

厚生科学審議会
造血幹細胞移植委員会

非血縁者間における末梢血幹細胞移植 (PBSCT)の導入に向けた安全性 および実施体制について

財団法人 骨髄移植推進財団
2010.8.5

1

これまでの経緯

- (1)「骨髄バンクにおいて導入に向けて準備を開始することが妥当である」と本審議会で確認され、厚生科学研究「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行なう場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究事業」が、平成20年4月から始まった。
- (2) 研究班で調査を行い、非血縁者間PBSCT実施のための基盤整備を行った。
- (3) 平成21年7月から、骨髄移植推進財団にPBSCTに関する委員会を設置し、平成22年3月に(中間)答申を得た。
- (4) 平成22年度の診療報酬改正により、末梢血幹細胞採取・移植に関する診療報酬上の評価が認められた。

2

非血縁者間PBSCT導入の意義

- 非血縁者間PBSCTは諸外国では約10年前から広く行われており、国内でも血縁者間では既に実施されている。
- 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。
- これが実現すると、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の短縮が期待できるという利点がある。
- 非血縁者間で導入することにより、ドナーと患者に選択する機会が確保され、より多くの患者の救命に貢献することができる。³

PBSCTと骨髄移植の長所と短所(ドナー)

	骨髄移植	PBSCT
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・血縁および非血縁者間で多くの経験がある。 ・G-CSFの投与やアフレスが不要である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・国内では血縁者間で多くの経験がある。 ・自己血採血や全身麻酔下での手術が不要である。 ・採取後早期に社会生活に復帰できる。
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・全身麻酔による合併症、腸骨に平均100回穿刺する侵襲的な手術による疼痛や出血が問題となり、術後の安静が必要で、長期の腰痛がまれに起こる。 ・自己血採血を要することが多い。 	<ul style="list-style-type: none"> ・G-CSFの副作用、アフレスに伴う合併症に注意が必要であり、またG-CSF投与の長期安全性が不明である。

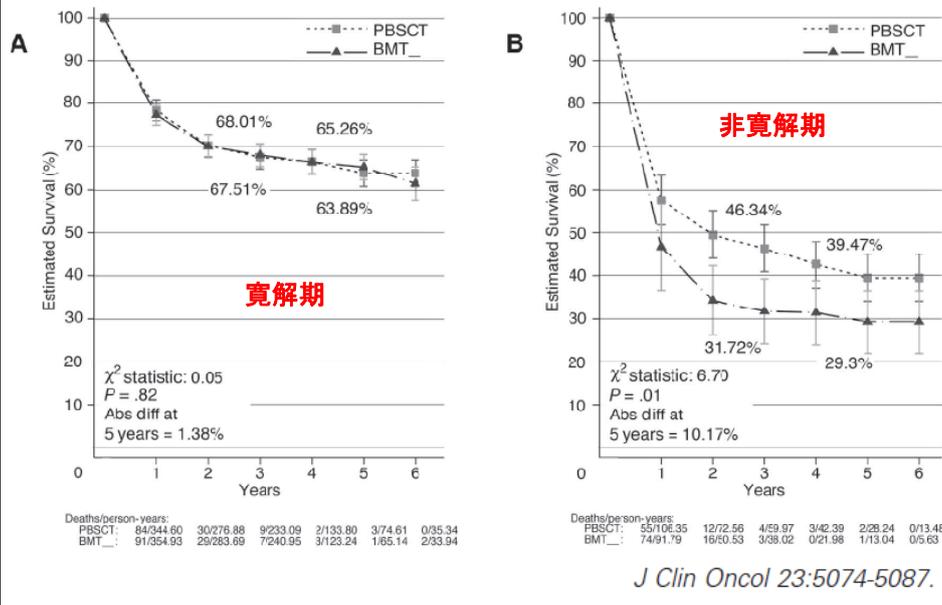
4

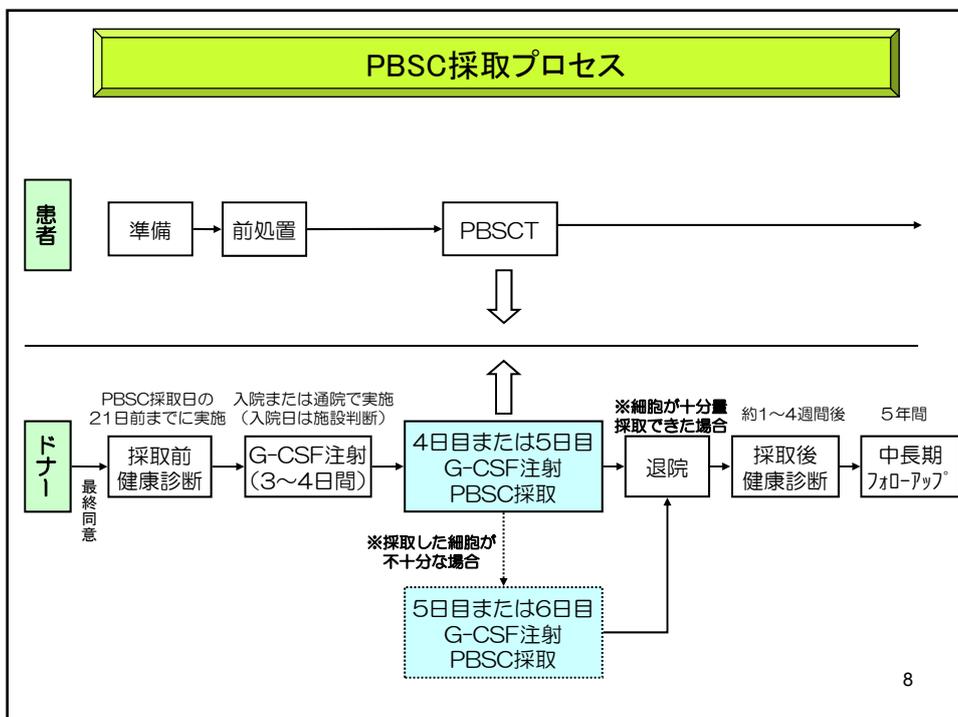
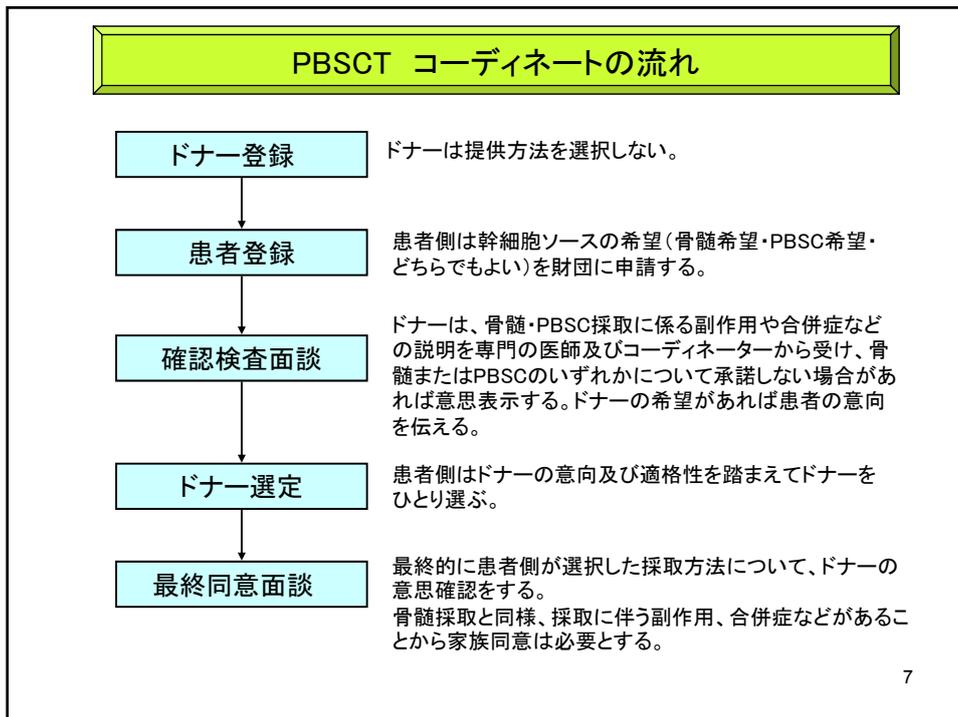
PBSCTと骨髄移植の長所と短所(患者)

	骨髄移植	PBSCT
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・再生不良性貧血、小児患者で選択される傾向にある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄と比べて <ol style="list-style-type: none"> 1.造血幹細胞が多く含まれるため生着しやすく、造血回復が早い。また今後増える高齢者へのミニ移植において必要な移植片である。 2.リンパ球が多く含まれるためGVL効果が強く、進行期白血病、感染を持つ患者に選択される。
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・ドナーの自己血採血の必要があること、麻酔医、手術室の不足からPBSCTと比べてコティネット期間が長くなる可能性がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄移植と比べて、①急性GVHDがわずかに増加する可能性がある、②慢性GVHDが増加する。

5

PBSCTvsBMT: 生存率





PBSCT G-CSF投与

投与回数	1日1～2回の皮下注射
投与量	「グラン」:400 μ g/m ² /日、「ノイトロジン」:10 μ g/kg/日 (いずれも保険診療で認められている)
投与方法	4～6日連日投与・入院か通院かは施設判断
副作用	【軽度なもの】 腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、肝機能異常、発疹、紅班、悪心、嘔吐、発熱、頭痛、倦怠感、動悸、尿酸値上昇、血清クレアチニン値上昇、CPR値上昇など 【重大なもの】 G-CSFに対するアレルギーによると思われるショック 【関連性が否定しきれない重篤なもの】 間質性肺炎、狭心症様発作、脳血管障害、脾破裂
対応	・鎮痛剤投与(アスピリン使用不可) ・G-CSF投与開始後は、注射前に全血球計算を行う。 ・白血球5万/ μ L以上、血小板10万/ μ L以下になった場合は投与量を減量し、白血球数が7万5千/ μ L、血小板5万/ μ L以下に達した場合は投与を中止。

G-CSF投与期間中のドナー管理

- G-CSF投与で起こりうる症状のドナーへの周知
 - － コーディネーター・調整医師・採取施設医師から十分な説明を行う
 - － ドナーへドナー手帳を渡し、緊急時の連絡先及び起こりうる事象(副作用)について十分な説明を行う
- コーディネーターによる連絡チェック体制
 - － 通院投与期間中は、チェックシートを用いて毎日電話でドナーの状況を確認する
- 採取施設の対応
 - － G-CSF投与前に毎日血液検査(全血球計算)を実施する
 - － 導入時は、通院または入院による投与期間中、担当医師から財団へ投与報告書を提出する
 - － 各施設において、ドナーが確実に採取責任医師や採取担当医師と連絡が取れる体制を整える
- 救急対応
 - － 重い健康問題が発生した場合は原則として採取施設で対応、ただし、夜間等で採取施設に来院困難なために近隣の医療施設を受診することとなった場合に備え、ドナー手帳にG-CSFの投与状況、採取施設の緊急連絡先等を記載する

10

PBSC アフェレーシス

採取手順	G-CSF投与4または5日目に採取実施 当日、G-CSF投与3～4時間後に両腕(推奨)の正中静脈より採取。 1日当り所要3～4時間。
目標細胞数	患者体重当り：CD34陽性細胞 2×10^6 (目標数に満たない場合には2日目採取実施)
処理量	ドナー体重当り 200ml/kgを目標とし、250ml/kgを上限とする。 血流速度:50~80ml/分 (1日当りの処理量目標値は設けない)
副作用	全身倦怠感(30%前後) 四肢のしびれ(抗凝固剤ACD液によるクエン酸中毒) めまい、吐き気、嘔吐、一過性の血圧低下(VVR:血管迷走神経反射) など
対応	クエン酸中毒による低カルシウム血症は、カルシウム液の持続注入を行うことで予防可能。 VVR、クエン酸中毒発生時は、採血・返血スピードを落とし、症状が改善しない場合はアフェレーシス中止。 終了後に血小板の異常低下がないことを確認。血小板が8万/ μ L以下の場合、自己多血小板血漿を作成しドナーへの輸注を推奨。 11

PBSC提供後のドナーフォローアップ

採取終了後のフォローアップ

- － 採取1~4週間後に採取後健康診断を実施する(血球等の増減の管理)
- － コーディネーターによる電話フォローアップを週1回、採取後4週間目まで実施(問題があれば継続)する
- － 採取3カ月後にアンケートを実施する
- － 毎年1年ごとに5年間、アンケートによる中・長期有害事象の把握および調査を行う
- － ドナー手帳を活用し、医療機関受診時にPBSC提供者であることを情報提供する

その他のドナー安全の体制

- G-CSF投与中、アフエーシス中に発生した有害事象について、採取責任医師が財団と速やかに相談できる体制を整え、ドナーに無理な採取が行われないようにする。
- ドナー安全委員会において、ドナーの安全性に関する評価、検討を行い、問題があれば、必要に応じて方法の変更、採取施設への注意喚起を行う。

13

PBSCT 実施体制(採取・移植施設認定)

PBSC 採取・移植希望施設

採取施設の認定基準

- ・責任、実施体制
- ・緊急時の体制、設備
- ・各マニュアル
(感染症対策・事故発生時対策等)
- ・採取の経験数

移植施設の認定基準

- ・採取施設基準を満たすこと
- ・移植の経験数

申請

審査
(現地調査)

認定

申請

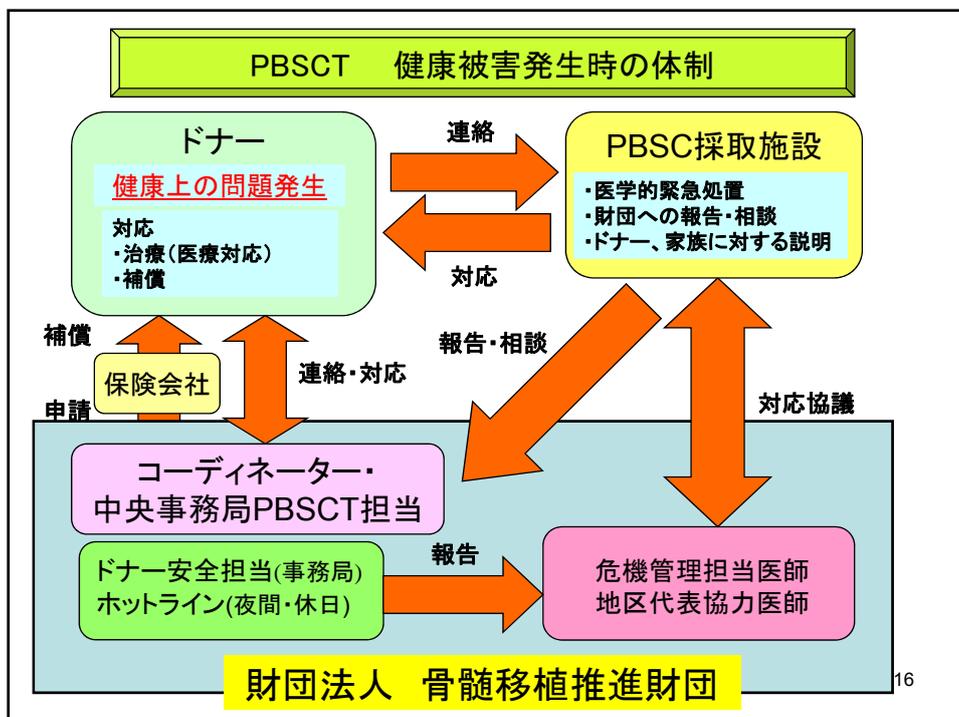
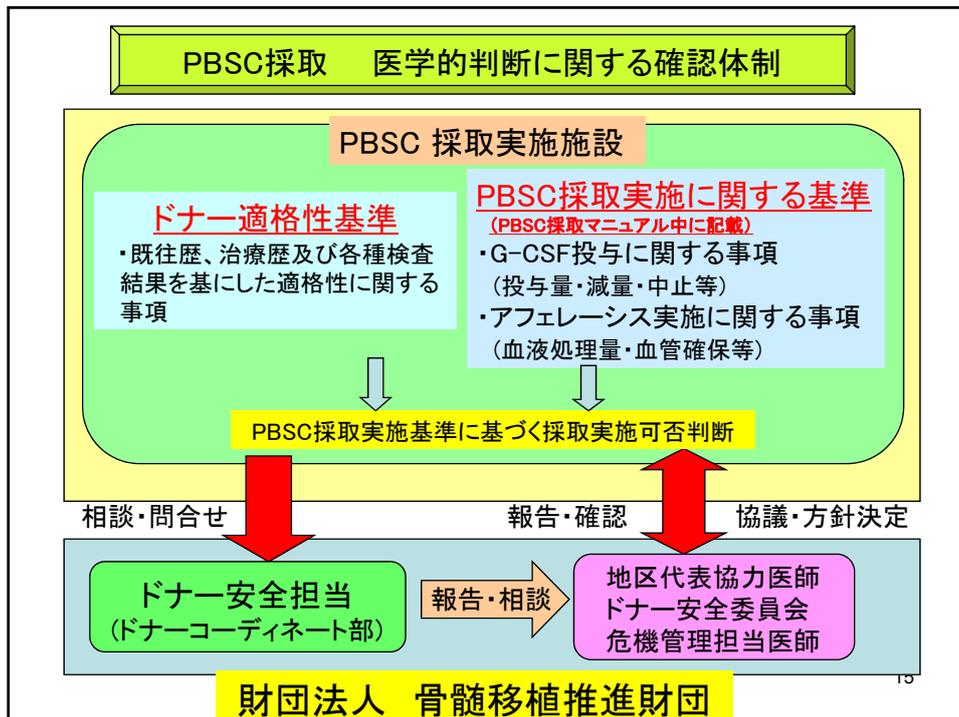
審査

ドナー安全委員会

医療委員会

財団法人 骨髄移植推進財団

14



安全性・確実性を重視した導入スケジュール

第1段階 限定的実施

(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

(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