

厚生労働省班研究 原田班・高上班 合同班会議

平成 14 年 6 月 28 日金曜日 午前 10 時～午後 5 時

国立がんセンター中央病院 国際交流会館 3F 特別会議室

(高上班 文責：濱木 珠恵、高上 洋一 国立がんセンター中央病院)

(原田班 文責：堀 明子、小島 理絵、高上 洋一 国立がんセンター中央病院)

《高上班》

< 白血病・MDS に対するミニ移植 >

1. 「がんセンター院内研究の状況報告」 国立がんセンター中央病院 / 上 昌広

ここ 1 年間に当院で進めてきた臨床研究の経過とともに、われわれの方向性を示す。

1) ミニ移植の安全性～その安全性は確立したか？

当院ではここ 3 年の間に移植数が増加しており、そのほとんどがミニ移植である。そしてミニ移植を受ける対象は圧倒的に 50 歳代が多い。当院の 1 例目のミニ移植では、写真に示すように移植中は点滴などの支持療法を重点的に用いていたが、最近は day0 でも点滴をしないようになっている。みんな元気である。

退院までの期間であるが、早い患者では移植後十数日くらいで退院できており、普通の抗がん剤治療と同じ程度である。当院の崎山が、治療関連毒性を Bearman's grade と NCI-CTC を用いて評価した。NCI-CTC は化学療法の毒性を評価する指標であるが、grade II 以上の毒性は半数以下であり、移植と化学療法の毒性を同じ指標で比較できるくらいに毒性が軽くなったとも言える。実際、ミニ移植関連死亡の数は 10% 前後と低くなっている。

入院期間が短くなることも特徴である。当院の今滝が入院期間をまとめたが、移植後 1 ヶ月程度で退院ができています。もちろん合併症があれば若干長くなる場合もある。

コストについてもよい側面がある。レセプト点数だけで見ても、従来なら 1 ヶ月 40 万点かかったものが、不必要な点滴などを減らして簡素化したミニ移植では 16～20 万点で、つまり 200 万円程度で移植が行えることになる。安全かつ安く医療が行える状況になったと言える。もちろんこれは移植を受ける際に患者が真に負担する費用とは言えないため、現在、医療経済解析研究を計画している。

しかし、現実には良いことばかりではない。特に大きな合併症もなく安心して退院した後に、突如として発症する GVHD などの合併症は、特に高齢者を多く対象とするミニ移植にとっては重大な問題である。今後は、この点にも焦点をあてた研究の推進が必要である。

2) 血液悪性腫瘍の成績～ミニ移植は有効か？

現在までに当院でミニ移植を受けた患者の大半は血液悪性腫瘍患者である。AML/MDS に対する HLA 血縁一致ドナーからのミニ移植では、1 年生存率が 80% であった。indolent lymphoma と aggressive lymphoma を CST(通常型の移植)と RIST(ミニ移植)で比較した場合でも、RIST では早期死

亡が抑えられていて生存率は高めである。AML, CML, MDS を対象に調査したところ、CST vs RIST で全生存率は変わらなかった。しかし施設ごとで見ると差があることがわかった。当院では、移植後1年半でRISTとCSTは60~70%の生存率で差が小さくなるが、調査協力してくれたある病院では、CSTが80%近いのにRISTの成績は20%強であり、施設間のばらつきが大きい。当院の結果と大きく差がついた理由のひとつには、方法論が広く周知されていない、つまり未だミニ移植の治療手技が普及していないということが考えられる。

3) ミニ移植と合併症 ~ GVHD と感染症

GVHDの頻度は、骨髄破壊の前処置とミニ移植とでは差がない。しかし、RISTでは対象患者が高齢になっており、GVHDの重症化には気をつける必要がある。また、前処置にATGを使うとGVHDの発症時期は1ヶ月遅れ、GVHDの発症頻度は半分に下がる。

感染症の頻度については変わらない。アスペルギルスの発症を比較したが、RISTでも頻度は変わらない。

4) 固形腫瘍に対するミニ移植

当院でのRCC(腎癌)の移植データを示す。PR 1例長期のSDが1例。PDつまり腫瘍が3割以上のサイズに大きくなったというのは少ない。長期SD例はGVHDがなく、IFNを使っていた。もしかするとIFNがGVTをmodulateするのかもしれない。

Phase IIIでは、われわれは背景が悪い(病気が進行中の)症例を対象にすべきと考える。その他の固形腫瘍に関しては、どのような癌腫を対象にするかを、phase Iを続ける中で考えていかないといけない。

固形に対する問題点。phase IIはどのような反応が出たら次に進むのかということを考えている。効果判定基準の開発が必須である。

GVHDとGVTには相関があるといわれるが、その臨床意義に応じて4群に分類できるだろう。いずれにしても、バランスの問題だ。現在の方法では、免疫抑制が過剰である可能性があるため、将来的にはCYAを早期減量することを考えている。

このアプローチの妥当性を探る目的で、再発リスク高い患者でCyA減量を試行した14例の結果を示す。ミニ移植にからめた免疫研究も積極的にすすめていく。

5) 適応拡大のための医師主導研究

新GCPに則った具体的なノウハウの開発。医師主導型臨床研究と薬事法改正とのタイミングを合わせている。移植領域の薬剤のほとんどは保険適応外使用である。ラベルをつけていく必要がある。

参考までに、2002年6月7日に衆議院構成労働省での報告が行われた内容を示す。

本班研究では、今まで、その内容を公開するためにMLを利用して議論を行った。この1年間でphase Iは終わり、ミニ移植の方法論は確立してきている。phase II,IIIを進める時期に来ていると考えている。

高上(国立がんセンター中央病院): 次に、国立がんセンター中央病院におけるin house protocol結果を報告させていただいた。

小島(名古屋): 非常に良く理解したが、固形腫瘍についての質問。NIHに留学しているものがあるが、

RCC については病理との関係がはっきりしており、NIH では病理に基づいて適応を決めようといっているが、NCCH はどうか。

たしかに AA でもわかるが、ヨーロッパと日本では成績がまったく違うこともあるので、RCC もそうか（欧米を信じるか）。

高上：NIH のやり方がすばらしいかということを決してそのようには考えていない。そもそも、方法、プロトコルや医療の背景が違う。人種差もあると思う。我々自身のコンセプトに基づいて世界を主導できる臨床試験をやりたいと考えている。言い過ぎかもしれないが、この際、国外のデータを盲信する我が国の傾向を排除すべきである。

どういう癌腫にきくのかということは難しい。ある程度データがある RCC は phaseII でいく。そのほかは有効性をスクリーニングするために、まとめて phaseI にする。

上（国立がんセンター中央病院）：NCCH では病理と関連しない。ストラテジーも違う。NIH は病理分類古く、判定基準もはっきりしない。データをあわせて絞り込んでいく。さらに、経験の豊富ながんセンターの固形腫瘍グループと組んで、抗癌剤などの治療法が確立していない疾患に絞ろうと思う。

2. 「白血病・MDS に対するミニ移植プロトコル進捗状況」

東京大学医学部附属病院 / 神田 善伸

現在の進行状況と改善点を述べる。この半年間に ML で進んでいる。

まずはミニ移植について背景・概略を説明する。

同種造血幹細胞移植による抗腫瘍効果の一部は、ドナーリンパ球による免疫学的抗腫瘍効果であるということが、GVHD と再発の関連を示したデータや DLI のデータから示された。しかし、DLI のみでは生着しないために、抗腫瘍効果は得られない。そこで、ドナー造血細胞の生着を目的とした弱毒性の前処置を用いて、GVL/GVT 効果を期待するというのがミニ移植の概念である。さまざまな前処置があり、骨髄破壊や免疫抑制の程度が異なる。本試験では、DLI 無しで完全キメラが得られ、抗腫瘍効果も強い Flu/BU を採用した。

GVHD については、当初はミニ移植では急性 GVHD が少なくなると考えられていたが、実際は通常の移植と同じ頻度である。GVHD 予防を弱くしていることや、高齢患者が多いことが原因かもしれないが、ミニ移植後の最大の合併症である。一方、GVHD を抑えすぎることは GVL/GVT 効果を損ねるかもしれないため、適切な GVHD 予防法はいまだもって不明である。

プロトコルの説明。

問題点をあげる。半年で登録が 7 例であるが、目標 60 例であるため、症例登録完了までに 4 年かかってしまう。そこで、適格条件の改変を考えた。CML でイマチニブの適応をどう考えるか。AML については、CR1, CR2 にしているが、完全寛解の定義をどう見るか。CML の慢性期の定義をどうとらえるか。MDS の症例は、RA, RAEB, RARS であるが、RAEB などに対する化学療法後の定義を作成し、一般的ではないが、定義したうえで使うことにした。これは白血病の定義をほぼ流用した。MDS に関し

では、上記の化学療法後の定義を使用することにより適応としたい。未治療の MDS についても、観察期間を 1 ヶ月に短縮したい。移植後再発するような active なものなら 1 ヶ月の観察中にでも芽球は増えてくると考えている。

そのほかの変更点としては、ドナーの心エコーは不要ということ。HLA, ABO の検査については期間限定をはずす。ドナーフォローアップシートの扱い。仮登録後は化学療法を行わない(プロトコールに明確に記載されていない)。

有害事象の報告基準も明確化するよう作成した。

上：NCCH の登録状況だが、登録候補にあげられるのは 10 人弱しかいなかった。紹介された症例の半分しか実際には登録できなかった。高血圧、DM、3 ヶ月の RAEB などの、誠に細かい点で引っかかって登録できなかった。60 例のためには 120 例くらい患者を探さないといけないだろう。またプロトコール作成していた時期と現在とでは、ミニ移植に関する知見の蓄積も違う。実際のところは、neutropenic fever など少ないし、当初問題視されていたことと実情が変わっている。今回の研究は phase I/II で I が強いので、早く症例を集めたいと思う。

高上：プロトコール改変というのは、自分達に都合よく適当に変えようという意味ではなく、実際に運営してみて見つかったバグを明示したうえで、根拠を示しつつ適正化する臨床試験に定められたプロセスであり、効率よくスタディを進めていくためには必須の過程である。我が国の従来までのプロトコール研究における、お手軽なプロトコールの改変とは本質的に異なる点を強調したい。

上：その根拠を示すために、実際に、症例登録をしていく上で問題と考えられた事例をがんセンターのレジデントに挙げてもらう。

金(国立がんセンター中央病院)：プロトコール遵守をいかに行うかということが重要である。細かいことを注意することが肝心。このようなプロトコール遵守の機運が必要だろう。あとは、低 Mg とか低 P とか、全部急性報告をしていたが、分量が多くなりすぎる。この部分が過剰な負担となっている。

上：皆、プロトコール遵守に苦労しており、登録時の手続きの煩雑さに難渋している。

鈴木(愛知がんセンター)：どのような改定をするかはいいいのだが、わかりやすい基準になっているのかどうか。四六時中そのようなことを考えている先生は自分で納得できるもの、とできるだろうが、多施設の先生が普段、記憶に残しておける簡便性が、論文にするとときに納得できる内容かということを考えなければいけないと思う。

神田(東京大学)：化学療法後の RA/RARS の定義を作成した。publication にはないので根拠はない。定義として、鈴木先生から提案された major な response を採用している。覚えていられるように白血病の定義を流用した。もちろんこのような定義を満たしても、MDS クローンがあるので血球回復は難しいと考え省いた。

上：臨床試験は医師主導、JALSG、原田班と数多く行われている。登録の半数というのは、大規模施設、センターとか大学になると思う。その際には妥協点をどこにつくるかであろう。

鈴木：published criteria に準拠という形にすれば一番納得できるだろう。考え方の違いは個人があるので必ず出てくるが、わかりやすいという点では unpublished criteria じゃないか。さらにどこが違ってどこが同じかをしめすこと。

大橋(東京大学)：他の領域における臨床試験の経験からは、それまでに一定の蓄積がある領域では、そ

れを下敷きにする。固まるまでには、どうしても試行錯誤が必要である。criteria が固形腫瘍でははっきりしているのに対して、血液の領域では今のところは蓄積が少なく、難しい。ひとついえることとしては、途中で効率的な試験運用を図るために eligibility が広がるというのはプロトコール研究ではよくあることである。

上：validation ができていない criteria を使っていいのか。

大橋：「慣れ」の基準というのが使われている試験が多いと思う。間違っただけを入れたいことが肝心。

小島：RAEB ないし RAEB-t に関してだが、どうも『化学療法後の状態として云々』という定義がおかしいと思う。

神田：イメージとしては、RAEB、RAEB-t が化学療法後に RA、RARS のような状態に戻ったというふうに設定した。

小島：RAEB は化学療法をしても RAEB であり、それが RA や RARS に戻る、という表現は混乱を招く。

神田：スライドで提示した表現では『RA/RARS の状態』というのがおかしいのかもしれないが、MDS に寛解という言葉が使えないと思うので、あえてこういう定義を作っている。MDS で化学療法を施行された症例を登録できるようにするための策である。

大橋：総括報告書にまとめる際には、国際的に共通した書き方がある。ISH の E3 を見ると、ほとんどがスタディデザインのことを書いている。改定の根拠をびっしりと詳細に書くことが必要とされている。つまり、最初から固定しきった運用は必ずしも多くはない。適格基準を変えること自体は、安全性になんの問題もないことである。有効性にも問題ないでしょう。きつくすることがあるとすると、結論の一般化可能性の制限について考察することである。(変更に際して)理由、根拠を欠くことにはなるが、そこまでは validation のデータや論文は持ってこれない。そこまでは求められない。

金丸(近畿)：化学療法後の RA,RARS ですが、RAEB、RAEB-t で少なくとも RARS になるという症例はあるのか。

上：biological にはありえない。白血病の基準は MDS に転用できなかつたので、わかりやすいようにこういうふうに定義した

金丸：化学療法をやっていて、実際にはクライテリアは通常の白血病の条件などとは変わらない。JALSG では同じだ。

神田：血球回復の部分を削除するなということか？

上：血球回復の条件設定は、MDS だと低形成がある場合には支障がある。

金丸：寛解状態になるというのは、MDS でも白血病でも変わらないと思うが。

神田：芽球だけの定義を作るのも複雑になるように感じる。

高上：化学療法後の RA,RARS 「状態」としてはどうか。

会場の先生(申し訳ありません。お名前が分かりませんでした)：今回の改訂についてはリクルートが進まずに困っているのではあるが、(主要評価項目が)day100 の生存であることを考えると、CML の付加的染色体異常をはずされているのが、これを Cheson の criteria での SD くらいまでを含めても day 100 での結果は変わらないように思う。

それであれば、新しく提案するのと、Cheson を使うのとどちらがいいか、考えてはどうか。

小島：小児でも同様の案件があった。ヨーロッパのもので、blast が 10%以下という定義があったので

使っている。ただ、最近、blast は(予後と)関係ないとか言われたりもするので、将来的につながるかどうかを考えたうえで定義したほうがいいかな。

杉山(大阪大学)：WT1 の抗体を MDS で測定した。IgM 型が一番多かった。ところが RAEB では IgA 型が一番多かった。違うものと考えられる。RAEB を化学療法で見かけ上 RA の定義に戻しても、たんに芽球が減っただけで、性質は変わらないのではないか。やっぱり RAEB のままであると思う。

上：非寛解例でも day 100 で生存は変わらないと思う。カテゴリーを、長期予後を考えてまで作る必要はないと思う。また、海外のデータもバリデーションできていない。当面はこの方針で進めたいと思う。

神田：さまざまな報告がでていますが、これぞという報告は見当たらなかった。移植成績への影響などもわからない。今回は、プライマリエンドポイントに影響を与えない範囲で考えてみた。

上：鈴木先生、これでいいですか。

鈴木：いい悪いは私が決めることではないので…。

神田：イマチニブはこれでいいか。CR になっていたら移植しないと思うが。あとは付加的染色体異常の出現というのを消していいか。実際、付加的染色体異常以外のデータでの生存についてはほとんど問題がないような論文が出ているので。

上：中尾先生、いかがですか。

中尾(金沢大学)：問題ないと思う。

上：MDS でミニ移植をしたところ急な再発をしたという症例を経験した施設はあるか。ないですね。

上：プラクティカルな問題があり、2年前から pancytopenia があって、骨髄検査で RAEB を診断されてがんセンターに紹介になった、というのが多い。移植前検査で1ヶ月はかかるので待ち時間が稼げるが、3ヶ月なにもしないことはできない。このために定義の期間を1ヶ月にした。

権藤(九州大学)：やはり化学療法後の RA、RARS の定義という言葉の受け入れが悪いのではないか。長くなるが、化学療法後の状態を言葉で説明してはだめなのか。RA、RARS という言葉を避けるというか…。

福田(フレッドハッチンソン)：化学療法後の RA,RARS とは言わずに、化学療法後に芽球などがいない状態、として効果判定基準とは別にしている。

会場の先生(申し訳ありません。お名前が分かりませんでした)：RA はともかく、RARS はおきないと思う。

神田：では定義ではこの単語を削除にして、この状態というのを説明する文章にしたいと思います。

齊藤(東京大学)：そのほかの変更点について補足する。たとえば HLA 検査とかを紹介元で行って、移植施設で行うのは重複になるので、データを預かって、というふうにしたいと思う。その際、院長間で連絡を取ってもらうこと、IC について同意書などに書いてもらうこと、データを移植施設で必ず預かってもらうこと、などを徹底ほしいと思う。

3. 「データ管理上の問題点と運用の改善策について」 東京大学大学院 / 斎藤 明子

データ管理の具体的内容について、試験開始からの流れを説明する。試験全般に関して有害事象の報告をすることになっている。信頼性調査の一環として、施設訪問による試験説明を行っている。IRB 承認が 26 施設。中央モニタリングとしては、試験の進捗管理、有害事象情報の管理、調査票の正確性チェックなどを行っている。試験終了後には施設訪問監査を予定している。説明会の問い合わせ事項としては、PPT に示す項目に関する質問が出たが、概ね対応させていただいている。

その他、施設からの問合せの中のいくつかを紹介する。IRB と IEC の違いに関して。IRB は治験審査委員会と和訳されているが、もともとアメリカで行われていた施設内審査委員会を起源としている。IEC は主に欧州で用いられているもので、施設内のほかに地域的、国単位、複数国にまたがるものも存在する。両者とも、倫理的・科学的に妥当であることを評価する目的で存在するものであるから、本質的な差はないので、どちらでもかまわない。また IRB の承認が新たにおりた施設は、データセンターに連絡をしてもらい、こちらで適切な書類が準備されていることを確認させて頂く。

プロトコルの改定について、適格・除外基準に関わる部分、被験者の安全性にかかわる部分など、メジャーの部分は再度 IRB への諮問が必要であるが、それ以外のマイナー改訂に関しては、報告事項としての位置づけとなり、再度諮問する必要はない。

次に、調査票の問題点としてあげられた点を示す。

臨床検査値の調査表：臨床検査データのみを収集するものであるが、これは有害事象の抽出漏れを防ぐためのものである。問題点としてはタイムリーな有害事象報告には間に合わなくなる（急送報告）ことであるが、このシステムに関しては、データセンターは、サポート的な立場に立たせてもらうつもり。施設基準値の施設間差：施設後とのアウトプットの形態が標準化されていないことに伴う問題点。データの貼付に伴う問題点。

問題点：既知の毒性をどう扱うか

問題点 2：中等度 = NCI-CTC grade 2 実際には軽微なものが非常に多い。重要副作用として緊急報告された有害事象の殆どに対して、担当医は軽微な副作用であると感じていることが分かった。これらの殆どが経過観察のみで対応されている。緊急的に報告しなければいけないものではない。副作用重篤度判断をどこに設定すべきかは今後の課題である。

今回の試験では、当初の安全性情報ハンドリングの規定が試験進行に大きく支障を来たことが判明したため、重要副作用の改定を余儀無くされた。改定は、試験薬剤の添付文書に記載されている副作用の重なり以外は未知として扱い、NCI-CTC grade 2 以上を目安とし、中等度以上を緊急・詳細報告の対象とし、軽微なものは簡易報告の対象とするというものである。又、Grade 1 の臨床検査値のみの有害事象については、医学的に重要なものでなければ報告の必要はないと決定した。

まとめですが、有害事象があった場合、重篤なものは緊急報告する。非重篤であれば、関連があり grade 2 以上のものであれば、未知のものに関して緊急報告が必要である。grade 1 の臨床検査値については、医学的に重要でなければ、報告を義務付けないことにした。重篤化の場合は grade II の異常として拾えるので見落としの可能性は低いと考えられる。

有害事象報告システム：治験と市販後での法規上の取り扱いが異なり、又、医師主導臨床試験においては、その規定がなく、又、これを治験や市販後臨床試験と同様に扱うことには無理がある。

上：実際にプロトコルを運営したうえでの問題点をレジデントにあげてもらう。

今滝（国立がんセンター中央病院）：リクルートに難渋した。移植前の検査ですっと登録できない。患者さんに待ってもらうことになる。CML 付加異常があったりして大変だった。

上：それは登録時の問題で、今は毒性報告についてのコメントが欲しい。

今滝：grade II は移植領域ではほとんど問題にならないので、すべてを拾うのは労力がかかりすぎる。

大橋：市販後調査と治験との扱いが違うのが大きな問題。軽微・中等度というのがあいまいな定義で苦労している。現在の製薬会社のほうでも grade I まで拾っている。責任を免れるために当局は全部集めるといっている。（そこまでは必要ないということ）医療者側から訴えていけないといけない。この 1 年で変な基準がつくられたら、医師主導の研究はつぶれる。机上の概念ではわからないので、なんとかデータを蓄積して evidence を作ろうと思う。

上：新 GCP のデータをわれわれは自分で作っていけないといけないと思うが、学会としてはどう考えるか教えてほしい。

河（大阪府立母子保健総合医療センター）：学会としてと言われると困るが…。学会がどのようにこのような動きと同調していくか。臨床研究委員会というのを立ち上げて、プロトコルに関する検討を行っている。学会主導でどのようなことができるかというのは同時進行状態。今まではそれらの問題にタッチしてこなかったが、今後はどっぷりつからないといけない。委員の先生も前向きに検討している。公開性をどうするかということが一番問題だろう。学会の HP で周知しながら意見をまとめてこようと思っている。

高上：では、どういうふうにも実際的なものを作っていくかということ、実証するためのデータの蓄積が必要になる。あと 1, 2 年のうちに、移植領域の臨床試験のほとんどは新 GCP で行われなければならないものになるでしょう。

学会主導の臨床試験がよく言われるが、委員の選定が重要。実際に臨床試験や生物統計に精通した人を集めて議論しないと意味がない。おえらいさんだけを集めても、とんでもないほうに話が行ってしまう。

上：この班研究で、システムを作ってくれているのは大橋先生、斉藤先生、酒井さんである。この場で紹介したい。

酒井（臨床研究支援ユニット）：今回の仕事は始めたばかりなのですが、やりながら問題点もあがってきているが、先生方もなれてきているいろいろな意見がでて改定されるようになってくるでしょうが、努力していきたいと思う。

上：移植医療は生物製剤を使う医療になってきているが、GTP もからんでくるがどう思うか。

平家（国立がんセンター中央病院）：また後で話をするが、抗がん剤の場合は企業がある程度のラショナルを持ってきてくれるが、今回は自分たちで組み立てていければいけないということがある。個人個人で、それぞれ（細胞の反応性などが）違う。抗がん剤の治験で行っているような（効果あり、なしという単純化した）処理ができない。臨床試験の結果から蓄積を重ねていけないといけないと思う。

上：今回の研究では、公開性に一番気を使っている。厚生省からも日本でなかった試みとして評価されている。しかし、問題点は医師の年齢が上になるほど参加してもらえていないことである。データをいろいろ出しているが、若い世代ががんばってくれている。できれば現在ある情報ツールをできるだけ活用してほしい。

鈴木：非常にまれな可能性なのであるが、他施設のデータを再検査せずに利用するということが、兄弟間でデータが入れ替わってしまっていたということを知ったことがある。何らかの責任が生ずるのではないかと思うのだが。

斉藤：他施設のデータに関しては、紹介病院にも SDV が入るかもしれないことについては病院間で契約を結んでもらう必要がある。この際に使用するべきファイルも ML 上で公開している。

鈴木：検体収集時の手段の問題もあるかも知れない。

高上：ご指摘のとおりであるが、そこまで徹底させようとする手間が・・・というところで収まった。

大橋：検体の取り違えの可能性があると思うのだが、当該施設での予防策がどうかというのを確認するしかないと思う。

< 悪性リンパ腫に対するミニ移植 >

4 .「フル移植全国調査の結果発表」 国立がんセンター中央病院 / 金 成元

全国の移植施設に葉書を送り、同意を得られた施設に対してさらに質問表を送付し調査した。その結果を報告した。詳細は当日配布資料参照。

5 .「がんセンター・虎の門データ紹介」 虎の門病院 / 宮腰 重三郎

がんセンター・虎の門病院にて施行された NHL に対するミニ移植の成績を紹介。詳細は当日配布資料参照。

宮腰：海外からデータがでていますが患者背景はばらついている。昨年の ASH では MDACC が発表を出している。FL に関してはかなり有効であると考えているが、DL については背景の悪い症例に移植をしているのもっと早い時期にやったらどうかと考えます。

6 .「ミニ移植プロトコルの概説」 国立がんセンター中央病院 / 上 昌広

リンパ腫ミニ移植プロトコルの骨子について説明。

上：このプロトコルについて報告するのは2点。白血病のものが見にくいといわれたので、レイアウトを検討した。もう1点はCRFを添付している。近日中に完成させて各施設に配布する。

GCP にもとづく phase I/II にして、白血病とほぼ同じ endpoint にした。さきほどのデータをもとに、進行期の症例でも効果があると考えたので、進行期も入れた。GVHD 予防については、安全性も考え、MTX を追加した。

会場の先生(申し訳ありません。お名前が分かりませんでした)：DLBCL で5例データをやられたと思いますが、GVHD の有無で反応の差があるか。

谷本(九州大学)：今回の成績では、移植病期が違うので、CT 描出病変の有無などで評価できないので、

はっきりしない。

7. 「トランスレーショナルリサーチ」 四国がんセンター / 平家 勇司

支援研究についてのプロトコールについて説明。詳細は当日配布資料を参考。

上：プログラムにつけていないのだが、今回の NHL から支援研究を追加することにした。

平家：ミニ移植に対する支援研究の目的として、治療的なラショナルレを作っていくということと、そのなかでおきてくる問題点を明らかとし解決策を開発することがあると思う。免疫治療としての移植は、臨床的側面から発展した経緯があるため、その効果の基本的なメカニズムがわかっていない。その点が多く臨床腫瘍医から批判を浴びている点である。そこで、今回提示する研究の目的は、臨床的に有用性がはっきりとしており、また臨床経過からそのメカニズムが免疫に由来すると考えられている同種移植療法の治療効果の本体を明らかとすることを目的として行うものである。本学会において、そのたたき台を呈示し、今後 ML も含めて discussion したいと思う。今回のプロトコールはパイロット版であるので、誤字などはご容赦を。

4 ページ：支援研究であるため、臨床試験が走っていることが前提。単独で走ることはない。親のミニ移植プロトコールが IRB で通ってから行うこと。

臨床試験の場合は各施設が独自に行うが、支援研究は国立がんセンターと慶応でまとめて行うために、いかに情報や検体のやりとりをスムーズに行うかということが問題になる。

プロトコールに関しては、大西が 2 月に報告したのと同じ。さらに使用する FAX 用紙などを追加添付している。今回呈示したものにさらに改定を施し ML 等に流したい。

発表については、1st は国立がんセンターか慶応で実際に研究にかかわったものと中心として発表させてほしい。提供施設の代表者も論文中に名前を載せることになるが、具体的には後日話し合ってから決めたい。また、自分たちのデータを付け加えて副次研究をする場合や、研究組織としての発表の予定のない学会での発表に関しては話し合いのうえ極力協力するようにしたい。その場合は各施設の研究代表者が 1st となることができるようにするつもりである。

移植後の免疫回復の FACS など行っており、それらも併せて行えるようであれば行っていきたい。

京都大学の先生：マイナー抗原の同定の研究は「ゲノム研究」として取り扱う必要があるのではないか。これに関しては血液学会、関連学会からどのような criteria があるかということ、まったく指針がでていないと思う。今後の多施設の研究で使っていけるような指針を示していただければと思う。

8. 「DLI 研究進捗状況」 金沢大学医学部 / 中尾 眞二

中尾：DLI に関する進捗状況を示す。またパイロット症例である。CNS 再発が出たためにプロトコル

ルの変更を行いと思っている。また、RAEB 例での拒絶に対する DLI について説明する。

急性白血病に対する DLI の成績については 2000 年の ASH に報告がある。GVHD が出ると 40% 近い生存率が得られるというもの。DLI 大量輸注については 0 週に G-CSF で動員した DLI。4 週と 8 週に DLI を追加というプロトコールである。

登録はされていないが、27 歳 AML 男性の症例を示す。High dose AraC 後の DLI で GVHD が出なかったために、CD3 を輸注。しかし、2 週間後の縦郭には残存した。

北大の例は、移植後 3 から 5 ヶ月目に DLI が行われた。5 ヶ月後に High dose AraC をかけた後に DLI をした。DLI 後 GVHD が起こったが 2 ヶ月間は変化なかったものの 4 ヶ月後には輸血不要になり、ドナー型になった。High dose AraC は当初骨髄抑制が強すぎるのが懸念されたが 2 例とも耐え得た。急性 GVHD は 2 回目の GVHD で誘導されたが、ステロイドと FK でコントロール可能であった。

大量 DLI 後寛解が維持されていた AML-M1 の 2 例に移植後に CNS 再発がみられた。GVHD に伴う GVL 効果は CNS 中の微小残存白血病を排除できないようである。寛解導入療法として髄液移行のよい薬剤を選ぶとともに予防的に MTX を髄注する必要があるだろう。

変更点：寛解導入を CA 大量に統一。血小板が 5 万を肥えた時点で MTX 15mg を髄注する。

Flu/BU による NST 後の拒絶例 (MDS-RAEB) を経験した。再移植は困難であったため、DLI を行った。2 年前前に移植後早期 DLI による primary graft failure の克服成功例を経験していたが、本例は拒絶に終わった。輸血歴の多い MDS では拒絶のリスクが高い可能性がある。

9 . 全国アンケート調査報告

上：今年 2 月に依頼をした GVHD の全国調査、リンパ腫の全国調査、2 座不一致の全国調査は、ひとつひとつがものすごい勢いで行われている。時間の関係で発表はしないが手元の資料をご参照いただきたい。若い世代が頑張ってくれている。代表して九州大学の山崎先生から挨拶してもらう。

山崎 (九州大学)：このたびは多忙なところをご協力いただきありがとうございました。一番難しいところは、みなさんが日常診療の忙しいところをぬって、データを拾ってくれているということである。このような調査をつづけるとしたら、若い人に協力いただいて、と思っている。論文についてはできるだけ公平になるようにと考えて、学会発表、論文発表などを配分していくつもりである。

上：今回も 2 つ新しい研究協力依頼がある。

ミニ移植とフル移植の比較。パイロット調査をした 4 施設であまりにも施設差があった。現時点での優劣をみたいと思う。もう 1 つが抗真菌剤。安全性のデータがまったくない。1st ステップ、どのような抗菌剤の使い方をしているか、発症頻度を見たい。2nd ステップについては、ITZ と FCZ のスタディを考えている。oral solution と iv とで比較したいと思う。将来的にはポリコナゾールとかカンジンとかとの位置づけを考えつつ、移植領域での利用を考えて生きたいと思う。

《原田班》

1. 「連絡事項」 九州大学 / 谷本哲也先生

GVHD 調査 800 例の全国調査集計の結果は、造血細胞移植学会にて発表する。

2. 「研究者主導臨床試験について」 東京大学東京大学医学系研究科健康科学・看護学専攻・生物統計学 / 大橋靖雄先生

急速な関心が高まっている分野である。

最近数ヶ月の間にあった依頼内容の依頼一覧を提示。

3月22日に東大に臨床試験部が発足した。臨床試験部は、日本で2施設に存在する(東大と群馬大)。これにより治験にかかる時間が減少した。

JCOG 臨床試験セミナーは月一回施行され、関心の高さが表れている。

CRC の養成について。

SoCRA : society of clinical research association が創設され、国内でも認定試験を受けられる。これと、ACRT の二つが CRC の公的な認定委員会である。

市販後臨床試験と市販後の臨床試験について

【市販後臨床試験】は製薬会社が厚生労働省の行政規制下に行うものであり、新 GCP 基準に基づいている。一方、【市販後の臨床試験】に法的規制は無い。倫理上、【市販後の臨床試験】も厳密に行うべきであり、この点が問題である。現在、【市販後臨床試験】を簡素化し、【市販後の臨床試験】は品質保証を高める方向に変化している。

いま何を議論すべきか？

新薬開発

薬事法改正が参議院を通過し、大学も取り組みを始めている。

新 GCP の影響で、国立大学病院治験件数が減った。

製薬会社の申請のためには、PK/PD の試験と海外のトライアルを用いてそのまま申請する『bridging』がある。この利点は申請がはやいことである。しかし、bridging の時代は終わり、日本で品質保証されたトライアルがなされれば、pivotal trial として、日本の試験も認めるということを FDA の責任者がコメントをしている。癌においては、人種間差はないが、medical practice が異なっている。実際、JCOG9511 の非小細胞肺がんのトライアル(CPT-11)のトライアルが FDA に申請時に使用された。日本が発言権を確保できるようなトライアルが必要である。象(米国のトライアル)の上に蟻(日本のトライアル)が乗るような形式ではなく、せめて親亀と小亀くらの関係であるトライアルをしていく必要がある。

研究者主導研究の行政への反映

適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱いは、エビデンスに基づく認可が必要である。ダカルバジ

ン、アスピリンが該当する。薬事法の見直し案では、研究者に臨床研究のための薬剤をわたすこととなった。

また、生物製剤に対する規制は厳しくなる。

1年以内に（新）薬事法が施行される。

その他

先端医療を探索的に臨床に応用する動き（translational research）

厚生労働省の施策：医薬局で新 GCP に準じた規準を別途策定している。

【はこもの】を作っても仕方が無い、人材の作成と配置、とくに CRC が大事である。

Mega study の登録数をみると、CRC が配置された後に急速に増えたという裏づけがある。

骨粗しょう症も CRC の導入が早かった分野で、登録数は多い。

市販後の臨床試験

品質保証：SOP（標準手順書）作り、監査を行う必要がある。新 GCP 規準の臨床試験では、安全性報告をどこまですべきかが問題である。治験の場合は、中程度の未知の毒性で報告をする。では、併用薬が多い移植の分野ではどのように間違いなく報告していくのか？ 併用治療においては添付文書にありなしが混在する場合が問題である。例えば、FACS（肺がん 4 アーム試験）では、これでモニターが忙殺された。

データマネジメント：アメリカでは 1970 年代には定着した。ECOG のように、次々と試験が行われるので、専門知識をもつデータマネージャーが各部門ごとにおかれている。日本でこれが行われるようになったのは 1990 年代初頭になってからである。

ガイドライン狂想曲：エビデンスを利用するのは臨床疫学。厚生労働省の関心はガイドラインをつくることにあり、エビデンスがないことが気づかれた。特に、循環器は日本から報告されたものは皆無である。癌はまだいいほう。JCOG の蓄積があり、世界に出すことができるようになってきた。

治験以外の研究基盤は？ 移植の領域では併用治療薬の問題がある。本来の対象疾患と異なる疾患への補助療法への適応拡大を企業はやらない。しかし、現時点で、CRC の市販後（の）臨床試験への関与への参加がまだ少ない。治験でとられてしまう。また、CRC の知識もまだ不十分である。良い臨床試験の基盤は科学、倫理、効率である。日本で問題なのは方法論、システムと人材、教育であり、もっともネックであるのはシステム、人材である。いまのところきちんとワークしているのは JCOG のみである。CRC は資格としていくべきである。臨床試験には研究計画書、施設、モニタリング、監査、品質保証が必要である。品質管理とは、活動を評価し、改良し、これを評価していくことであって、日本のサービス業はこれをできている。唯一できなかったのは医学の分野である。practice の品質管理は難しいが、臨床試験はやりやすいはずである。標準治療薬を位置づける研究は研究者がやらなくてはいけない。いままでの状況は、とにかく進まない。

細胞移植領域の特徴

多くの未承認薬が実際に用いられている、複雑な治療プロトコールである、有害事象が必発である。

今後の計画

データマネージメントは効率化を考えないと、大規模試験のコストは膨大である。これまでのやり方をまねるのではなく、アメリカの先を見るべきである。例えば、データの交換が電子上でできるようにすることが必要で、アメリカでは共通コードを作っている。将来的にはローカルデータマネージャーと中央とを電子上で結んで、Web 上で行われるだろう、security の問題を解決すれば広まるであろう。

データセンターも Web 上で作る。UMIN を使っていくことを考えている。小さな病院には循環する CRC を派遣し、大きい病院は local DM をおく。

最後に、生物統計学のセミナーを開催のご案内。

8月1日～11日 申請パッケージの抗議、実習。連絡は大橋先生へ。

質疑応答

高上(国立がんセンター): 最初に大橋先生にデータ管理をお願いしたときに、もっとも難しい試験(移植の班研究のこと)をこなせば、今後どんな試験でも対応出来るというお話だった。斎藤先生のように、実際の臨床を知っているひとがデータマネージメントに参加したということがよかった。

上(国立がんセンター): Good tissue practice の動きは今後出てくるのか?

大橋(東大): manufacturing とラボである製薬会社は、最初からその部分にあるリスクをとらないだろう。

上: 大学というのは、上級医が研修医を指導して、患者を直接診ているのは研修医で、というような状況では、むしろ高度なことがしにくい環境下であるが、そのような施設ではどうするか? 人手は?

大橋: 専門性が必要である。人手がないからといって、専門家でない人間を使っても事故につながる。

田淵(神奈川県立こども医療センター): メガスタディを行った際にデータの回収率を 100%にするにはどのようにしたらよいのか?

東大 大橋先生: 飴と鞭しかない。鞭は様々なやりかたがあるが、飴にはお金というものもある。結局、JCOG のデータをみても、症例数が多いから報告書が書けないのだと言う施設は無い。むしろ、慣れている施設で、先生方がきちんとやってくれる施設では回収できる。

3. 齋藤明子先生

東京大学大学院医学系研究科 生物統計学・疫学/予防保健学

PBSCT 対 BMT

成人白血病に対する HLA 一致同胞ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の Phase III 試験に関するデータマネジメント業務内容を述べる。

研究の質を保ち、今後活かせるデータ収集を行う必要がある一方で、目標症例数が多く、CRF 記入者が現段階では臨床業務に携わっている医師であることが多いことから、データ収集法に工夫が必要である。チェックボックスや、コードを利用した。コードは IBMTR にならぬ、手間を省くよう努めた。GVHD に関しては日々の記録をカルテの一部としても利用可能なワークシートを用いた。

信頼性調査の一環として、モニタリング業務としての SDV や、品質保証業務としての訪問監査が必要となる。今回は、研究者の自主研究であることと症例数が多いことから、監査に関し全例調査は困難であると考えられるので、抜き取り調査を行う予定である。

データ収集はドナーとレシピエント別々の CRF を用い、ドナーに関しては、造血幹細胞移植学会の調査票を貼付するタイプのものを用いる予定である。(提出書類一覧を提示)

プライバシー確保のため、症例登録番号を用いて被験者の同定をおこなう。症例登録番号と各施設毎の ID の対応に関しては、各施設で対応表を作成するなどして管理していただきたい。以下、スライド提示。

質疑応答：特になし。

4. 「PB 対 BM プロトコール進捗状況」 東京都立駒込病院血液内科 / 森 慎一郎先生

(PB 対 BM の)プロトコールは、参加施設に対しては既に配られている。参加施設は、アンケート調査で本試験に参加可能と答えた施設から選んだ。今までの班会議のなかで、参考とすべきデータは示している。

試験のプライマリーエンドポイントは有効性の評価で、同時にドナーの安全性、有効性を評価する。CRF はドナー用、レシピエント用の 2 種類があり、煩雑ですが宜しくお願いします。

実施するにあたり、最も苦勞すると予想されるのは同意の取得である。行った工夫としては、ドナーとレシピエントは別の場所と時間を設定すること、主治医が片方の情報をもう片方に伝えないことである。ドナーの説明文書は HLA を検査にきた段階で説明書をわたしておくのが適切と考える。

移植前治療に関しては、論文になっている方法を原則として、(各施設のレジメンによる)骨髄破壊的移植をおこなう。

慢性 GVHD の適切な grading の評価方法は決まっていないが、2001 年に Hopkins から出ているコード表にしたがうことにした。コードが変化した場合は、その日付を記載する。

質疑応答：

小島 (名古屋大学): 日本でこのようなきちんとしたトライアルが行われるのは素晴らしい。今回のエンドポイントが生存率であるのはわかるけれども、海外でも今回と同様の内容に関しては多く出ている。ここをどう解釈するのか？

原田 (九州大学): 実はこの問題は散々議論してきた。ひとつは日本と欧米で GVHD はかなり差があるので、日本人でのデータは必要と思われる。

小島: (移植学会の) registration のデータはどう扱うのか？

原田: 前向き試験と、この registration のデータとの見比べは今回やってみて初めてわかることである。

星 (慈恵医大): このデータが非血縁の PB の基礎データとなることであるが、(この試験が無くて)5 年後までには現在の状況をもって、非血縁でも PB が使えるようになるだろう。

原田: このデータが無くて PB が非血縁で認められる可能性があるが、だからと言って、このデータが無意味だということはない。

星: ドナーの IC に関して、ドナー、レシピエントを別に IC するべきというのはわかる。だが、IC をとるのは主治医がやっていいのか？

森 (駒込病院): 今までのスタンダードな方法としては主治医がやっている。理想論では第 3 者が行うべきだろうが、実際は行われていない。

星: 造血幹細胞学会ガイドラインでは違う。

原田: ガイドラインでは第 3 者による IC を推奨としているが、実状は、介在していない。

会場の先生 (申し訳ありません。お名前がわかりませんでした): 骨髄の採取量の上限は？

森: 規定していない。

会場の先生 (申し訳ありません。お名前がわかりませんでした): 2×10^6 /kg(患者体重)に満たない場合の扱いはどのようになるのか？

森: 脱落にはならない。

上（国立がんセンター）：リクルートが相当困難と考えるが、どのようなストラテジーをとる予定か？

原田：各施設へのお願いと、骨髄移植推進財団に依頼して広いアナウンスをしていく。

上：高上班の経験で言うと、実際に患者さんを紹介してくれるのは普通に血液を診療している先生であり、そのような実際に紹介してくれる先生方はこのような班会議の席にはいない。学会でアナウンスするのは如何か？

原田：可能と思う。

田中（駒込病院）：現実的に、記入表などのコードが多くて難しい。たとえばこのようなコード表をシールにするなり、印鑑にするなりということはできないか？

斎藤（東京大学）：今回、急性 GVHD のワークシートを準備しました。カルテに貼るシールを作成するかどうかは検討中である。ただ、ワークシートで十分対応可能なものとする。カルテの一部として使用可能なものになっていると思う。

ミニ移植のワークシートが診療録として用いることができる施設がどれくらいあるか、わからないのだが、用いることが出来ない施設はどれくらいあるか？

星：貼ることはできる。時系列にして貼っていれば（カルテとして）問題はないのだろうが、そうできないか。

斎藤：複写にして、片方は冊子のかたちで残るように、つまり、別冊として残るという形式になっている。穴をあけてもどすなり、切り取って貼るなりしたほうがいいでしょうか？

星：穴をあけてもどすと、紛失の原因となる、切り取ってはるほうがいいのではないか。

非血縁者間同種骨髄移植の CMV 感染症予防研究 東京大学 神田善伸先生

この研究目的は減量 GCV を用いた CMV 感染症の予防研究である。

以前の研究では CMV 早期感染症は 1 症例 (CMV 胃腸炎) のみであり、治療量の GCV 投与で軽快した。GCV の投与量は、投与開始から経時的に変化を追うと、従来の方法と同様に減少する。よって、薬剤総投与量は明らかに減少した。

さらに検査方法の検討を行う：PCR 法と従来 of antigenemia の比較。

antigenemia は人の眼による診断であり不安定である。今回は PCR 法と antigenemia 法、それぞれ 50 症例の無作為割付にて評価を行う。antigenemia 法は海外での論文が多いため C10/11 を使用する。

評価項目は早期(移植後 100 日以内)の CMV 感染症の発症頻度、副次的評価項目として、毒性の評価を行う。研究の流れとしては、移植前又は移植後同意を得て検査方法をランダム化する。基準値以上陽性で共にレベル 1 の GCV を開始する。

アンケート結果集計

条件を全てみたす施設を参加施設とした。

プロトコル登録状況：IRB 通過施設が 9 施設。

現時点において仮登録 9 例、本登録 7 例。このペースでいくと、目標症例 90 例達成まであと 7 年かかる。これでは完遂できないので、プロトコル上のこだわりをはずす必要性を感じ、各施設対象のアンケート調査を施行した。

< アンケートにより挙げられた問題点と対策 >

GVHD 予防の制限が厳しい (CsA に限定、MTX のみ) ことが一番多かった(6/15)。

この一部緩和により登録数増加ができると考えている。

HLA 一致に関する制限が厳しい(2/15)：HLA 不一致ドナーを認めないことは、あまり症例登録を制限していないだろう。

検査項目が多すぎる：現在 1 症例ごとに検査日前に検査会社からメールによる通知が行くシステムになっており、登録症例も少ない現状では対応可能と考える。

以上より、今回の改訂では GVHD 予防に関する制限を緩める。CsA+MTX もしくは FK506+CsA とする。

質疑応答

上 (国立がんセンター中央病院)：感想ですが、アンケートをくれた施設は IRB を通過していない施設が多いように見える。それなのに、検査が煩雑であるとか用量設定が細かいなどと言う意見はおかしい。登録施設には臨床研究遂行の義務があり、この試験が遂行できなかつたら、PB 対 BM なんて到底無理な話となる。

神田：ご指摘のとおりで、各施設に再三催促しているが、大きなセンターに集まる症例は非寛解例ばかり

りだったりして、登録症例がないのが実状であるようだ。

高上（国立がんセンター中央病院）：がんセンターは既存のプロトコールとぶつかるためにこれまでは登録できなかったが、今後はこの試験への症例の登録を考えている。しかし、がんセンターでは殆どミニの症例で登録できない可能性が高い。ある程度、データセンターの限界もあるので、実施不可能なら症例登録の無い施設に資料を送るのは手間の問題があるので、省くことを考えている。

原田（九州大学）：登録が少ないのは、確かに努力不足が原因ではあるが、移植症例数の多い病院には適格症例がこないという問題は確かにある。この構造的な問題点をどうすればよいか？地域の小さな会議でお互いに症例を送るなどするしか、具体的な解決策がないのではないか。

上：東京都内だとミニ移植のときは各施設に説明に行き、プロトコール適格患者は当院に紹介してもらうように頼んでいる。

神田：ミニ移植の場合は施行可能な病院に限られており、別の病院への転院が患者への benefit となる。今回は通常の移植なので各施設で施行可能である。

上：登録することでその施設へ何らかの credit を与えることを考えていけないといけない。

谷口先生（浜の町病院）：当院ではちょうどこのプロトコールが走る時にミニ症例ばかりであった。このプロトコール症例の条件が寛解期移植になっていますが、骨髄を待っている間に再発した例もあり症例登録ができなかった。しかし今後は積極的に登録します。

高上：先ほど大橋先生が説明したように、治験ネットワーク構想が始まっている。今後、臨床試験の施行が病院行政のグラントにも反映される。こういった研究の際のその施設の遂行具合はどうかということが、厚生労働省の評価となっている。治験の場合もこういった選択作業が始まっている。施設のあり方として責任者は危機的な捉え方をしていく必要がある。むしろ将来的に、自分たちの施設で臨床試験をと考えている施設なら、こういったトライアルに今から積極的に登録していないと将来やりたくてもできなくなる可能性がある。

臨床試験のあり方

上：学会との関係はどのようにしていったらいいか？学会へのフィードバックをどうするのか、また、学会からはどういったサポートを得られるのか。

原田：造血細胞移植学会からは品質の高い研究を保つために、メンタルにサポートしていくということは表明されている。

高上：学会というのは実態がない。偉い先生方はこういう研究会でなく学会に参加する。学会での議論とこういう場での議論はレベルが異なるのが現状である。学会を錦の御旗のように取り扱っても仕方が無い。我々が学会を主導するような考え方で行く必要がある。ただ、残念ながら、学会がこの研究をそ

のような対象として認識してくれていない。

上：薬事法改訂の問題もあり、この1年で移植領域が立ち上がる必要がある。こういった臨床試験が完遂できなければ、いつまでたっても他の固形腫瘍などの領域に追いつけない。こういう状況を踏まえて学会サイドは具体的にどのような協力をしてくださるのか。学会の一部の先生方からは、これだけ公開しているにも関わらず、我々が独走していると捉えられている。それでは今後は態勢をどうやって作ればよいのか。

高見（金沢大学）：症例登録したいという気持ちはある。ただ問題点として、門戸が狭い。各施設内に調和というものがあり、たとえば、免疫グロブリンやMTX投与量に関しても、がんセンターならすぐに出来ることでも、実際に各施設が自分の施設でこれまでのやり方を変更していかないといけないという精神的なハードルがあるのも事実である。ミニ移植のプロトコルに関しても、意外と症例がないというのも事実である。

神田：プライマリーエンドポイントに関わってくる適格条件や施行方法には、どうしても研究者は厳密になる。それが症例登録の支障となるのなら今後もアンケート調査を繰り返して、徐々に妥協していかざるをえないと考える。

高見：今回の改訂を踏まえてどれくらい症例が増えるかをみていただいて、それでも登録症例数が少なければまた改訂を考えてほしい。

原田：問題は、臨床研究をやっても病院と医師にメリットがないということである。上先生のもっているような情熱は人によって温度差がある。

上：クレジットは原田先生の世代がつけてほしいと思う。

高上：クレジットの問題は、その施設にお金が集まるようなシステムを作る。民間企業からのお金、公的班研究のお金、現実的に臨床試験に4000万等のお金がかかるようになっている。ミニ移植のプロトコルでは、症例を登録した施設に対してお金を渡し、各施設でインフラ整備を行っていく必要があります。固形がんのJCOGに関しては、インフラ整備ができあがっているために、どんどんお金が入ってくる。各施設は公的班研究のお金で整備をすると同時に、企業の治験参加施設にも参加できるようになる。あくまでも医師主導の臨床試験は施設のステイタスをあげるだけだが、そのステイタスがないと、今後治験施設の対象にならなくなる。

河（大阪府立母子保健総合医療センター）：この臨床試験については、PBのドナーのフォローアップを学会が行っているということに単を発して、委員会で議論されています。臨床研究委員会がやっと発足したのが今年の春。今後、学会のHPで臨床研究を見られるようにする。今年10月の学会で多施設共同研究に関しては説明時間を設ける。今後は学会もうまく同調しながらやっていかないといけない。

高上：審査といわれるが、その審査の過程では、たとえばがんセンターのIRBをどれひとつ通過しないようなものでも、学会の委員会を通過してしまうという恐ろしい状況はある。こういうスタディがエビデンスになっていくことの重大性をわかってほしい。

上：学会でだすインセンティブが宣伝ということですか？ 試験の遂行のためにはどんどん動く行動力が必要となる。全国の施設が協力しないとメガトライアルは遂行できない。半年、1年単位でやっていたら結局、他の固形臓器の分野には追いついていけない。

河：学会の理事会は年に数回であるが、臨床研究会は2ヶ月ごとに集まっていると思う。それを上手に使っていただきたい。

大橋（東京大学）：学会を通してうまくいっているところはない。乳がんの分野は、財団のなかに教授がないのが幸いし、かつ、学会の委員会と財団のメンバーが同一なのでうまくいっている。そのやりかたをまねたのが骨粗鬆症学会。これは学会が小さい。学会が大きいと責任の所在が不確実なので行動が難しい。

原田：あらゆる手をつかって頑張るつもりだ。

田中：バンクに働きかけて、適格症例を登録するよう施設に働きかけるなどの調整することはできないのでしょうか・

原田：それではこれからはバンクに宣伝してはどうでしょうか。

小児プロトコルの進行状況：国立がんセンター中央病院 牧本敦先生

PB 対 BMT の小児版

成人プロトコールとの相違

1. 対象の年齢、層別因子

対象は 1-15 歳の AML, ALL, CML 症例。白血病は寛解か非寛解かで層別化し、CML は CP か non-CP かで層別する。

2. 主要エンドポイントは生着の早さ。必要症例数は 50 例/50 例で 100 例。

3. 2002 年 7 月から登録期間を 3 年間、経過観察期間を 2 年間とする。尚、安全性のため 3 年間追跡フォローアップを行う。

4. 移植前処置は BU/CY または CY/TBI としているが、BU/Mel、TBI/Mel でも可。

質疑応答：

小島（名古屋大学）：ドナー年齢の限定はガイドラインでは 10 歳以下は不可である。18 歳以上とのガイドラインとなっている。実際にこのようなドナーがいるか？ また、医者向けの説明書では末梢血幹細胞採取による死亡者が 8 人いるのに、2 人と書いてあるのは間違いではないか。欧米では発想として、そもそも年齢の低い人に末梢血幹細胞採取を行う発想自体がないと聞いたし、世界で初めてといっても奇異な印象を受ける。

牧本：10 歳以下は不適格にする予定である。

高上：小児の世界は海外では非常に保守的である。海外で確かに小児のケースは少ないけれども、決して科学的にどうこうという論理ではない。

小島：これをどう親に説明するかを記入してほしい。生着がちょっと速いからというのは、どう説明するのか。

高上：サイエンスどうこうというレベルではない。

上：知り合いから聞いたというのは信用できない。まずいというエビデンスがあればわかるが、意味の無い拘束である。

高上：最初のガイドラインは知らないところで議論されて勝手に決定されている。どういう経過で決定されたのかが不明なのは良くない。小児の場合、倫理規範がないのは問題で、本来、学会はこういったところに早期に気づくべきである。

小島：欧米では、小児のハーベストは法律でだめになっているはずだ。

上：本当に法律で定められているなら確認する必要がある。本当ならそれは重要な問題で、法律で禁止されているようなものでは、できないということになる。

小島：はっきりと法律というものになっていたかは分からない。ルールとしてあると思う。

高上：小児では議論する委員会がないのが問題。

原田（九州大学）：死亡者が 8 人というのは、小寺先生が企業に情報をもとめてできたのが 8 例ということである。標準的教科書と思われるトーマスの本に載っているのは 2 例である。

星（慈恵医大）：10 歳で区切るというのはいくつかの問題がある。10 歳で区切るのは、欧米では技術的

に無理であったからだが、しかしわれわれは技術開発をしてきて、年齢は直結しないと思う。ドナーからとる場合には、アフエーシスができる体重が必要となる。自己血ができて、それを使用して無理してやるのであれば、体重10kgくらいあればとれるだろう。

上：体重でなくて、年齢とした理由は？

星：できれば体重は30kgくらい欲しくて、だいたい10歳くらい。10歳位だと、自己血をとらなくてもまわせる。

浅見（新潟県がんセンター）：親の強い希望でアフエーシスをまわすのに、ガイドラインで10歳ときられてしまうと、倫理委員会を通すのが非常に難しい。また、この年齢は、実際には非常に体重にばらつきがあり、体の大きな10歳と体の小さな11歳とどちらがいいかということになる。

原田：実際に話を理解できるのはこれくらいの年齢だろう、という議論があった。ただし、今回の場合、臨床試験として行うのであれば問題にならないのではないのでしょうか。ガイドラインは実地医療を行う上でのものであり、拘束ではない。

浅見：実際は素人の弁護士なんか入ると、難しい。

上：ガイドラインをつくっておいて、実際には自分でIRBを通せというならガイドラインなんていらぬのではないか。

牧本：実際は自家移植では体重が10kgくらいあれば、採取をしている

星：バンクのドナー安全委員を務めているが、移植をやっている先生方は、ドナーを扱う上では、エビデンスだけではすまないことが多い。みながアクセプトしてもらわないと、なにか起こったときに、医療自体が潰されてしまう。

田淵（神奈川県立こども医療センター）：ドナーの同意の問題、また添付文書においてMDSなどと専門用語を書いていたりする。説明の限界がある。

小島：再生不良性貧血に対するG-CSF投与で問題になると思う。8月のBloodに出る予定。

高上：それは症例の背景の違いを反映しているのではないか。

原田：ドナーの全例フォローアップのシステムは日本だけである。

森（駒込病院）：小島先生のほうから言われた採取の死亡例数のことは、トーマスの教科書を原典として引用した上で2例と書いた。参加者（＝ドナー）への還元はその後、発達が正常で問題がないか、例えば今後健診をしっかりとやる、そしてこれをデータにすると全体のメリットになるのではないか？

堀越（静岡県立こども病院）：非常に自家移植で慣れた施設で3歳、4歳で安全にできるというのはわかる。高上先生の言われるバランスを考えると10歳が妥当か。今後、日本からこのようなデータを発信していただきたい。実際BMとPBの療法を経験した小児ではPBのほうが楽という意見もあり、是非お願いしたい。

本議事録作成に際しましては、当日、速記録担当者を配置してご発言を逐次記録いたしました。後日、口語のままでは理解しにくい部分などには、ご発言の主旨が変わらない範囲内で手を加えるなどして文章化させていただいております。