

サブテーマ名：CPC（細胞培養センター）を利用した血液・血管の再生研究

小テーマ名：Ex Vivo 増幅臍帯血移植の臨床試験に向けた基盤整備

テマリーダー：(財)先端医療振興財団、診療開発部長、永井 謙一

研究従事者：(財)先端医療振興財団、上席研究員、橋本 尚子

(財)先端医療振興財団、主任研究員、伊藤 仁也

## ● 研究の概要

臍帯血移植はドナーへの直接的負担がないことに加え、最適な病期に移植が可能であることを長所とするが、一方で短所として、細胞数の問題から体重の重い患者には適応とならない場合が多いこと、また移植後の造血回復、特に血小板の生着が他の造血幹細胞移植と比べ顕著に遅延することが知られている。

造血回復の関連因子として、Magliaccio らは、臍帯血移植施行例 204 例において移植細胞数と造血回復能、及び移植関連合併症との関連について検討したところ、移植細胞数が多くなるほど好中球数及び血小板数の回復が早くなる傾向にあり、総有核細胞数は  $25 \times 10^6/\text{kg}$  以上、コロニー形成細胞数は  $50 \times 10^6/\text{kg}$  以上で有意に移植関連合併症が減少したと報告している。また Wagner らは CD34 陽性細胞数で  $1.7 \times 10^5/\text{kg}$  以上、Laughlin らは  $1.2 \times 10^5/\text{kg}$  以上移植した場合、それ以下の細胞数を移植した群に比べて有意に生存率が高いと報告している。すなわち移植細胞数とくに CD34 陽性細胞数が多いほど造血回復能が高く、予後も良好と考えられることから、*ex vivo* 増幅した CD34 陽性造血幹/前駆細胞が移植に応用可能となれば、従来臍帯血移植の対象とならなかった体重の重い患者も対象となるばかりでなく、生着不全の減少や生着日数の短縮が期待される。

*ex vivo* 増幅した臍帯血を用いた臨床試験は 1997 年に 2 つのグループが開始しており、いずれも増幅しない臍帯血と増幅した臍帯血を混合して移植する方法がとられている。McNiece らは、37 名 (成人 25 名、小児 12 名) の血液腫瘍及び乳癌患者を対象として、保存された臍帯血の 40%あるいは 60%の画分から CD34 陽性細胞を分離後、SCF、G-CSF、及び megakaryocyte growth and differentiation factor (MGDF) 添加培地で 10 日間培養した細胞と、増幅しなかった残りの画分の細胞とを合わせて移植した。一方 Kurtzberg らは、27 名 (成人 2 名、小児 25 名) の血液腫瘍患者に対して培地還元培養システム Astrom Replicell™ System を用いて臍帯血を 12 日間培養し、未処理臍帯血を移植後 12 日目に増幅臍帯血を移植した。培養成績及び移植成績を表 1 に示す。

表 1. *ex vivo* 増幅臍帯血の培養成績と臨床成績

グループ	McNiece <sup>13)</sup>	Kurtzberg <sup>14)</sup>
使用サイトカイン	SCF+G-CSF+MGDF	PIXY 321+FL+EPO
培養日数	10 日間	12 日間
総細胞増幅率*	56 倍(1.3-278)	2.05 倍(0.06-10.19)
CD34陽性細胞増幅率*	4 倍(0.1-20)	0.5 倍(0.09-2.45)
症例数	37	27
移植総細胞数 ( $\times 10^7/\text{kg}$ )*	0.99(0.28-8.5)	2.4(1.0-8.5)
移植CD34陽性細胞数 ( $\times 10^5/\text{kg}$ )*	1.04(0.97-31.1)	0.22(0.001-2.59)
生着までの日数*		
好中球 >500/ $\mu\text{l}$	28日 (15-49)	22日 (13-40)
血小板 >20,000/ $\mu\text{l}$	106日 (28-345)	94日 (41-370)
生着不全	0/30例	3/24例
急性GVHD ( $\geq$ III度)	40%	36%

\* 中央値

PIXY321: IL-3/GM-CSF 融合蛋白



2つの臨床試験の結果から明らかになったことは、*ex vivo* 増幅臍帯血は安全に移植可能であり、生着不全率は低率であったが、期待されたような造血回復の促進効果は得られなかったということで、この結果は決して満足できるものではない。ただし両者の培養成績をみると、有核細胞はある程度増幅されているが、CD34 陽性細胞の増幅率は McNiece 法で約 4 倍と低率で、Kurtzberg 法においては逆に半分に減少していることから、両グループによる方法では自己複製能を有すると考えられる未熟な造血幹/前駆細胞が十分量移植されておらず、*ex vivo* 増幅することの本来の目的である“より多くの造血幹/前駆細胞を移植した場合”の効果が評価されていないと考えられる。さらにこれら臨床研究では対象疾患、移植レジメンの統一化が行われておらず、効果及び副作用等の厳密な意味での評価が行われていない。

トランスレーショナルリサーチとして基礎的成果を実際の臨床研究へと移行させる際に最も問題となることは、いかにその安全性と効果を予測し、臨床研究の妥当性を示すかにあると考えられるが、これまで科学的根拠に基づいた検証や、それを実際の医療に応用し、評価する体制は確立されていない。

本研究は *ex vivo* 増幅臍帯血移植の臨床試験に向けた基盤整備として、

- (フェーズ I) 1. 臍帯血由来造血幹/前駆細胞の体外増幅システム(無血清、閉鎖系培養法、及び品質管理法)の安全性、倫理性の検証、及び臨床的な効果の予測
- (フェーズ II) 2. 診療、看護体制の整備
3. 新 GCP に準拠した臨床プロトコルの作成
4. データ管理、統計解析、試験モニタリング、及び副作用追跡等を行うデータセンターの整備

を行い、より質の高いトランスレーショナルリサーチを行える体制を確立することを目的とする。

以下、上記の 4 項目に従って解説をすすめる。

## 1. フェーズ I

### (1) 研究の目標

1. *ex vivo* 増幅臍帯血の安全性の検証、及び臨床的な効果の予測のため、非臨床試験としてコロニー形成能、サイトカイン産生能、及びがん化の検索等を、前臨床試験として NOD/SCID マウスへの移植実験を行う。また、これまで海外で開始されている臨床研究での培養法を追試し、我々の方法と比較することにより、効果の比較を行う。

### (2) 実施内容および成果

*ex vivo* 増幅臍帯血の安全性及び性能について「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(医薬発第 1314 号、厚生省医薬安全局長通知)に示されている概要に従う形で、より具体化した項目を各々に設け、増幅臍帯血の形態、表面抗原、サイトカイン産生能、染色体数の異常、転座などの構造異常、及びコロニー形成能などの評価を行った。また NOD/SCID マウスへの移植実験を前臨床試験と位置づけ、生着能の評価の他、体内分布、炎症、変性、及び腫瘍化の有無などの評価を行なうことで *ex vivo* 増幅臍帯血の安全性及び性能を確認した。また製造毎に行う規格試験については、可能な限り最終製品の安全性、品質を担保すべく、細胞生存率、無菌試験、エンドトキシン定量、マイコプラズマ試験、及びウイルス試験を製造工程に併せ行うこととし臨床プロトコルに反映させた。また効果予測に関しては、我々が開発した培養法は、前述したこれまで臨床研究が行なわ



れている方法と比較して、有意に高い総細胞増幅率、CD34 増幅率が得られる培養系であり、総細胞で約 150 倍、CD34 陽性細胞で約 40 倍の増幅が可能であること、また NOD/SCID マウスへの移植実験により、有意に骨髄再構築能が高いことから、移植後の生着不全の減少や生着日数の短縮効果が期待できると考えられた。

## 2. フェーズII

### (1) 研究の目標

2. 平成 15 年 6 月開設した先端医療センター病院内の無菌室を利用し、日本骨髄バンクネットワーク及び日本さい帯血バンクネットワークの移植認定施設として必要な診療体制、看護体制の整備、及び造血幹細胞移植術を実施する。

3. フェーズ I における検討結果をもとに、至適培養期間、規格試験項目、及び品質管理項目等を反映させた臨床プロトコルの作成を行う。

4. 臨床研究情報センターとの連携のもと、データ管理、統計解析、試験モニタリング、及び副作用追跡等を行うデータセンターの整備を行う。

### (2) 実施内容および成果

2. 神戸市立中央市民病院との連携のもと、先端医療センター臨床棟の無菌室を利用した造血幹細胞移植術を実施した。移植実績として、平成 15 年 6 月開所以降現在までに成人 41 例(急性骨髄性白血病 12 例、急性リンパ性白血病 6 例、骨髄異形成症候群 11 例、慢性骨髄性白血病 7 例、非ホジキンリンパ腫 3 例、ホジキンリンパ腫 1 例、重症再生不良性貧血 1 例)を対象に行った。移植ドナー別に分類すると血縁者間 16 例、非血縁者間 25 例であり、非血縁者間移植のうち 5 例が臍帯血移植であった。症例数が少なく、また観察期間が短いため統計解析には到っていないが、期間内の粗死亡率は 25/41 (60.1%) (standard risk 群: 15/20 (75.0%), high risk: 10/21 (47.6%)) であり、死因の内訳は移植関連死亡 (TRM) 6/16 例、再発及び腫瘍死 10/16 例であった。また骨髄移植推進財団のサイトビジットを受け、神戸市立中央市民病院・先端医療センター/免疫血液内科として平成 15 年 8 月非血縁者間骨髄採取、移植認定施設として承認を受けた。また非血縁者間臍帯血移植の移植認定を日本さい帯血バンクネットワークに申請し平成 16 年 3 月承認を受けた。

3. 臨床プロトコルの概要を以下に示す。

試験課題名
急性白血病患者に対する同種臍帯血由来 <i>ex vivo</i> 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相/前期第 II 相試験
目的
本研究では、日本造血細胞移植学会の「造血幹細胞移植のガイドライン」に合致する患者で、骨髄移植および末梢血幹細胞移植において適切なドナーを得ることができない急性性白血病を対象として、臍帯血内の CD34 陽性細胞の一部を <i>ex vivo</i> 増幅して臍帯血移植を実施し、その安全性・効果を検討する。さらに、臍帯血内の CD34 陽性細胞および増幅培養した CD34 陽性細胞における輸注細胞数と生着率の相関を検討する。
背景と根拠
白血病の治療成績の現状 白血病の治療の基本は化学療法であるが、白血病の各病型ごとに標準的化学療法による予後因子が明



らかになってきている。白血病における造血幹細胞移植と化学療法の優劣に関する治療成績は我が国においても海外においてもまだ病型、病期、危険因子毎に層別化された前方視的比較試験が行われておらず、十分にエビデンスが得られているとはいえない状況である。造血細胞移植学会では白血病の各病型ごとに移植適応規準を設けて 2002 年に移植適応ガイドラインを作成した。本邦では 1980 年代より骨髄移植が施行されるようになったが、1994 年に末梢血幹細胞移植が保険適応となったのに引き続き、1998 年には臍帯血移植も保険適応となったことで造血幹細胞移植の選択肢が広がっている。現在では各々の移植の特性を考慮して患者に適した移植が実施されている。

どの移植幹細胞ソースを用いるかについては、最適な時期に移植できる点や移植片対宿主病(Graft Versus Host Disease: GVHD)や他の移植関連合併症が少ない点で、ヒト白血球抗原(Human Leucocyte Antigen: HLA)一致血縁者間移植が全ての病型、病期において第一適応になると考えられる。HLA 一致血縁者によるドナーがいない場合には、骨髄バンク登録非血縁者ドナーからの骨髄移植が行われることが一般的である。これらのドナーが見つからないとき、あるいはドナーコーディネートに時間がかかり、最適な移植時期である寛解維持が困難である場合などは、臍帯血移植が行われている。

#### 臍帯血移植の現状

臍帯血移植は、日本さい帯血バンクネットワークを通じ、予め臍帯血バンクに保存されている臍帯血を検索し、患者の HLA と一致または 1 ないし 2 抗原不一致までの臍帯血が選択され移植が実施されている。臍帯血移植の長所としては、ドナーの直接的負担がないことは言うまでもないが、ドナー検索から移植までの期間が短いことも大きな特徴の一つとしてあげられる。さらに移植後は、急性 GVHD の程度が軽重症 GVHD の頻度が低いこと<sup>9)</sup>、HLA1 及び 2 抗原不一致移植が可能である<sup>10)</sup>ことなどがあげられる。

しかし、臍帯血は分娩後の胎盤中の臍帯血管に残る胎児血液を採取したものであるため、採取血液量や細胞数には限度がある<sup>20)</sup>。臍帯血移植実施のための技術指針によると、臍帯血移植に用いられる臍帯血は、原則として保存細胞数が患者体重(kg)あたり  $2 \times 10^7$  個以上含むものとしており<sup>21)</sup>、本邦での成人に対する臍帯血移植はごく少数に限られていた<sup>22)</sup>。ただし、成人患者においても十分量の臍帯血を移植すれば、その治療成績は骨髄移植と遜色ないと報告<sup>23)</sup>もあり、今後臍帯血バンクにおける保存臍帯血数が増加すれば、成人患者への適応が増え、移植数も多くなることが予想される。

#### ex vivo 増幅した臍帯血幹細胞について

これらの問題点を解決するため、凍結保存されている臍帯血幹細胞を ex vivo 増幅した後に患者に移植する方法が検討されるようになった。これまでの基礎研究の結果により、NOD/SCID マウス中で長期に再構築されるヒト臍帯血中に含まれる造血幹細胞は、サイトカインを用いることにより数倍に増幅することが可能であることがわかり、これらは表面抗原、コロニー形成能などから造血幹細胞であることが確認されている。臍帯血から分離した CD34 陽性細胞の増幅効果は幾つかのサイトカインの組み合わせにより検討されたが、IL-6/sIL-6R、SCF、TPO、FL の組み合わせが最も効率よく増幅できることが明らかとなり<sup>26)</sup>、これらのサイトカインの組み合わせにより 1 週間培養した細胞と培養しなかった細胞をそれぞれ別々の NOD/SCID マウスに移植した結果、培養した細胞を移植したマウスの方が明らかに血液細胞の頻度が高いという結果が得られた<sup>27)</sup>。また、これらのサイトカインの組み合わせにより 1 週間培養することにより SRC(SCID repopulating cells)は 4 倍以上に増幅され、これらの細胞を移植されたマウスでは移植後 6 ヶ月以上経過しても末梢血中のヒト細胞の頻度が低下する傾向は認められなかった<sup>28)</sup>ことから、臨床においても同様の効果が得られることが期待された。

ex vivo 増幅した臍帯血幹細胞が移植に応用可能となれば、従来臍帯血移植の対象とならなかった体重の重い患者も対象となるばかりでなく、生着不全の減少や生着日数の短縮が期待され、これにより無菌室入室期間の短縮や感染症治療薬の減量、輸血回数の軽減が見込まれている。

#### 増幅 CD34 陽性細胞

##### 使用臍帯血

原料の臍帯血は、日本さい帯血バンクネットワークに所属するさい帯血バンクから供給される凍結臍帯血を用いる。

##### 製造方法

臍帯血バンクから供給された臍帯血は、CPC にて、標準作業手順書に従って解凍され、全量のうち被験者体重当たり  $2 \times 10^7$  個/kg に相当する量が被験者にそのまま移植される。増幅 CD34 陽性細胞の製造は、移植後の残存臍帯血を原料として実施される。まず、原料である臍帯血について受け入れ時品質検査を実施し、受け入れ規格規準を満たしていることを確認する。次に臍帯血を洗浄処理後、CliniMACS 磁気細胞分離システム(概要書参照)により CD34 陽性細胞を分離し、得られた CD34 陽性細胞を 4 種のサイトカインを含む培地を用いて 12 日間培養することにより、CD34 陽性細胞を増幅させる。培養後、サイトカイン、培地成分等を自動細胞洗浄装置により洗浄除去し、ヒト血清アルブミン添加生理食塩液に懸濁して、増幅 CD34 陽性細胞の最終製品を得る。



## 診断規準および病期・病系分類

### 1. 診断規準

急性骨髄性白血病の診断規準、病型は FAB 分類(付録 11. 参照)(1976 年 Bennett)に従い、細胞組織学的に確定する。

### 2. 病期・リスク分類

#### 2.1 病期分類

第 1 寛解期:発症後、治療により骨髄中の芽球が 5%以内に減少し、保たれている病期

第 1 再発期:第 1 寛解期後に再発し、骨髄中の芽球が 5%以上存在する病期

第 2 寛解期:第 2 再発期後、治療により骨髄中の芽球が 5%以内に減少し、保たれている病期

第 2 再発期:第 2 寛解期後に再発し、骨髄中の芽球が 5%以上存在する病期

\*非寛解期:寛解期(骨髄中の芽球が 5%以内)以外の再発期

#### 2.2 危険度分類(リスク群)<sup>37)~39)</sup>

##### 急性骨髄性白血病

High risk 群:染色体異常が unfavorable(abn(11q), abn(5), and/or abn(7), hypodiploidy, abn(3q), t(6;9), t(9;22) etc)である場合、もしくは染色体が正常核形を含む場合は複数の予後不良因子(初診時白血球数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 、寛解到達までのコース数 $\geq 2$ 、二次性白血病)が存在する場合。

Standard risk 群:High risk 群に属さず、染色体異常が favorable(Good risk)群以外で、他の予後不良因子がないか一つの場合。

Favorable(Good risk)群:t(8;21), abn(16), t(15;17))で、他の予後不良因子がないか一つの場合。

##### 急性リンパ性白血病

High risk 群:染色体異常(t(9;12), t(4;11))がある場合、もしくは複数の予後不良因子(初診時白血球数 $\geq 30,000/\mu\text{L}$ 、寛解到達までの期間 $\geq 6\sim 8$  週、年齢 $\geq 30\sim 35$  歳)が存在する場合。

Standard risk 群:High risk 群に属さない場合。

## 適格規準

登録時に選択規準のすべての項目を満たし、除外規準のいずれの項目にも該当しない症例を登録可能症例とする。

### 1. 選択規準

1) FAB 分類(付録 11. 参照)で診断された急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病である

2) 以下の病期および危険度分類に該当する患者(4.2. 病期・リスク分類における移植適応規準参照)

a) 急性骨髄性白血病

• Standard risk 群

• High risk 群の第 1 寛解期

• 全ての群における第 2 寛解期以降、非寛解期

b) 急性リンパ性白血病

• High risk 群の第 1 寛解期

• Standard risk 群及び High risk 群における第 2 寛解期以降、非寛解期

3) 同意取得時の年齢が 12 歳以上 50 歳以下である

4) Performance Status (P.S.)(ECOG:付表 1) が 0 または 1 である

5) 造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致(血清レベル)の血縁者がいない\*

6) 骨髄バンクにおいて造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致(血清レベル)の非血縁ドナーがいない、または、迅速なコーディネートが困難であると判断されている\*

7) さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA 一致、あるいは HLA1, 2 抗原不一致(血清レベル)で、総細胞数として  $3 \times 10^7/\text{kg}$ (患者体重)以上かつ CD34 陽性細胞数が  $4.5 \times 10^6$  個(絶対数)以上の臍帯血が見出される患者\*

8) 本試験への参加について本人または代諾者の同意が文書で得られている

\*なお、不一致の対象となる HLA 抗原は HLA-A、B、DR 血清型とする。

### 2. 除外規準

1) 重篤な心疾患(コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、うっ血性心不全、過去 1 年以内の心筋梗塞、治療を要する心室性不整脈)を有する

2) 画像所見上間質性肺炎あるいは肺線維症を合併する(特発性<sup>40)</sup>および二次性含む)、あるいは既往がある

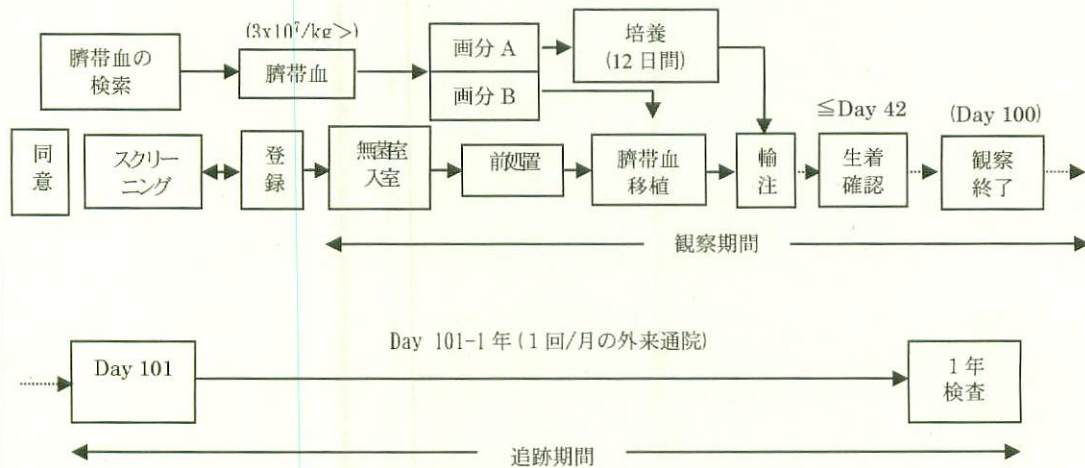
3) 慢性閉塞性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患診断と治療のためのガイドライン第 2 版<sup>41)</sup>にて GradeII 以上)

を有する

- 4) 処置を要する大量の胸水や心嚢液の貯留がみとめられる
- 5) 登録前 1 週以内に以下の臨床検査値異常を示す
  - ① 血清クレアチニンが施設規準値上限の 1.5 倍以上である
  - ② 血清総ビリルビンが 2.0mg/dL 以上である
  - ③ 血清 GOT, GPT が施設規準値上限の 2.5 倍以上である
  - ④ 心臓超音波検査にて心駆出率(Ejection Fraction:EF)が 50%未満である
  - ⑤ 動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)が 95%未満である
  - ⑥ スパイロメトリーで一秒率 FEV<sub>1.0</sub> 予測値が 50%未満である
- 6) 治療を要する薬剤アレルギーを有する
- 7) 本試験で使用使用する薬剤及びその類似化合物に対する薬剤アレルギーを有する
- 8) コントロール不良の中中枢神経系病変を有する
- 9) 活動性の急性感染症(菌血症、38 度以上の発熱などの感染兆候)を有する
- 10) 活動性の重複癌を有する
- 11) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する
- 12) 妊婦あるいは妊娠の可能性がある、もしくは授乳中である
- 13) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である
- 14) コントロール不良の気管支喘息を有する
- 15) その他、試験責任医師または試験分担医師が被験者として不相当と判断している

プロトコル治療

【研究スケジュール】



無菌室入院日(Day -7)から移植後 100 日(Day 100)までを観察期間とし、移植後 101 日(Day101)から移植後 1 年までを追跡期間とする。以上の観察期間及び追跡期間を併せ、研究期間と定義する。移植後 101 日から移植 1 年後までの期間中、毎月 1 回の外来通院を行う。

【前処置レジメン及び移植スケジュール】

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	12
TBI(2Gy/回)	↓↓	↓↓	↓↓							
Ara-C (3g/m <sup>2</sup> div)				↓↓	↓↓					
rhG-CSF (AML のみ) (5 μg/kg/day civ)				⇔⇔⇔⇔⇔						
CY (60mg/kg div)						↓	↓			
メスナ(24mg/kg)						↓↓	↓↓			
画分 A									↓	
画分 B										↓

画分 A: Non manipulate CB、画分 B: Expanded CD34<sup>+</sup> cells



【GVHD 予防レジメン】

Day	-1	0	1	2	3	4	5	6	...	21	...
臍帯血移植		↓									
rhG-CSF(Filgrastim) 300 μg/m <sup>2</sup> , div			↓	↓	...	(ANC>500/mL まで連日投与)			...		
CSA iv (トラフ値 200-300ng/mL)		↓	↓	...	(Day21 もしくは内服可能となるまで)						
CSA po 6.25mg/kg										↓↓	...
MTX 10mg/m <sup>2</sup> iv			↓								
MTX 7mg/m <sup>2</sup> iv					↓			↓			

用量・スケジュール変更規準

1 前処置開始の延期

38 度以上の発熱が 2 日以上続き、細菌学的検査により細菌、真菌、ウイルス感染症が生じた場合には適切な抗生剤、抗真菌剤による治療を行い、感染に対する治療を行う。発熱が 38 度以下となり、CRP 陰性化した後に前処置を行う。前処置開始までの期間はもうけないがスクリーニング検査後 2 ヶ月以上経過した場合にはスクリーニングの再検査を行い、再登録の手続きをとる。なお、治療時の使用薬剤は問わない。

2. 臍帯血移植実施の延期

前処置開始後の臍帯血移植は延期しない。

3. 増殖臍帯血移植実施の延期

投与予定日(day12~14)に前処置に伴う有害事象が存在する場合には血液検査、血液生化学検査、尿検査、心電図、胸部 X 線撮影などの検査を行い、Bearman Criteria(付録 10. 造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準 参照)の Grade I 以内と判断された場合のみ投与を行う。ただし、口内炎に関しては、GradeII 以内は投与を行う。肺毒性に関しては、Grade I 以上の有害事象が投与時に認められれば投与を行わない。なお増幅臍帯血移植実施の延期期間は 2 日間とし、それを超過した場合および Grade II 以上(口内炎は GradeIII、肺毒性は GradeI 以上)の前処置による有害事象が生じている場合はプロトコル治療を中止する。なお、発熱(38.0℃以上)だけでは投与を中止としないが、血清を保存し、発熱の原因究明のためにサイトカイン濃度測定などを行う。

4 薬剤の減量・中止に関する規定

1) 前処置減量は行わない。

2) 免疫抑制剤

① CyclosporineA

腎障害時には下記を参考に投与量を調整する。

血清クレアチニン	1.25-1.5	1.5-2.0	2.0-2.5	2.5-3.0	>3.0
% CSA reduction	0-25%	0-50%	25-75%	25-100%	50-100%
	減量	減量	減量	減量	減量

上の表はあくまでも参考であり、血中濃度モニタリングを行い、適正な血中濃度(トラフ値 200-300ng/ml)を維持する投与量を決定する。利尿がつき、症状が改善した後も血中濃度モニタリングを行い、有効血中濃度を維持する。

② MTX の調整

a.腎障害(クレアチニンが前処置前の 2 倍以上に上昇)→投与中止

b. Grade3 以上の口内炎→投与中止

c.画像診断で腹水、胸水が認められる時→投与中止

d.総ビリルビン:3mg/dl 以上→50%減量(3mg/dl に回復した場合、残りの投与スケジュールは 50%減量のまま行う。)  
:5mg/dl 以上→投与中止

5. 臍帯血移植の中止規準

1) 臍帯血解凍時にバッグの破損等により移植臍帯血が汚染された場合

6. 増幅臍帯血移植の中止規準

1) 培養開始時点で、培養中の臍帯血の CD34 陽性細胞数が  $1.2 \times 10^5$  に満たない場合

2) CPC において、最終製品の規格に合致しないと判定された場合

3) CPC の品質管理責任者が最終製品を被験者に輸注することに問題があると判断した場合

- 4) 前処置による Grade 4 以上の非血液学的有害事象の発生時
- 5) Bearman Criteria において GradeII 以上(口内炎は GradeIII 以上、肺毒性は GradeI 以上)の前処置による有害事象が生じている場合
- 6) 敗血症などコントロール不能な感染症が発症した場合

目標症例数および研究実施期間

目標症例数: 解析対象症例 10 症例とする  
 登録期間: 1 年(2006 年 1 月～2006 年 12 月)  
 追跡期間: 各症例を移植後 1 年まで追跡する

本研究は平成 17 年 8 月 16 日センター内再生医療審査会、平成 17 年 9 月 29 日臨床研究情報センター倫理委員会、及び平成 17 年 11 月 5 日日本さい帯血バンクネットワーク倫理審査委員会において承認を受けた。

4. トランスレーショナルリサーチを遂行するにあたって、厳密な監視、評価体制が必要であることはいうまでもない。臨床研究情報センターは臨床研究の計画、管理を総合的に行う組織であり、研究のデザイン策定から安全性管理を含めたモニタリング、データ管理、及び統計解析を客観的な立場で実施し、研究の品質を保証する業務を担う。本臨床研究では先端医療センター研究部、診療部、治験推進部、及び臨床研究情報センターとの連携でプロトコルを遂行することを予定しており、より質の高いトランスレーショナルリサーチを行える体制が整備できたと考えられる。

### 3. 今後の展望

我々の増幅方法は、これまで報告されている CD34 陽性細胞の ex vivo 増幅法の中で最も効率がよい方法であり、その臨床的効果が期待される。また本研究により生体外で加工した細胞を用いた質の高い臨床研究が実施可能な体制を整備できたと考えられ、国内外においてトランスレーショナルリサーチを実施する際のモデル施設になると考えられる。今後はチーム医療としてのトランスレーショナルリサーチの体制強化、及び人材育成を図る必要がある。