

骨髓第 27-247号  
平成27年10月9日

厚生労働省 健康局 難病対策課  
移植医療対策推進室  
室長 鈴木章記様

公益財団法人 日本骨髓バンク  
理事長 齋藤英彦



非血縁者間末梢血幹細胞提供あっせん業務の一部変更について  
(審議会資料提出)

非血縁者間末梢血幹細胞移植（以下、UR-PBSCT という）は、平成22年8月の厚生科学審議会 疾病対策部会 造血幹細胞移植委員会における審議を経て、同年10月に導入されました。導入にあたっては、安全性・確実性を重視して慎重に運用を行い、本年8月末までに累計で119例のUR-PBSCTが実施されました。

このたび、UR-PBSCT ドナーの条件、および末梢血幹細胞採取中の医師の常時監視に関する運用方法を変更することについて貴室に照会したところ、造血幹細胞移植委員会での審議が必要との連絡をいただきました。つきましては、当日発表用の資料を作成しましたので、ご査収のほどよろしくお願いいたします。

<資料>

- ・資料1 非血縁者間末梢血幹細胞提供あっせん業務の一部変更について
- ・参考資料1 本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究と非血縁者間骨髓移植の比較
- ・参考資料2 非血縁者間末梢血幹細胞提供者の安全性に関する検証
- ・参考資料3 非血縁者間末梢血幹細胞移植の国内外の状況

以上

## 非血縁者間末梢血幹細胞提供あっせん業務の一部変更について

公益財団法人 日本骨髄バンク

### 1. 当法人における検討結果

#### (1) 「ドナーが患者と HLA 遺伝子レベルで 8/8 一致であること」について

2015 年 6 月 13 日に開催された骨髄バンク 医療委員会において検討した。

厚生労働科学研究（宮村班）における解析結果（参考資料 1）を踏まえて「ドナーと患者の HLA が 8/8 アリルフルマッチであること」という条件を緩和し、非血縁骨髄移植で従来行われている条件と同様に「1 抗原不適合」の移植を認めることが妥当とされた。

ただし、条件緩和にあたっては、BMT と比較して PBSCT の慢性 GVHD が多いことが報告されていることを踏まえて、アリル 8/8 マッチ以外の UR-PBSCT の選択は慎重に行われるべきである。すなわち、国内の UR-PBSCT について、慢性 GVHD については現時点で解析が不十分であること、およびアリル、または抗原ミスマッチの急性 GVHD に対する影響等についてはデータがないことから、アリル 8/8 マッチ以外の UR-PBSCT を行う場合は、有効性と安全性について患者と担当医が十分に話しあった上で、慎重に判断することが必要であるとの結論になった。

#### <本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究>

厚生労働科学研究「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）において UR-PBSCT 51 例について次の解析結果が示された。

- UR-PBSCT は UR-BMT に比べてコーディネート期間が短かった。
- 移植前非寛解の症例が多く、患者背景は様々であったが、生着は速やかで、生存率、急性 GVHD、NRM（非再発死亡率）の結果から、本邦においても安全に UR-PBSCT を施行できることが確認できた。
- 今後は HLA 不一致ドナーからの UR-PBSCT 適応拡大が期待される。

## (2)「ドナーがP B S C採取施設に通院可能であること」について

2015年6月13日に開催された骨髓バンク ドナー安全委員会において検討した。

2015年5月31日までに実施された非血縁者間末梢血幹細胞採取 104例の副作用・合併症の解析（参考資料2）では、通院距離が問題となるような重篤な副作用・合併症はみられなかった。

その他、重度の副作用としてG-CSF投与の副作用と推察される発熱（40.3℃）により、2日目の末梢血幹細胞採取術が中止となった症例の報告が1例あった。また、2例について大腿静脈アクセスが実施されたが、うち1例はドナーの希望であった旨の報告があった。

当委員会において解析結果等を検討した結果、G-CSF投与に伴う身体的副作用として発熱は既知であること、また、副反応発生後の当該医療機関の管理体制に問題はなかったとして、安全性に問題がないという結論に至った。また、大腿静脈アクセスについては、穿刺部位の異常や後出血などの合併症がないことが確認された。

以上の結果を踏まえて、通院可能距離の制限を撤廃するのは妥当とされた。ただし、万一、ドナーに緊急対応が必要となった場合に備えて、採取施設以外においてもドナーに必要な医療処置やフォローアップができる医療連携をさらに強化すべきとの結論となった。

## (3)「末梢血幹細胞採取中の医師の常時監視」に関する運用方法の変更について

上記（2）と同様に、2015年6月13日に開催された骨髓バンク ドナー安全委員会において検討した。

2015年5月31日までに実施された非血縁者間末梢血幹細胞採取 104例の副作用・合併症の解析（参考資料2）では、医師の常時監視が必要となるような緊急で重篤な副作用・合併症はみられなかった。

その他の結果も踏まえてドナーの安全性の観点から検討した。加えて、日本造血細胞移植学会および日本輸血・細胞治療学会が定める「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」の実施体制およびスタッフに関する指針「アフェレーシスによる

末梢血幹細胞採取中は、少なくとも1名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床工学技士など）による常時監視体制が整っていること」を鑑み、末梢血幹細胞採取中の医師の常時監視に関する運用方法を一部変更し、下記のとおり変更することは妥当とされた。

「アフェレーシスは2人以上で実施し、末梢血幹細胞採取中は、熟練した医師または看護師が常時監視する。チーム医療の促進という観点から、アフェレーシスは、熟練したナース（日本輸血・細胞治療学会認定アフェレーシスナースが望ましい）と臨床工学技士の組み合わせで常時監視を行い、熟練した医師が緊急時に迅速に対応可能な体制を構築することを推奨する。」

## 2. 変更案

- ・ 非血縁者末梢血幹細胞移植における「ドナーと患者のHLAが8/8アリルフルマッチであること」という条件を緩和し、非血縁骨髄移植で従来行われている条件と同様に「1抗原不適合」の移植を認める。
- ・ 非血縁者間末梢血幹細胞移植における「ドナーが非血縁者間末梢血幹細胞採取施設に通院可能であること」という条件を撤廃する。
- ・ 非血縁者間末梢血幹細胞採取中の運用方法について、現在の医師の常時監視が必要とする条件から、『アフェレーシスは2人以上で実施し、末梢血幹細胞採取中は、熟練した医師または看護師が常時監視する。チーム医療の促進という観点から、アフェレーシスは、熟練したナース（日本輸血・細胞治療学会認定アフェレーシスナースが望ましい）と臨床工学技士の組み合わせで常時監視を行い、熟練した医師が緊急時に迅速に対応可能な体制を構築することを推奨する』に変更する。

以上

# 本邦における非血縁者間末梢血幹細胞 移植の移植成績に関する観察研究と 非血縁者間骨髄移植の比較

厚生労働科学研究「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)

および

日本造血細胞移植学会ワーキンググループ

# 患者背景 (国内UR-PBSCT) 移植例51例

	症例数		症例数
登録時年齢		移植前病期	
中央値(範囲)	50(16-69)	寛解 or CML慢性期	25
性別		<u>非寛解</u>	<u>25</u>
男性	40	不明	1
女性	11	HCT-CI	
疾患		0	23
急性骨髄性白血病	20	1~2	18
急性リンパ性白血病	8	<u>3以上</u>	<u>10</u>
慢性骨髄性白血病	1	前処置	
骨髄異形成症候群	11	FLU/BU±TBI	13
骨髄増殖性疾患	1	FLU/MEL±TBI	12
リンパ系悪性腫瘍	7	FLU/CY/TBI	1
成人T細胞性白血病	3	FLU/BU/MEL±VP	4
移植歴		BU/CY	5
あり	8	CY/TBI±VP	15
なし	43	AraC/TBI	1
ドナー / 患者		ATG投与	
Female / male	5	あり	4

# 患者背景 (国内UR-BMT) **移植例1486例**

移植時期 2000-2009年

HLA 8/8アレルマッチ

登録時年齢

中央値(範囲)

39(16-70)

性別

男性

女性

症例数

922

564

疾患

急性骨髄性白血病

715

急性リンパ性白血病

424

慢性骨髄性白血病

179

骨髄異形成症候群

168

症例数

GVHD

CSA-based

541

TAC-based

924

前処置

TBI

1167

Non-TBI

247

# コーディネート期間

(バンクへの登録日から移植までの期間)

- UR-PBSCT

本研究の51例

中央値 123日(69日～274日)

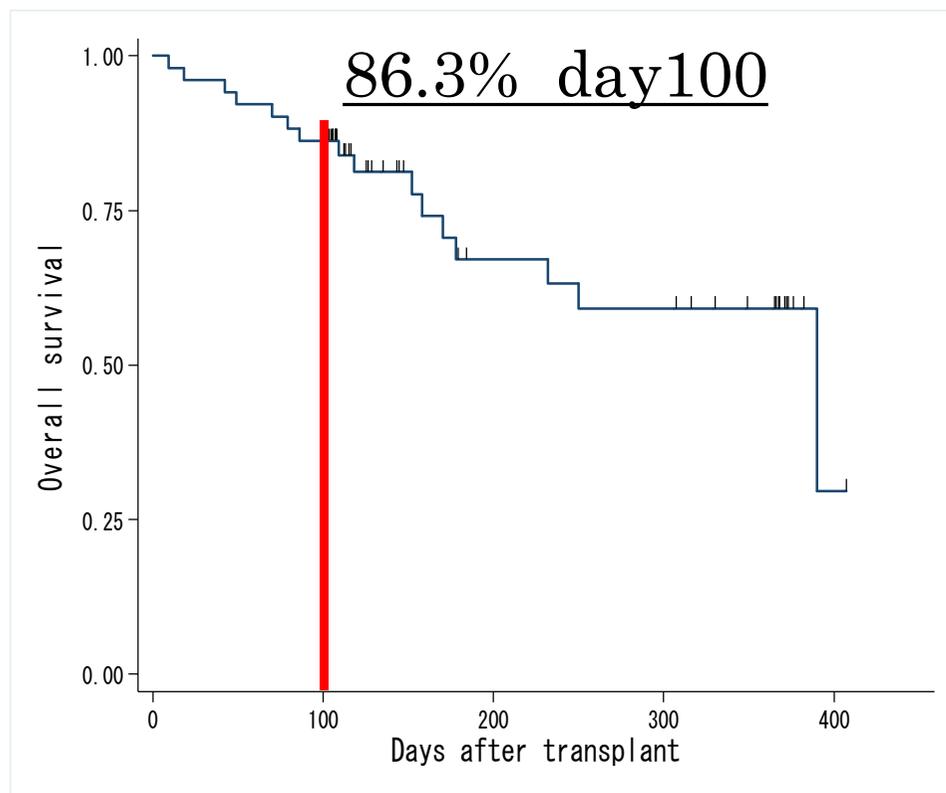
- UR-BMT

骨髄バンクのデータ(2014年1月～12月)

中央値 148日

# 悪性血液疾患患者における移植後100日の 全生存率

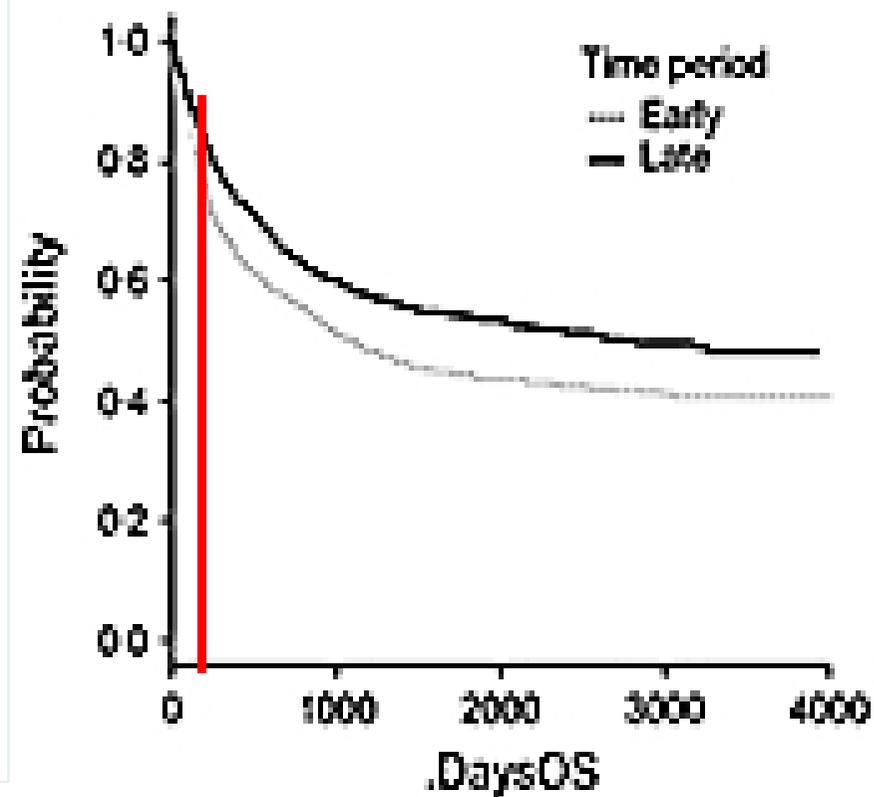
UR-PBSCT



UR-BMT

HLA allele match

(A)

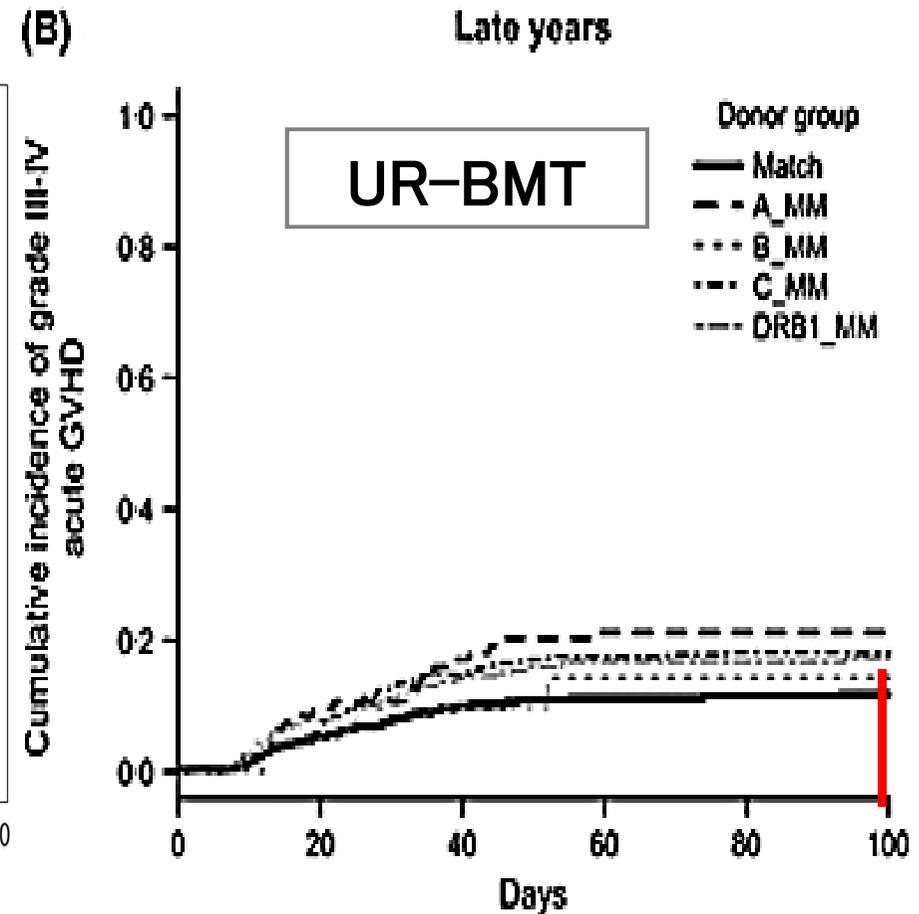
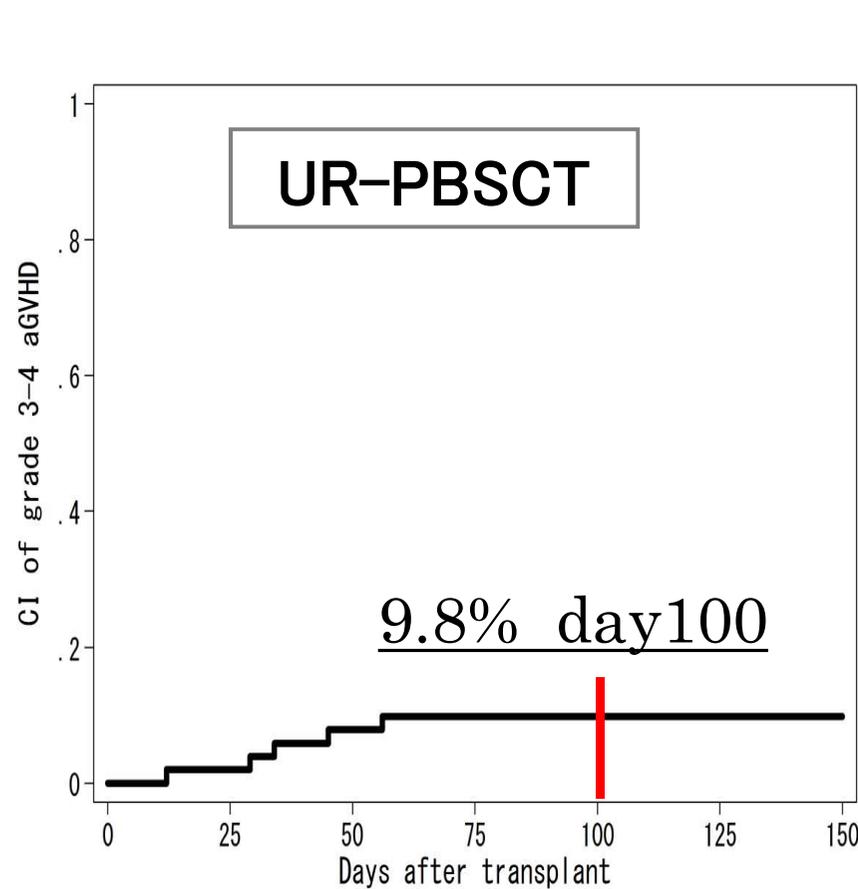


フォローアップ期間

中央値 day142 範囲 day100~day406

British Journal of Haematology, 2013, 161, 566-577

# III度以上の急性GVHDの発症率



Number at risk

	0	20	40	60	80	100
Match	1492	1371	1275	1213	1157	1106
A_MM	94	82	73	66	62	59
B_MM	21	18	17	16	16	16
C_MM	359	328	285	265	250	236
DRB1_MM	214	189	170	157	153	147

British Journal of Haematology, 2013, 161, 566-577

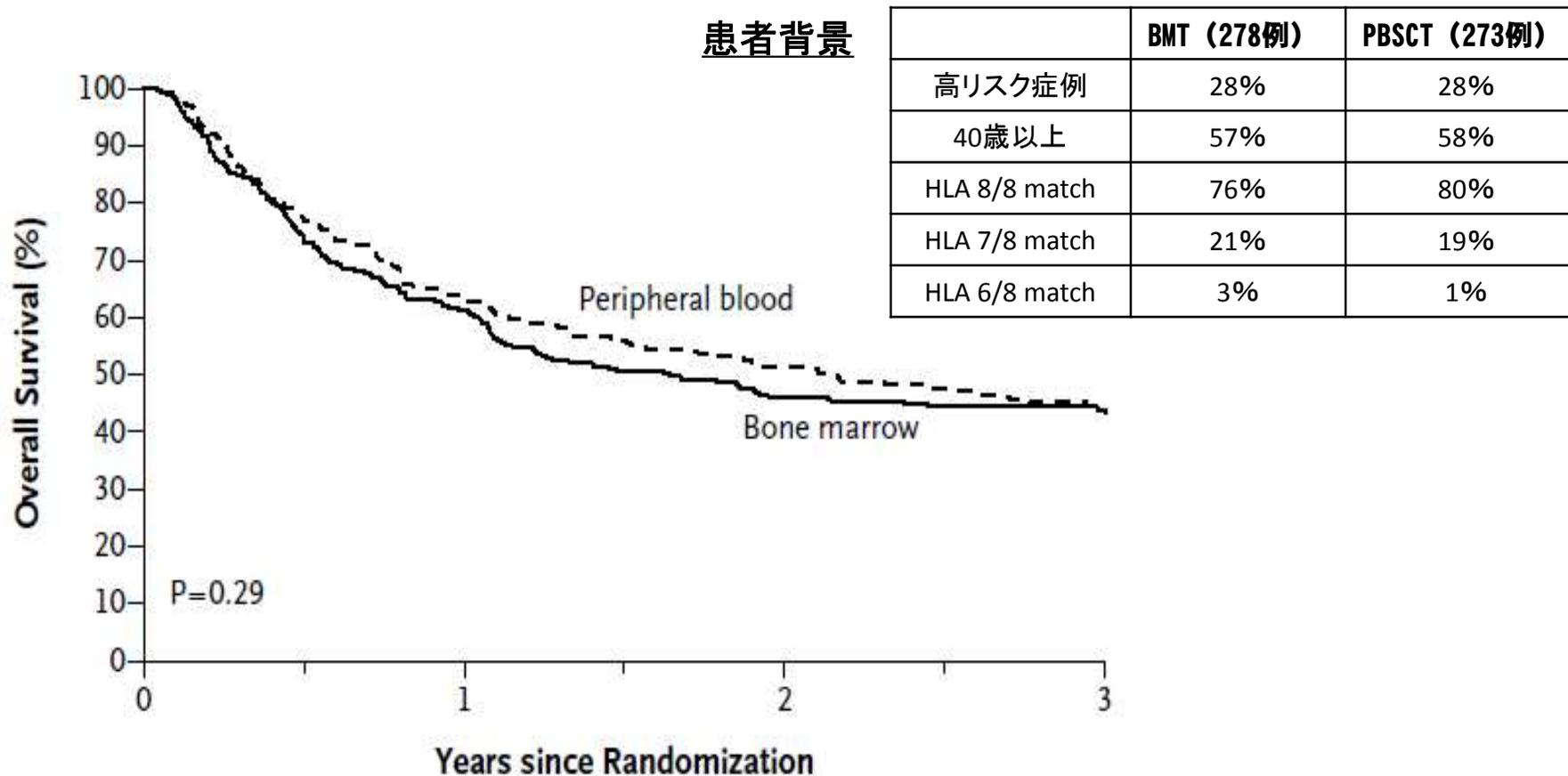
# UR-PBSCTとUR-BMTの成績の比較

(国内患者 HLA8/8アレルフルマッチ)

		UR-PBSCT	UR-BMT		
			成人	高齢者	合計
人数		51	1094	523	1617
年齢		16-69(50)	50 歳 ≥(36)	50歳 ≤ (55-60#)	16-70 (40-45#)
性	M:F(%)	78:22	60:40	60:40	60:40
疾患	急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 骨髄異形成症候群 リンパ系悪性腫瘍 骨髄増殖性疾患 その他	20 8 11 10 2	676 418	314 96 251 25 5	990 514 262 10 27 5
リスク	スタンダードリスク ハイリスク	46% 54%	65% 35%	53% 47%	56% 44%
100日生存率		SR 91.3% HR 81.5% 全例:86.3%	SR 94.2% HR 83.4% 全例:90%	SR 92% HR 75% 全例:84%	全例:88.0%

「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞移植の移植成績に関する観察研究」に登録されたUR-PBSCT 51例を、既に発表されている二つの「非血縁者間骨髄移植と臍帯血移植との比較研究」の中のHLA8/8適合ドナーからの移植1617例と比較。

# 非血縁PBSCT vs BMT: 生存率



N ENGL J MED 367;16 NEJM.ORG OCTOBER 18, 2012

2年時点での全生存率は、

- ・ 非血縁PBSCT : 51%
- ・ 非血縁BMT : 46%

全生存率において有意差はみられなかった。

HLA 8/8 matchとHLA 7/8 matchを比較すると、HLA 8/8 matchで生存率が高いという結果であったが、PBSCTとBMといったドナーソースの違いによる差はみられなかった。

# 非血縁者間末梢血幹細胞提供者 の安全性に関する検証

ドナー通院距離制限撤廃および医師常時監視条件緩和に係る  
提供者の安全性に関する後方視野的データ解析について(抜粋)

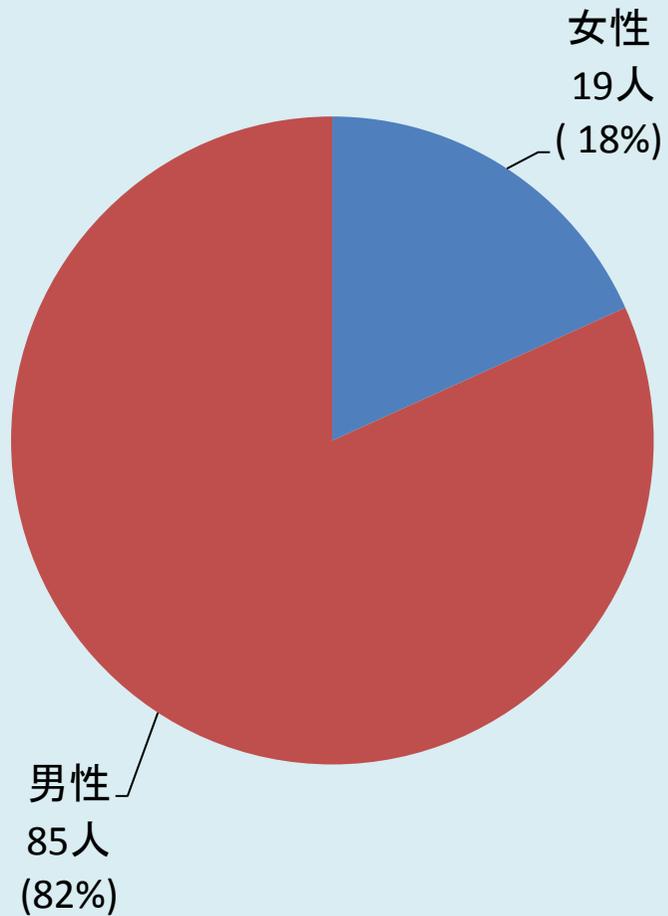
期間: 2011年3月～2015年5月31日

対象症例数 : 104例

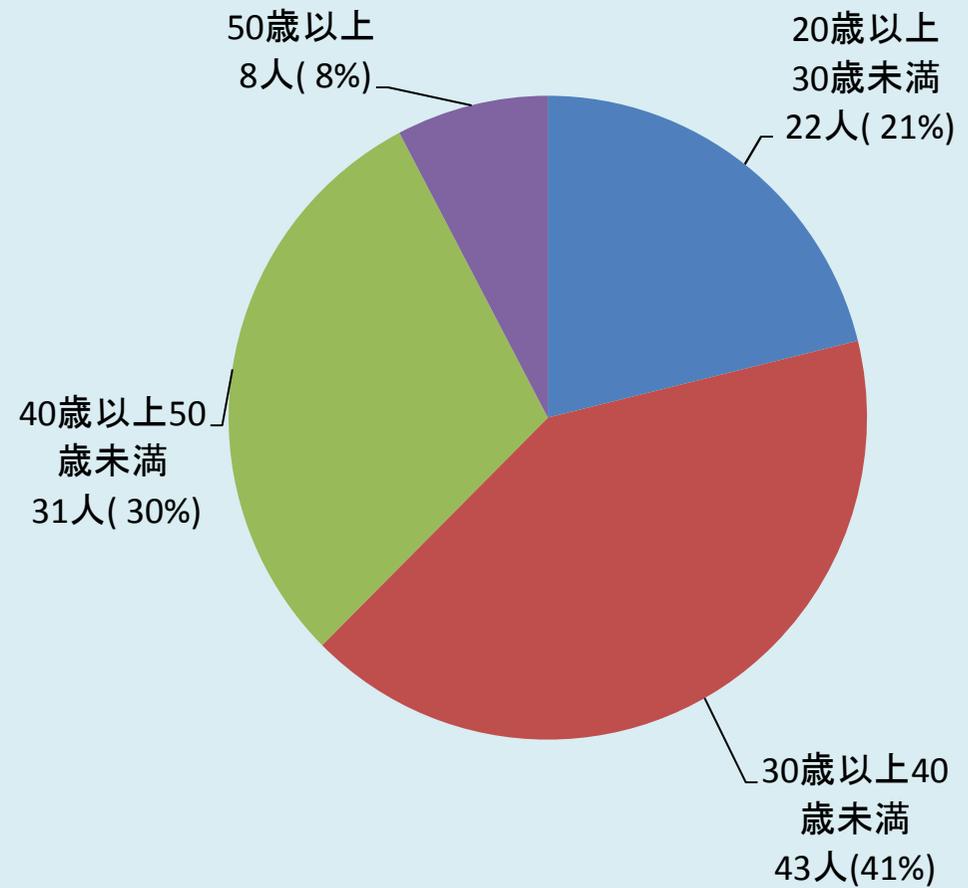
公益財団法人 日本骨髄バンク  
ドナー安全委員会

# 提供者 基本情報

## 性別

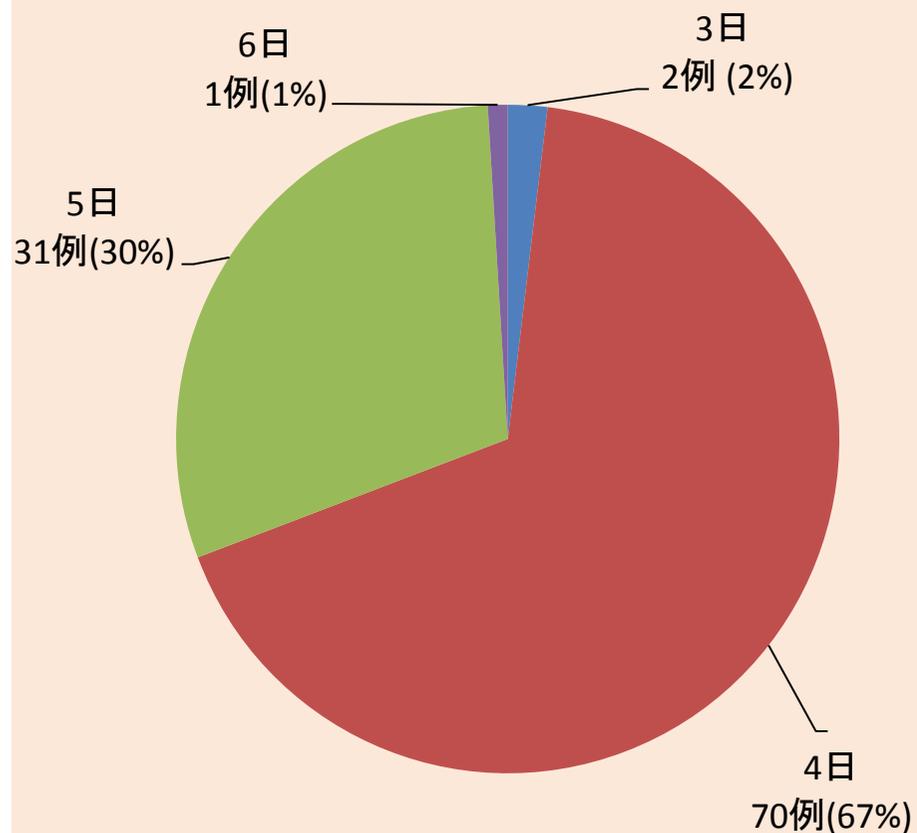


## 年代別

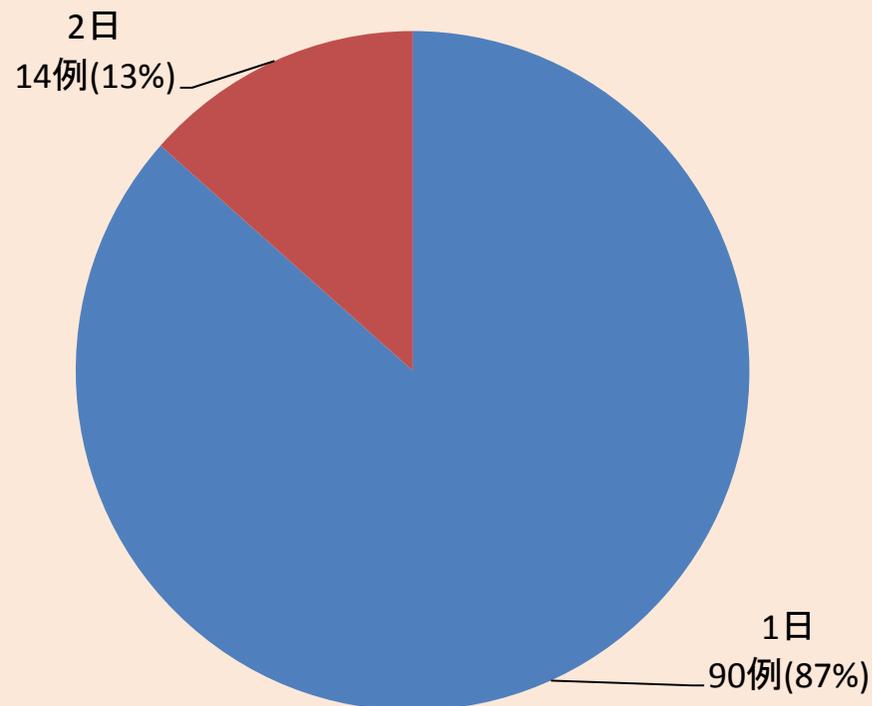


# G-CSFの投与日数・幹細胞の採取日数

## G-CSF 投与日数

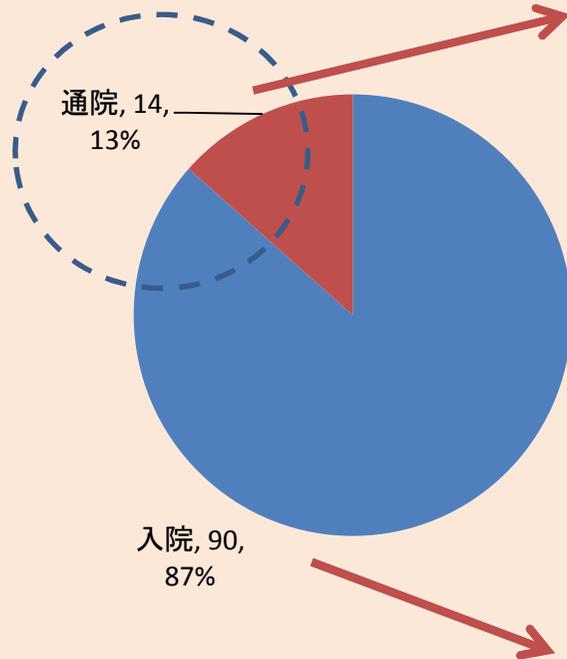


## 採取日数



# G-CSFの投与場所

G-CSF投与 外来・入院区分



■ 外来投与 + 入院(G-CSF投与+採取含む)

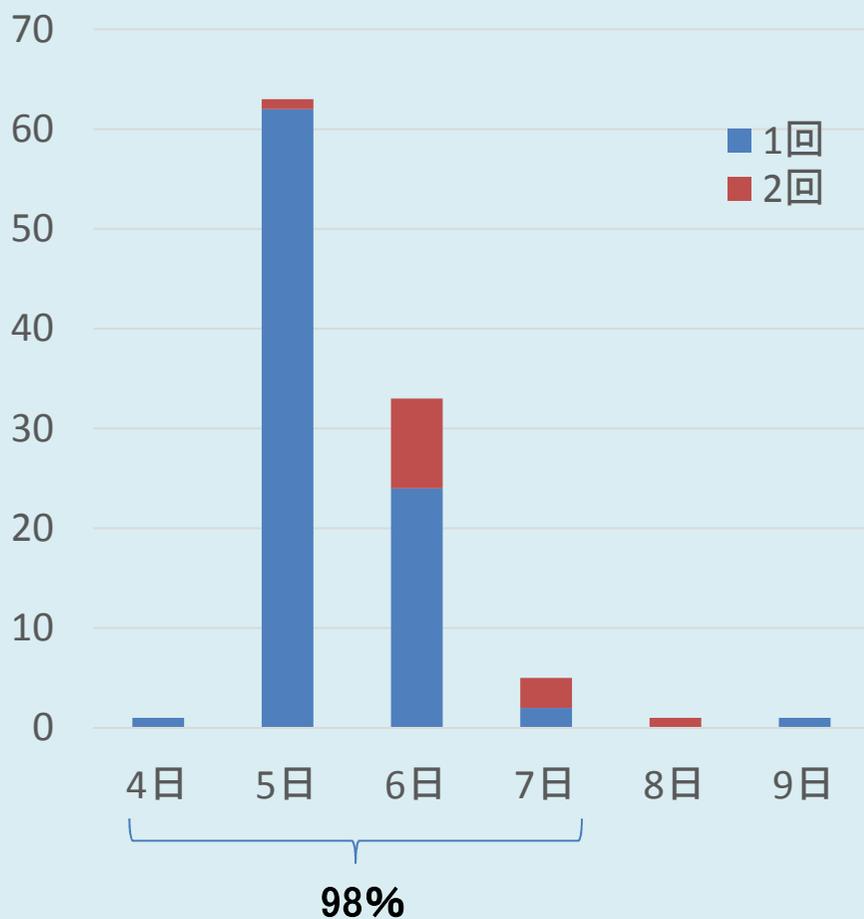


■ 入院投与(G-CSF投与+採取含む)

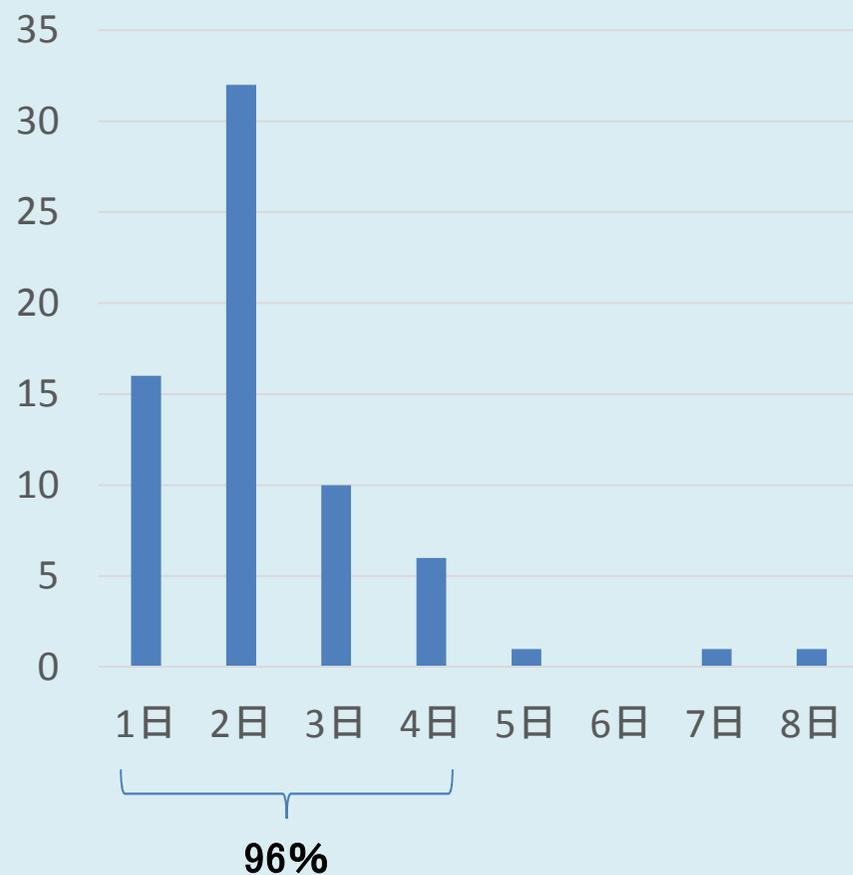


# 処置日数・日常生活復帰までの日数

## G-CSF投与日から退院までの日数

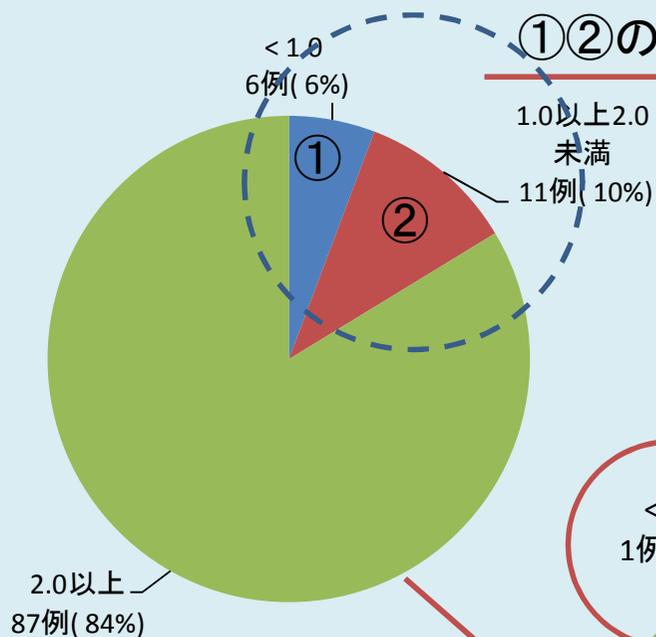


## 退院から日常生活復帰までの日数 (3ヶ月時アンケート)

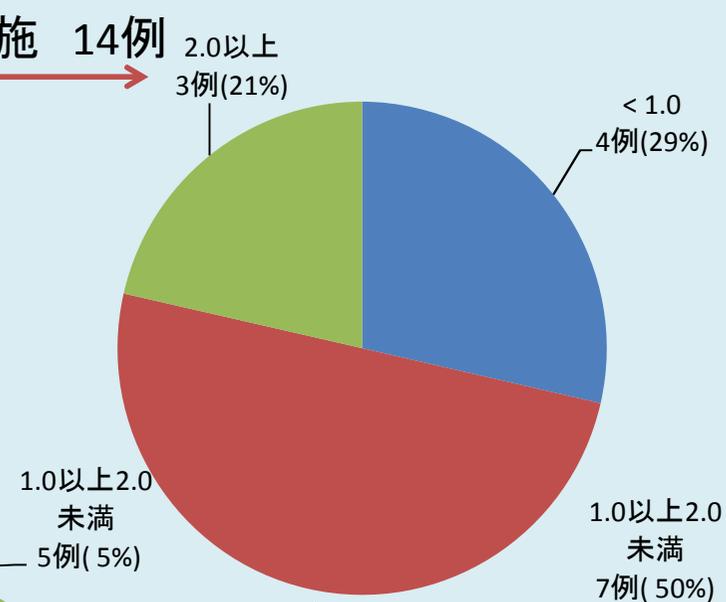


# 採取造血幹細胞数 (CD34陽性細胞数)

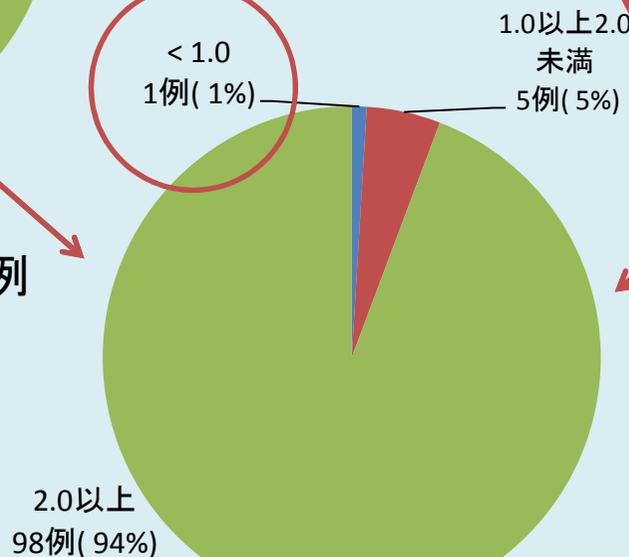
CD34 陽性細胞数(1日目)



CD34 陽性細胞数(2日目)



(総数)



1日目のみ実施 90例

1+2日目 14例

**※1.0未満は、1例(1%)**

# 副作用・合併症発現状況①

## ■自覚症状・身体所見

	G-CSF投与3日目				採取当日				退院時				退院後			
	軽度	中程度	重度	重篤	軽度	中程度	重度	重篤	軽度	中程度	重度	重篤	軽度	中程度	重度	重篤
発熱	9				4		1		6							
疲労	20	1			16				16	1			10	2		
不眠	10	1			12	3			5	2			2			
めまい									1				1			
食欲不振	1				2				2				2			
悪心	1								2	1						
嘔吐																
皮疹									1	1			2			
注射部位の反応					2					1			2			
脾腫	3				2				1							

# 副作用・合併症発現状況②

## ■疼痛

	G-CSF投与3日目				採取当日				退院時				退院後			
	軽度	中程度	重度	重篤	軽度	中程度	重度	重篤	軽度	中程度	重度	重篤	軽度	中程度	重度	重篤
背中	20	3			12	2			9				2			
骨痛	18	3			26	3	1		8	1						
頭痛	12	1			11	2			8	1			1	2		
腰痛	57	5	1		45	7	1		26	3			2	1		
穿刺部位	1				1				4	1			3			
関節	7	1			10	1			5	1			1	1		
腕	2				1				4				1	2		
手足	3	1			3	1			1							
筋肉	5				4	1			4				1			
首	8				4				3				1			
喉	2								2							

※重篤な副作用はみられなかった

# 比較的重度の副作用(発熱)について

ドナー情報 : 39才、男性、(187cm、83kg、O+)

## 0day

末梢血幹細胞採取後、夕刻より38.9°Cの発熱が認められ、同日21時から21時30分頃40.3°Cとなる。発熱は、G-CSF投与による副作用と考えられ、感染は否定、カロナールを処方し経過観察。夜間帯は、39°C前後で推移。

## +1day

早朝、40°Cを超える発熱を認めG-CSF投与中止、末梢血幹細胞採取も中止と判断。間質性肺炎は否定、午後になっても解熱せず、ハイドロコルチゾン100mgを点滴静注(1回)、その後、速やかな解熱が得られ、その後も38°Cを超える発熱が出現したが、アセトアミノフェンのみで対処可能。

## +3day

発熱 36°C台

## +4day

午前4時頃、38.2°Cの発熱があったが、解熱剤使用せず、10時の時点で37.5°Cに低下、午前8時に採血した検査結果、特に異常認めず。

## +5day

退院 軽快回復

# 大腿静脈アクセス実施症例

## 1例目 52歳 男性

理由：血管確保困難

採取後の所見：穿刺部異常・後出血なし

## 2例目 24歳 女性

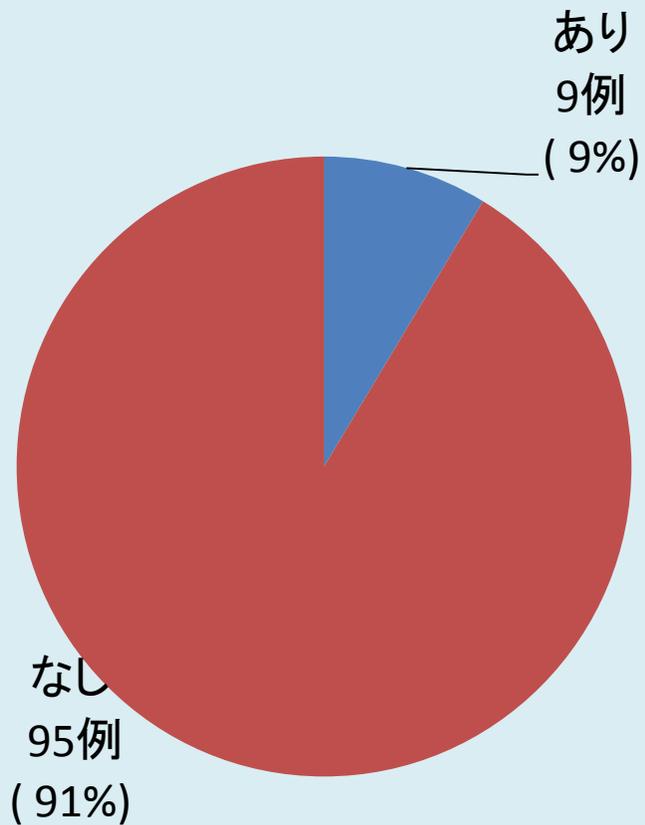
理由：ドナー希望

採取後の所見：穿刺部異常・後出血なし

※JMDPとして、血管確保困難以外の大腿静脈アクセスは認めない旨、当該認定施設宛に通知

# フォローアップ状況 ①

## 再来の必要性



投薬 1例  
目的: 咳(+) のどの痛みあり  
内容: メジコン  
期間: 1週間  
転帰: 軽快回復

## フォローアップ状況②

### ■ 再来理由 9例(8.6%)

Do 情報	再来理由	転帰	採取後日数
34 M	白血球数 低値	軽快回復	26
40 M	肝機能 高値	軽快回復	19
38 M	尿酸値 高値	軽快回復	46
34 M	咳(+) 咽頭痛(+)	軽快回復	15
43 M	白血球数 低値	軽快回復	38
35 M	血小板 高値	軽快回復	36
42 M	体調不良	軽快回復	78
25 M* <sup>1</sup>	T-Bill、UA 高値		フォロー中
29 F	白血球数 低値	軽快回復	43

\*1 多忙のため、術後健診受診できず

参考： 骨髄提供851例中(2015年1月～8月)、再来は39例(4.5%)で必要だった

# 非血縁者間末梢血幹細胞移植 の国内外の状況 (参考)

公益財団法人 日本骨髄バンク

## UR-PBSCTに関する国内外の状況

- ・全世界では2014年に年間6000例以上の非血縁者間末梢血幹細胞移植 (UR-PBSCT) が行われ、非血縁者間造血幹細胞移植 全体の約6割 を占めている。
- ・日本におけるPBSCTは2000年に医療保険が適用され、2013年には 血縁者間で 年間737例 (骨髄は300例) の移植実績がある。
- ・日本のUR-PBSCTは、2010年8月の厚生科学審議会に おける審議を経て、同年10月に導入された。
- ・導入にあたっては、対象ドナーを限定し、安全性・確実性を重視したスケジュールとした。
- ・本年8月末までに、UR-PBSCT認定施設は89施設となり、累計で119例のUR-PBSCTが実施された。

## 安全性・確実性を重視した導入スケジュール と導入後の経過

### 第1段階 限定的実施

⇒ 2010年10月

(対象ドナー) 次の条件で限定する

- (1)骨髄の提供履歴あり
- (2)HLA遺伝子レベル8/8一致ドナー
- (3)PBSC採取施設に通院可能であること

(実施施設) 順次サイトビジットを実施し、PBSC採取・移植施設認定が完了した施設から導入開始

### 第2段階 多少拡大

⇒ 2011年10月

(対象ドナー) 限定条件 (1)「骨髄の提供履歴あり」を外す

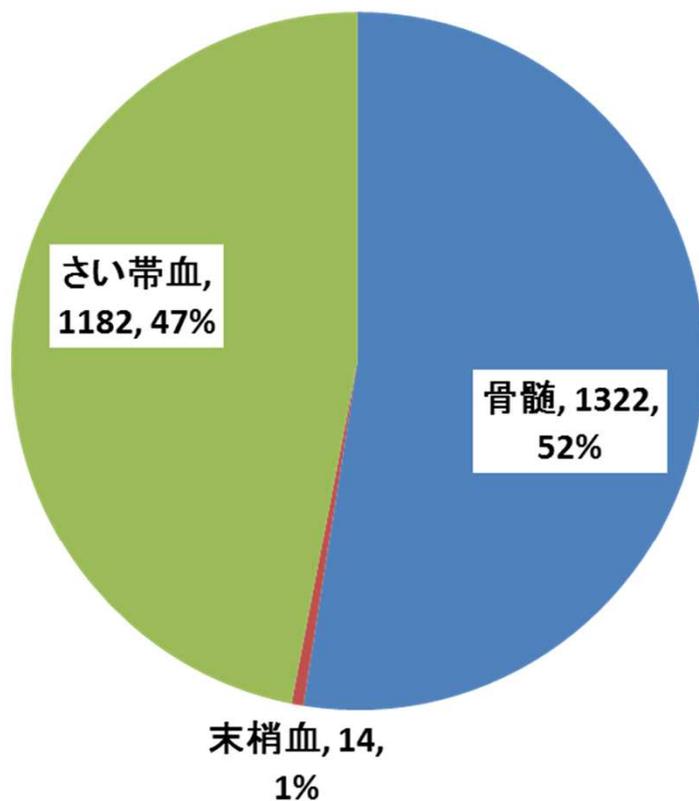
### 第3段階 システム化、本格稼働

⇒ 2012年6月 コン  
ピューターシステム稼働

# 非血縁者間移植に用いた造血幹細胞

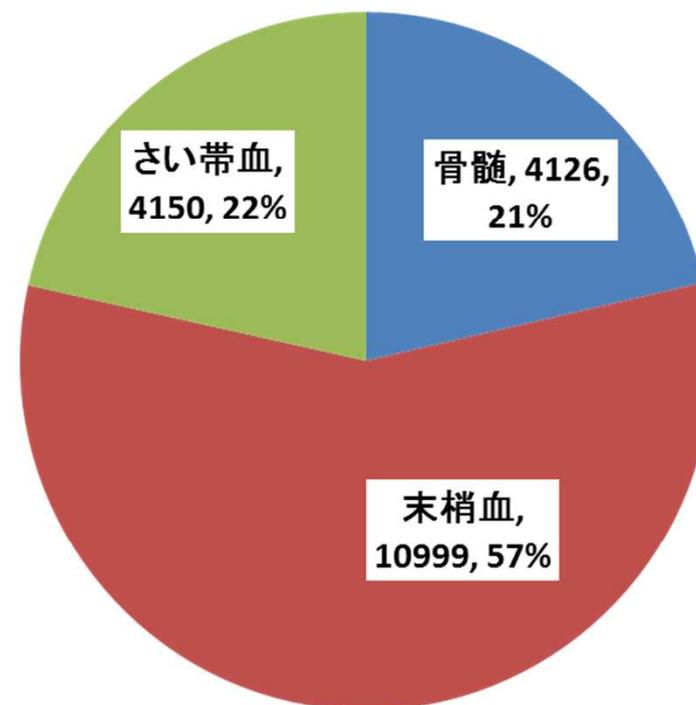
(日本と世界の比較 2012年)

## 日本



## 世界

(WMDAデータ、日本を含む)



## 主な海外バンクの造血幹細胞移植数

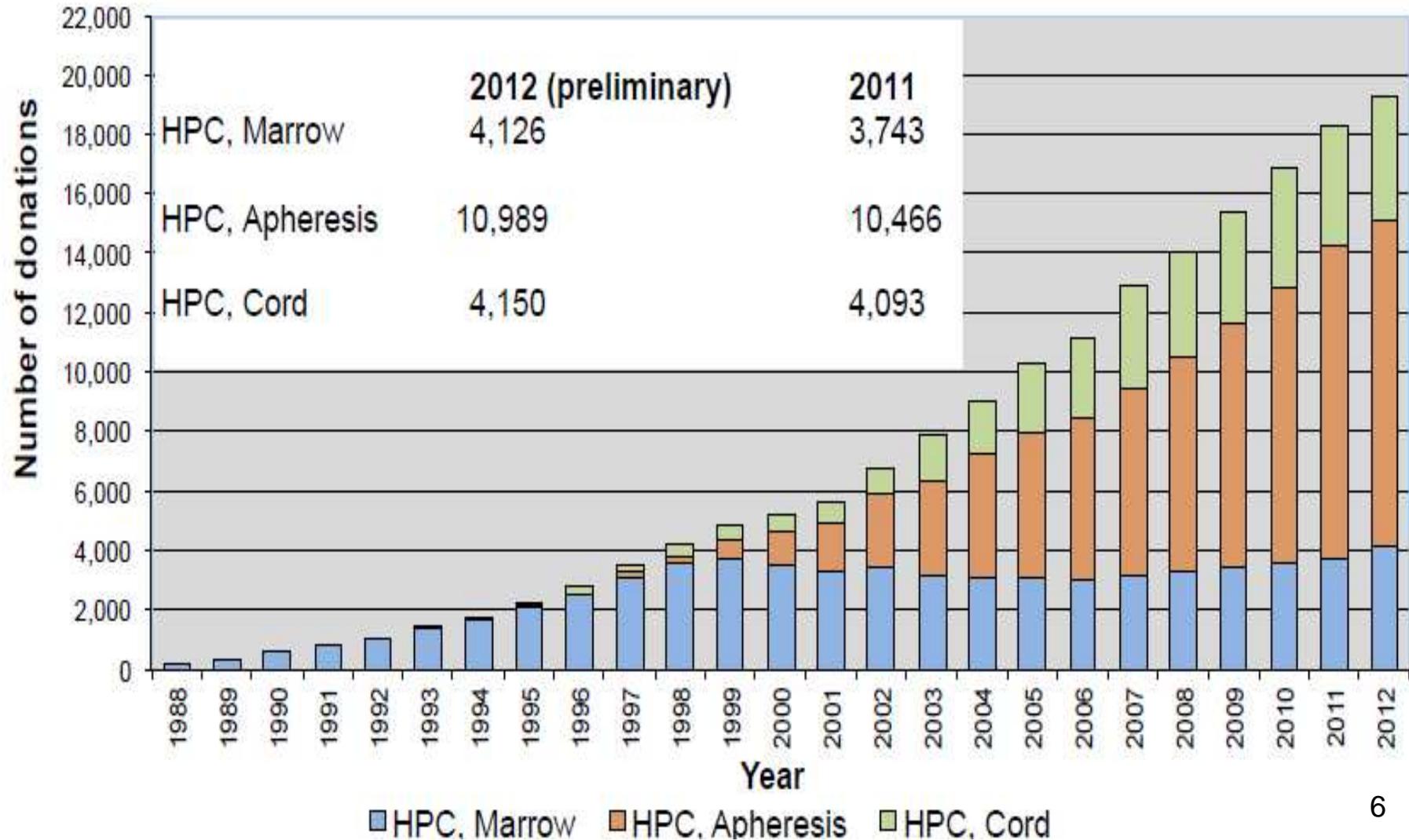
バンク名	移植数（2014年）			
	骨髄	PBSC	臍帯血	合計
アメリカ(NMDP)	(※) 962	(※) 3,066	(※)768	(※)4,794
ドイツ(ZKRD)	(※) 256	(※) 2,063	(※)7	(※)2,326
イギリス(アンソニーノーラン)	337	63	20	420
<b>日本(JMDP)</b>	<b>1,278</b>	<b>54</b>	<b>1,117</b>	<b>2,451</b>
台湾(BTCSCC)	10	341	13	364
韓国(KMDP)	11	325	51	387
中国(CMDP)	0	756	-	756

(※)アメリカ、ドイツの移植数は2013年データ

(データ: BMDW/WMDA)

# 世界における非血縁者間造血幹細胞移植 (移植ソース別件数)

HPC-products provided for unrelated transplantation



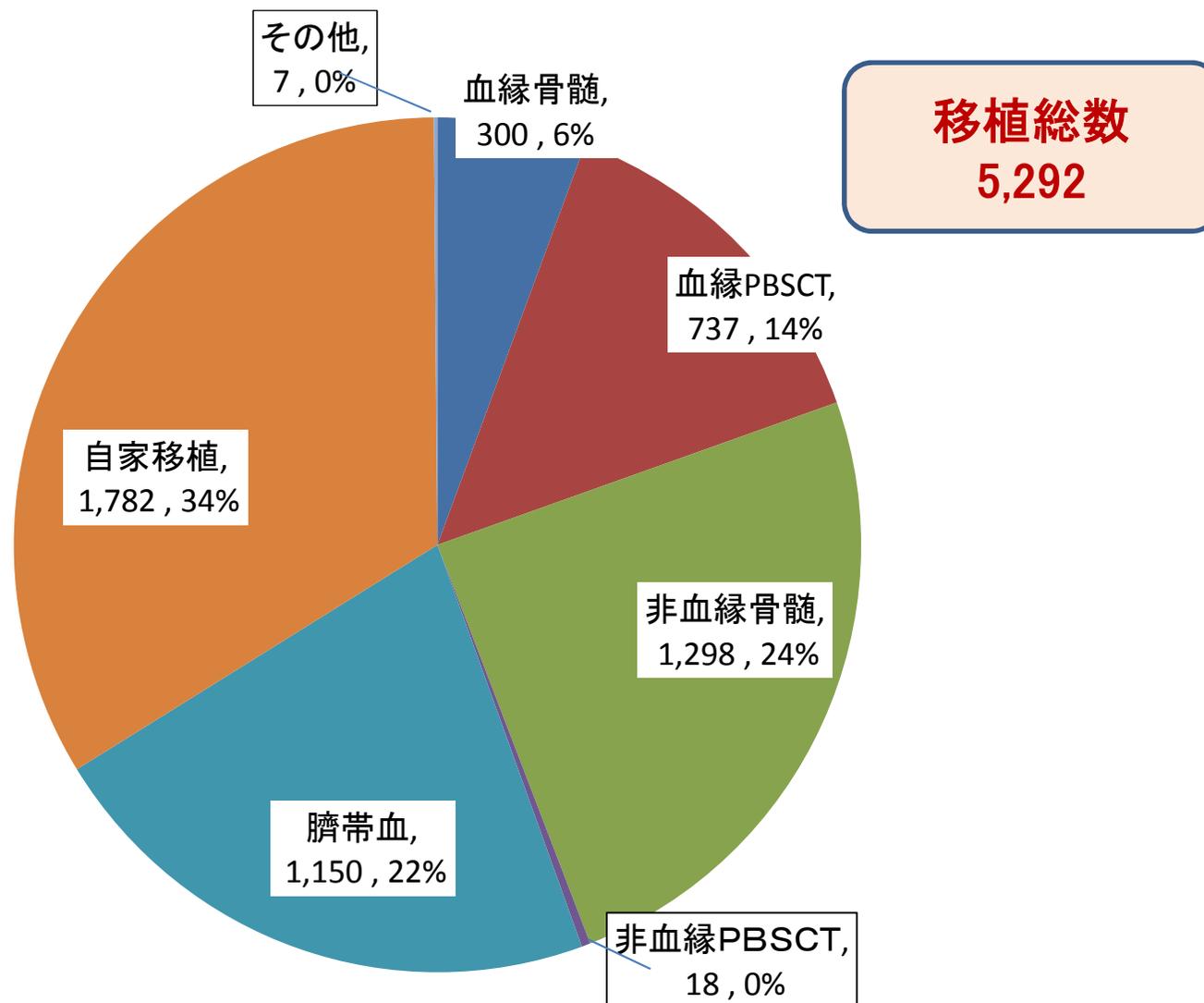
# 海外の末梢血幹細胞採取時の条件

条件	日本	米国	韓国
採取施設への通院 可能距離の制限	あり (1h以内)	なし	なし
アフエレーシス中 医師の常時監視	あり	なし (モニター)	なし (スタッフ)
HLA (A、B、C、DR)	遺伝子レベ ル 8/8	6/8	7/8 (ただし 遺伝子レベル は制限なし)
ドナー検索条件	骨髄とPBSCで 違いあり	骨髄とPBSCは 同等	骨髄とPBSCは 同等

※米国 = NMDP、韓国 = KMDP  
調査は、メールにより実施(2015.9)

# わが国における造血幹細胞移植の現状

2013年 幹細胞源別症例数 (Mar.2015、JSHCT)



## 非血縁者間 骨髄・末梢血幹細胞の採取・移植認定施設

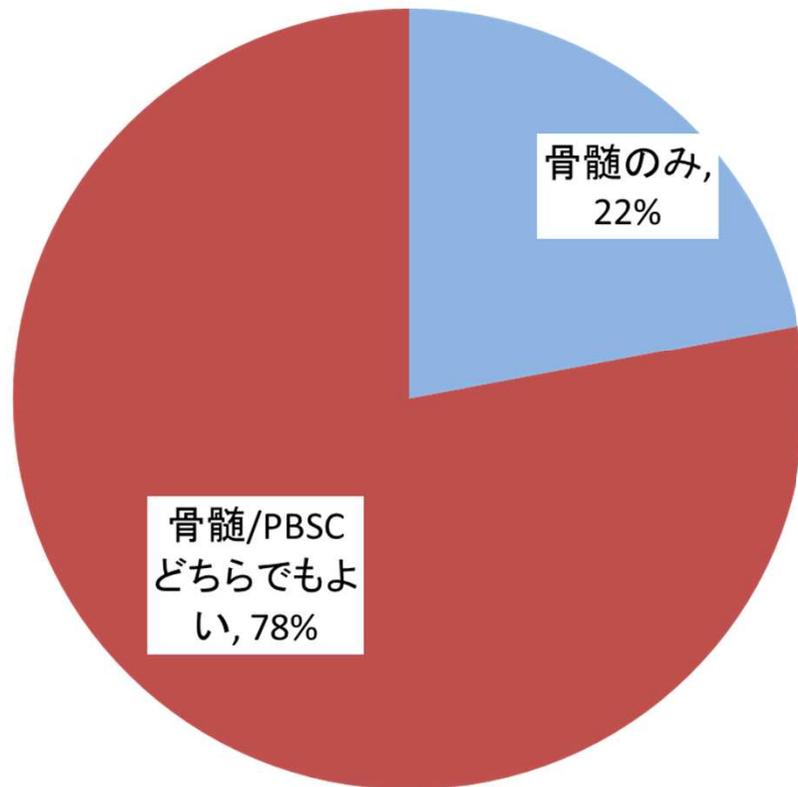
末梢血幹細胞： 89施設  
骨髄： 182施設

## UR-BMT,UR-PBSCT実施数

年度	2010	2011	2012	2013	2014
BMT	1192	1272	1338	1343	1331
PBSCT	1	3	15	19	62

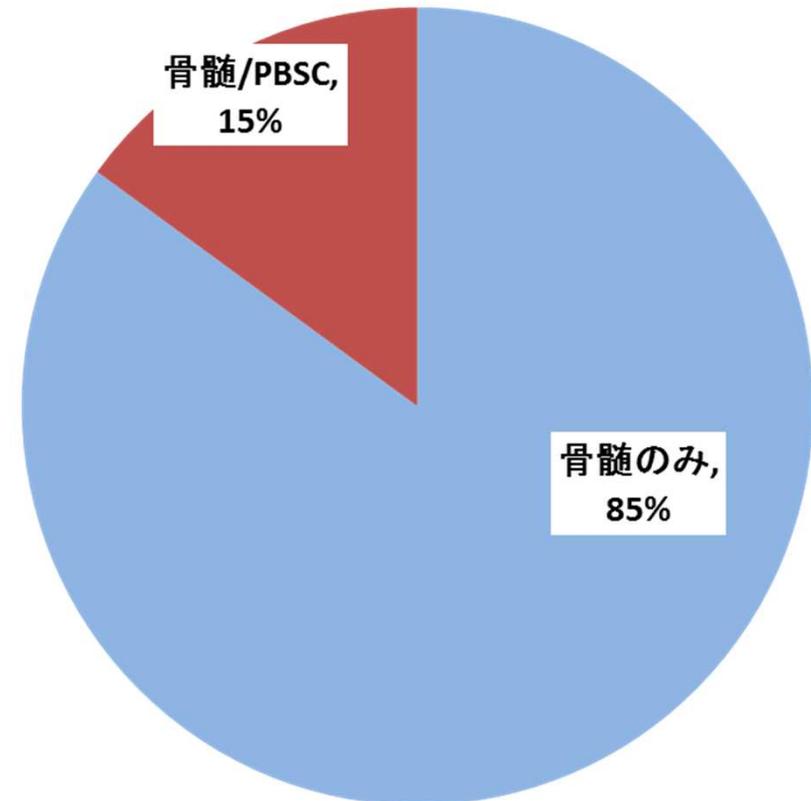
# 造血幹細胞ソースに関する 移植施設側の希望とコーディネート実績

## 移植施設側の希望



調査日: 2015年7月13日  
非血縁者間末梢血幹細胞移植認定で  
移植予定の 1053人

## コーディネート実績



2014年 コーディネート開始時点

## UR-PBSCT条件緩和の意義

- PBSCTは骨髄と比較して造血幹細胞、リンパ球が多く含まれることが特徴であり、これを必要とする患者は多い。
- UR-PBSCTの条件が緩和されると、これまで骨髄提供ができなかった方が、新たにドナーになると期待される。
- 手術室確保、ドナーの自己血採血が不要なことから、コーディネート期間が短縮されるという利点がある。
- ドナーの限定条件が緩和されることにより、ドナーと患者に選択する機会が増し、より多くの患者の救命に貢献することができる。