しては日本造血細胞移植学会のガイドラインを遵守することを義務付けた¹³。その結果ドナーにも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。すなわち日本造血細胞移植学会・日本輸血・細胞治療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られた¹⁴。これをふまえ骨髄移植推進財団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検討を開始することは妥当且つ必要であることが厚生労働省の審議会から出され、平成20年度より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）「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」が開始された。研究班では様々な調査を行い、日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会、骨髄移植推進財団認定施設などの協力により非血縁者間末梢血幹細胞移植を行う上の各種基準、マニュアル案の作成を行い、骨髄移植推進財団で、これらを完成した。平成22年春に末梢血幹細胞採取技術料が薬価収載され、同年8月の厚生労働省審議会で非血縁者間末梢血幹細胞移植が承認され、開始のはこびとなり、同年10月より、非血縁骨髄提供の既往があるドナーを対象にコーディネートが開始された。

2. 1. 3. 世界における非血縁者間末梢血幹細胞移植の状況

同種末梢血幹細胞採取・移植は世界的に普及しており、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。さらに米国骨髄バンク（NMDP）をはじめ、多くのバンクでは末梢血幹細胞採取・移植が骨髄採取・移植の数を上回っている¹⁵。NMDPは1999年に非血縁者間末梢血幹細胞採取を開始したが、2003年には骨髄採取とほぼ同数となり、2008年においては末梢血幹細胞採取が2580と骨髄採取830件と3倍も行われている。また骨髄、末梢血幹細胞をあわせた移植数も1998年の1480件から2008年の4330件へお