

移植用臍帯血基準（案）

【採取について】

＜臍帯血の採取について＞

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血の採取について、自ら又は医療機関に委託して行う。
- 臍帯血の採取を行う施設（以下、「採取施設」という。）は、以下の基準に従い、採取を行わなければならない。

（施設の体制）

- ・ 臍帯血の採取の実施について、採取施設が設置する倫理委員会等の承認が得られていること。
- ・ 臍帯血の採取に関する手順を規定した標準作業手順書が作成され、倫理委員会等の承認が得られていること。
委託による場合、医療機関は臍帯血供給事業者が作成する標準作業手順書に従って臍帯血の採取を実施すること。
- ・ 臍帯血の採取時には、医師を含む複数の産科のスタッフが対応できる体制が整備されていること。

（臍帯血の採取を行う者）

- ・ 臍帯血の採取については、医師又は適切な教育訓練（※1）を受けた者が行うものとする。
（※1）教育訓練に関しては、採取施設（委託による場合は臍帯血供給事業者）が作成する標準作業手順書にその詳細を定めることとし、少なくとも以下の内容を含むものとする。
 - 1) 採取施設に教育訓練担当者をおくこと
 - 2) 新規作業従事者には、事前の教育訓練を行うこと
 - 3) すでに教育訓練を受けた作業従事者には、年1回の再教育訓練を行う
 - 4) 省令、ガイドライン、または標準作業手順書が改定された場合は、すべての作業従事者に内容を周知徹底させること
 - 5) 作業従事者の教育訓練に関する記録を残すこと

（臍帯血の採取場所）

- ・ 臍帯血の採取は、分娩室等の清浄な場所で行わなければならないこととし、詳細は標準作業手順書に規定するものとする。

（考え方）

- ・ 胎盤娩出前の採取は分娩室で行う
- ・ 胎盤娩出後の採取は分娩室と同等の清浄度を有する区域で行う

（臍帯血の採取に用いる用具）

- ・ 臍帯血の採取に用いる用具は、臍帯血に直接触れる部分が滅菌されたものを用いなければならない。
- ・ 臍帯血の採取に用いる用具は、全体が滅菌されたものを用いることが望ましい。

(臍帯血の採取方法)

- ・ 臍帯血の採取は胎盤娩出前または胎盤娩出後に速やかに行うこと
- ・ 採取した臍帯血には、抗凝固剤を用いること
- ・ 採取した臍帯血は、調製開始まで適温(4～25℃)で保管すること
- ・ 採取方法の詳細については、標準作業手順書に規定すること

(臍帯血提供者の血液の採取について)

- ・ 採取施設は、検体検査等に用いるための臍帯血提供者(妊婦)の末梢血を採取するものとする。

<臍帯血提供者の保護>

- 母体および新生児への影響があると判断される場合には、採取を行わないこと。
- 胎盤娩出時の安全性に問題がある可能性が認められる場合は臍帯血を採取しないこと。
- 多胎妊娠の場合は臍帯血を採取しないこと。
- 出産後、妊産婦または新生児に通常の出産・分娩での処置以外の処置が必要となる場合は臍帯血を採取しないこと
- 臍帯血採取開始後も、妊産婦または新生児に通常の出産・分娩での処置以外の処置が必要となる場合は採取を中止すること。

<臍帯血の採取を行わない場合について>

- 臍帯血提供者の感染症や遺伝性疾患が疑われる場合には、臍帯血の採取を行わないものとし、以下に該当する場合は臍帯血の採取を行わない。
 - ・ 献血時の基準に準じた問診票判断基準及びマラリア流行地域判断基準に照らし、感染症が疑われる場合
 - ・ 新生児からみて二親等以内に家族性の発症が疑われる悪性腫瘍の家族歴を有する場合
 - ・ 新生児からみて三親等以内に下記の家族歴を有する場合(ただし、遺伝形式から推測して児に発症の可能性がない場合は除く。)
 - 1) 赤血球疾患：鎌状赤血球症、サラセミア、ファンconi貧血、赤血球酵素異常、球状赤血球症、橢円赤血球症、ポルフィリン症、ダイヤモンドブラックファン症候群等
 - 2) 白血球細胞・免疫不全疾患：重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症、無ガンマグロブリン血症、ウィスコット-アルドリッチ症候群、ネゼロフ症候群、アデノシンデア

ミナーゼ欠損症、プリンヌクレオチドホスホリラーゼ欠損症、ディジョージ症候群、毛細血管拡張性運動失調症等

3) 血小板疾患：血小板無力症、ベルナルー-スーリエ症候群、遺伝性血小板減少症、血小板ストレージプール病等

4) 代謝性疾患：テイ-サックス病、ゴーシェ病、ニーマン-ピック病、ハーラー病、ハンター病、レッシュ-ナイハン症候群、サンフィリポ病、ロイコジストロフィー等

5) その他：遺伝性疾患、クロイツフェルト-ヤコブ病および類縁疾患

・ 妊娠経過中に下記の事項に該当することが明らかとなった場合

1) 染色体異常が判明した場合

2) 臍帯血への汚染が疑われる陰部感染を認める場合

・ 分娩経過中に下記の事項に該当することが明らかとなった場合

1) 子宮内感染が疑われる場合

2) 陣痛促進剤以外に造血細胞に影響があると思われる薬剤を使用した場合

3) 児に染色体異常を疑わせる多発性外表奇形を認める場合

○ 臍帯血の安全性の確認に当たっては、以下の手続きを経ることとする。

・ 二親等又は三親等までの家族歴の聴取。

・ 妊婦からの問診

・ 分娩の記録を調査

・ 児の生後の健康調査（注）

・ 母親の感染症情報の調査

・ 家族歴、問診、分娩の記録、健康調査票の書式については、標準作業手順書に規定する

（注）生後4ヶ月以降の健康状態を健康調査票等で確認した上で、生後9ヶ月以降に臍帯血の公開を行うものとする。なお、調査実施後であっても、児が遺伝性疾患等を発症した場合には、報告するよう保護者に依頼する。

<採取に当たっての説明・同意について>

○ 臍帯血供給事業者は、臍帯血を提供しようとする妊婦に対する説明及び同意の取得を、自ら又は採取施設に委託して行う。

○ 臍帯血供給事業者は、説明・同意に関する詳細な手続きについて、標準作業手順書に規定する。

○ 臍帯血を提供しようとする妊婦に対し、以下の事項を記載した書面による説明を行った上で、臍帯血を提供することについての同意書を取得するものとする。

説明及び同意の取得については、医師または適切な教育訓練を受けた者（※2）が行うものとする。

①臍帯血採取の目的

…移植だけでなく、研究に利用される場合もあること

②臍帯血採取の方法とそれに伴う母子に及ぼされる危険性とその対処方法

③採取された臍帯血の使用。提供後の所有権は認められないこと

④妊産婦および児の病歴、家族歴、問診、健康状態等の情報提供

⑤分娩前または後の妊産婦の採血

⑥検査項目とその結果の通知

⑦検査結果通知を希望しない場合の不利益について

⑧個人情報保護とその方法

⑨臍帯血を提供しても利益を生じないこと

⑩同意の撤回とその方法

…同意書提出後であっても、採取前までは撤回することは可能とする。

⑪組織適合性に関する検査（遺伝子検査含む）が行われること

⑫臍帯血移植成績向上を目的とした遺伝子検査をする可能性があること

(※2) 臍帯血に関する教育訓練を受けた者を想定。

○ 臍帯血の提供に関する同意書については、国が示す標準的な書式(※3)を用いるものとする。

(※3)

- ・ 同意書の標準書式については、国がガイドラインで示すこととするが、臍帯血供給事業者が実状に応じ、追加的な改変等を行うことは差し支えないものとする。
- ・ 同意書においては、利用目的（移植だけでなく、研究利用もあり得る旨）や所有権が認められないこと等について明示的に承諾・同意を取得するものとする。

○ 臍帯血の提供に関する同意書については、臍帯血供給事業者が保存し、管理するものとする。

【調製保存について】

<体制の確保について>

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血の調製保存に当たって、以下の体制を確保しなければならない。
 - ・ 高品質の臍帯血の確保が可能な設備および技術を有すること。
 - ・ 新たに事業を開始する場合には臍帯血の調製保存の実施に関して、臍帯血供給事業者が設置する倫理委員会等の承認を得るとともに、関連する標準作業手順書について了解が得られていること。
 - ・ 臍帯血供給事業者は、臍帯血の搬送、受入、臍帯血の品質管理の詳細について、標準作業手順書で定めること。
 - ・ 臍帯血供給事業者は、採取施設からの臍帯血が確実に搬送される体制を確保するとともに搬送記録を管理すること。

- 臍帯血採取を委託している場合には、臍帯血供給事業者は受け入れる基準についてあらかじめ定めておくこと。十分な細胞数を期待できる容量等を定めることが望ましい。

- 臍帯血供給事業者は調製保存管理者を置き、その監督の下に調製保存部門と品質管理部門を設け、それぞれ調製保存責任者、品質管理責任者を置く。調製保存管理者と調製保存責任者又は調製保存管理者と品質管理責任者を兼ねることはできるが、調製保存責任者と品質管理責任者は兼任しないことが望ましい。

<調製保存を行う者について>

- 調製保存管理者は、医師、細菌学的知識を有する者その他の技術者とする。調製保存責任者は、調製保存に係る業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有し、臍帯血調製保存に係る業務に通算3年以上従事したものとする。調製保存管理者は調製保存責任者を兼ねることができるものとする。ただし、当分の間は医師、細菌学的知識を有する者でない場合でも、法施行時点において通算5年以上の実務経験を有する者は調製保存管理者となることができるものとする。

- 調製保存は、適切な教育訓練を受けた者（※）に行わせなければならない。
（※）教育訓練に関しては、臍帯血供給事業者が作成する標準作業手順書にその詳細を定めることとし、少なくとも以下の内容を含むものとする
 - 1) 教育訓練担当者をおくこと
 - 2) 新規作業従事者には、事前の教育訓練を行うこと
 - 3) すでに教育訓練を受けた作業従事者には、年1回の再教育訓練を行うこと
 - 4) 省令、ガイドライン、または標準作業手順書が改定された場合は内容を周知徹底すること

5) 教育訓練に関する記録を残すこと

＜調製保存した臍帯血の品質管理について＞

- バリデーションに関する標準手順書を作成し、それに基づいてバリデーションを行うこと。

＜調製保存を行う環境について＞

- 調製保存の実施に当たっては、開放系調製作業を行う無菌区域、閉鎖系調製作業等を行う清浄区域、一般作業区域を定めるものとし、清浄度等は「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（改訂版）（事務連絡平成23年4月20日）」および「第十六改正日本薬局方」に準じるものとする。
- 業務に関わらない者が調製保存を行っている区域に立ち入らないような体制がとられていること。
- 詳細については、臍帯血供給事業者が作成する標準作業手順書に規定するものとする。

＜調製保存に用いる装置・設備等について＞

- 調製保存に用いる装置、設備等は、適切に校正されたものを用いること。また、校正の頻度、方法については、手順を定め、管理すること。器機の故障時の対処方法、ならびに停電対策を講じておくこと。
- 設備等の保守点検については、標準作業手順書に定めること。

＜調製保存に用いる器具・材料について＞

- 臍帯血に直接接触する器具・材料については、滅菌されたものなど適切なものを用いること。
- 調製保存に用いる試薬類で無菌性の管理が必要なものは、定期的に無菌検査を行い、記録を残すこと。
- 調製用資材、試薬および検査用試薬の管理の詳細は標準作業手順書に定める。

<調製保存の方法>

○ 以下の項目を満たす臍帯血について、移植に用いる臍帯血として調製すること。

- ①臍帯血の外観：溶血、凝固（凝血）、異物混入がないこと
- ②書類の記載内容：記載内容が不適でないこと
- ③採取から凍結開始までの経過時間：36時間を超えないことが見込まれること
- ④有核細胞数 1.4×10^8 以上

○ 凍結保護剤を用いること。

○ 凍結は温度変化の記録が明らかな方法を用いること。

プログラムフリーザーを使用することが望ましいが、やむをえない事情がある場合には、簡易凍結法によることも差し支えないものとする。

○ 臍帯血供給事業者は、調製保存の手順の詳細について標準作業手順書で定める。

<検査について>

○ 臍帯血供給事業者は、臍帯血の安全性に関する試験検査を、自ら又検査の態勢が十分整備されていると考えられる施設に委託して実施しなければならない。

○ 臍帯血供給事業者が実施する試験検査は、以下の内容とする。

（母体血の検査）

- ・ 採血は分娩前24時間以内または分娩後一週間以内に行う。
- ・ 検査結果は、必要に応じて、産科医師を通じて妊産婦に知らせる。
- ・ 妊産婦の末梢血から分離した血清を用いて血清学的検査を行う。推奨する検査法は以下の通り。

HBs抗原：化学発光酵素免疫測定法、酵素免疫測定法、放射免疫測定法

HBc抗体：化学発光酵素免疫測定法、酵素免疫測定法、放射免疫測定法

HCV抗体：化学発光酵素免疫測定法、酵素免疫測定法、放射免疫測定法

HIV-I/II：化学発光酵素免疫測定法、酵素免疫測定法

HTLV-I：化学発光酵素免疫測定法、酵素免疫測定法

梅毒：化学発光酵素免疫測定法、RPR、人工担体凝集法、酵素免疫測定法

CMV抗体（IgGまたはIgG+M）：化学発光酵素免疫測定法、酵素免疫測定法

CMV抗体（IgM）：酵素免疫測定法

パルボウイルスB19抗原：化学発光酵素免疫測定法、核酸増幅検査

ALT：酵素法

- ・ 妊産婦のCMV抗体が陽性的場合には臍帯血を用いてCMVのIgM検査又は核酸増幅検査を行う。

- ・HBV、HCVおよびHIVは核酸増幅検査と同等の感度の検査を行うことが望ましい。

(臍帯血の検査)

- ・臍帯血の検体については、以下の試験検査を行う。

(保存前) ABO血液型

Rh型

HLA DNAタイピング (クラスI、クラスII)

感染症検査

(細胞分離操作後) 血球数測定

造血細胞に関する生物学的検査

(コロニーアッセイ、CD34陽性細胞数)

無菌検査

等

(注1) CD34陽性細胞数は International Society of Hematotherapy and Graft Engineering (現 International Society of Cellular Therapy)のガイドラインに従い、フローサイトメーターでの測定は、シングルプラットフォーム法で行う。

(注2) 無菌検査は、好気性菌、嫌気性菌および真菌を十分な感度をもって同定できる方法を用い、詳細は標準作業手順書に定める。

(提供前) HLA再検査 DNAタイピング (クラスI、クラスII)

血球数測定

造血細胞に関する生物学的検査

(コロニーアッセイ、CD34陽性細胞数)

生細胞率 (総有核細胞、CD34陽性細胞)

○ HBVの判定基準

HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体	基準
+	-	-	否
+	+	-	否
-	+	-	否
-	+	+	否※
-	-	-	合格

※ 輸血用血液製剤に準じてHBc抗体のC.O.Iが1.0以上で、HBs抗体の測定値が200mIU/mI以上を示した場合は合格とする

○ CMVの判定基準

母体血サンプル IgG or IgM	臍帯血サンプル IgM	判定
(-)		合格
(+)	(+)	否
(+)	(-)	合格

<検査用検体の保存>

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血の安全性に関して出庫前検査・遡及調査ができるよう、臍帯血、臍帯血を提供した妊産婦の末梢血、臍帯血移植を受けた者

の末梢血の検体を保存しなければならない。

○ 移植に使用された臍帯血の検体は移植後10年、保存されないまたは廃棄される臍帯血の検体は臍帯血本体と同期間保管する。妊産婦の末梢血、移植を受けた者の末梢血の検体も臍帯血と同様の期間保存する。

○ 保管する検体の内容及び保管方法については以下とする。

臍帯血細胞：有核細胞 5×10^6 以上/本、4本以上。液体窒素中に保管。

臍帯血血漿：血漿1ml/本、2本以上。 -30°C 以下に保管。

臍帯血DNA：臍帯血より抽出したDNA又はDNAを抽出できる臍帯血の検体。DNAに分離したものは 4°C 以下、DNAを抽出できる臍帯血の検体は -30°C 以下に保管。最低 $50 \mu\text{g}$ のゲノムDNAを得ることができる量の検体が望ましい。

妊産婦血清：末梢血より抽出した血清1ml以上。 -30°C 以下に保管。

妊産婦DNA：末梢血より分離したDNA又は赤血球沈査。DNAに分離したものは 4°C 以下、DNAに分離していないものは -30°C 以下に保管。最低 $50 \mu\text{g}$ のゲノムDNAを得ることができる量の検体が望ましい。

移植を受けた者のDNA：末梢血より分離したDNA又は赤血球沈査。DNAに分離したものは 4°C 以下、DNAに分離していないものは -30°C 以下に保管。最低 $50 \mu\text{g}$ のゲノムDNAを得ることができる量の検体が望ましい。

○ 臍帯血供給事業者が保存する検体の一部については、遡及調査の実施に支障が生じない範囲で、研究のために利用又は提供することができるものとする。

○ 臍帯血供給事業者が検査用検体を用いて実施する感染症の遡及調査は核酸増幅検査によらなければならないものとする。

<保存環境>

○ 調製した臍帯血の保存は液体窒素中で行うこと。

○ 液体窒素タンクは臍帯血の保存専用とする。

○ 一連の検査結果等が判明するまでの間の容器とその後の長期保存用容器とを区別するなど交差汚染を回避するような適切な保存環境を整備すること。

○ 保存時は温度記録が残るようにし、保存装置が故障した場合に、臍帯血および保存検体等の適切な温度を維持するような代替装置を備えるよう努めること。

○ 臍帯血および保存検体等の貯蔵庫には継続的に作動する警報装置を設置すること。警報とその対応について、記録し、保存すること。

<手順からの逸脱や有害事象への対応について>

(手順からの逸脱への対応)

- 臍帯血供給事業者は、手順からの逸脱が発生した場合には、原因の調査を行い、その結果を臍帯血の調製保存等に関わった機関、造血幹細胞提供支援機関に報告しなければならない。
- 手順からの逸脱が発生した場合の対応の詳細は標準作業手順書で定めるものとする。

(有害事象への対応)

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血移植により発生した有害事象が、臍帯血によるものと判明した場合には、直ちに移植を実施した医療機関や臍帯血の調製保存等に関わった機関、造血幹細胞提供支援機関及び国に報告しなければならない。
- 有害事象が発生した場合の対応の詳細は標準作業手順書で定めるものとする。

(提供の中止)

- 臍帯血の安全性に問題が生じた場合は、安全性が確認されるまでの間、臍帯血供給事業者は臍帯血の提供を中止しなければならない。提供を中止する場合の対応については、標準作業手順書に定める。

【臍帯血の供給について】

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血の出庫前に臍帯血の造血細胞及びHLA検査を行わなければならない。また、臍帯血の移植を受ける患者のHLA検査を行う。

- 臍帯血供給事業者は、出庫する臍帯血に以下の情報を添付しなければならない。
 - ・採取施設識別番号
 - ・血液型（ABO、Rh）
 - ・臍帯血番号
 - ・使用期限日時
 - ・採取日時
 - ・調製日時（凍結開始日時）
 - ・凍結方法
 - ・ドナー識別番号
 - ・調製保存施設番号
 - ・感染症検査結果
 - ・HLA情報
 - ・調製前の容量もしくは重量
 - ・調製後の容量もしくは重量
 - ・調製後の有核細胞数
 - ・調製後のCD34陽性細胞数
 - ・児の性別
 - ・コロニー形成細胞数
 - ・提供前生細胞率（総有核細胞、CD34陽性細胞）
 - ・凍結融解検査時の回収率（有核細胞数検査、CD34陽性細胞数検査、コロニー形成細胞数検査）
 - ・移植施設識別番号
 - ・患者識別番号

- 臍帯血供給事業者は、以下のような搬送体制を整備しなければならない。
 - ・液体窒素による冷却輸送容器を使用し、輸送期間中継続的に温度を監視できるようにし、搬送記録を保存すること
 - ・搬送者名等、引渡に関する記録を臍帯血供給事業者が管理する
 - ・移植施設と協議した上で搬送方法を決定すること。移植施設と契約を結ぶなどして搬送についての責任の所在を明らかにした上で、事故への迅速かつ適切な対応ができるようにしておくこと
 - ・標準作業手順書を作成し、搬送方法、搬送担当者の資格・教育、搬送・出庫記録要件等を定めること

＜患者への説明と同意＞

- 臍帯血移植の有効性と安全性についての説明、移植に用いる臍帯血の選択は、移植施設の責任で行う。

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血の供給にあたって、移植医療機関の医師を通して移植を受ける患者から同意書を得ること。同意書には以下の事項を含むこととする。
 - 1) 非血縁臍帯血移植の実施について、十分な説明を受け、理解したこと
 - 2) 移植実施前にHLA確認検査のため、患者末梢血（5～10ml）を提供すること
 - 3) 組織適合性に関する検査には遺伝子検査が含まれること。また、移植成績向上を目的とした遺伝子検査を行うことがあること
 - 4) プライバシーに関する十分な配慮の下、主治医は患者の個人情報・移植情報を臍帯血バンクに報告すること
 - 5) 免疫反応や感染症の副作用が生じる可能性があること
 - 6) 将来において遺伝性疾患が生じる可能性が完全に否定できないこと
 - 7) まれに臍帯血の保管・搬送段階において保存バッグの破損等の理由で当該臍帯血が利用できなくなることがあること
 - 8) 適正に扱われた臍帯血を用いて移植が実施された場合には、臍帯血バンクには移植の結果に関する責任がないこと

- 患者末梢血を採取し、臍帯血供給事業者に送付することについて、以下の内容を文書で説明し、同意を得ること。
 - 1) 目的は、移植前検査として患者と臍帯血のHLAを再びより詳しく検査し、移植をより安全に準備するためであること
 - 2) HLA検査には遺伝子解析の方法が使われること
 - 3) 血液検体にはIDがつけられること
 - 4) 検査施設名（特に他施設に検査を依頼する場合など）
 - 5) 検査結果や個人情報は、施設管理などによって保管管理されること
 - 6) 検体の一部が保存されること
 - 7) 保存された検体を用いて移植成績の検討等を行う可能性があること。その場合、解析結果は個人が特定されない形で公表されること

【臍帯血供給事業者における情報の管理】

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血採取、調製保存、検査及びドナーに関する情報および移植患者に関する記録を管理する。

- 臍帯血供給事業者は、取り扱う臍帯血の識別のために適切な表示を行わなければならない。ISBT128に定義された適切な符号をつけて識別できるようにすることが望ましい。

- 臍帯血供給事業者は、取り扱う臍帯血について、採取から在庫まで同一の識別コードにより一元的に管理できる体制を構築するよう努めること。

- 臍帯血供給事業者は、個人情報保護規程を作成するとともに、個人情報管理者を置くものとする。

- 臍帯血供給事業者は、臍帯血の調製保存に関し、以下の記録を管理するものとし、保管期間は、移植された臍帯血に係るものは30年間、保存されないもの及び廃棄された臍帯血に係るものは採取後10年、設備及び機器に係るものは、実施後30年とする。
 - 1) 臍帯血関連情報
 - 2) 臍帯血調製保存に関する記録
 - 3) 臍帯血および母体血の検査記録
 - 4) 調製設備および機器に関する記録
 - 5) 衛生管理に関する記録

- 臍帯血供給事業者は、記録の廃棄に当たっては、媒体の再利用を不可能にする等、適切に処理する。

【他の事業者からの受入れ】

＜他の臍帯血供給事業者からの臍帯血の受入れ＞

- 臍帯血供給事業者は、他の臍帯血供給事業者から臍帯血の受入れを行う場合には、受け入れる臍帯血に係る採取、調製処理、凍結保存に関する記録、関連する検体と併せて受け入れること。

- 他の臍帯血供給事業者から臍帯血を受け入れる場合の詳細については、標準作業手順書に規定する。

【臍帯血の廃棄】

＜臍帯血の廃棄＞

- 廃棄の詳細については標準作業手順書に規定するものとする。

- 廃棄する臍帯血は臍帯血番号で識別し、廃棄理由、日時、廃棄方法、廃棄者および責任者を記録すること。

- 廃棄する臍帯血に係る個人情報の記録についても適切に処理すること。