

コーディネートの現状と課題

- BM/PBコーディネートとして確認検査を実施したドナー(235人)
 - PB提供のみ可能(7人)(理由:適格性、ドナー意思)
 - BM提供のみ可能(75人)(理由:適格性、ドナー意思、アレルミスマッチ) *うちアレルミスマッチ:33人(他の理由と重複あり)
 - 「どちらも可能」(83人)
 - 終了(70人)
- 「どちらも可能」なドナー(83人)のうち、移植施設がドナー選定した件数:38件
 - BM選定:20件(53%)
 - PB選定:18件(47%)
 - 終了(45人) (2012/12/18時点の累計)

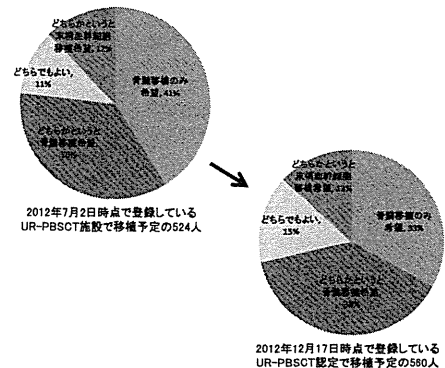
コーディネートの現状と課題

- 今までも県外で採取を受けるドナーの場合、県内の病院へ緊急時の対応をお願いしてきた。これをバンク認定施設すべてに相互援助としてお願いできれば、「採取施設へ通える範囲(1時間)」が撤廃でき、骨髄採取と同条件となる。
- それでも採取前後の有害事象は骨髄採取より多い可能性があり、ドナー手帳の活用、PHS貸与を含むホットラインを考えていくことが必要であろう。

コーディネートの現状と課題

- HLA8/8アレル適合ドナーの条件は非血縁者間末梢血幹細胞移植において慢性GVHDに対する懸念によるものであり、50例の前向き観察研究が終了するまで解除しないのが適当であろう。

患者・主治医側の最初の希望



移植施設

- 移植施設側からは約1/3が骨髄のみのコーディネートを希望している。どちらかと言えば骨髄を併せると2/3以上が骨髄を希望していることになる。これは非血縁者間末梢血幹細胞移植において慢性GVHDを危惧しているものと考えられる。
- 早急に50例の研究を終了させ、本邦においてURPBSCTが受け入れられる治療法であるか、確認する必要がある。
- 移植施設側の希望から「どちらかといえば」をはずし、ドナーと同じとしてはどうかという提案があった。

認定施設拡大

- 国の援助もあり、当初の目標である50例に到達可能な状況となっているが、地域で移植の中核病院の中で未申請の施設があるなど、地域による偏りが残り、URPBSCTを希望しても受けられない患者がいる。
- 多忙な中で、なかなか手を挙げられない施設の問題点を把握し、解決の方法を移植推進法に基づき解決する必要がある。

厚生労働科学研究 2013.1.13.
「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成績向上に関する研究」

ドナーの安全情報の公開および観察研究

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、「ドナー安全とQOLの観察研究」を施行し、ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄移植ドナーとの比較し研究する。

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

PBSCH後の血小板数

	年齢	性別	G-CSF投与	採取回数	採取量		採取後血小板		大腿静脈アクセス
					1日目	2日目	1日目	2日目	
1	39	M	入院	1	200		5.6		なし
2	37	F	入院	2	200	200	8.7	5.6	なし
3	25	M	入院	1	289		7		なし
4	23	M	入院	1	91		18.1		なし
5	36	F	入院	2	259	209	7.7	5	なし
6	29	M	入院	1	143		11.1		なし
7	34	M	入院	2	148	148	11.1	5.2	なし
8	44	F	入院	1	203		6.6		なし
9	34	F	入院	1	113		12.6		なし
10	25	M	入院	1	91		17.2		なし
11	44	M	入院	2	116	84	12.7	11.4	なし
12	26	F	入院	1	72		15.4		なし
13	47	M	入院	1	101		11.8		なし
14	36	M	入院	1	139		12.5		なし
15	43	M	入院	1	113		13.9		なし

末梢血幹細胞採取術における「血液処理量」について(通知)

平成24年12月17日 ドナー安全委員会

【通知】
採取機種や方法によりアフエーシス後の血小板減少が著しく低下する場合があります。特に、処理血液量については各施設の採取経験を十分に踏まえて判断し、上限を超えないようにお願いします。

【血小板減少時の対応】
採取直後の血小板数が80,000/μLよりも低下した場合は、「採取産物から自己多血小板血漿を作製してドナーに輸注することが望ましい」「2回目の採取を中止することも考慮する」ことになっています。これにつきましても、採取施設の経験を踏まえて対応をお願いします。

このような場合には血小板減少により採取後しばらくは出血しやすい可能性があるため、ドナーには何かあったらすぐに連絡するよう十分に説明を行い、術後検診で100,000/μL以上の血小板回復が確認できるまで必ずフォローアップをお願いします。

コーディネート(2012年 大阪市立大学の例)

- 施設としての患者登録
 - 「PBを希望」(0人)
 - 「どちらでもよい」(29人)
 - 「BMを希望」(1人)患者希望 (一部例外を除き、早い方を選ぶ方針)
- 上がってきたドナー
 - 「PBだけを希望する」(0人)
 - 「どちらでもよい」(1人)
 - 「BMだけを希望する」(約50人)

コーディネート期間

	適合通知送付 →地区開始	地区開始 →確認検査結果報告	確認検査結果報告 →ドナー選定	ドナー選定 →採取
BM	8	22	7	77
PB	7	30	6.5	59

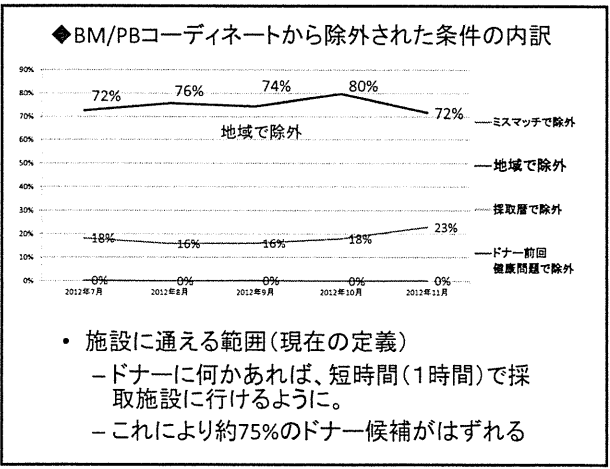
522159	女性 26	2	02:07 01:09	16	45:01	1	01:02	9	09:01 09:18
採血機	AB7 49	24	24:02 24:28	52	28:01 27:25	12	12:02	15	15:02 15:39
517766	男性 39	2	02:07 02:09	46	45:01	1	01:02	9	09:01 09:18
採血機	B+ 68	24	24:02 24:28	52	28:01 27:25	12	12:02	15	15:02 15:39

確認検査省略ドナー

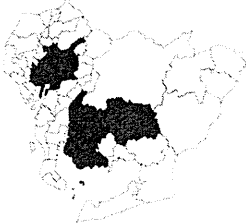
ほとんどBM対象(確認検査の内容が異なる、PBの説明をしていない)

264251	女性 46	24		60				8	
採血機	B+ 50			61				4	

PB不可ドナー




75%のドナーで、居住地によりPB選択肢がない
除外される上位5位は、埼玉県（認定施設なし）、兵庫
県、愛知県、京都府（認定施設なし）、福岡県の
順。



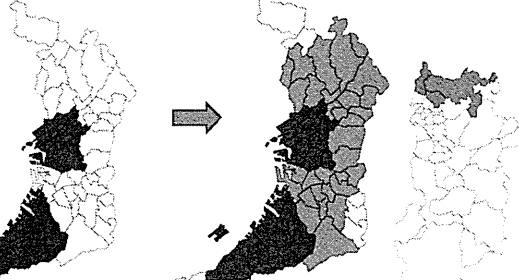
愛知県
人口の40%が居住

「末梢血幹細胞提供を含むコーディネーター」対象地域の一部追加
(2012.11.30～)

8	関東	慶應義塾大学病院	東京都 23 区
9		がん・感染症センター都立駒込病院	【以下追加】
10		日本赤十字社医療センター	町田市、三鷹市、調布市、小金井市、武蔵野市、府中
11		国立がん研究センター中央病院	市、埼玉県川口市、埼玉県戸田市、神奈川県川崎市、
12		東京慈恵会医科大学附属病院	千葉県酒田
13		日本大学医学部附属板橋病院	
14		神奈川県立がんセンター	横浜市、鎌倉市、大和市、藤沢市、 【以下追加】 海老名市、座間市、相模原市、川崎市、東京都町田市
15		東海大学医学部附属病院	伊勢崎市、厚木市、海老名市、厚間市、秦野市、 【以下追加】 綾崎市、大和市、相模原市、東京都町田市
16		群馬大学医学部附属病院	前橋市、高崎市、渋川市、藤岡市
17		信州大学医学部附属病院	松本市



大阪府下の認定施設の通院可能圏内の見直し
1時間圏内の範囲



大阪府
人口の40%

大阪府
人口の99%

奈良県
人口の40%

通院可能圏内の見直し

(1)現在の範囲(1時間圏内)を地区事務局を中心に
に再検討する必要がある

(2)1時間圏内という制限の見直しは可能か
(骨髄では制限がない:緊急時は、救急病院対応)

1)G-CSF投与中の有害事象に関しては、入院で投与す
ることで対応可能(過去15例は全て入院)

2)退院後の有害事象に関しては、PB採取認定施設だけ
でなく、JMDP施設全体で協力し、対応できないか

PB採取認定施設だけでなく、JMDP施設全体で
協力し、対応することで、居住地の制限を撤廃で
きないか?

情報の共有はドナー手帳を活用、電話での問い合
わせ

(課題)

夜間、休日など、当日、飛び込みでの対応が可能か?

- 骨髄ドナーは、現在、居住地による制限はないが、同様
に、採取施設以外の認定施設での対応は可能か?
- 救急対応は、現行でも救急病院対応

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

(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調査

(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。

倫理委員会承認後から平成26年7月31日
(登録期間は承認後から平成26年3月31日)

ご協力、よろしくお願ひします。

平成24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
「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の向上に関する研究」班(宮村班) 平成25年1月13日(日)

非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設の 拡大に向けて

北海道大学大学院医学研究科血液内科学
田中淳司

施設認定

認定済み施設	36
認定調査予定施設	3
合計	39

平成24年6月6日現在

施設認定

認定済み施設	41
認定調査予定施設	3
申請予定施設	2
合計	46

平成24年12月17日現在

認定済みの施設

北海道地区(3施設) 北海道大学病院 札幌北楡病院 札幌医科大学病院	関東地区(9+1施設) 東海大学医学部附属病院 神奈川県立がんセンター 日本赤十字医療センター 慶応義塾大学病院 東京都立駒込病院 国立がんセンター中央病院 東京慈恵会医科大学病院 群馬大学医学部附属病院 日本大学医学部板橋病院 信州大学医学部附属病院
東北地区(4施設) 福島県立医科大学病院 秋田大学医学部附属病院 東北大学病院 青森県立中央病院	

認定済みの施設

中部地区(5施設) 名古屋第一赤十字病院 三重大学医学部附属病院 安城更生病院 名古屋大学医学部附属病院 富山県立中央病院	中四国地区(5+2施設) 倉敷中央病院 高知大学病院 岡山大学病院 川崎医科大学付属病院 島根県立中央病院 島根大学医学部附属病院 愛媛県立中央病院
近畿地区(7+2施設) 大阪市立大学医学部附属病院 大阪市立総合医療センター 神鋼病院 神戸大学医学部附属病院 北野病院 和歌山県立医大 府中病院 大阪府立母子保健総合医療センター 兵庫医科大学病院	九州地区(3施設) 久留米大学病院 九州大学病院 大分県立病院

認定調査予定施設

新潟大学医歯学総合病院
名古屋医療センター
和歌山医療センター

平成24年12月17日現在

施設認定

平成24年12月までの認定施設
41施設

北海道3, 東北4, 関東10(9), 中部5,
近畿9(7), 中四国7(5), 九州3

平成24年12月17日現在

CD34測定について

2010年宮村班アンケート

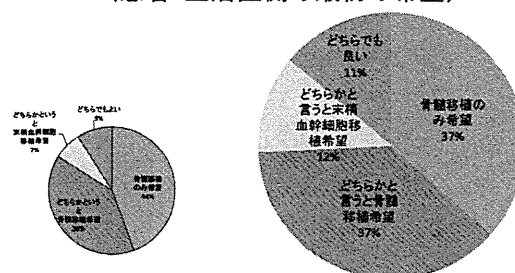
CD34外注にて翌日判明する	16施設
CD34外注/時刻不明	14施設
CD34外注にて当日判明する(未申請)	5施設
FCM補助金申請	40施設

<ドナー側の希望>

PBを含むコーディネート対象として
「どちらか承諾しない採取方法はあるかを」確認したドナー308名

PB・BMどちらでも可	83%
BMのみ不可	8%
PBのみ不可	8%

コーディネート (患者・主治医側の最初の希望)



調査期間: 2010年10月~2011年8月
対象: 非血縁骨髄移植/非血縁造血幹細胞移植
認定施設で移植予定の457人

調査日: 2012年10月12日現在
IR-PBSCT認定施設で移植予定の549人

非血縁PBSCT施行症例の施設希望

PBのみ	1例
PB>BM	6例
PB=BM	5例
PB<BM	5例

今後の方針

施設認定の促進
46施設+FACS補助10~13施設

非血縁PBSCTを希望するドナーさん・患者さんに
非血縁PBSCTの機会を提供できるように

第1日目：平成25年1月13日（日）午後

平成25年1月13日（日）

17：30～19：00 がん臨床・福田班

「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)

研究代表者 福田 隆浩

1 班研究の進行状況について

福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

2 HHV6 再活性化と HHV6 脳炎に関する多施設共同研究・ホスカルネットによる HHV6 脳炎発症予防
緒方 正男／大分大学

3 「HSCT 後 GVHD 患者における VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症
予防効果を検討する多施設共同臨床試験」

神田 善伸／自治医科大学附属さいたま医療センター

4 低用量 ATG-F（ゼットブリン）を用いた GVHD 予防：保険適応拡大へ向けて

藤 重夫、福田 隆浩／国立がん研究センター中央病院

5 「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」進捗状況
中根 孝彦、中前 博久／大阪市立大学

6 非血縁移植症例における MMF 使用実態全国調査

飯田 美奈子、鈴木 律朗／愛知医科大学、名古屋大学

7 顆粒球輸血における G-CSF の保険適応拡大に向けて

池亀 和博、菊田敦、田野崎隆二／兵庫医科大学、日本輸血・細胞治療学会

8 造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（SOS）に対する治療薬の保険適応へ向けて：進捗状況

薬師神 公和、福田 隆浩／神戸大学、国立がん研究センター中央病院

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

主任研究者:
福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)

分担研究者:
谷口 修一(虎の門病院) 中前 博久(大阪市立大学)
片山 義雄(神戸大学) 池亀 和博(兵庫医科大学)
高見 昭良(金沢大学) 森 毅彦(慶応大学)
鈴木 律朗(名古屋大学) 緒方 正男(大分大学)
豊嶋 崇徳(北海道大学) 山口 拓洋(東北大学)
神田 善伸(自治さいたま医療C) 金 成元(国立がん研究C)

造血細胞移植領域の現状(日本)

海外では標準的に用いられているGVHD・感染症治療薬・前処置薬が造血幹細胞移植領域では適応がない(あるいは国内未承認)。

- オーファン領域 (年間<3000件) *疾患が様々
- 治験実施が困難 *疾患再発のリスク
- 無作為化比較試験の実施が困難 *移植法が様々 (ドナー・幹細胞・前処置)
- *併用薬が多い
- *合併症が非常に多い (移植関連死亡2~3割)

造血細胞移植領域(日本)

<現状>
海外では標準的に用いられているGVHD・感染症治療薬・前処置薬が造血幹細胞移植領域では適応がない(あるいは国内未承認)。



<将来>
移植治療で必要な薬剤(少なくとも欧米と同程度の薬剤)が自由に使えるようにしたい!

「適応拡大」を目指す

造血幹細胞移植領域では適応外

薬剤	海外	国内適応
✓セルセプト(MMF)	GVHD予防・治療	臓器移植
✓ゼットプリン(ATG)	GVHD予防・治療	再生不良性貧血
✓ホスカビル(FCN)	移植後CMV感染	CMV網膜炎(AIDS患者)
✓ブイフェンド(VRCZ)	予防(ハイリスク患者)	真菌感染症治療
✓イトリゾール(ITCZ)	予防(ハイリスク患者)	真菌感染症治療

本研究班の目的

- >日本人における至適用法・用量や安全性・有効性のエビデンスを集積する
- >造血幹細胞移植分野での適応拡大を目指す

医学薬学上公知とは?

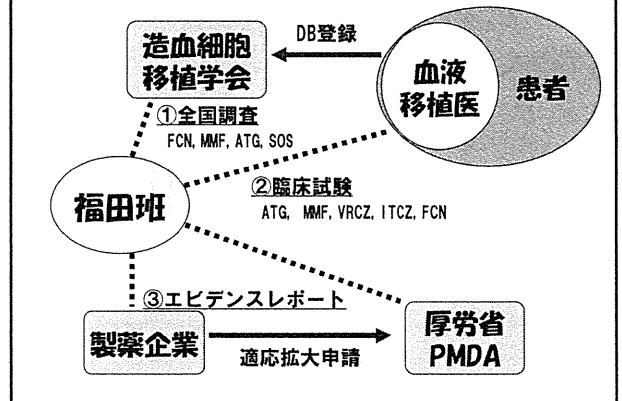
海外のエビデンス

- 海外での承認(保険償還)
- 無作為化比較試験で有効性が証明
- Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
- 国際的な診療ガイドライン
- 国際的標準教科書に記載
- 国内での使用実績に関するエビデンス

海外のエビデンスを日本でBridgingが可能か?
用法・用量、安全性情報
人種、医療環境、システム

※ 医療上の必要性、学会からの要望書

移植領域の薬剤のエビデンス→適応拡大



ホスカルネットナトリウム水和物(FCN)

以前の適応: AIDS患者におけるCMV網膜炎

↓

(追加)造血幹細胞移植時のCMV感染症の治療

＜EBMT RCT Study＞

Preemptive therapy for CMV infection

●FCN 60 mg/kg q12h VS ●GCV 5 mg/kg q12h

	FCN (n=110)	GCV (n=103)	P value
CMV disease	4.5%	4.9%	NS
ANC (<500)	4%	11%	0.04
腎障害	5%	2%	NS

(Reusser, Blood 2002)

FCN(ホスカビル)全国調査

抗CMV効果はGCVと同等
国内適応: AIDS患者のCMV網膜炎

CMV感染 320例
(血縁者間移植例)

FCN初期投与量

90 mg/kgが最多

・早期投与を中心に適応外使用が増えている
・「造血能が不十分」が投与理由の半数以上

(Asakura, Ikegame, Suzuki, et al. IJH 92: 351-359, 2010)

ホスカルネットナトリウム水和物(FCN)

EBMT Study RCT → CMV (公知申請) 申請 Jun 2010 承認 May 2011

FCN 全国調査

池亀・鈴木(IJH)

HHV6 モニタリング 緒方

HHV6に対する低用量FCN予防投与

造血移植後の中等量FCN予防試験 (PMDA面談予定)

●未承認薬・適応外薬検討委員会 → 却下
●公知申請 → PMDA事前面談

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
(血縁者間移植例)

- 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＞

●予防投与量 (n=142)
●急性GVHD治療 (n=132)
●慢性GVHD治療 (n=40)

＜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)

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

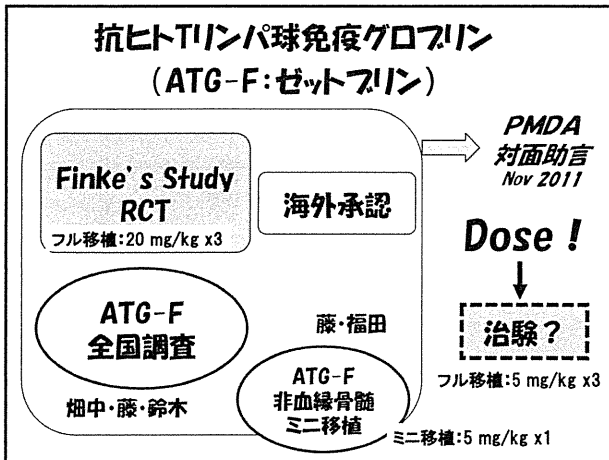
MMF 全国調査 (血縁) 飯田・鈴木(IJH)

MMF 全国調査 (U-BM, CB) 飯田・鈴木

神戸大MMF PK予防試験

MMF予防 造血系三移植

岡村・松井(IJH, Transpl Proc) 内田・谷口(Transplantation)



- 移植領域の薬剤のエビデンス→適応拡大**
- FCN → CMV感染(承認取得: 公知申請)
→ HHV6感染(適応拡大?)
 - ITCZ → 真菌感染予防(適応取得: 企業)
 - MMF → GVHD予防(公知申請 ~H25)
 - ATG-F → GVHD予防(企業治験)
 - 肝類洞閉塞症候群(SOS)治療薬(薬師神)
一元化WG二次調査実施中
* TM → 使用実態調査
* DF → 使用実態調査(医師主導治験: 菊田班)
 - G-CSF: 顆粒球採取(池亀)
→ 使用実態調査

- 移植領域の薬剤のエビデンス→適応拡大**
- <候補薬剤>**
- **ベクロメタゾン** → 上部消化管GVHD
* 国内未承認、海外でも承認された市販薬なし
 - **シドフォビル** → アデノウイルス感染症
* 国内未承認
 - **シロリムス** → GVHD予防・治療
* 国内未承認
 - **リツキサソ** → EBV-PTLD(CD20+)

移植後HHV-6脳炎:
疫学試験結果とCBTに対するFCN予防投与試験の提案

大分大学医学部附属病院血液内科
緒方正男

平成24年度第2回合同研究会 (2013年1月13日、国立がん研究センター中央病院)

同種造血細胞移植後HHV-6再活性化とHHV-6脳炎発症に関する多施設共同前向き試験

厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業
「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」(福田班) 分担研究

研究期間 登録: 2010/7/1 - 2011/12/31 (17ヶ月)
測定: 2010/7/1 - 2012/2/28 (20ヶ月)

参加施設: 大分大学病院、浜の町病院、長野赤十字病院、富山県立中央病院、久留米大学医学部、自治医科大学さいたま医療センター、松下記念病院、大阪赤十字病院、佐賀大学医学部附属病院、国立がん研究センター中央病院

試験で示されたメッセージは

- HCT後のHHV-6の再活性化は稀でないが、高レベル再活性化例でのHHV-6脳炎率は高い
- HHV-6脳炎は移植後CNS合併症の主要な原因
- CNS症状発症時に血漿HHV-6が高値であった場合、HHV-6脳炎を第一に考えるべきである
- 臍帯血移植はHHV-6再活性化、HHV-6脳炎の高リスク群である

1. 高レベル再活性化例でのHHV-6脳炎発症率は高い

血漿HHV-6陽性化のcumulative incidence

HHV6脳炎発症率

約4割(37%)でHHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mlを来し、その1割弱(8%)で同時にHHV-6脳炎を来した

2. 移植後CNS合併症の重要な原因

230人中33人(14.3%)がCNS合併症を来す

1. HHV-6脳炎	n=7
2. 頭蓋内出血	n=3
3. PRES	n=3
4. 薬剤性	n=3
5. 尿毒症関連脳症	n=1
6. CNS再発	n=1
7. 原因不明	n=15

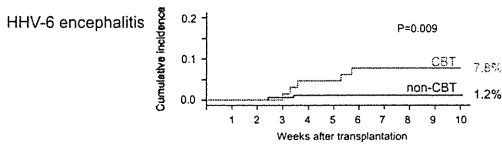
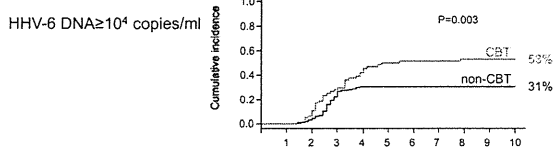
Table 2. Clinical features of patients who developed central nervous system dysfunction.

患者No.	性別	移植	移植後経過	中枢値以上	HHV-6 DNA	CNS発症	治療	予後	予後	予後
1	22F	U	24	672,855	陽性	意識障害	PRES	ND		
2	53M	R	15	432,927	陽性	意識障害	Undernourished	Liver disease	ND	
3	26M	R	17	433,639	陽性	記憶障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 44,906 copies/ml		
4	59M	U	24	415,208	陽性	意識障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 20,300 copies/ml		
5	14F	C	21	120,130	陽性	意識障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 28,700 copies/ml		
6	14F	C	26	124,310	陽性	意識障害	Undernourished	ND		
7	66F	U	26	123,007	陽性	意識障害	Undernourished	ND		
8	29F	C	25	39,671	陽性	意識障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 16,128 copies/ml		
9	57F	U	23	36,243	陽性	記憶障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 52,754 copies/ml		
10	60F	U	22	33,650	陽性	記憶障害	Undernourished	ND		
11	55M	C	40	26,456	陽性	意識障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 11,247 copies/ml		
12	24M	C	37	21,656	陽性	記憶障害	HHV-6 seropositive	HHV-6 DNA 11,700 copies/ml		
13	51F	R	20	11,387	陽性	意識障害	Undernourished	ND		
14	55M	U	41	1,611	陽性	意識障害	Undernourished	TIA	ND	
15	48F	U	30	678	陽性	意識障害	Undernourished	Undernourished	ND	
16	57F	R	41	531	陽性	記憶障害	Undernourished	Negative PCR for HHV-6		
17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
25	67M	U	31	50	陽性	意識障害	Undernourished	ND		
26	50F	U	41	150	陽性	意識障害	Undernourished	Undernourished	ND	

CNS症状発症時にHHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mlであった症例中髄液検査を行った例(7/13)は全例髄液中HHV-6 DNA陽性(=HHV-6脳炎)

3. 臍帯血移植はHHV-6脳炎のhigh risk

cumulative incidence

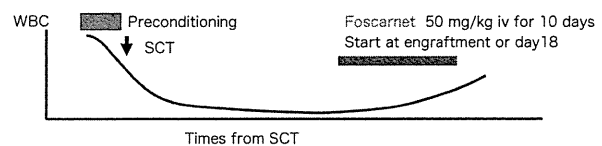


HHV-6脳炎; 克服にむけて

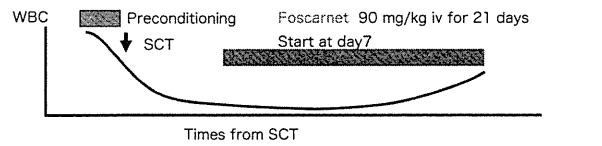
1. 発症例の予後は不良、救命例でも多くの症例でCNS後遺症を残す
2. 脳炎の早期診断と早期の対処は予後の改善に繋がるはず
3. 血漿モニタリングは早期診断toolとして有効 (登録症例でのHHV-6脳炎は全例改善)
4. 明らかな高危険群は臍帯血移植、5-10%の発症率 (This study; HHL, 2012; Scheurer, 2012) は予防投与の必要性を示す
5. 成功した発症予防法はまだない
 - > Pre-emptive therapyは無効 (Ogata, 2008; Ishiyama 2011)
 - > FCN 50 mg/day短期間投与も効果不十分 (Ogata 2012)

1. HHV-6 DNA測定の保険適応
2. 臍帯血移植には予防法の確立にむけた試験
 - i) FCN
 - ii) 新規薬剤 (lipid-ester CDV)

Previous Study

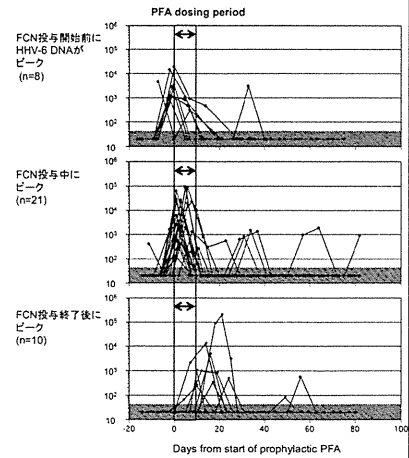


Next Study



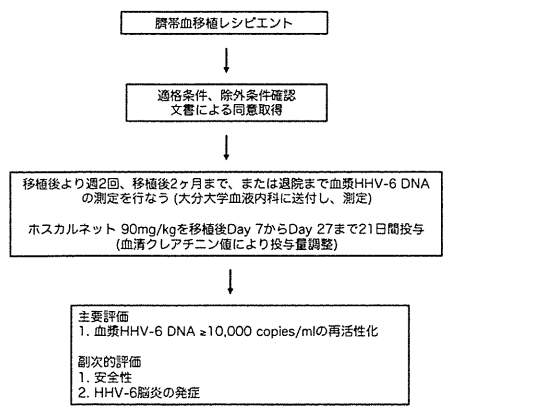
Primary endpoint: Plasma HHV-6 DNA ≥ 10⁴ copies/ml plasma

FCN予防投与を行ったにも関わらずHHV-6再活性化を来した症例



期間も量も不足

次期試験概略



進捗と今後

1. 疫学モニタリング試験は昨年2月で測定終了し、現在論文作成中。
2. FCN90の予防投与試験はホスカルビル確保の目的が立ちました。今後試験計画書 draft版について意見を伺った後に、IRB審査、体制確立、試験開始とします。
3. この予防投与試験での比較対象となるのはモニタリング疫学試験での臍帯血移植症例ですが、これに関してのみ、試験期間延長し、症例追加を現在も行っていきます。

どうぞご協力のほど、お願い申し上げます。

「平成23年度厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業」

HSCT後GVHD患者におけるVRCZまたはITCZ投与時の深在性真菌症発症予防効果を検討する多施設共同臨床試験

研究代表者:福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
試験責任者:神田 善伸(自治医大さいたま医療センター)

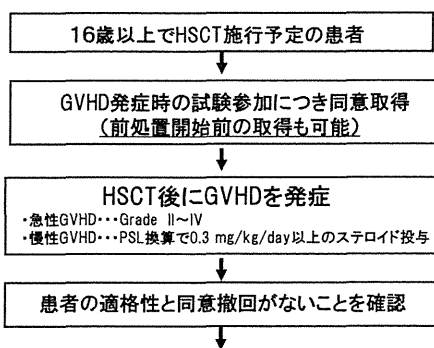
試験の目的・意義

2

- HSCT後GVHD発症患者におけるVRCZまたはITCZの真菌症予防効果(有効性・安全性)に関する日本人でのエビデンスを集積する
- アスペルギルスなどの深在性真菌症のハイリスク患者に対して、予防的抗真菌薬が60日間、無償供与される

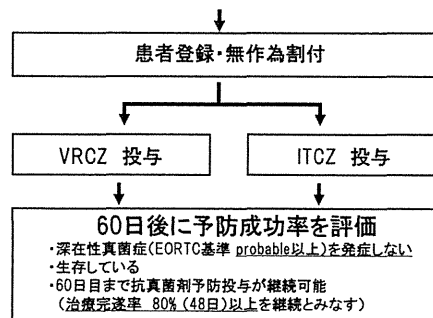
試験の概要(1)

3



試験の概要(2)

4



主要評価項目

5

投与開始後60日目における深在性真菌症発症予防成功率。ただし発症予防の成功は、下記基準を全て満たす場合とする

- 深在性真菌症の発症を来たさないこと。(EORTC基準の provenあるいはprobableを深在性真菌症の発症とする)
- 生存していること
- 60日間、試験薬の投与が継続されていること
(治療完遂率80%(48日)以上を継続とみなす)

試験薬投与量

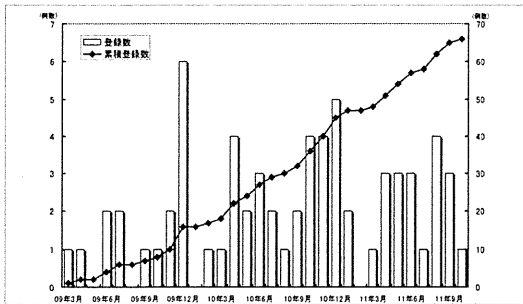
6

- > ポリコナゾール
経口:体重40 kg以上-1回200 mgを1日2回食間投与
体重40 kg未満-1回100 mgを1日2回食間投与
注射:1回 4 mg/kgを1日2回点滴静注
*ローディングドーズは行わない
- > イトラコナゾール
経口:1回 2.5 mg/kgを1日2回空腹時に投与
→添付文書と異なる。ITCZの計量容器は検射中
注射:1日1回 200 mgを点滴静注
*ローディングドーズは行わない

#3 福田班(神田)

◆集積ペース(2011年10月11日登録終了!!)

登録数66症例



7

1.進捗報告

◆倫理審査委員会承認状況&登録状況(2011年10月11日登録終了)

実施名	所属	開始年月	登録数(名)
1	国立研人研センター中野病院	2008年10月20	12(1)
2	私立北谷病院	2008年7月16	0
3	群馬県総合がんセンター	2008年9月26	8
4	国立がん研センター	2008年9月11	3
5	大塚市立大野原病院	2008年12月3	23(5)
6	東京府立北谷病院	2008年7月23	6
7	豊後県立中央病院	2008年3月27	1
8	佐賀県立総合病院	2008年11月25	1
9	京都病院	2006年1月6	0
10	聖マリアンナ医科大学病院	2009年2月3	0
11	北海道大学病院	2009年1月20	0
12	熊本県立医科大学付属病院	2009年2月9	3
13	金沢大学附属病院	2009年6月11	0
14	白川医科大学さいたま医療センター	2009年1月23	0
15	白川医科大学さいたま医療センター	2009年9月8	0
16	徳島県立徳島中央総合病院 徳島中央病院	2010年2月10	2
17	群馬県立総合医療センター 群馬県立総合病院	2010年2月15	2
18	富山県立富山総合病院 富山総合病院	2010年11月1	0
19	札幌医科大学	2009年6月29	0
20	東北大学	2010年12月28	0
合計(20院)		2009年	66名(6)

8

2.登録時背景(登録症例66症例について)

GVHD	急性	54
	慢性	12
性別	男性	48
	女性	18
年齢	16歳以上20歳未満	3
	20歳以上30歳未満	7
	30歳以上40歳未満	6
	40歳以上50歳未満	20
	50歳以上60歳未満	21
	60歳以上	9

9

平成25年度合同班会議 2013年1月

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)

低用量ATG-F(ゼットプリン)を用いた GVHD予防: 保険適応拡大へ向けて

藤 重夫・福田 隆浩
(国立がん研究センター中央病院)

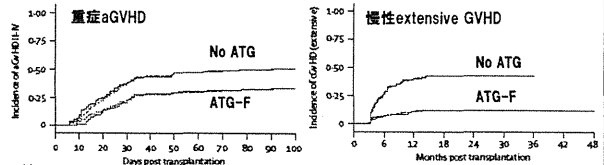
<データセンター>
日本臨床研究支援ユニット(JCRSU)

<効果安全性委員>
池亀和博(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、非再発死亡、全生存に差はない
- 非血縁フル移植、CSP/MTX ± ATG-F (20 mg/kg x3)



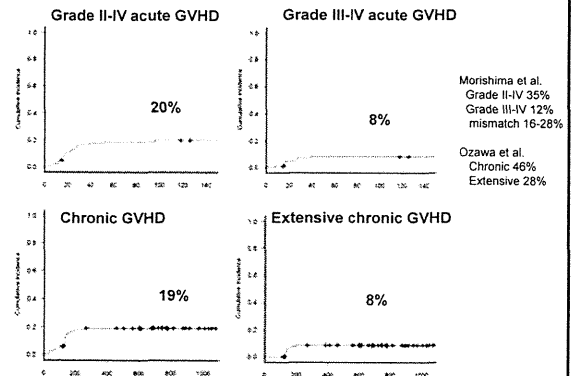
背景(2)

● 非血縁者骨髄移植(全国調査:ATG-F 86例)

No. of patients		N (%)	Conditioning		N (%)
Age, median (range)	31.5 (1-68)		Myeloablative		
Sex (Male/Female)	54/32		MEL+TBI	3 (3)	
Diagnosis			BU+CY	2 (2)	
SAA	45 (52.5)		CY+TBI	2 (2)	
AML/MDS	21 (24.5)		Reduced-intensity		
NHL	9 (10)		Flu+BU-based	26 (33)	
MM	1 (1)		Flu+MEL-based	5 (6)	
OML/MPD	4 (5)		Non-myeloablative		
Primary Immunodeficiency	3 (3.5)		Flu+CY-based	25 (29)	
Inherited Metabolic Diseases	3 (3.5)		CY+TBI/TLI	20 (23)	
			CY alone	1 (1)	
GVHD prophylaxis			HLA mismatch		
CSP ± MTX	17 (20)		None	44 (51)	
TAC ± MTX	59 (69)		HLA antigen mismatch		
TAC+MTX+PSL	8 (9)		B	13 (15)	
others	2 (2)			3	
			DR	10	
			HLA allele mismatch		
			A	28 (29)*	
			B	7	
				7	
				15	
				1	

Hatanaka K, Fuji S, et al. Int J Hematol 2012.

● 非血縁者骨髄移植(全国調査:ATG-F 86例)



Morishima et al.
Grade II-IV 35%
Grade III-IV 12%
mismatch 16-28%

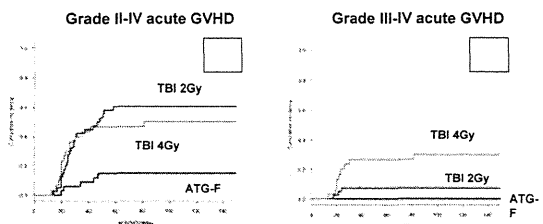
Ozawa et al.
Chronic 46%
Extensive 28%

Hatanaka K, Fuji S, et al. Int J Hematol 2012.

背景(3)

● 非血縁者骨髄ミニ移植(NCCH)

- * 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



TBI 2Gy vs ATG-F P<0.001

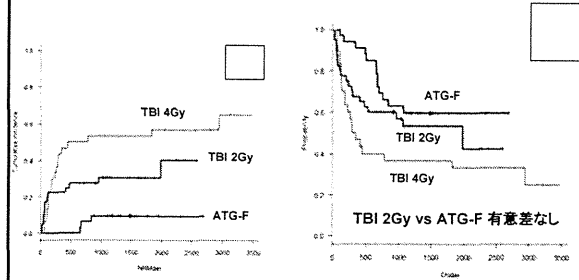
(上野, 藤, 日本造血細胞移植学会2010, updated)

背景(3)

● 非血縁者骨髄ミニ移植(NCCH)

Non-relapse mortality

Overall survival



TBI 2Gy vs ATG-F P=0.016

(上野, 藤, 日本造血細胞移植学会2010, updated)

uRIST低用量ATG-F前向き試験の概要(1)

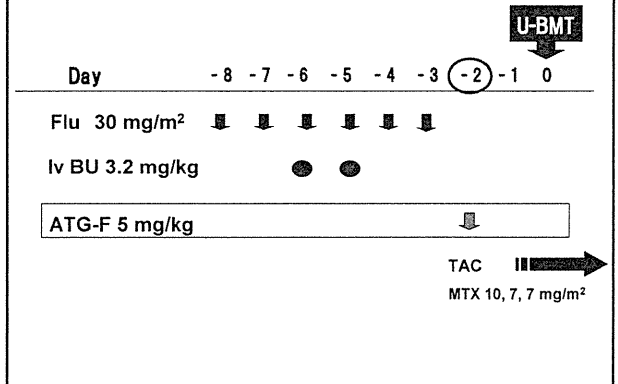
- 同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者
- 通常の骨髄破壊的前処置が適応外 (年齢50歳以上、臓器障害、自家移植の既往)
- HLA適合もしくは1抗原不適合血縁ドナーがない

- 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アリル不適合が2座以内
(6/8以上適合)

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



◆倫理審査委員会承認状況&登録状況 (2012年3月27日 登録完了)

目標: 27症例

施設名	科名	IRB通過日	登録数
1 国立がん研究センター中央病院	幹細胞移植科	2008/8/20	16
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 横浜市立大学附属病院	リウマチ・血液・感染症内科	承認済み	0
4 国立病院機構橋本医療センター	内科	2008/9/11	1
5 大阪市立大学医学部附属病院	血液内科・造血移植移植科	2008/12/3	1
6 三重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	腫瘍・血液疾患治療部 (血液内科)	2009/3/3	1
12 浜松医科大学	第3内科	2010/12/28	0
合計(12施設)		12施設	27症例

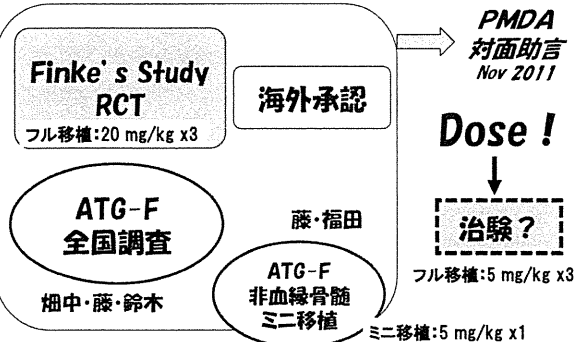
SAE報告 (~2013.1)

- 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) 一過性および二次性生着不全 (ANC<500 x3, CD3+ <5% donor x2)

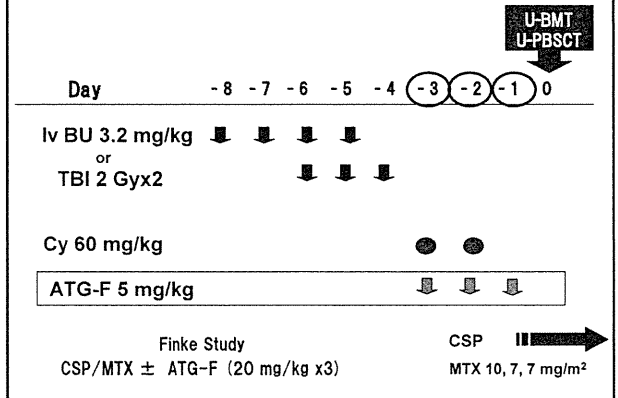
件数	登録番号	有害事象名	発現日	経過
1	01	二次性生着不全 (ドナー0~4%)	Day 75	Day 136 原疾患再発死亡
2	03	二次性生着不全 (自己造血回復)	Day 35	Day 1091, CR生存
3	09	二次性生着不全 (ドナー100%)	Day 411	Day 452, 再移植 (HLA不一致血縁), Day 1231, CR生存
4	11	Day101以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡	Day438	呼吸不全 インフルエンザウイルス (A型)
5	16	Day100以内の死亡	Day 28	Idiopathic Pneumonia Syndrome

※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:ゼットフィン)



フル移植でのATG予防(治験案)



**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
—進捗状況—**

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
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血細胞移植科
福田隆浩

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)。

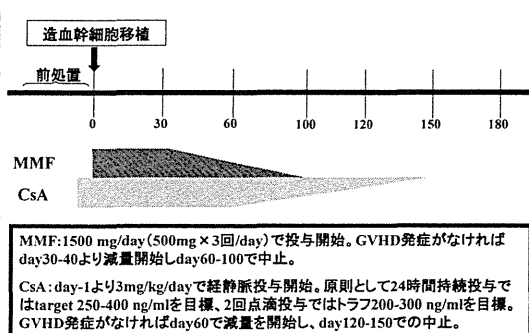
移植前処置

● 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。

血縁GVHD予防



非血縁

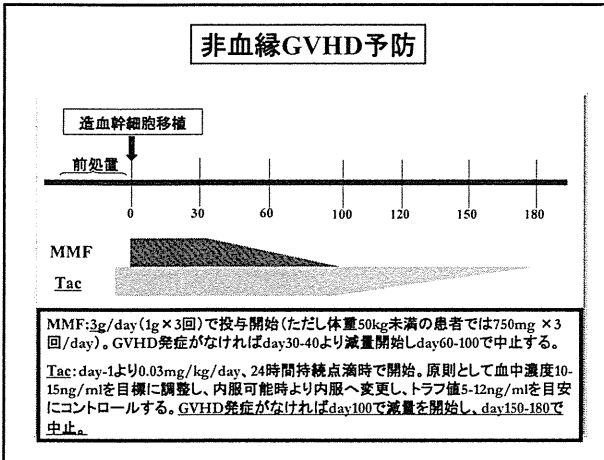
主要評価項目・副次的評価項目

→ 血縁と同様

疾患・移植前処置

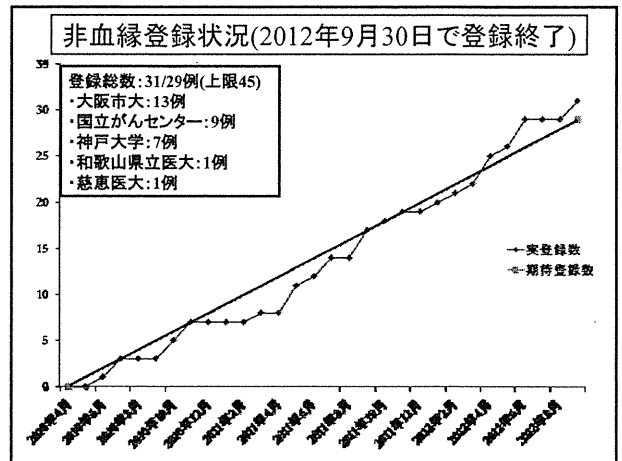
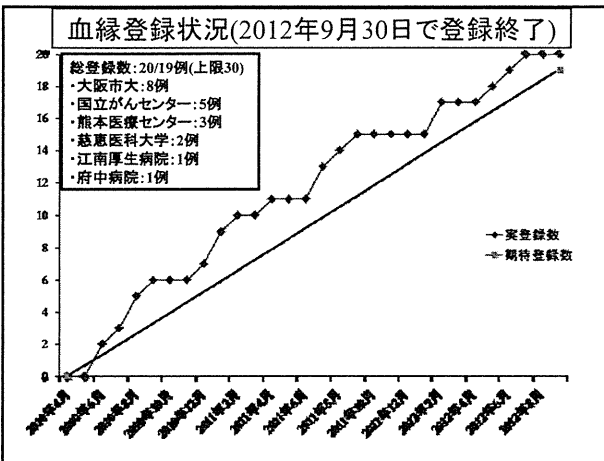
**対
象**

- ✓ 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6/8一致ドナーが存在し、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-1座不適合 (allele 7/8一致であること。C-1座不適合は血清1座不適合もallele 1座不適合もどちらでも可)
* DRB1 allele 1座不適合 (allele 7/8一致)



IRB通過施設

施設名	IRB承認日	
	血縁	非血縁
大阪市立大学医学部附属病院	2010/4/6	2010/4/6
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
慈恵医科大学附属病院	2011/5/13	2011/5/13
江南厚生病院	2011/8/10	2011/8/10
府中病院	2012/1/25	



SAE報告(2012年12月26日現在)

血縁						
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-03	MMF-R-06	大阪市大	生着不全(一二次性) (二次性生着不全、MMF中止により回復)	2010/12/11	65	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
SAE-07	MMF-R-15	江南厚生病院	day100以内のすべての死亡 (エンドキサンによる心筋障害による死亡)	2011/10/12	1	安全性に留意すれば試験継続に問題はない
SAE-08	MMF-R-12	国立がんセンター	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(BO→臓器虚脱、気胸→呼吸不全による死亡)	2012/12/16	514	安全性に留意すれば試験継続に問題はない

非血縁						
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-U-42	大阪市大	生着不全(一二次性) (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ネズミズム回復)	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/感染症による死亡)	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(一二次性) (二次性生着不全、MMFを含む誘薬(ST-valGCV)中止、G-CSF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
SAE-06	MMF-U-18	大阪市大	生着不全(一二次性) (二次性生着不全、MMFを含む誘薬(PI-valGCV)中止、G-CSF投与により回復)	2012/1/12	64	安全性に留意すれば試験継続に問題はない

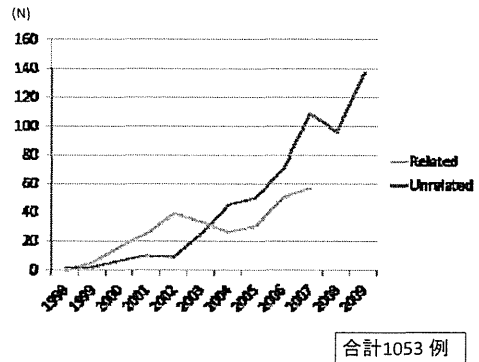
ご協力いただきましたご施設の患者様および先生方に感謝いたします。

ありがとうございました。

本邦における Mycophenolate Mofetil(MMF) 使用実態全国調査結果 — 血縁および非血縁調査総括 —

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

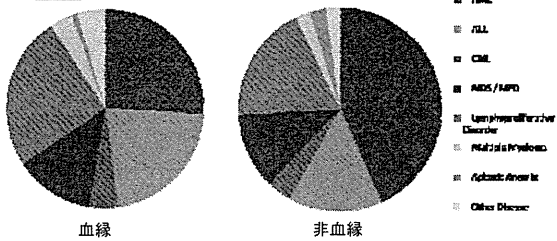
日本におけるMMF使用数の推移(成人)



患者背景 (1)

	血縁	非血縁
患者数	299	754
年齢中央値	41 (16-70)	50 (16-74)
男性/女性	171 / 128	470 / 284

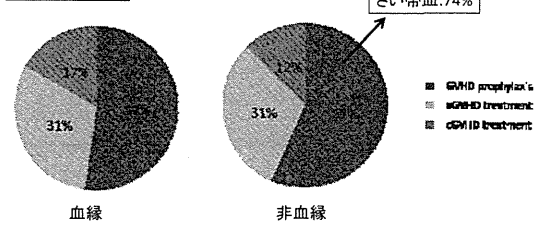
疾患



患者背景 (2)

移植ソース	血縁	非血縁
骨髄	95	340
末梢血	176	0
骨髄+末梢血	2	0
さい帯血	0	359

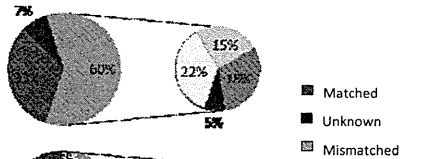
MMF投与目的



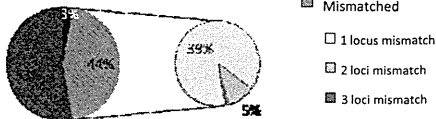
患者背景 (3)

HLA適合度

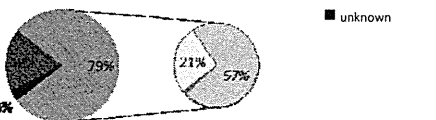
血縁



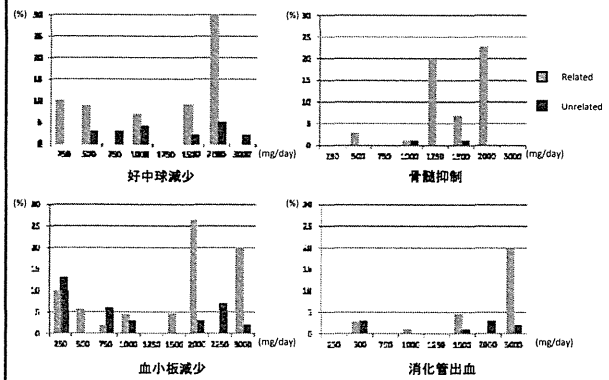
非血縁:骨髄

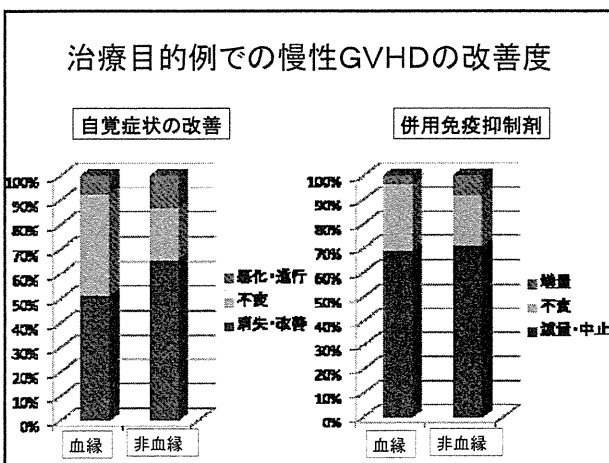
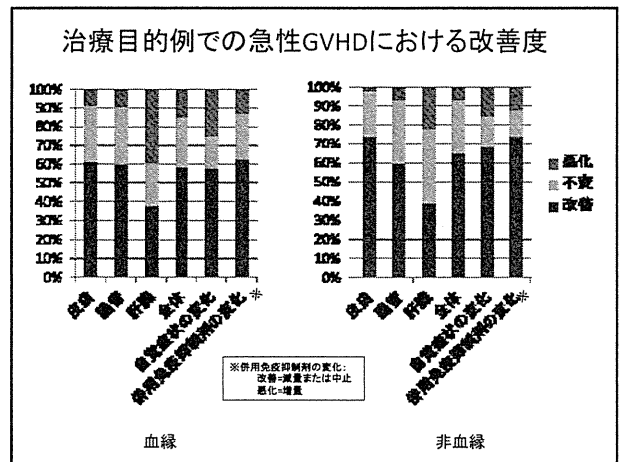
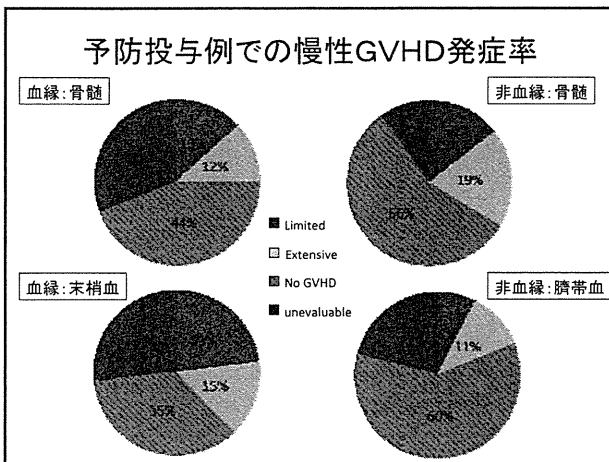
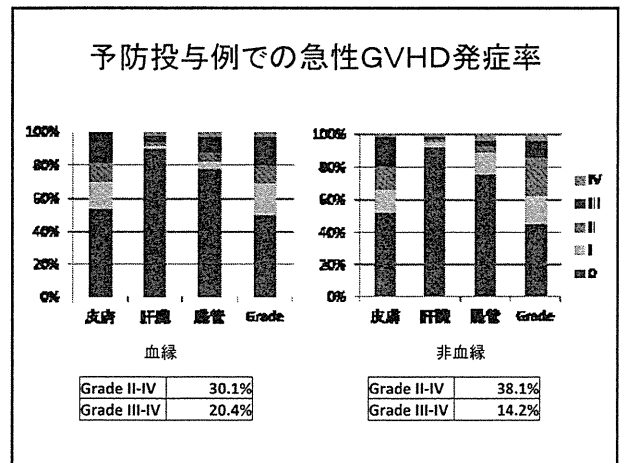
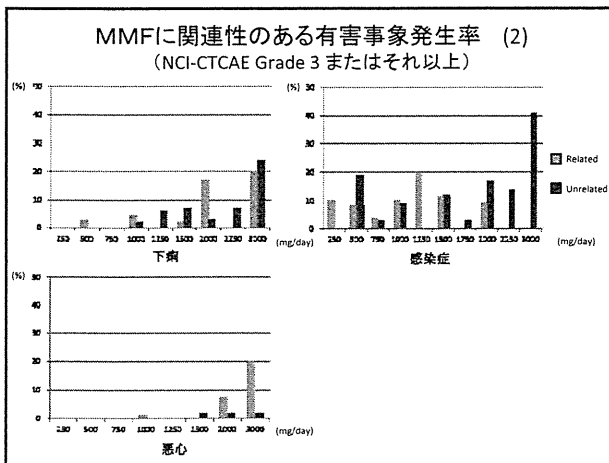


非血縁:さい帯血



MMFに関連性のある有害事象発生率 (1) (NCI-CTCAE Grade 3またはそれ以上)





まとめ

- 過去2回の全国調査を総括すると、我が国におけるMMFの使用実績は血縁・非血縁合わせて1,000例を超えることが明らかとなった。
- 急性および慢性GVHDの予防効果や治療効果は血縁・非血縁ともに十分満足できる有効性があった。
- 有害事象として感染症の発生率が高い点が指摘され、感染症のコントロールがMMF使用症例において特に重要であることが示唆された。
- これらの結果が、今後MMFの保険適応承認を進めるうえで基礎データとして活用されることが期待される。

厚生労働科学研究 がん臨床研究事業
福田班 「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-般-032)

顆粒球輸血におけるG-CSFの 保険適応拡大に向けて

Agenda: アンケート(案)のブラッシュアップ

兵庫医科大学 血液内科 池亀和博
日本輸血・細胞治療学会 菊田敦、田野崎隆二

福田班 2013/1/13

顆粒球輸血

技術的問題 ← 顆粒球輸血 → G-CSFの適応外使用
ドナー安全の問題

↓ ↓
輸血・細胞治療学会 福田班
+
造血細胞移植学会

顆粒球輸血小委員会: 顆粒球ドナーの安全性確保に向けた体制整備
と顆粒球製剤の品質管理

1. ドナー保険とドナー登録(梶原先生)
2. 顆粒球採取に関する技術的問題(甲斐先生)
3. 海外の状況(石田先生)
4. ドナーに対する説明書、承諾書など文書の整備と統一(大坂先生)
5. ドナー、レシピエントの有害事象の文献的調査(菊田先生)

社保委員会
(委員長: 兵庫医大 小川啓泰先生)

福田班 2013/1/13

全国大学病院輸血部会議 顆粒球採取アンケート

	平成19年	平成20年	平成21年	平成22年
北海道大学	18	17	2	13
東北大学	1	0	2	2
山形大学	1	0	5	0
福島大学	0	0	0	1
茨城大学	2	0	0	0
大阪大学	0	4	1	0
鳥取大学	0	1	0	1
九州大学	4	15	30	5
佐賀大学	2	0	0	1
福島県立医科大学	1	5	8	8
横浜国立大学	0	0	0	1
名古屋国立大学	0	3	0	0
京都府立医科大学	0	10	0	0
奈良県立医科大学	2	3	0	0
和歌山県立医科大学	0	0	1	0
岩手医科大学	2	0	0	0
東京大学(大塚)	1	0	0	0
帝京大学	2	2	0	0
慶応大学	4	0	1	0
京都府立医科大学	4	0	0	0
近畿大学	1	2	0	2
兵庫医科大学	14	8	11	62
日本大学	0	0	4	2
採取回数合計	58	70	65	98
採取施設数合計	15	11	10	11
アンケート回答施設数	76	81	85	86

H19-22年における顆粒球採取施設数と採取回数の推移

	H19	H20	H21	H22
採取回数	59	70	65	98
採取施設数	15	11	10	11

図表: 採取回数(左軸)と採取施設数(右軸)の推移。採取回数は全体的に増加傾向にある一方、採取施設数は減少傾向にある。

各年1月～12月までの集計です。

福田班 2013/1/13

アンケート調査のジレンマ

できるだけ多くの情報がほしい。 vs 返答施設の負担

今回のアンケートは、紐付けを目標とする。
必要があれば(誰かが)カルテを見に行く?

福田班 2013/1/13

顆粒球輸血実施調査アンケート

2011年(平成23年)1月1日から2012年(平成24年)12月31日までの期間で実施された顆粒球輸血につき、ご記入をお願いいたします。

実施施設
記入者氏名

患者ID
患者年齢/性別 ____歳、(男女)
顆粒球輸血施行日 2011/2012 年 月 日
顆粒球輸血ドナーの関係 (同姓 親子 配偶者 その他の血縁者 非血縁者)
G-CSF使用の有無 有 (グラント ノイトロジン® その他) 無

ステロイド使用の有無 有 無

細胞分離器使用の有無 有 無(バッグ法)

HES使用の有無 有 無

顆粒球輸血当日の患者白血球数 _____/ul, CRP_mg/dl
顆粒球輸血翌日の患者白血球数 _____/ul, CRP_mg/dl
顆粒球輸血翌々日の患者白血球数 _____/ul, CRP_mg/dl
輸血した細胞数 総細胞数 ×10¹⁰ (顆粒球数 ×10¹⁰)

副作用の有無 有(発熱 酸素投与を必要とする低酸素血症 死亡 その他) 無

臨床効果の有無 有(解熱 CRP低下 ADLの改善 その他) 無(不変 悪化)

福田班 2013/1/13

今後の方針

GTX施行施設へのアンケート調査

↓

「すでにこれだけ(G-CSFを用いた)GTXが行われている」という実態把握

↓

公知申請

ご協力のほどお願いいたします

福田班 2013/1/13