

23: 海外ドナーからの移植

1. WG メンバーリスト

氏名	所属	診療科
責任者 一戸 辰夫	広島大学病院	血液内科
飯田 美奈子	愛知医科大学	造血細胞移植振興寄附講座
東梅 友美	ミシガン大学	
中瀬 浩一	愛媛県立中央病院がん治療センター	血液内科
三田村 真	サーモフィッシュャーサイエンティフィック株式会社	
木村 文彦	防衛医科大学校病院	血液内科

2. 承認研究の進捗状況(2014年1月-12月 ※JSHCT2015を含む)

23-1	「海外非血縁ドナーからの造血幹細胞移植の成績に関する検討 ～国内非血縁ドナーからの骨髄移植・さい帯血移植との matched-pair 解析」 PI:一戸辰夫
学会発表: 済(WG 研究業績一覧参照)	
論文業績:	
23-2	「海外ドナーからの移植例における HLA 型の特徴についての研究」 PI:中瀬浩一
学会発表:	
論文業績:	

3. 会議開催記録(2014年1月-12月)

日時	場所	会議内容

4. メーリングリストによる意見交換 (メーリングリスト開設から 2014年12月末時点まで) (219)回

5. WG の今後の活動方針・抱負など

2014年度は海外ドナーからの移植例における HLA 型や HLA ハプロタイプに関する新しい研究提案が行われ、その中間解析の結果を厚生労働省の研究班会議において報告することができた。2015年度は新責任者のもと、あらためて WG 活動の活性化と充実を図るとともに、長らく宿題となっている本 WG での解析結果の論文化と公表を行うことが最も優先度の高い目標である。

リレーショナルデータベースシステムの確立

担当責任者 熱田由子 日本造血細胞移植データセンター センター長
担当責任者 坂巻 壽 都立駒込病院・名誉院長
担当責任者 田渕 健 都立駒込病院・医長
担当責任者 森島泰雄 愛知県がんセンター研究所・研究員
担当責任者 長村登紀子 東京大学医科学研究所附属病・講師

研究要旨

2013 年度末に試験運用を開始した第二世代 TRUMP (TRUMP2) の試験運用成果を踏まえ、リレーショナルデータベースとして構築することを、本研究の目的とした。データの安全性を向上する、あるいは運用面からの利便性を向上する追加開発を実施し、基礎データの収集のみならず、二次調査研究目的でのデータ収集とのリレーショナルデータベース構築が可能なプログラムとしての開発が進み、実際の運用が開始された。

A. 研究目的

2013年度までに設計・開発し、2013年度末に試験運用を開始した第二世代TRUMP (TRUMP2) の試験運用成果を踏まえ、リレーショナルデータベースとして構築することを、本研究の目的とした。

B. 研究方法

TRUMP2 試験運用で明らかになった課題をもとに追加開発を実施した。(TRUMP2 は 2015 年 1 月 15 日に全国の施設にリリースされた)

TRUMP がない調査項目を後方視的に追加調査を実施する追加（二次）調査研究として独立して実施される調査で収集する項目とのリレーショナルデータベースの構築方法に関しての検討を行った。

(担当責任者：坂巻壽、田渕健) 既存調査項目のデータの質、特に HLA、輸注幹細胞数に関する検討を実施した。(担当責任者：森島泰雄、長村登紀子) このうち、業務中項目「既存調査項目の研究活用性の検討」の特に非血縁者間臍帯血移植データ(担当責任者：長村登紀子)に関する研究内容に関しては、業務報告を独立して作成し、この後に続ける。

(倫理面への配慮)

TRUMP2でweb databaseに変更になることを含み、全国調査報告書プロトコルの改訂を実施した。改訂版プロトコルは、日本造血細胞移植学会/日本造血細胞移植データセンターにおける中央倫理審査を経た上で全国の施設に研究計画書・説明文書案を含めた全国調査改訂版の案内を実施した。

C. 研究結果

TRUMP2 試験運用をふまえ、安全面を強化する追加開発を実施した。リアルタイムのデータの入力が可能となるが、施設側が入力を complete したとする意思表示が明確とできるような機能が追加された。急性 GVHD 治療に関する調査項目、多発性骨髄腫の治療効果基準や移植前後の新規薬剤の使用状況の調査項目、原発性骨髄線維症の疾患特異的調査項目は昨年度までの TRUMP データを用いた登録研究を踏まえ、新規調査項目として追加となったが、これらの TRUMP2 への反映を行った。

TRUMP がない調査項目を後方視的に追加調査を実施する追加（二次）調査研究として独立して実施される調査で収集する項目とのリレーショナルデータベースとしては、調査の実施から TRUMP2 上で行うことを検討した。非血縁者間移植においては、日本骨髄バンク、臍帯血バンク（支援機関、日本赤十字社のシステムを経て）とのオンライン上のデータ連携が実現し、HLA、輸注幹細胞数のデータの質の向上が期待されたが、この連携データの確認を実施した。臍帯血バンクとの連携データで患者 HLA のアレル情報が、施設が自主的に TRUMP に入力している今年度までの入力率に比べて大幅に減少（90%を超えていたものが約 40%まで下がる）することが判明した。臍帯血バンクとの連携データにおける患者 HLA 情報は、臍帯血申し込み時に施設が入力する情報のままとなっており、その後臍帯血バンクで HLA の確認検査を実施した後でも管理プログラムにおいて、情報を更新する機能がないことを確認した。

D. 考察

追加（二次）調査研究として独立して実施される調査で収集する項目とのリレーショナルデータベースとしては、調査の実施から TRUMP2 上で行うことを検討した。混乱を避けるため、TRUMP2 の全国の 300 を超える移植診療科での導入とスムーズな運用を 2015 年度全国調査にて確認後、2016 年度実施二次調査研究より、導入する。

臍帯血バンクとの連携データで、上記結果で記載した今回判明した問題点に関しては、臍帯血バンクでの情報管理プログラムの機能追加が必要である。HLAデータの質向上のための連携が質低下を招かぬよう、注意喚起を含め、対応策を検討する必要がある。

E. 結論

TRUMP2試験運用を経て、データの安全性を向上する、あるいは運用面からの利便性を向上する追加開発を実施し、基礎データの収集のみならず、二次調査研究目的でのデータ収集とのリレーショナルデータベース構築が可能なプログラムとしての開発が進み、実際の運用が開始された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kako S, Izutsu K, Kato K, Kim SW, Mori T, Fukuda T, Kobayashi N, Taji H, Hashimoto H, Kondo T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Suzumiya J; Adult Lymphoma Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*.2015 ;90(2):132-8.
2. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, Yabe T, Murata M, Doki N, Eto T, Mori T, Miyamura K, Sao H, Ichinohe T, Saji H, Kato S, Atsuta Y, Kawa K, Kodera Y, Sasazuki T. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015 ;125(7):1189-97.
3. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, and Kudo K. Reduced intensity

conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down Syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):925-7.

4. Kato H, Kawase T, Kako S, Mizuta S, Kurokawa M, Mori T, Ohashi K, Iwato K, Miyamura K, Hidaka M, Sakamaki H, Suzuki R, Morishima Y, Tanaka J. Analysis of outcomes following autologous stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Haematologica November* 2014 99: e228-e230
 5. Ohashi K, Nagamura-Inoue T, Nagamura F, Tojo A, Miyamura K, Mori T, Kurokawa M, Taniguchi S, Ishikawa J, Morishima Y, Atsuta Y, Sakamaki H. Effect of graft sources on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in adults with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation retrospective analysis. *Int J Hematol*. 2014;100(3):296-306.
 6. Takamatsu H, Honda S, Miyamoto T, Yokoyama K, Hagiwara S, Ito T, Tomita N, Iida S, Iwasaki T, Sakamaki H, Suzuki R, Sunami K. Changing trends in prognostic factors for patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation during the immunomodulator drug/ proteasome inhibitor era. *Cancer Sci*. 2014 (in press)
- ##### 2. 学会発表
1. Kato K, Mori T, Sung-Won Kim, Sawa M, Sakai T, Hashimoto H, Taguchi J, Tanaka J, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Suzumiya J. High-dose chemotherapy followed by auto-PBSCT for intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) 第76回日本血液学会学術集会 2014.10, 大阪
 2. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, Ohashi K, Kanamori H, Fukuda T, Mori S, Nagamura-Inoue T, Suzuki R, Atsuta Y, Tanaka J. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL. 第76回日本血液学会学術集会 2014.10, 大阪（口演）
 3. 和気 敦、甲斐俊朗、岡田昌也、加藤剛二、小林直樹、青墳信之、石川 淳、高橋 聡、衛藤徹也、谷口修一、熱田由子、加藤俊一

骨髓破壊的前処置を用いた血液悪性疾患に対する複数臍帯血移植（C-SHOT0507）と単一臍帯血移植（TRUMP データ）の国内比較：matched control analysis. 第37回日本造血細胞移植学会総会 2015年3月神戸（口頭）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 移植医療技術開発研究分野））
委託業務成果報告（業務）

業務項目：既存調査項目の研究活用性の検討（臍帯血バンクにおける移植データ管理）
担当責任者：長村登紀子（東京大学 医科学研究所附属病院・准教授）

研究要旨

日本における非血縁者間臍帯血移植数は年間 1,000 例以上となり、造血幹細胞移植の一つとして定着した。2014 年より施行された「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（造血幹細胞移植法）」および関連省令やガイドラインのもとで、移植施設は移植データの報告が義務づけられ、全国の移植データの共有化（一元化）が、TRUMP を介して進められた。一方で、こうした体制変化の下、幾つか問題点が明らかになった。1) 近年の公的臍帯血バンク内の品質問題や統廃合、特に東京臍帯血バンクの事業中止により、提供可能な公開臍帯血数が激減。これは、臍帯血バンクの統廃合時、全ての公開臍帯血が移管対象となったわけではなく、10 年以内かつ細胞数の多いものが優先されたこと、採取後 10 年以上経過した臍帯血を公開取り消しにしたことによる。2) 日本さい帯血バンクネットワーク 移植データ管理委員会は、2014 年度より骨髄バンク等と統一されたデータ・試料管理委員会に統合され、データ利用についても一元的に審議されるようになったが、試料の利用に関しては、個別の臍帯血バンクの判断に委ねられている。移植データ解析は、近年ゲノム・遺伝子解析も含めた研究段階に入り、臍帯血・患者試料は必要不可欠なものとなってきている。今後、さらに円滑に利用できるような体制整備が望まれる。2014 年度は、新制度のもとでの臍帯血バンク関連データ管理の現状把握と問題点提起を行った。

A. 研究目的

国内の臍帯血バンクにおける臍帯血付随データ、移植後のデータおよび試料の管理は、日本の造血細胞移植データを解析する上で最も重要な要素である。2014 年より施行された「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（造血幹細胞移植法）」および関連ガイドライン等により、法の下に規制と助成を受けることになり、よりデータ収集と提供の効率化が図られることが期待されている。

一方で、2014 年、臍帯血バンクは東海大学さい帯血バンクとともに、最も多く臍帯血を保有していた東京臍帯血バンクが、事業を中止し、関東甲信越血液さい帯血バンクに移管されることになった。さらに、2014 年 11 月より施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」やその関連省令、規則（以下、再生医療等法）によって、造血幹細胞以外の細胞を用いた臨床研究は、新たな法律の対象となっている。

2014 年度は、臍帯血移植データ解析を一元的に進めるためにも、臍帯血バンクと移植施設および移植関連法規を取り巻く現状の把握

と問題点について考察した。

B. 研究方法

臍帯血バンクの統合により、移管元の臍帯血バンクでは、臍帯血ユニット、付随書類、臍帯血サンプル、母体血サンプルおよび移植後のユニットにおいては患者試料・移植報告も含めた移植関連書類が移管された。

「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（造血幹細胞移植法）」および関連省令・ガイドラインに従って、国内の臍帯血バンクは、厚生労働省の認可性となり、支援機関として日本赤十字社、さらに、移植データは、一般社団法人日本造血細胞移植データセンター(移植データセンター)が担うこととなった。

従って、これまで日本さい帯血バンクネットワーク移植データ管理委員会が中心となっていた TRUMP の臍帯血付随データのクリーニング、ID 付与間違い等についても、日本赤十字社血液事業本部造血幹細胞管理・業務課（日赤造血幹細胞課）が中心となっていたこととなった。また、移植データ管理委員会の機能は一元化データ・試料委員会

へ継承されたが、骨髄バンクと異なるデータ・試料の管理体制である。

以上、2014年度を中心として変化した臍帯血バンクおよびデータ管理事象について、現状把握と問題点について考察した。

C.結果およびD考察

1) 臍帯血公開本数に関して：

11か所あった臍帯血バンクが、ここ数年で6つの臍帯血バンクに統合・移管されたが、全ての公開臍帯血が移管されたわけではなく、採取後10年以内、かつ、有核細胞数・CD34陽性細胞数が多いものが優先的に移管された。従って、移管作業が終わった現在でも、統廃合前の公開数に至っておらず、3万以上あった公開臍帯血本数が、2015年2月25日現在で、11,504本となっている。一方で、臍帯血の公開本数が減少しているにも関わらず、臍帯血移植数は、2010年以降と変わらず2014年も1,000例以上が実施できている。このことは、公開数がこれ以上増加しても、必ずしも移植件数が増えるということではなく、一定細胞数のユニットが最低限あれば、HLA2座不一致までのものを選択する限りにおいては、現在の公開数でも支障はないということかもしれない。これまでの報告においても、 10×10^8 以上の有核細胞数の臍帯血ユニットは常に90%以上の移植利用率であった。しかし、国内の大規模な臍帯血移植の解析において、HLAの適合度が高い程、生着率は高く、特に小児では、HLAの適合度がTRMや生存率等に影響を与える因子となっていることを考えると、今後着実に公開数を増加させる必要がある。

2) 解析用移植データセット作成について：

毎年TRUMPをベースにして作成される移植データセットでは、これまで臍帯血付随データ（有核細胞数、CD34陽性細胞数、GM-CSF）が自動で取り込まれていなかったため、毎年、臍帯血バンク側のデータを臍帯血IDや移植IDと照合しながらあてはめるという作業を東大医科研にて（臍帯血バンクネットワークからの委嘱状のもと）に行ってきた。この作業については、2014年度から移植データセンターと日赤造血幹細胞課にて集中的に実施されるようになり、円滑なTRUMP2への移行が期待される。

3) 臍帯血バンクにおける試料について：

骨髄バンクのドナーおよび患者試料セットは、これまで東海大学にその管理が委嘱されてい

たが、2014年度からは支援機関である日赤骨髄データセンターへ移管された。一方で、臍帯血のサンプルおよび

患者試料（DNA）は、各臍帯血バンクが保有しており、試料提供の判断も含めて臍帯血バンクに委ねられている。これは、臍帯血バンクが、細胞製造所としての立場からこのような管理体制となっている。しかし、近年の移植データ解析・研究は、ゲノムワイドなSNP解析やCNV解析を含めた研究段階に入っており、臍帯血・患者試料は必要不可欠なものとなっている。今後、一か所に試料を集積するなど円滑に利用できるような体制整備が望まれる。これには、同意書の段階から検討する必要がある。

4) 臍帯血の研究使用について：

今回の「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の運用に関する指針（ガイドライン）の制定について（健発1227第2号）」に従って、臍帯血は細胞数や公開からの年数に応じて、A1～Bに分類されて、利用または提供されることとなった。

A1; 移植用に公開されている臍帯血のうち公開から5年未満
A1'; 5年以上
A2; 細胞数が公開基準に満たないもの、または年数経過により公開を取り消したものの。
B; 上記以外で保存されているもの

特に臨床試験に用いられる可能性があるA1～A2の臍帯血のうち、造血幹細胞に以外、例えばiPS細胞、加工した免疫細胞等として提供する場合には、「造血幹細胞移植法」でのデータ管理ではなく、「再生医療等関連法」に従うこととなる。この場合には、ある意味、臍帯血バンクは再生医療等製品製造所ともなり得ることも理解する必要がある。

また、統合先の臍帯血バンクに移管された臍帯血は、一部であり、国民の多額の支援で賄われた多数のHLA等の検査済みの凍結臍帯血が移管元の臍帯血バンクに残された形となった。東京臍帯血バンクの場合、日本大学医学部および東京大学医科学研究所にその一部（10年以内で移管されなかった臍帯血）は、提供に関する審査も含めて委譲され、研究者に提供できる体制とした。しかし、これらもある程度期限を決めて対応する必要があり、半永久とはならないことも事実である。東海大学さい帯血バンクでも同様の対応となっている。

いずれの場合も、今後、毎年公開期限を超

過した多数の臍帯血が研究対象となる。HLA等の情報が付随したこれらに関して、例えば、文科省ナショナルバイオリソースプロジェクト 研究用ヒト臍帯血幹細胞バンク (<http://cell.brc.riken.jp/hcb>) 等と上手く連携して、バンクおよび研究者にとっても有効な利用が望まれる。

E. 結論

2014年度は、東京臍帯血バンク事業中止による影響、「造血幹細胞移植法」の施行等によって体制が大きく動いた年であった。またHLA解析も含めてゲノム解析研究等の試料の利用、解析を行う研究も増加傾向であり、今後の対応が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagamura-Inoue T., and He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells*. 2014; 6:195-202
2. Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, Imai K, Uchida N, Ago H, Sakura T, Eto T, Ohashi K, Fukuda T, Taniguchi S, Mori S, Nagamura-Inoue T., Atsuta Y., Okamoto S. Comparison of Cord Blood Transplantation with Unrelated Bone Marrow Transplantation in Patients Older than Fifty Years. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; (14)01394-9.
3. Konuma T, Ooi J, Uchida N, Ogawa H, Ohashi K, Kanamori H, Aotsuka N, Onishi Y, Yamaguchi H, Kozai Y, Nagamura-Inoue T., Kato K., Suzuki R., Atsuta Y., Kato S., Asano S., Takahashi S. Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Haematologica*. 2014;99,e264-8.
4. Ohashi K, Nagamura-Inoue T., Nagamura F., Tojo A., Miyamura K., Mori T., Kurokawa M., Taniguchi S., Ishikawa J., Morishima Y., Atsuta Y., Sakamaki H. Effect of graft sources on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in adults with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a Japanese Society of Hematopoietic Cell

Transplantation retrospective analysis. *Int J Hematol*. 2014;100:296-306.

5. Atsuta Y., Suzuki R., Yamashita T., Fukuda T., Miyamura K., Taniguchi S., Iida H., Uchida T., Ikegame K., Takahashi S., Kato K., Kawa K., Nagamura-Inoue T., Morishima Y., Sakamaki H., Kodera Y. Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol*. 2014; 25,435-41.
6. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y., Nagamura-Inoue T., Sakamaki H., Atsuta Y., Suzuki R., Naoto T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49:355-60,.
7. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y., Toubai T., Yokoyama H., Fukuda T., Taniguchi S., Ohashi K., Ogawa H., Eto T., Miyamura K., Morishima Y., Nagamura-Inoue T., Sakamaki H., Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:228-35.
8. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kanamori H, Iwato K, Uchida N, Mori S, Nagamura-Inoue T., Ichinohe T., Atsuta Y., Teshima T., Murata M. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014 (in press)

書籍

1) 長村登紀子 公的臍帯血バンク, 臍帯血移植の基礎と臨床 医学書院 2014

2.学会発表

(国内)

1. 長村(井上)登紀子. 何 海萍, 森 有加, 高橋 敦子, 山本由紀, 島津貴久, 中井未来, 東條 有伸, 臍帯血・臍帯由来間

葉系幹細胞のセミパブリックバンク樹立について, 第 62 回日本輸血・細胞治療学会(奈良)2014/5/16

2. He H, Nagamura-Inoue T, Tsunoda H, Takahashi A, Yamamoto Y, Mori Y, and Tojo A. The Immunosuppressive Effect of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells for the treatment of GVHD, 第 76 日本血液学会学術集会総会 (大阪) 2014.11 月

(海外)

1. Yuka Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Jun Ohshimo, Takahisa Shimazu, Haiping He, Astuko Takahashi, Hajime Tsunoda, and Arinobu Tojo, Improved, Improved explants

method to isolate umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their immunosuppressive properties (poster), ISCT, Paris, 2014/4/23-27

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 移植医療技術開発研究分野））
委託業務成果報告（業務）

データの品質管理と保証体制の構築 施設監査実施方法の国内外の調査

担当研究者 鍛塚八千代 名古屋大学医学部附属病院 病院助教

研究要旨

造血幹細胞移植研究データの質向上の方法を検討するため、海外における造血細胞移植データセンターの品質管理と品質保証体制に関する調査を行った。米国の造血細胞移植データの収集を行っている Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) では、収集データに関する施設訪問 audit を実施している。施設には CIBMTR の audit 担当者が 4 年に 1 回訪問を行い、3-4 日間で 16 症例の移植データの監査を行う。移植アウトカム解析に影響を与えうるデータ項目 (Critical field) のエラー率の許容範囲は 3%未満である。収集データのエラー率および原資料欠損の頻度は経年的に減少しており、audit プログラムは研究データの質向上に寄与している。本邦においても造血細胞移植登録研究データの品質管理および品質保証の在り方を引き続き検討することが必要と考える。

A. 研究目的

臨床研究に係る制度が見直され、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針では、侵襲を伴い介入を行う研究についてはモニタリングや必要に応じた監査の実施が求められることとなった。新指針上は、造血細胞移植の一元化登録データはモニタリングおよび監査を実施する義務はないが、研究の質向上のために、データの品質管理・品質保証は有用と考えられる。米国 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) では、収集した造血細胞移植登録データを対象に施設訪問による“audit（監査）”を実施している。本研究では、本邦における造血細胞移植データの質向上の方法を検討し、質管理システムを確立するために、品質管理と品質保証体制に関する調査を行うこ

とを目的とした。

B. 研究方法

造血細胞移植登録データの質向上の方法を検討するため、海外データセンターにおける取り組みの情報収集を目的として、2014 年 12 月に National Marrow Donor Program (NMDP)/CIBMTR Minneapolis および、Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Data Coordinating Center がある EMMES Corporation を 4 日間にわたり訪問し、調査を行った。

audit プログラムの調査を目的としており、研究対象者はないため、本研究において倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

audit 概要

米国移植レジストリの audit プログラムは、NMDP で 1997 年に開始された。NMDP の研究部門と Medical College of Wisconsin の International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) との組織統合を経て、現在は NMDP の組織内にある CIBMTR Minneapolis Campus で audit 業務が行われている。audit 関連業務を実施するために、10 名以上の専門スタッフが雇用されている。

1997 年当時は、移植基本情報と day 100 データが提出された患者のうち、各施設 10~25 例を対象とした audit が行われていた。その後統計学的検討を経て、現在は国内・海外英語圏の各施設を 4 年に 1 回訪問し、各施設 16 例を対象とし、1 回の調査で約 6000 のデータを対象とした audit を実施している。

audit の手法

造血細胞移植データを入力するシステムである FormsNet3 は、CIBMTR データセンター内で開発されている。施設での入力時にデータの妥当性を確認するためのプログラムが、綿密に組み込まれている。データ収集フォームとデータ妥当性確認プログラムは 3 年ごとに改変されている。

audit は、年間 20 症例以上の移植を実施している施設を対象とし、移植前後基本データ・ベースラインデータ・100 日フォローアップデータが提出された症例が audit の対象になり得る。データ項目は、critical field (移植アウトカム解析に影響を与える項目で、audit 対象全症例のデータがチェックの対象となる) と、それ以外の random field に分類されている。

audit 対象症例および、critical field 以外の audit 対象データ項目 (random field) は、施設訪問 2 か月前に移植データ入力システム (FormsNet3) 内でランダムに選択され、事前にデータを一旦固定する。施設訪問は 3-4 日間に

わたり、2-3 名の auditor が、同意文書の確認および、critical field、random field のデータと原資料との照合を行う。監査を行ったデータの各項目は、Error (記録とデータの不一致)、Missing documentation (原資料欠損)、Non audit (監査対象とはしないがデータクリーニングを行う項目) に分類される。Error に分類された項目については、その後登録データが修正される。

施設訪問の最後に、audit 担当者と施設のデータマネージャーとのミーティングを行う。audit の結果は、施設の診療科長と audit 参加者、CIBMTR データセンターの leadership に報告書として提出される。

2010 年までは critical field のエラー率 5%までを許容していたが、2011 年に見直しが行われ、エラー率の許容範囲は 3%未満に引き下げられた。2012 年からは原資料欠損についての調査が強化された。audit に不合格の場合は、施設による改善計画 (corrective action) の提出が求められるが、現在それ以外の監査不合格によるペナルティーは設けられていない。

audit の結果

2010-2013 年の Cycle 4 audit では、米国 180 施設、米国外 45 施設が対象となった。Critical field のエラー率は全体で 2.5%であり、米国内 78%、米国外 56%の施設において Critical field エラーの基準を達成していた。不合格は、初めて audit を受ける施設で多い傾向を認めた。

audit の効果

1998-2001 年の最初の 4 年の audit サイクルと比較して、その後の cycle では critical field のエラー率が特に減少している。2012 年に原資料の欠損に関する改善計画の提出を施設側に求めるようになってからは、原資料の欠損頻度も減少した。

米国で audit の対象となる移植施設では、医師以外の担当者によるデータ入力が行われてい

るため、audit チームは監査の合否判定のみではなく、施設訪問時に各施設のデータマネージャーと直接のコミュニケーションを図り、現場医師の代わりに質問に回答し、施設のデータマネージャーの疑問を解決する機会として施設訪問を重要視している。

CIBMTR で収集されたレジストリデータは、米国造血細胞移植多施設共同研究グループ BMT CTN へのデータ共有が行われており、前向き試験における移植後数年のフォローアップデータなどに活用されている。BMTCTN では IND 研究を含めた介入研究が実施されている。

D. 考察

米国造血細胞移植データセンターにおける audit プログラムは、研究データの質向上に貢献している。本邦における新倫理指針のもとでは、造血細胞移植の一元化登録データは、モニタリング・監査の対象とする必要はないが、研究の質のさらなる向上のためにはデータの品質管理および品質保証の在り方を引き続き検討することが重要である。米国での施設訪問監査は、データセンターで十分トレーニングを受けた audit 担当者 2-3 名が 3-4 日間かけて実施しているが、本邦で類似の audit プログラムを立ち上げるには人件費や出張費などのコストが大きな課題になることが予想される。

本邦の移植登録データは、1200 を超える項目が収集されているが、品質保証および品質管理システムを確立させるにあたっては、移植アウトカム解析に用いられる各データ項目の重要度を検討し、重要度の高いデータ項目の品質から重点的に向上させることが、まず取り組むべき課題であると考えられる。

E. 結論

米国では 17 年以上かけて造血細胞移植データの audit プログラムを発展させ、体系化されたシ

ステムが構築されている。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakatochi M, Ushida Y, Yasuda Y, Yoshida Y, Kawai S, Kato R, Nakashima T, Iwata M, Kuwatsuka Y, Ando M, Hamajima N, Kondo T, Oda H, Hayashi M, Kato S, Yamaguchi M, Maruyama S, Matsuo S, Honda H. Identification of an Interaction between VWF rs7965413 and Platelet Count as a Novel Risk Marker for Metabolic Syndrome: An Extensive Search of Candidate Polymorphisms in a Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117591.
2. Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanamori H. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1785-90.
3. Hirakawa A, Yonemori K, Kuwatsuka Y, Kodaira M, Yamamoto H, Yunokawa M, Hamada A, Shimizu C, Tamura K, Gemma A, Fujiwara Y. A descriptive analysis of post-chemotherapy development of interstitial lung disease using spontaneous reporting data in Japan. *Curr Drug Saf*. 2014;9(3):220-6.

H. 知的財産権の取得状況

なし

統計解析の質管理

担当責任者 熱田由子 日本造血細胞移植データセンター センター長
担当責任者 神田善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 教授

研究要旨

個々の研究の統計解析の質管理を実施し、統計解析の質を向上することを目的として、共有スクリプト管理、統計セミナーの実施、統計相談の実施を行った。

A. 研究目的

個々のTRUMPデータを用いた研究はそれぞれ論文等で公表され、次の患者への治療における治療として情報共有される。個々の研究の統計解析の質管理方法の検討の上、試験実施を行うことを、本研究の目的とした。

B. 研究方法

上記目的のために、以下を実施する

- TRUMP data は、データ収集構造となっており、統計解析を実施する場合には、相当量のデータ確認作業を含む data manipulation が最初に必要となる。造血細胞移植登録研究で必要となる頻度の高い変数を定義し、Stata/EZR で使用できるスクリプト（共有スクリプト）を作成するとともに年次更新を実施する。（担当責任者：熱田由子、神田善伸、研究協力者：諫田純也）
- TRUMP 統計セミナー（基礎編、応用編）の開催（担当責任者：熱田由子、鋤塚八千代、研究協力者：松尾恵太郎、諫田淳也、鈴木律朗、倉田美穂）
- 個々の研究における統計相談の実施（担当責任者：熱田由子）
- EZR での TRUMP 登録研究支援（担当責任者：神田善伸）
- 統計ソフト（Stata）の共同購入（担当責任者：熱田由子）
（倫理面への配慮）
該当なし

C. 研究結果

共有スクリプト/マニュアルの更新を実施し、TRUMP 統計セミナー（基礎編、応用編）を開催した。それぞれのプログラムを別添資料 x および y に示す。それぞれ、xx 名、yy 名の参加があった。「研究データベースの構築と解析」で示したテーマごとワーキンググループが実施した個々の研究における統計相談も in-person, e-mail, 電話を用いて実施した。Xx 名で統計ソ

フトの共同購入（共同購入者リスト、別添資料 x）を実施した。

D. 考察

TRUMPの調査項目数は1200を超えているが、これらの項目を十分理解した上で、TRUMP dataを用いた登録研究を実施する必要がある。造血細胞移植登録研究で必要となる頻度の高い変数を定義し、Stata/EZRで使用できる共有スクリプトは、基本変数作成の効率を向上し、変数作成における間違いを防ぐことにより質の向上を目指した。スクリプトの使用率調査などを実施し、質管理の向上に努める必要がある。

E. 結論

個々の研究の統計解析の質管理をいくつかの方法で実施し、統計解析の効率および質の向上を実施した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 神田善伸 EZR(ersy R)による造血幹細胞移植データ解析 第37回日本造血細胞移植学会総会 神戸 2015.3
2. 熱田由子 医学統計：生存解析を実施する際に知っておきたいpitfall 第76回日本血液学会学術集会、Morning Discussion3 大阪 2014.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(資料3) TRUMP統計解析セミナー資料集

TRUMP統計セミナー資料集
(基礎編)

平成 26 年度 TRUMP 統計セミナー【基礎編】

日時：平成 26 年度 9 月 13 日(土曜日) 10 時 00 分～14 時 15 分
場所：名古屋大学大学院医学系研究科・医学部保健学科 東館 4 階 大講義室
〒461-8673 名古屋市東区大幸南一丁目 1 番 20 号

プログラム

9 時 30 分ー 受付、資料配布

10 時 00 分

セミナー概要説明

熱田 由子 (日本造血細胞移植データセンター)

10 時 05 分ー11 時 05 分

「Stata の基本動作と取り込みデータの確認」

倉田 美穂 (日本造血細胞移植データセンター)

11 時 05 分ー12 時 30 分

「模擬データセットを用いた変数と背景表の作成、生存曲線の描出(単群)」

楢塚 八千代 (名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター)

12 時 30 分ー13 時 15 分

昼食休憩

13 時 15 分ー14 時 15 分

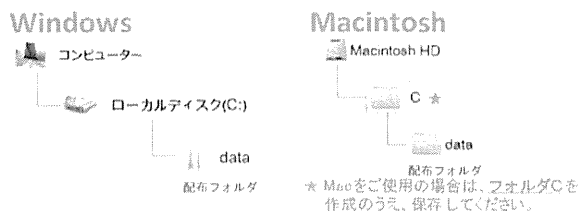
「簡単な演習 (同模擬データセットにて別変数の作成、生存曲線の描出 (群わけ)、検定など)」

熱田 由子 (日本造血細胞移植データセンター)

Stata の基本動作

配布ファイルの保存場所

事前にダウンロードしていただいたデータを、セミナー開始前に以下の場所に保存して下さい。



フォルダの保存先が上記と異なる場合、本日のセミナーで使用するプログラム、コマンド内容を変更していただく必要があります。

※事前にファイルの保存がお済みでない場合は、下記よりダウンロードしてください※
<http://www.jdchct.or.jp/study/seminar/analysis/data.zip>

H26年度 TRUMP統計セミナー 基礎編

Stataの基本動作 と 取り込みデータの確認

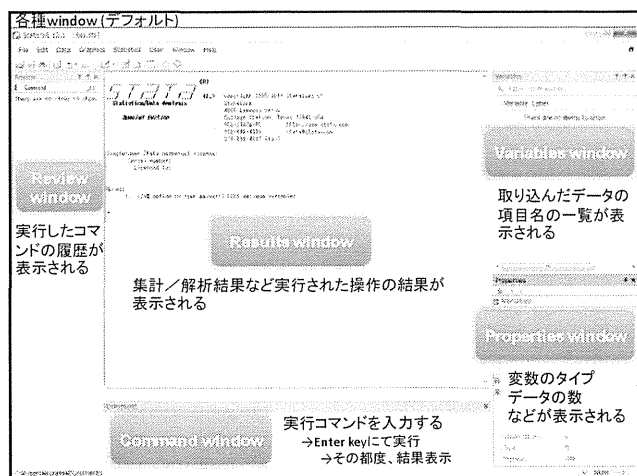
日本造血細胞移植データセンター
翁田 典博

Stataへデータを取り込む前の準備

データセットの前準備

- ▶ファイル名は必ず英語名であること
- ▶項目名が英語名のデータセットを使用する
- ▶WGデータセットを使用する場合、
開封パスワードの設定を解除のうえ、保存したデータセットを使用する

Stataの起動



表示フォントの設定

Stataは標準設定の状態では、変数名、コメントに日本語を使用する場合文字化けが生じる

- ▶日本語を表示する設定に変更
Windows...各ウィンドウで設定の変更
Mac ...コンテキストメニューから設定の変更

