

が患者への感染が懸念される HBV/HCV/梅毒関連の抗体保持ドナー(14, 22)、HTLV-1 抗体陽性ドナー(10, 22)が多数例みられた。

D. 考察

血縁ドナー、特に末梢血幹細胞ドナーの増加による採取件数の増加に伴いドナー傷害保険加入者は年々増加している。保険加入に際してはドナーの適格性の判定が必須であり、ある一定数の不適格者が生じるがこれらすべてがドナーとなる要件を否定するものではない。ドナー適格基準はやや厳しすぎるといった意見も散見されるが、これらの項目は過去の採取に伴う有害事象を基に検討された項目でありドナーの安全性の確保に対し大いに寄与していると考えられる。そして、今回分析されたドナー保険の適格性判定の結果は、臨床医が今後のドナー選択を行う際の基準として活用されるべきものであると考えられる。また、ドナー保険以外にも、現在日本ではドナーにドナー手帳を配布しているが、これはドナーの骨髄・末梢血幹細胞提供に対する理解を助け、また、過去の幹細胞採取や採取後健診を記録することで、ドナーの健康管理に役立てることができる。現在このドナー手帳は英訳作業が進められており、日本におけるこうしたドナーに対する数々の施策がアジア太平洋地域や欧米にも認知されれば、ドナーに対する安全性の確保のより一層の広がりを期待できる。

E. 結論

ドナー保険やドナー手帳はドナーの生涯にわたった健康管理に役立つものとして今後世界的な広がりが期待される。

F. 研究発表

なし

G. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV. 研究班會議記錄

平成 25 年 7 月 7 日 (日)

14 時～15 時 30 分 宮村班

「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」 (H23-免疫-一般-014)

1. 非血縁者間末梢血幹細胞移植の進捗状況
名古屋第一赤十字病院 血液内科 宮村 耕一 (15 分)
2. ECP による慢性 GVHD (CGVHD) 治療の現状と我が国への ECP 導入について
慶應義塾大学医学部血液内科 岡本 真一郎 (10 分)
3. URPBSCT ドナーのコーディネートの現状とドナー安全性情報ドナーの安全情報の公開および観察研究
大阪市立大学血液腫瘍制御学 日野 雅之 (15 分)
4. 非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設の拡大に向けて
東京女子医科大学 血液内科学講座 田中 淳司 (10 分)
5. GVHD 発症頻度の人種差 : HLA 適合同胞間末梢血幹細胞移植 vs. 骨髄移植
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 諫田 淳也 (8 分)
6. 末梢血幹細胞採取方法の標準化
倉敷中央病院血液内科・血液治療センター、外来化学療法センター
上田 恭典 (12 分)
7. URPBSC を利用した養子免疫療法の検討
名古屋大学医学部附属病院 血液内科 西田徹也 (10 分)
8. 法律制定後の造血幹細胞ドナーフォローアップの在り方に関する研究
愛知医科大学医学部 造血細胞移植振興寄附講座
小寺 良尚、飯田 美奈子 (10 分)

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野)

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(宮村班)

平成25年度第2回合同班会議
名古屋

本研究班のミッション

- 「ドナーおよびレシピエントの安全と移植成績向上」を実現するために必要なシステム構築を、国内外の実情を調査し、全国の移植医の意見を集め、骨髄バンク、学会、行政に提案を行う。
- 目標
 - ドナーの安全確保
 - 移植成績の向上 (URPBSCTの推進)
 - 品質管理など基盤整備の推進

研究分担者

岡本真一郎 慶應義塾大学医学部内科学
日野雅之 大阪市立大学大学院血液腫瘍制御学
豊嶋崇徳 九州大学遺伝子細胞療法部・血液内科学
上田恭典 倉敷中央病院血液内科
田中淳司 東京女子医科大学血液内科
長藤宏司 久留米大学医学部血液・腫瘍内科部門
高橋聡 東京大学医科学研究所・血液腫瘍学
西田徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科
飯田美奈子 愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座

研究課題

- ドナーの安全確保
 - ドナー生涯フォローの基盤作り(飯田、小寺)
 - ドナーの安全情報の公開及び観察研究の遂行(日野)
 - 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討(上田)
- 移植成績の向上 (URPBSCTの推進)
 - URPBSCT観察研究の遂行(宮村)
 - URPBSCT認定施設の拡充と推進(田中)
 - 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行(長藤)

研究課題

- 移植成績の向上 (URPBSCTの推進) つづき
 - URPBSCT患者の生涯支援システムの構築(宮村)
 - ECPの導入と有用性の検討(岡本)
- 品質管理など基盤整備の推進
 - 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備(豊嶋)
 - URPBSCTを利用した養子免疫療法の検討(西田)
 - 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索などの一元化の推進(高橋)

URPBSCTの進捗状況

	1期目	2期目	3期目	4期目	5期目	6期目	7期目	8期目
移植例数								
PR>BM								
患者登録	2010/12/17	2011/02/02	2011/12/19	2011/11/24	2012/1/26	2012/3/19	2012/2/28	2012/3/25
ドナー選定	2011/1/28	2011/3/12	2012/1/25	2012/1/26	2012/4/27	2012/5/1	2012/5/23	2012/5/23
前向き登録	2011/2/28	2011/12/22	2012/2/6	2012/2/9	2012/5/16	2012/5/13	2012/5/21	2012/6/1
移植日	2011/3/15	2012/2/01	2012/3/5	2012/2/26	2012/6/26	2012/6/11	2012/6/23	2012/7/3
登録~移植(日)	88	111	77	123	151	84	120	120
9期目	10期目	11期目	12期目	13期目	14期目	15期目	16期目	17期目
PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM
2012/4/13	2012/5/21	2012/6/28	2012/4/13	2012/6/13	2012/7/17	2012/7/28	2012/10/18	2012/10/27
2012/6/6	2012/7/23	2012/7/2	2012/5/23	2012/9/10	2012/9/28	2012/10/2	2012/10/26	2012/11/20
2012/6/22	2012/7/31	2012/8/28	2012/8/20	2012/9/21	2012/10/18	2012/10/16	2012/12/12	2012/12/21
2012/8/23	2012/9/19	2012/10/2	2012/10/15	2012/11/26	2012/11/29	2012/12/24	2013/1/31	2013/2/19
131	121	95	105	155	135	127	165	129
18期目	19期目	20期目	21期目	22期目	23期目	24期目	25期目	
PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	PR>BM	
2012/10/17	2012/11/30	2012/11/10	2012/11/28	2012/11/14	2012/11/16	2012/11/28	2012/12/6	
2012/10/22	2012/11/30	2012/12/7	2012/11/9	2012/12/14	2012/11/11	2012/11/13	2012/11/27	
2012/11/27	2012/12/15	2012/12/12	2012/12/7	2012/12/27	2012/12/11	2012/12/13	2012/12/13	
2012/12/18	2012/12/18	2012/12/16	2012/12/11	2012/12/13	2012/12/23	2012/12/28	2012/12/28	
185	110	134	154	182	72	122	200	

登録症例数が少ない 課題と解決策

- 約8割のドナーは認定施設に通える地域でない。
 - ⇒施設数を増やす。
 - ⇒緊急時対応を行える非認定施設を作る。(アンケート)
 - ⇒登録漏れをなくすシステムを作る。
- 約1/3の患者が骨髄のみを選択する。
 - ⇒「どちらでもよい」を選んでも患者に不利益がないことを知ってもらう。
 - ⇒慢性GVHDの予防・治療の研究を進める。

アンケートのまとめ

- 他施設で末梢血幹細胞提供するドナーが貴施設の近隣に在住していて、G-CSF投与中および採取後に健康上の問題が発生した場合、貴診療科における対応について伺います。
 - ✓対応可能(54施設)
 - ✓条件を整えば対応可能(39施設)
 - ✓対応不可能(20施設)

アンケートのまとめ

- PBかBMを選択する際、その判断基準としてあてはまるものに印(☑)をつけてください。
 - ✓ドナー選定時にPBの方が速く移植で来ることが分かっていたらPBを選ぶ(55件)
 - ✓PBの方が速く移植できるとしてもBMを選ぶ(32件)
 - ✓慢性GVHDの影響に躊躇する(70件)
 - ✓採取が2日(運搬41、コスト27、手続き煩雑28)
 - ✓Poor mobilizerが心配(59件)

URPBSCTに関する観察研究の遂行(宮村)

- URPBSCTは血縁者において確立した治療であり非血縁者間においても安全に施行できると予想されるが、その最適化には時間が必要であるという認識で一致した。
- 推奨する前処置・GVHD予防を記載し、前方視的に50例のデータを集める観察研究により、より質の高い解析ができることをめざした。

URPBSCTに関する観察研究の遂行(宮村)

- このデータを元に、「URPBSCTにおける至適なGVHD予防法の確立」「URBMTとの比較」などの研究を行う。
- 現在まで25例が施行され、今後非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設が増えることにより、増加すると考えられる。
- 認定施設においては、同研究の倫理委員会承認と症例登録に留意が必要である。

URPBSCT患者の生涯支援 システム の構築(宮村耕一)

1. 移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、二次癌以外にも生活習慣病が問題となると予想される。このことはURPBSCTの導入に伴いさらに重要な問題になると予想される。
2. これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容、ワクチン歴などがわかる患者手帳第一版を作成した。
3. 全国のアンケートを元に第二版を作成し、現在スマートフォン版を作成中である。

ECP (Extracorporeal photopheresis) による慢性 GVHD(CGVHD) 治療の現状と 我が国への ECP 導入について

慶應義塾大学医学部血液内科 岡本 真一郎

名古屋第一赤十字病院血液内科 宮村耕一

非血縁者間末梢血幹細胞移植導入後には、CGVHD の頻度・重症度が増すことが予想される。本研究では、CGVHD の有力な治療法である ECP(Extracorporeal photopheresis)の我が国への導入を目指して、海外での臨床研究の結果などを参考として、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早期承認を目指した情報収集と臨床治験の計画・実施ついて継続して検討を進めている。

CGVHD に対する治療効果に関して 2011 年に報告された Consensus Conference on Clinical Practice in CGVHD では、無作為比較試験ではないが、それに準ずる多くの臨床研究のエビデンス(II)に基づいて、ECP は CGVHD 治療の second line Tx として C-1 レベルの recommendation となっている。CGVHD の second line Tx としては prednisone が唯一の B レベルの推奨で、それ以外の治療はすべて C レベルである。一方で、欧州での 37 の移植施設を対象とした survey では、steroids,cyclosporine に次いで second line Tx として頻用されている。

学会から「早期導入を要望する医療ニーズの高い医療機器等に関する要望書」を厚生労働省に提出し、ニーズ検でテラコス社の機器が選定されてから、海外の ECP の施設見学、Ortho 社、JJ 社との情報交換と機器承認にむけての様々な情報収集、methoxsalen の扱い (device の一部と考えるか IND として対応するか) について、約 1 年に及ぶ厚生労働省との担当官との議論を経て、2012 年 3 月に ECP と methoxsalen を合わせて device として申請することについての合意がえられ、PMDA への device としての申請準備を開始した。その後、Therakos 社の組織再編成を経て、これまでに Therakos 社と海外の学会会期中に 3 回の面談と PMDA との 2 回の事前面談を通して臨床治験の具体案を完成させ最終審査が終了し、現在治験開始の準備を進めている。

ECP を必要とする症例数は極めて少数であるので、治験の規模としては評価可能症例 10 例を半年でエントリーして、半年の観察期間を置き 1 年で治験を終了することとした。また、使用する機器としてはマイナーな改良が進行している CELEX ではなく長期の安全性は確認された実績のある UVARXTS を用いることを確認した。対象症例は海外 PII(GvHD-SK-1, GvHD-SK-1 extension)との全体的なパッケージ構成を視野に入れ、移植後 100 日以降の治療抵抗性、依存性または不耐容性と判断される成人 GVHD とした。腫瘍

評価項目は治療開始後 24 週までに認められた最大の治療 response とし、response は通常の臨床研究の CR/PR の定義に加えて、ECP 開始時と比較した 50%以上のステロイド使用量低減とした。しかし、症例数が限られているので、CRF から可能な限りの上記以外の response を抽出できるようにし、ある程度の response にも臨床的意義を示すことが出来るよう検討している

厚生労働科学研究 2013.7.7.
「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

骨髓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を骨髓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

ドナーの安全情報(25例)(~2013.6.13) 重篤な有害事象の発生はありません

No.	年齢	性別	G-CSF代行	採取回数	採取量		採取後血小核		大腸静脈アクセス
					1回目	2回目	1日目	2日目	
1	39	M	入院	1	200		5.6		なし
2	37	F	入院	2	200	179	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	210	7.7	5	なし
6	29	M	入院	1	143		11.1		なし
7	34	M	入院	2	148	150	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	90.6	12.7	11.4	なし
12	2	6F	入院	1	72		15.4		なし
13	47	M	入院	1	101		1.8		なし
14	36	M	入院	1	139		12.5		なし
15	43	M	入院	1	113		13.9		なし
16	52	M	外来	1	181		1.3	0	なし
17	28	F	入院	2	157	152	11.7	7.9	なし
18	27	M	外来	1	168		9.7		なし
19	43	M	入院	1	70		14.1		なし
20	41	M	入院	1	130		13.7		なし
21	40	M	入院	1	282		7.5		なし
22	48	M	入院	2	109	130	10.7	7.4	なし
23	3	8M	外来	1	120		12.1		なし
24	39	M	外来	1	198		10.5		なし
25	34	M	外来						なし

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

(調査項目)

各採取施設より骨髓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者間末梢血幹細胞採取ドナー100例、骨髓採取ドナー100例とする。

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

本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髓採取のドナーへの影響に関する観察研究 (進捗状況 2013.6.24.)

	BM	PB
1回目終了	48	11
2回目終了	45	10
3回目終了	45	10

コーディネート期間

2012年度に実施した骨髓移植1306例、末梢血幹細胞移植15例のコーディネート期間(中央値)
※2013年6月末時点でフォローアップ未完了ドナー、海外コーディネートは含まない

◆患者側

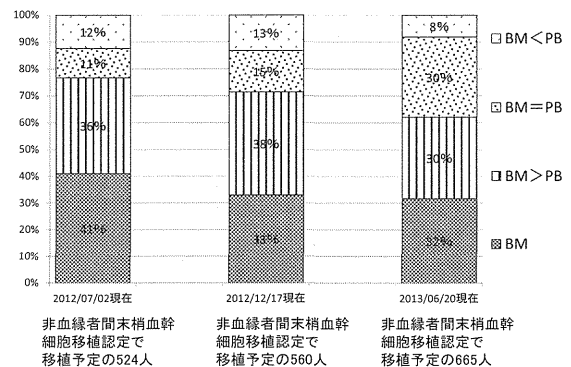
患者登録から移植まで 骨髓移植: 145日
末梢血幹細胞移植: 120日

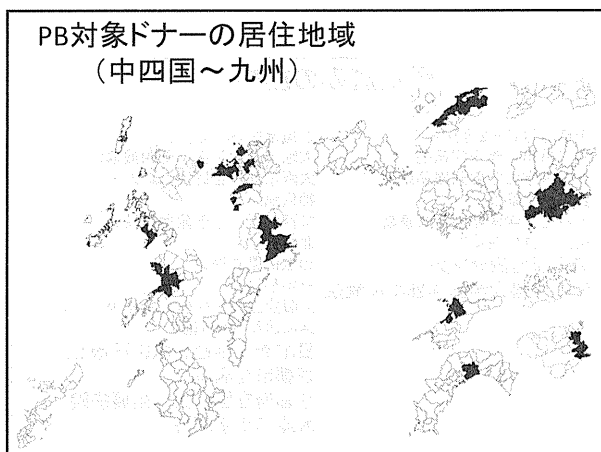
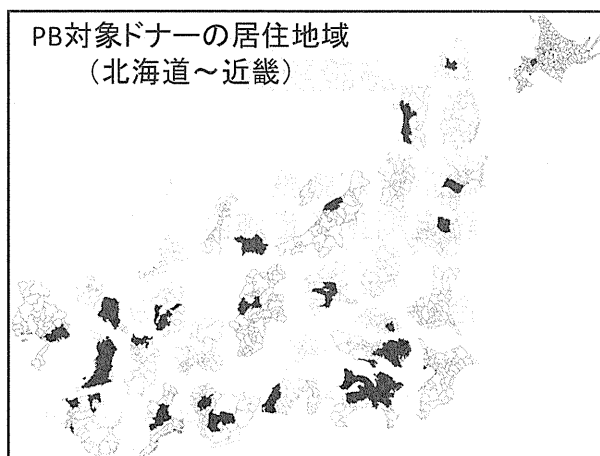
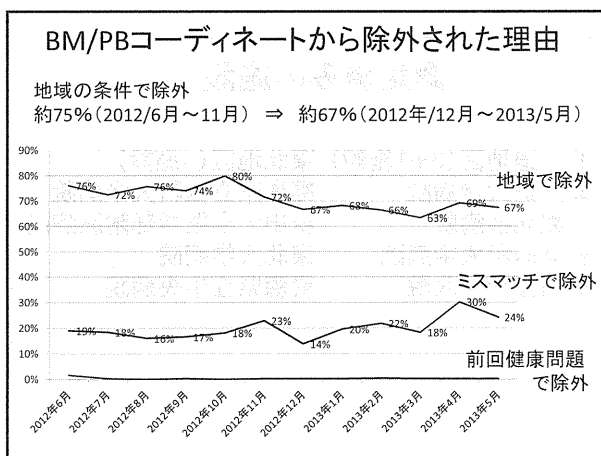
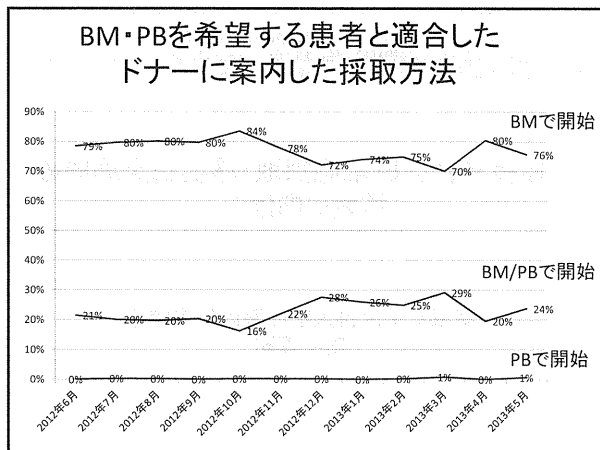
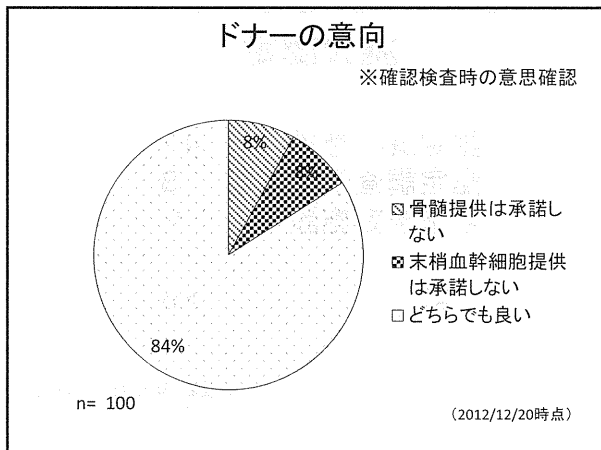
◆ドナー側

ドナー指定から採取まで 骨髓採取: 123日
末梢血幹細胞採取: 105日

	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	74
PB	7	24	8	57

患者側の希望





緊急時の対応と施設間協力 (アンケート結果)

(問) 他施設で末梢血幹細胞提供するドナーのG-CSF投与中および採取後に健康上の問題が発生した場合の対応について

対応可能	54
条件が整えば対応可能	39
(平日のみ、緊急時のみ、ベッドの確保が問題、費用の問題 情報提供)	
対応不可能	20
わからない	11

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(富村班) 平成25年7月7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

東京女子医科大学血液内科学講座
田中淳司

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

施設認定

認定済み施設	54
認定調査予定施設	5
合計	59

平成25年6月4日現在

認定済みの施設

北海道地区(3+1施設) 東北地区(4施設)
 北海道大学病院 福島県立医科大学病院
 札幌北榆病院 秋田大学医学部附属病院
 札幌医科大学病院 東北大学病院
 旭川赤十字病院 青森県立中央病院

認定済みの施設

関東地区(10+3施設)
 東海大学医学部付属病院
 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

新潟大学医歯学総合病院
 自治医大さいたま医療センター
 東京慈恵医大附属柏病院

認定済みの施設

中部地区(5+2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
 名古屋医療センター
 浜松医科大学医学部附属病院

近畿地区(9+4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
 日本赤十字社和歌山医療センター
 京都市立病院
 京都府立医科大学附属病院
 大津赤十字病院

認定済みの施設

中四国地区(7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

九州地区(3+3施設)

久留米大学病院
九州大学病院
大分県立病院
小倉記念病院
熊本医療センター
長崎大学病院

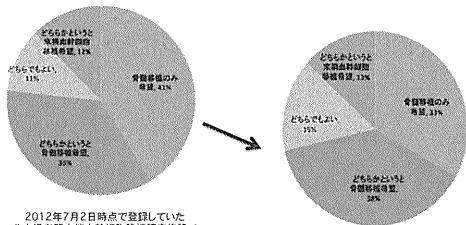
施設認定

平成25年6月までの認定施設
54施設

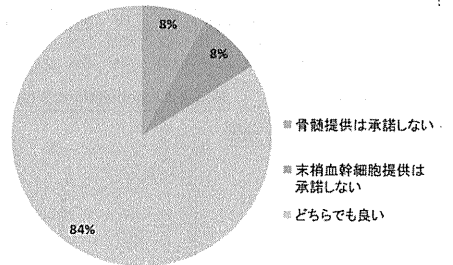
北海道4(3), 東北4, 関東13(10),
中部7(5), 近畿13(9),
中四国7, 九州6(3)

平成25年6月4日現在

患者・主治医側の申請時の希望



ドナーの意向



(2012/12/20時点)

非血縁PBSCT施行症例の施設希望

PBのみ	1例
PB>BM	10例
PB=BM	7例
PB<BM	8例

今後の方針

施設認定の促進
59施設+FACS補助11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

平成25年度 第1回 造血幹細胞移植 合同班会議
 @名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂(2013年7月6日~7日)
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 富村班
 「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」

GVHD発症頻度の人種差: HLA適合同胞間末梢血幹細胞移植 vs. 骨髄移植

~JSHCTドナー別・ソース別WG
 とCIBMTRとの共同研究~

自治医科大学附属
 さいたま医療センター 血液科
 諫田 淳也

HLA適合同胞間骨髄移植後の急性GVHD

日本人において急性GVHDの発症頻度が低いことは以前より報告されている。¹ この知見をもとに、JALSG/JMDPとCIBMTRとの共同研究でGVHD発症頻度の比較研究が行われた。²

この研究で明らかには、HLA適合同胞間骨髄移植後の急性GVHD発症頻度が、日本人では他の人種と比較して有意に低いことを示した。²

Grade II-IV acute GVHD after MR-BMT

これは、日本人においてマイナー抗原が比較的均一であることや、急性GVHDに影響を与えるSNPsなど non-HLA geneticsの人種間の違いによると考えられている。

→末梢血幹細胞移植では？

¹Morishima, et al. Blood, 1989.
²Oh, et al. Blood, 2005.

HLA適合同胞間移植: 骨髄 vs. 末梢血幹細胞

骨髄 vs. 末梢血幹細胞移植における急性GVHD発症頻度の差は、non-Asian populationsよりJapaneseにおいてより大きい傾向にある。

Races	2-4 acute GVHD			3-4 acute GVHD		
	PB	BM	RR for PB vs. BM	PB	BM	RR for PB vs. BM
Non Asian 1)	40%	38%	1.14 (0.93-1.40)	26%	21%	1.39 (1.03-1.88)
Japanese 2)	35%	26%	1.25 (0.85-1.84)	14%	5%	2.23 (1.04-4.78)

Japanese vs. Non-Asian populations: 9 randomized trials

Nagafuji, et al. Int J Hematol. 2010 StemCell Trialists' Collaborative. GP. J Clin Oncol. 2005

HLA適合同胞間移植: 骨髄 vs. 末梢血幹細胞

生存率に関する骨髄 vs. 末梢血幹細胞移植の意義は、Japaneseとnon-Asian populationsで反対方向？

Japanese vs. Non-Asian populations: 9 randomized trials

Nagafuji, et al. Int J Hematol. 2010 StemCell Trialists' Collaborative. GP. J Clin Oncol. 2005

仮説

人種のGVHDに対する影響は幹細胞源により異なる可能性がある。(急性GVHD発症頻度の差がOSにも影響?)

臍帯血移植においては、急性GVHDに対する人種の影響は認められていない。(Kuwatsuka, et al. EBMT 2013)

↓

HLA同胞間骨髄移植後の急性GVHDの発症頻度はCaucasianと比較して日本人では有意に低いが、HLA同胞間末梢血幹細胞移植においては、人種間の差がない可能性がある。

方法

日本人とCIBMTRのU.S. Caucasian / African Americanとの移植成績の比較

- ① Primary endpoints
 - 急性GVHD (grade II-IV or III-IV)
- ② Secondary endpoints
 - 慢性GVHD (overall or extensive)
 - 再発
 - 非再発死亡
 - 生存

選択基準

Inclusion criteria:

- ✓ Adult recipients (age 16 or older?)
- ✓ AML, ALL, and CML
- ✓ 骨髄破壊的前処置
- ✓ HLA-A, -B, -DR抗原適合同胞
- ✓ 骨髄あるいは末梢血幹細胞
- ✓ CsA/Tac + MTXの使用
- ✓ 移植時期: 2000 – 2009
- ✓ 日本人 vs. U.S. Caucasian and African American populations?

Exclusion criteria:

- ✓ 2回目以上の同種移植
- ✓ in vivoあるいはex vivo T細胞除去の使用

進捗状況

CIBMTR International Studies Working Committee
(ISWC: Co-chair Dr. Atsuta)とJSHCT donor/source

WGとの共同研究の可能性を検討 (2012/2~)

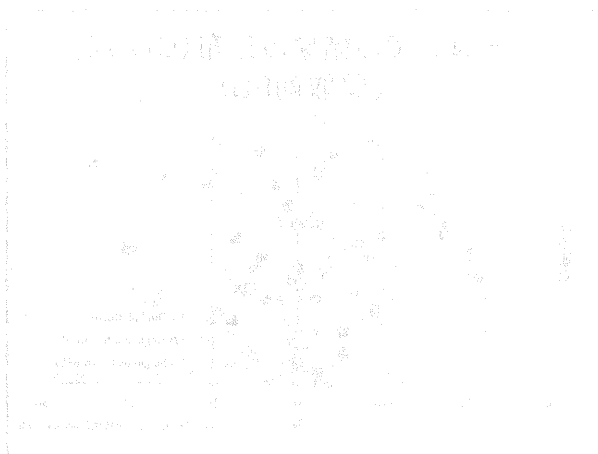
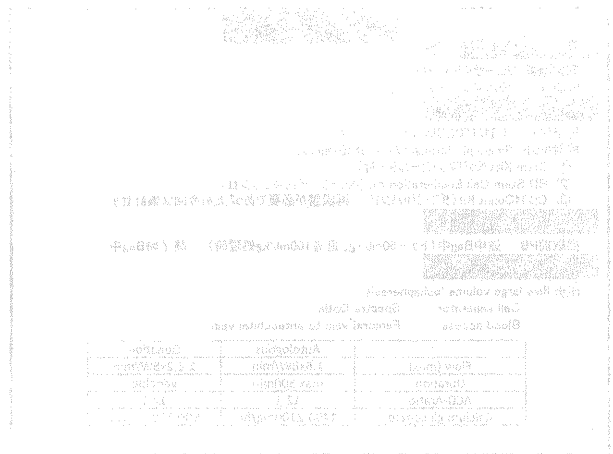
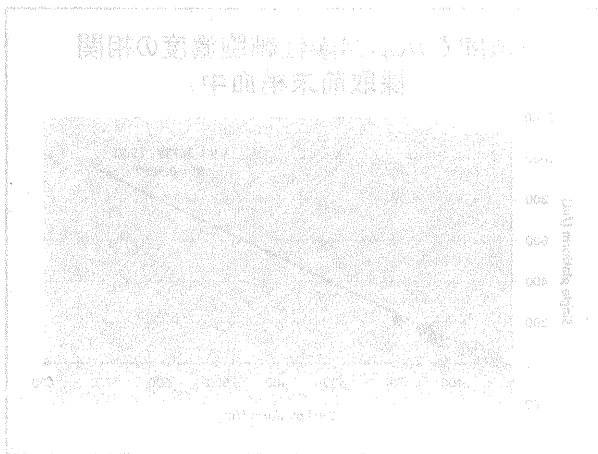
- ✓ JSHCT donor/source WGで臨床研究の許可 (2012/11)

- ✓ ISWCにStudy proposalの申請 (2012/11)

- ✓ ISWC @ tandem meeting (2013/2)で
Study proposalのpresentation
→ accepted

Co-PIs: Dr. Kuwatsuka & Dr. Nagafuji

Study protocol 提出予定 (2013/7)



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
PBSC採取方法の標準化

倉敷中央病院
血液内科・血液治療センター
外来化学療法センター
上田恭典

現在のJMDPのプロトコルでは、患者体重あたりの採取CD34陽性細胞数の下限が決められており、ドナー安全の確保と、安定した移植の実施、採取施設、移植施設の負担軽減には、Apheresisの標準化とCD34陽性細胞測定法の標準化が急務である。

今回我々は、
1. CD34陽性細胞測定について
国際標準であるSingle platform法と、従来行われているDual platform法によるCD34陽性細胞測定結果の比較検討を行った。

対象症例

Spectra Optiaを用いたPBSC CD34陽性細胞測定 ドナー15例 患者19例
ドナー10例(症例16以降) 患者14例(症例11以降)

CD34陽性細胞検出方法

測定機器: フローサイトメーター
FC500 : ベクマン・コールター社

測定方法

従来法... CD34FITCとCD45PEの2color解析
検出キット Single platform法(7AAD死細胞除去)
① Stem Kit(ベクマン・コールター社)
② BD Stem Cell Enumeration Kit(ベクトン・ディッキンソン社)
③ CD34Count Kit(ダコ・ジャパン社) 再調整が必要であったため今回は集計せず。

Sampling

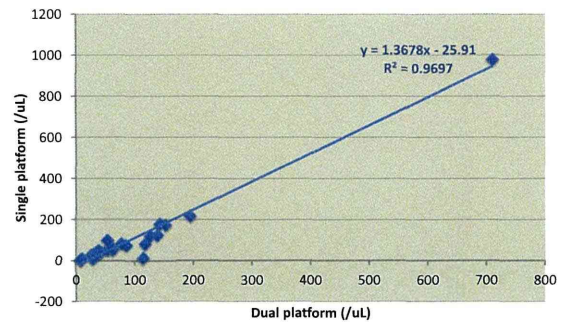
採取前PB 途中Bag中(ドナー50ml/kg、患者100ml/kg処理時) 終了時Bag中

PBSCH

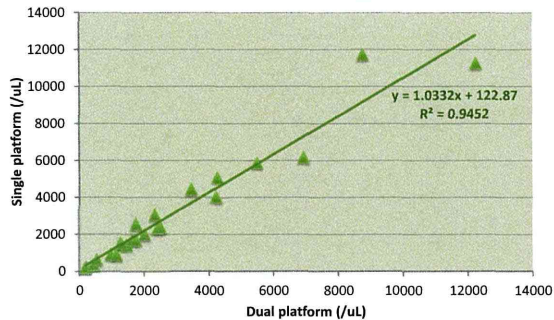
High flow large volume leukapheresis
Cell separator Spectra Optia
Blood access Femoral vein to antecubital vein

	Autologous	Donation
Flow (max)	1.6x8BW/min	1-1.2x8BW/min
Duration	max 300min	variable
ACD-Aratio	12:1	12:1
Calcium gluconate	1400-2100mg/hr	900-1100mg/hr

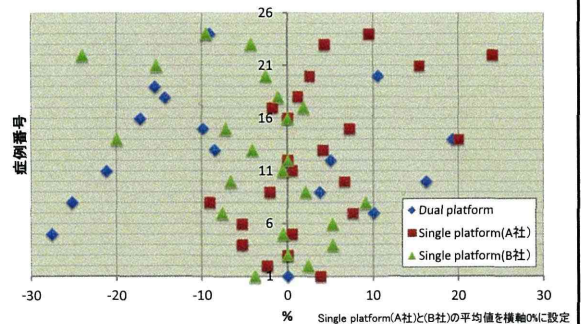
2法間でのCD34陽性細胞濃度の相関
(採取前末梢血中)



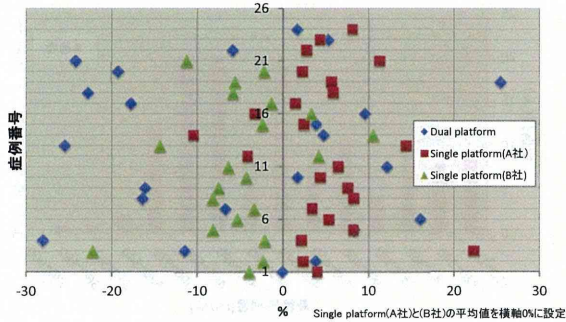
2法間でのCD34陽性細胞濃度の相関
(終了時採取Bag中)



同一検体での結果の分布(CD34)
(採取前PB)



同一検体での結果の分布 (CD34) (終了時バッグ中)



同一検体でのCD34陽性細胞の 測定方法による結果のばらつき

- 1社の設定に再調整を要したため、
single Platform 2社
dual platform 1社で測定した24回の採取72検体
(開始時末梢血、採取途中バッグ中、終了時バッグ中)
非血縁ドナー運搬後2検体 計72検体 で検討
結果

single platform 2社の平均値より±10%以内

---57/72 (79.2%)

dual platform singleの平均値より±10%以内

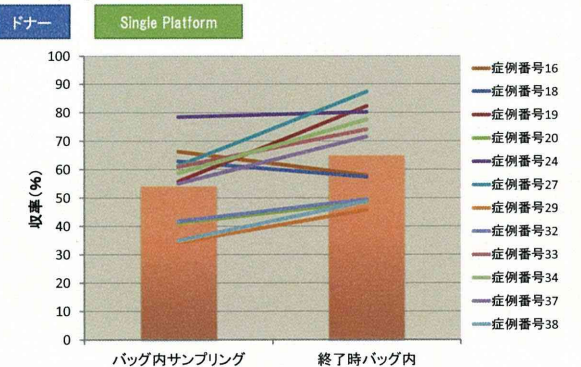
---28/72 (38.9%)

今後の方向

- 特に、非血縁者間末梢血幹細胞移植においては、採取施設と移植施設が異なるうえに、目標CD34陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ と定められているため、今後早急にSingle platformに統一してゆく必要がある。

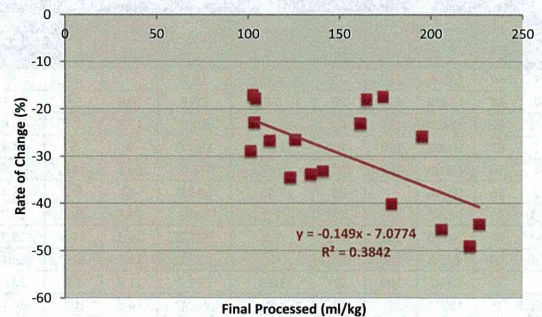
自験例ドナー12例でのPBSCHの成績

50ml/kg処理時と終了時のバッグ中CD34陽性細胞収率

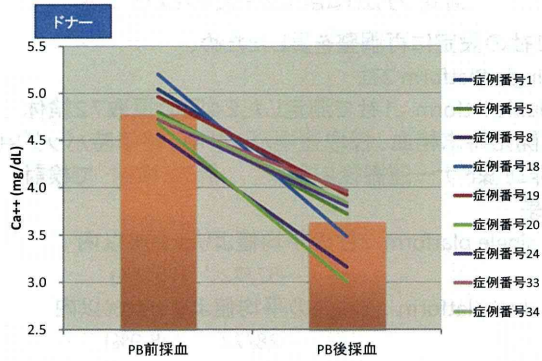


ドナー

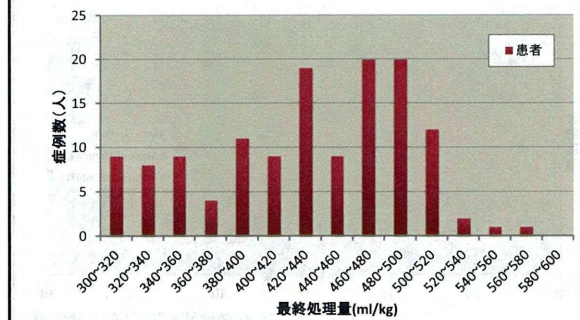
血液処理量と血小板減少



PBSCH前後でのCa++濃度の変化



倉敷中央病院でLVLを行った症例の分布



我が国で行われたURPBSCH24例の成績

URPBSCH 1日目採取結果

CASE	体重	採取時間 (min)	採血速度	総処理血液量	CD34陽性細胞数 (10 ⁶ /患者体重kg)	Plt		
						採取前	採取後	変化率(%)
1	75	210	80	15000	5.27	17.5	5.6	-68.0
2	64	220	70	12800	1.15	-	8.7	-
3	65	206	70	13003	3.12	15.8	7	-55.7
4	48	222	37~45	8430	4.3	23.1	18.1	-21.6
5	62	190	70	12407	0.992	17.8	7.7	-56.7
6	60	150	65	8527	5.36	20.4	11.1	-45.6
7	56	182	60	10000	0.82	20.5	11.1	-45.9
8	62	213	75	15758	2.4	20.6	6.6	-68.0
9	60	120	80	9221	6.18	24.3	12.6	-48.1
10	57	240	44.4	9329	4.45	23.7	17.2	-27.4
11	76	240	70.4	14049	1.3	17.8	12.7	-28.7
12	56	240	37.7~59.7	11200	2.613	27.7	15.4	-44.4
13	64	235	50	10357	2.5	24.5	11.8	-51.8
14	60	210	50	9600	4.25	15.3	12.5	-18.3
15	57	120	70	8237	8.6	25.1	13.9	-46.7
16	74	202	55	10400	3.77	20.7	10.3	-50.2
17	55	190	55	8550	1	18.9	11.7	-38.1
18	52	196	45	8512	7.16	15.4	9.7	-37.0
19	68	265	45	10017	3.82	22	14.1	-35.9
20	82	248	70	14690	3.38	18.7	13.7	-26.7
21	82	290	55	16098	2.96	12	7.5	-37.5
22	75	260	73	15051	1.03	14.6	10.7	-26.7
23	73	173	50	7656	7.14	16.7	12.1	-27.5
24	75	222	45	9505	2.53	16.5	10.5	-36.4

URPBSCH2日目採取例の検討

CASE	ドナー 体重	総処理 血液量	採取 時間 (min)	採血 速度	CD34陽性 細胞数 (10 ⁶ / 患者体重kg)	CD34/ 総処理 血液量 (ml)	PLT		
							採取前	採取後	変化率 (%)
2-1	64	12800	220	70	1.15	89.8	-	8.7	-
2-2	64	12800	210	70	0.9	70.3	18.6	5.6	-69.9
5-1	62	12407	190	70	0.992	80.0	17.8	7.7	-45.6
5-2	62	10002	180	70	1.83	183.0	9	5	-44.4
7-1	56	10000	182	60	0.82	82.0	20.5	11.1	-68.0
7-2	56	10000	-	60	1.43	143.0	12	5.2	-56.7
11-1	76	14049	240	70.4	1.3	92.5	17.8	12.7	-28.7
11-2	76	10170	360	70.9	1.3	127.8	14.2	11.4	-19.7
17-1	55	8550	190	55	1	117.0	18.9	11.7	-38.1
17-2	55	8550	180	57	1.19	139.2	11.7	7.9	-32.5
22-1	75	15051	260	73	1.03	68.4	14.6	10.7	-26.7
22-2	75	15042	255	73	0.892	59.3	11	7.4	-32.7

「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（宮村班）」平成 25 年度第 1 回班会議

URPBSC を利用した養子免疫療法の検討

名古屋大学医学部附属病院 血液内科 西田徹也

現在の「臨床研究として実施されるDLI 輸注」申請条件(2010年7月15日通知)：

- ① 施設内倫理委員会に提出し、承認を得られた申請書、研究計画書を提出すること
- ② 同様の症例があれば文献報告例を提出すること
- ③ 患者がDLI に同意していること
- ④ ドナーへの説明書が準備されていること
- ⑤ ドナーへの説明と同意の確認を採取施設が代行することを採取施設が了承すること
- ⑥ ドナーの同意があること
- ⑦ ドナーに対する対応の手続きを、具体的に提案すること
- ⑧ 採取施設内の倫理委員会でも承認を得ること

有効な養子免疫療法のためには、申請から採取までの時間短縮が必要であり、採取病院の負担軽減など手続きの簡略化について骨髄バンクに提案し、日本骨髄バンク倫理委員会(2012年1月31日開催)にて審議された。

審議結果：

■「患者さんの直接治療を目的とする研究に限る」

■今後の対応：

(1) ドナーへの説明について

①臨床研究の説明の在り方：造血幹細胞移植のための提供とは切り離して、臨床研究についてドナーに説明し、意向を確認する。ドナーに対し、下記②のような2段階説明とする。

②ドナーへの説明時期と内容：下記の2段階とする。

- ・ 1回目：最終同意面談時：最終同意確認対象となった全ドナーに対し、概略を説明する。
ドナー用ご説明書に概要説明を数行掲載する
- ・ 2回目：試料採取前：臨床研究の対象となったドナーに対してのみ、個別に説明し、書面で同意を確認する。1回目の概要説明に過去事例などを加えた包括的説明資料を用いてドナーに説明する。

③ドナーへの説明者：現在の検体保存事業に準じ、ドナーへの説明は採取担当医師が行う。

(2) 採取施設における倫理審査について

採取施設での倫理委員会審査について、財団としては「採取施設の倫理審査が望ましい」とし、事前に各施設の意向（倫理審査の要否、審査をした場合はその結果）を確認する。

(3) 今後も臨床研究の申請時には個別審査が必要であり、その結果を倫理委員会に報告する。

現在、ドナーへの説明資料（包括的説明資料）を日本骨髄バンクにて作成中である。

平成25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向上に関する研究班（宮村班）班会議

法律制定後の造血幹細胞ドナーフォロー アップの在り方に関する研究

愛知医科大学医学部
造血細胞移植振興寄付講座
小寺良尚、飯田美奈子
平成25年7月6、7日
於 名古屋

移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進 に関する法律(略称:造血幹細胞移植推進法)

平成25年度移植対策関係予算概算要求の概要:
3,205百万円 (平成25年1月、対前年102.3%増)

- ・造血幹細胞移植対策の推進 1,881百万円
- 新 造血幹細胞移植患者・ドナー情報登録支援事業:
31百万円/半年
- 新 造血幹細胞移植拠点病院整備事業(3病院):
65百万円/年
- (新) 末梢血幹細胞採取体制の整備:152百万円/年
- 新 臍帯血移植等共同支援事業18百万円/年

造血幹細胞移植患者・ドナー情報登 録支援事業

- ・患者の治療内容やドナーの健康情報等を登
録・分析し、プライバシーに十分配慮をした上
で、医療機関、研究者、患者相談を行うNPO
などに公開することにより、3種類の移植術の
内、患者の疾病の種類やステージに応じて最
適な移植法を選択し、治療できるような体制
整備を行う。

特に“造血幹細胞移植患者・ドナー情 報登録支援事業”について(1)

一般社団法人日本造血幹細胞移植データセンター(仮称)の機構(案)

- ・運営者(データ管理組織):一般社団法人日本造血幹細胞移植データセンター
(仮称、以下データセンター)
- ・データを登録するもの:
 1. 医療機関(患者全般並びに血縁ドナー)
 2. 骨髓移植推進財団(非血縁ドナー)
 3. 臍帯血バンク(保存臍帯血関連)
- ・登録する情報:
 1. 移植患者情報
 2. 提供ドナー基本情報
 3. 提供ドナー安全情報
- ・データ利用が可能な者:関係学会等に限定せず広く認めるが、使用目的につ
いて一定の審査を行う。

特に“造血幹細胞移植患者・ドナー情 報登録支援事業”について(2)

- ・データセンターの概要:
 1. 定款:(策定中)
 2. 設立年月日:平成25年 月
 3. 設置場所:名古屋大学大幸キャンパス内(予定)
 4. 設置場所の規模:データ取扱室:1、
管理・事務室:2、
会議室(出来れば20名規模、理事会対応):1

特に“造血幹細胞移植患者・ドナー情 報登録支援事業”について(3)

- 5. 機構:
 - 1) 役員(無給):
理事長1名、副理事長若干名、理事・監事計:約10~15名
 - 2) 社員(無給、以下の組織の代表他):
日本造血幹細胞移植学会、骨髓移植推進財団、日本さい帯血バンクネット
ワーク、日本小児血液・がん学会、日本血液学会、日本移植学会、
日本内科学会(又は日本医学会・日本医師会)、骨髓バンク関連ボラン
ティア、臍帯血関連ボランティア、患者代表、ドナー代表、その他学識経
験者等
 - 3) 職員(有給):
 - ア) データ取扱業務:3名(常勤)
 - イ) 連絡調整業務:1名(常勤)
 - ウ) 指導医:2名(常勤、含責任者)

Special Report

Bone Marrow Transplantation advance online publication 9 July 2012; doi:10.1038/bmt.2012.119

Allogeneic hematopoietic stem cell donation: standardized assessment of donor outcome data—A WBMT consensus document

J P Halter¹, S M van Walraven², N Worel³, M Bengtsson⁴, H Hägglund⁵, G Nicoloso de Faveri⁶, B E Shaw⁷, A H Schmidt⁸, M Fechter⁹, A Madrigal¹⁰, J Szer¹¹, M D Aljuri¹², D Weisdorf¹³, M M Horowitz¹⁴, H Greinix¹⁵, D Niederwieser¹⁶, A Gratwohl¹, Y Kodera¹⁷ and D Confer¹⁸

The number of allogeneic hematopoietic SCTs performed globally each year continues to increase, paralleled by an increased demand for donors of therapeutic cells. Donor characteristics and collection procedures have undergone major changes during recent decades, and further changes are foreseen. Information on short- and long-term donor outcomes is of crucial importance to ensure maximal donor safety and availability. Current data, predominantly from unrelated donors, give reliable information on the frequent early events associated with donation—most of them of mild-to-moderate intensity. Information on the type and relative risk of serious adverse reactions is more limited. Moreover, only few data exist on long-term donor outcome. On the basis of this need, recommendations for a minimum data set for prospective donor follow-up were developed in a workshop with the participation of an international group of investigators actively involved in allogeneic stem cell donation under the auspices of and approved by the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation. Establishment of a standardized global follow-up for both, related and unrelated, donors will enable monitoring of the short- and long-term safety profiles of hematopoietic cell donation and form a solid basis for future donor selection and counseling.

Keywords: donor outcome; global donor follow-up; serious adverse reactions; minimal data set; WBMT

Table 1. Differences between related and unrelated donor characteristics

	Unrelated donors ^a	Related donors
Age limit	Limited to adult donors 18–60 years	Unlimited 0–70 years
Number of donations allowed for same donor	Variable, but limited by registries PBSC: 1–2 BM: 1–2 Maximal: 1–4 donations, median 2 donations ^a	Unlimited, except for center-specific guidelines
Maximal dose of G-CSF per day	Usually 10–12 µg/kg/d	Usually 10–12 µg/kg/d, doses up to 20 µg/kg/d possible
Maximum volume per donation (volume for apheresis or volume for BM collection)	Often limited depending on donor's body weight/blood volume	Unlimited
DLI	Number of donations variable from one to multiple (no limit) ^a	Unlimited, except for center-specific guidelines
New mobilizing agents	Used very conservatively, usually not recommended before first experiences have been collected in related donors	Used conservatively but may be used more liberally than in unrelated donors
Donor eligibility criteria	^a Healthy donor; ²¹ most often very similar to the eligibility criteria for blood donors	Multiple co-morbidities might be accepted
Donor motivation	Altruistic/volunteer	Emotional relationship with the recipient or family. Mostly very willing, but some may donate because of familial obligation alone
Donor advocacy	Yes	Might be the same team as for the patient ^a

^a Limits might differ depending on individual donor registry's guidelines.

Table 2. Minimal data set to be reported after the end of the donation procedure

Time interval covered: start of donation procedure until day 30 after completion of the procedure
Time of report: between day 30 and day 100 after the donation procedure
Donor data
Donor ID ^a
Age at donation
Sex
Relationship to the recipient:
Twin
Sibling
Other family member
Unrelated donor
Collection data
Start date of the procedure
Was the product collection completed?
Yes/no
Number of collections/subsequent donations
Were hematopoietic growth factors used (for example, G-CSF)? ^b
Yes/no
Were cell binding inhibitors used (for example, plerixafor)? ^b
Yes/no
Was EPO used? ^b
Yes/no
Were other drugs used for mobilization?
Yes/no (without further specification)

Product

- BM (including collection of MSC)
- PBSC
- Both (BM and PBSC)
- Unstimulated leukapheresis (for example, DLI)
- Others

Complications in temporal association with the donation procedure

Report only serious adverse reactions (SAE/R) with International Classification of Diseases (ICD)10 coding (a list with a selection of the anticipated most frequent events is available in Supplementary Information)

Report every SAE/R occurring within the interval between start of the donation procedure and day 30 after end of the donation procedure

^aThere is no global unique donor identifier yet. Each center/registry defines the unique donor ID by its own identifier (in the future, the ongoing WBMT activity towards a unique transplant center and patient identifier may also include a unique donor identifier).

^bMobilizing agents may be used before either PBSC or BM collection and should be reported in any circumstances. Neither generic names nor information on dosage will be collected in this data set.

Table 3. Minimal data set to be reported for long-term follow-up

Time interval covered: up to 10 years after completion of the last donation procedure
Time of report: minimal reporting after 1 year, 5 years and 10 years but annual or biannual reporting is recommended
Donor survival status
Date of last follow-up or death
Donor alive?
Yes/no
If no, cause of death: ICD code
Malignancy
Hematologic malignancy?
Yes/no/unknown
If yes, certainty of the diagnosis: confirmed/unconfirmed by medical data
ICD code
Non-hematologic malignancy?
Yes/no/unknown
If yes: certainty of the diagnosis: confirmed/unconfirmed by medical data
ICD code