

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会（第28回）

議 事 次 第

日時：平成18年6月30日（金）

10:00～12:00

場所：経済産業省別館1111会議室

1 開 会

2 議 事

- (1) さい帯血移植の品質等に関する基準等の諸外国の動向について
- (2) さい帯血の体外増幅に関する研究について
- (3) 複数さい帯血の同時移植に関する研究について
- (4) さい帯血の採取方法に関する研究について
- (5) さい帯血の保存目標について
- (6) その他

3 閉 会

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会（第28回）

配付資料一覧

- 資料1 さい帯血の品質等に関する基準等の諸外国の動向について
 (高橋参考人提出資料)
- 資料2 Ex vivo増幅臍帯血移植臨床研究の進捗
 (伊藤参考人提出資料)
- 資料3 複数臍帯血移植
 (加藤参考人提出資料)
- 資料4 臍帯血の採取方法に関する研究
 (中林委員提出資料)
- 資料5 さい帯血の保存目標について
- 参考1 「非血縁者間骨髄移植における骨髄採取の実施について（協力
 依頼）」（平成18年5月11日健臓発0511001号）
- 参考2 造血幹細胞移植委員会における議論の整理（未定稿）

さい帯血移植の品質等に関する基準等の 諸外国の動向について

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会（第28回）
平成18年6月30日（金）10:00～12:00
経済産業省別館1111会議室

報告者：東京大学医科学研究所細胞プロセッシング研究部門
高橋恒夫

平成18年6月30日

1

海外臍帯血バンクおよび管轄機関の調査報告

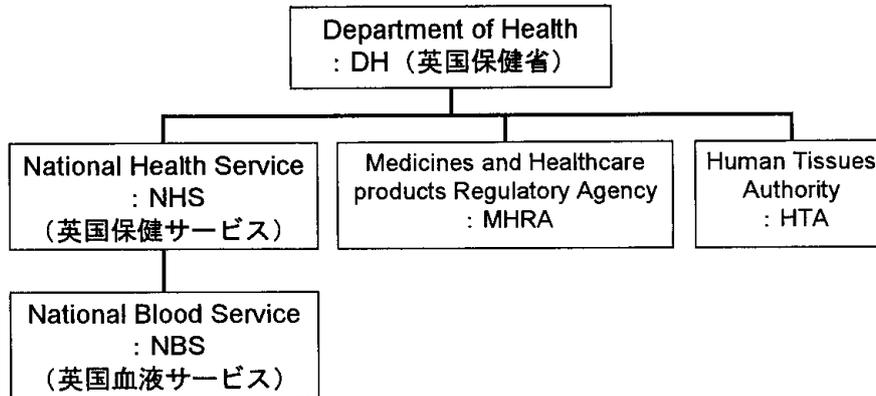
- 厚生科学研究：中畑班（臍帯血医薬品化に関する調査研究）による調査
- 野村総研に調査委託（国内バンク調査を含む）
- 調査国及び施設
 - 英国： NBS, MHRA（英国医薬・保健監督機関）
 - ドイツ： Heine Univ., PEI
 - 米国： NYBC, FDA
- 調査期間： 平成18年1月12～20日
- 調査者： 高橋（東大医科研）
梅原、御竿、片平（野村総研）

平成18年6月30日

2

英国（1）

■ 英国の保健機構



平成18年6月30日

3

英国（2）

■ 臍帯血の品質に関する規制

- **A Code of Practice for Tissue Banks providing tissues of human origin for therapeutic purposes (英国基準)**
(Department of Health/2004)
- **EU Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council (EU 指令)**
(March 31, 2004)

平成18年6月30日

4

英国（3）

- **EU Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council (EU 指令)**
(March 31, 2004)
- **欧州議会・閣僚理事会指令2004/23/EC**
 - ヒト組織およびヒト細胞の提供、調達、試験、加工、保存、貯蔵及び配布に関する品質・安全性基準設定の件
- └ **総論的なガイドライン**
 - 2006年4月から施行、EU各国で適用
 - 臍帯血がその中に含まれる。
- **技術規定：EU Directive Technical I and II**
(I: 02/2006, II draft)

平成18年6月30日

5

ドイツ（1）

- **臍帯血は医薬品として扱われる**
- **幹細胞移植と臍帯血移植のためのガイドライン**
Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB=Cord Blood)
詳細な臍帯血バンク、移植ガイドライン

平成18年6月30日

6

ドイツ（２）

- PEI (Paul Erlich Institute)と各州による査察
- 医薬品製造レベルのGMP施設の要求
- 国として臍帯血バンクへの補助はないが、臍帯血は医薬品としての規制を受ける

平成18年6月30日

7

米国（１）

- 臍帯血はtissueとして位置づけられ、tissueの一つとして規制・監督される。
- FDA(食品医薬品局)の生物製品評価研究センター(CBER)の所管。
担当部署：
 - Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies
Division of Cellular and Gene Therapies
(パブリックバンク)
 - Division of Human Tissue
(プライベートバンク)

平成18年6月30日

8

米国（2）

- **FDA: 21 CFR Parts 1271; Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue Based Productsが臍帯血に適用**
 - Registration (01/21/2004)
 - Donor Eligibility (05/25/2005)
 - Current Good Tissue Practice (05/25/2005)

- **Stem Cell Therapeutic & Research Act of 2005**
 - 国としての臍帯血Registryの設立(5年間に15万検体)
 - FDAからライセンスを受けたバンクが補助金FDAIによるパブリックバンクへの査察は準備中、
- **CEBERによる臍帯血品質規制の策定(FDAの承認-公開)**
- **HRSAが資格をクリアしたバンクに補助金を配分、分配**

平成18年6月30日

9

WHO（世界保健機構）

- **移植のための臓器、組織、細胞の安全性、倫理性に関する国際会議の開催**

- **ガイドラインの策定**

- **造血幹細胞、臍帯血に限ったものは現在まだ出されていないが将来計画に含まれている**

平成18年6月30日

10

英国、ドイツ、米国の各バンクの品質管理の比較

	UK	Germany	USA
バンク数	パブリック:3 プライベート:8	パブリック:3 プライベート:3~4	パブリック:22 プライベート:101 両事業バンク:33
取り扱い	組織	医薬品	組織
規制	EU指令	医薬品規制	CFR1271
査察	MHRA	州、PEI	FDA
国際協力	Netcord	Netcord	Netcord
クリーンルーム	○	○	—
分離開始までの時間	36時間	36時間	36時間
分離法	T&B-Sepax	Sepax	HES-AXP
凍結保存	BioArchive	Regular LN ₂ Tank	BioArchive
容量(最小)	60ml	60ml	60ml
各種検査	EU Technical I	Guideline	cGTP
保存期間	未定	未定	未定

平成18年6月30日

11

今後の動向

- 臍帯血移植は各国で増加の傾向にある。
- 臍帯血の品質管理は厳しく管理される方向に向かっている。
- 施設の要求レベルについてはEUと米国において異なる。
- 臍帯血の品質に関わる分離・保存技術、検査項目等、全体において日本さい帯バンクネットワークと大差ない。

平成18年6月30日

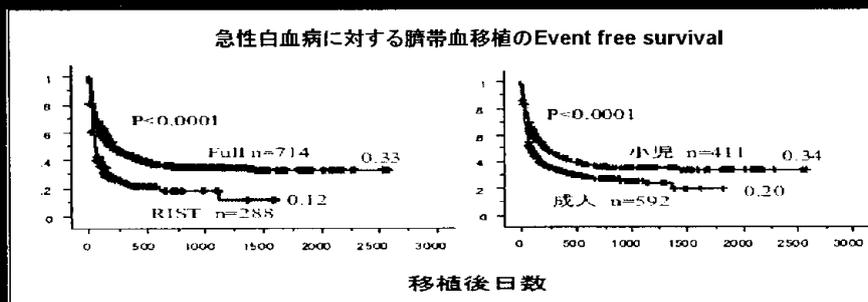
12

第28回厚生科学審議会疾病対策部会
 造血幹細胞移植委員会

Ex vivo増幅臍帯血移植臨床研究の進捗

Ex vivo増幅造血幹細胞を利用した臍帯血移植研究班

背景(1)わが国における臍帯血移植の現状



成人臍帯血移植成績	
EFS (1000 days)	22%
TRM (1000 days)	50%
Graft failure	20%
primary graft failure	11%
mixed chimera	2%
2 nd graft failure	3%
auto-recovery	4%

高い移植関連合併症死亡率

- 生着不全が多い
- 生着遅延
 - 好中球の生着の中央値24日(小児)
 - 23日(成人)
- 感染症死が多い
 - 細菌、真菌、ウイルスともに多い

背景(2) 海外の臍帯血移植成績

主要なグループの臍帯血移植成績

Group	No. of patient	OS (%) or DFS (%)	risk factor
JCBBN	546	22%(1000day EFS)	Past SCT
Euro cord	690	46%(Child) (2Y OS) 26%(adult) (2Y OS)	cell dose, diagnosis, HLA
Minnesota (Wagner)	65	38% (2Y OS)	CD34 cell ($1.7 \times 10^5/\text{kg}$), HLA, GVHD
Laughlin	68	26%(40 M DFS)	CD34 cell ($1.2 \times 10^5/\text{kg}$)

●生着

Total cell dose は小児、成人ともに有意差なし
 CD34 cell > $1.5 \times 10^5/\text{kg}$ (JCBBN 小児)
 $0.8 \times 10^5/\text{kg}$ (JCBBN 成人)

生着不全の回避、
 生存率の改善
 は未分化なCD34

●生存率

CD34 cell > $1.7 \times 10^5/\text{kg}$ (Wagner)
 $1.2 \times 10^5/\text{kg}$ (Laughlin)

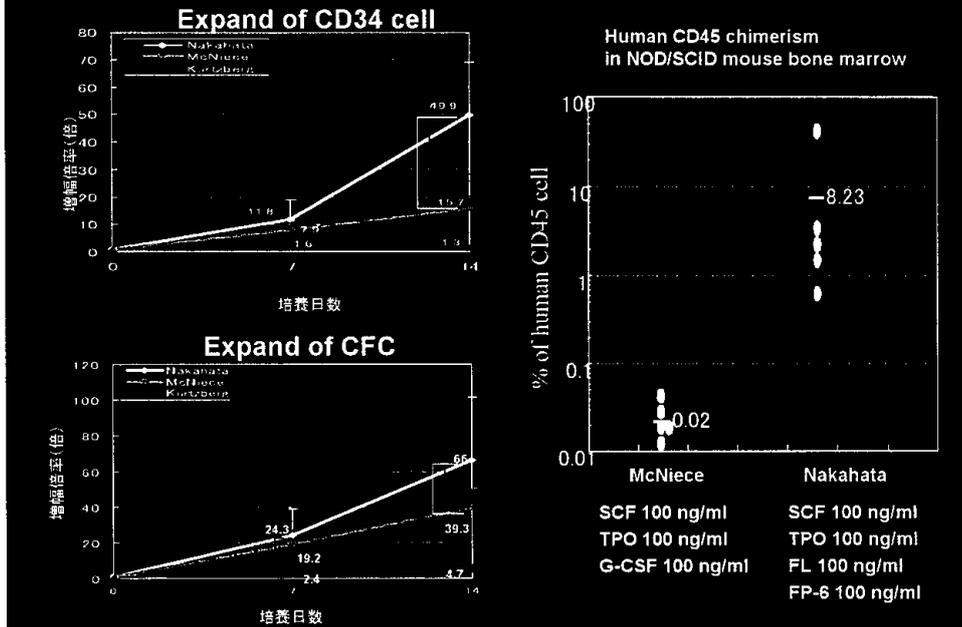
陽性細胞をできるだけ
 多く移植する
 方が成績が良い。

背景(3) 海外で実施されたEx vivo増幅臍帯血移植成績

Group	MacNiece ^{*1}	Kurtzberg ^{*2}	Shpall
Cytokine cocktail	SCF+G-CSF +TPO	GM-CSF+IL-3 +FL+EPO	SCF+IL-6+FL +TPO+TEPA
Culture duration	10 days	12 days	21 days
Fold of TNC	56 X (0.1-278)	2.05 X (0.06-10.19)	207 X (2-616)
Fold of CD34	4 X (0.1-20)	0.5 X (0.09-2.45)	-
Infused TNC($\times 10^7/\text{kg}$)	0.99 (0.28-8.5)	2.4 (1.0-8.5)	1.8 (1.1-6.1)
Infused CD34($\times 10^5/\text{kg}$)	1.04 (0.97-31.1)	0.22 (0.001-2.59)	1.6 (0.4-49.9)
Patient No	37	28	10
Engraftment			
Neutro>500	Day 28 (15-49)	Day 22 (13-40)	Day 27 (16-46)
Plt>50,000	Day 106 (28-345)	Day 94 (41-370)	Day 48 (27-96)
Graft failure	0/30	3/24	0/7
aGVHD(>II)	40%	36%	43%

*1: ASBMT 8(1) 2002. *2: Blood first edition paper 2003

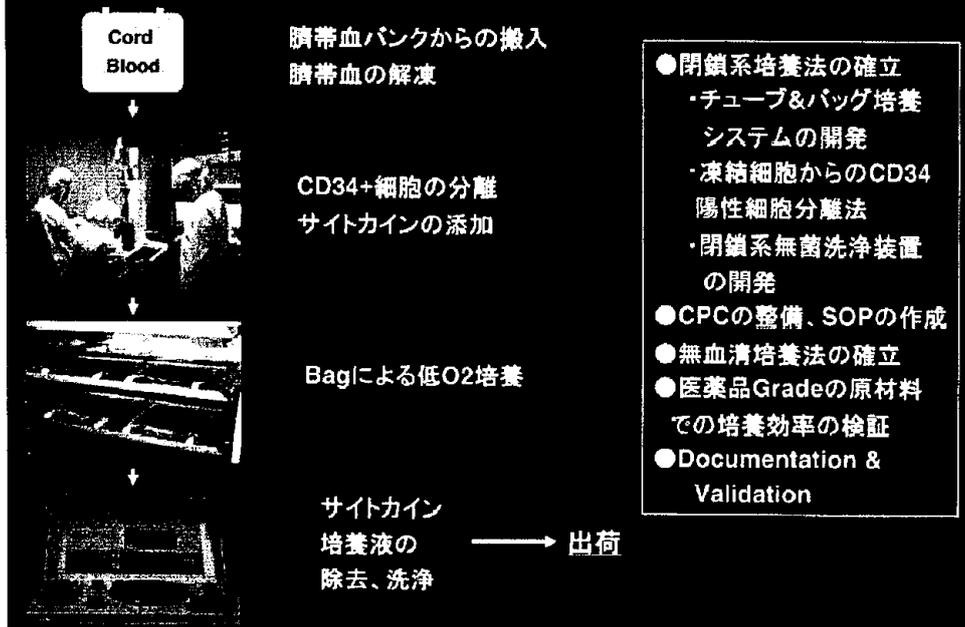
Comparison of expansion culture with different cytokine cocktail



Ex vivo増幅臍帯血移植臨床研究の進捗

- H14年 基礎研究成果の臨床応用推進研究事業
 ~ Ex vivo増幅臍帯血幹細胞を用いたトランスレーショナルリサーチ
- H16年
- GMPに準拠した細胞治療製剤の製造法の確立
 - 細胞治療製剤の安全性試験法、品質管理法の確立
 - 環境整備-CPC(Cell Processing Center)の整備と運用
 - 効果の検証を目的とした免疫不全マウスへの移植系の確立
 - GMPに準拠した細胞製造のためのデバイスの開発
- H17年 ヒトゲノム・再生医療研究事業
 ~ サイトカインで増幅した培養臍帯血移植の臨床研究
- 前臨床試験としてのNOD/SCIDマウスへの移植
 - 実際のバンク臍帯血を利用した実製造試験、バリデーション
 - 臨床プロトコルの作成
- 臨床研究開始

GTPに準拠した細胞製造法の確立

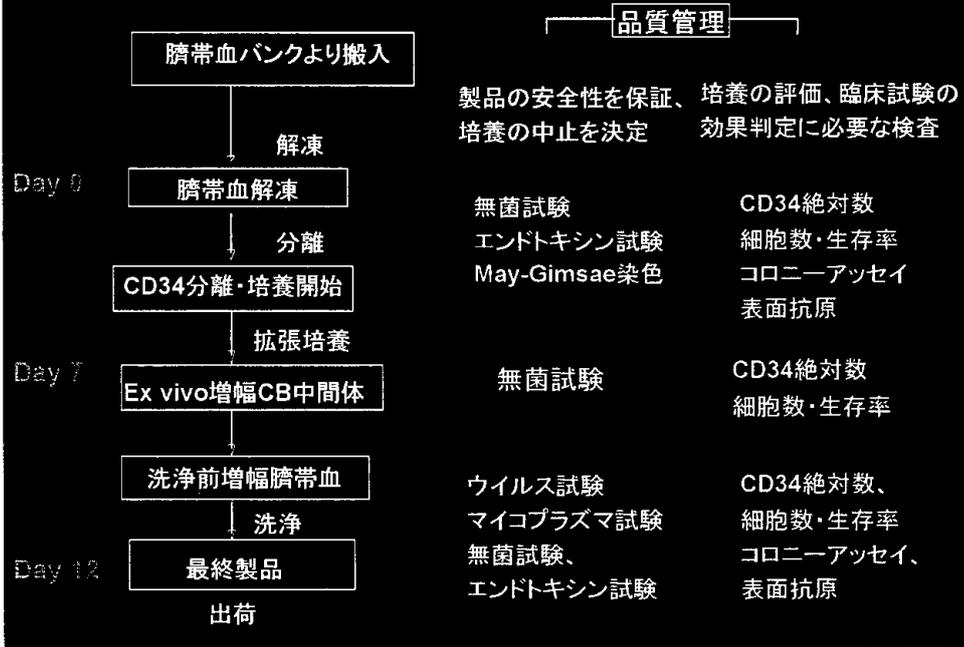


加工細胞の品質管理・安全性試験法の確立

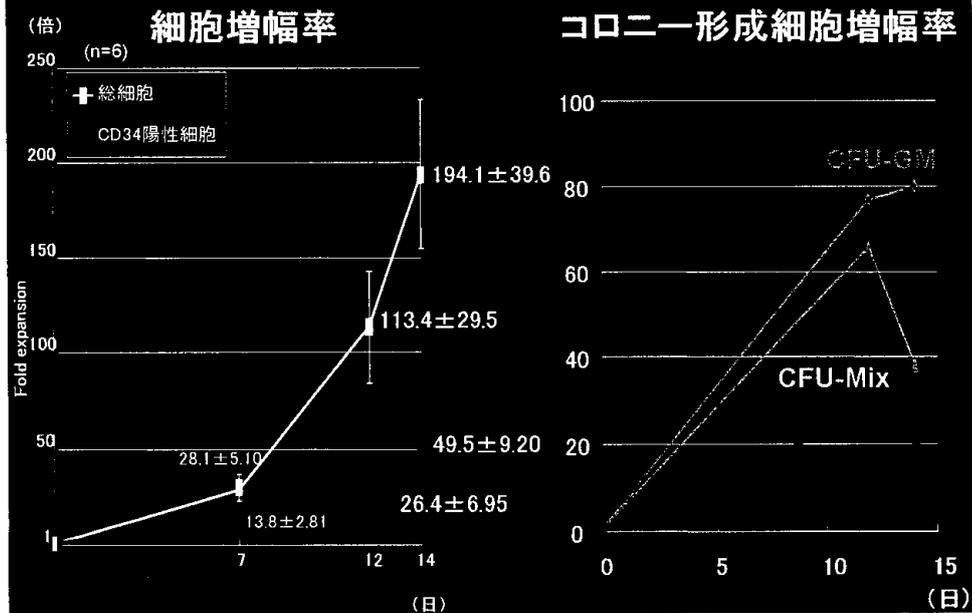
1. 性質を明らかにするための試験
 - 形態観察: May-Giemsa染色による分類、電顕
 - 血球機能染色: 鉄染色、POX染色、PAS染色、Esterase染色、ALP染色
 - 表面抗原: 幹細胞マーカー、分化抗原
2. 安全性試験
 - サイトカイン産生能試験: サイトカインアレイ法, Elisa法による定量
 - 癌化に関する試験: Gバンド法、Sky-FISH, 白血病キメラ遺伝子解析
 - ウイルスチャレンジ試験: CMV, EBV, Parvo
 - 免疫不全マウスへの移植: 体内動態、病理検査
 - 安定性試験: 最終製品の有効期限、過培養試験
3. 効能を予測するための試験
 - 造血機能検査: コロニー形成能試験
 - 免疫不全マウスへの移植: ヒト細胞キメラ解析、免疫細胞機能、
4. 品質管理
 - 無菌試験、ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験
 - エンドキシン、 β -D-グルカン定量試験

ヒト又は動物由来成分を原料として製造されてい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) に従い、Ex vivo増幅臍帯血製品概要書を作成

Ex vivo増幅臍帯血製造における品質管理



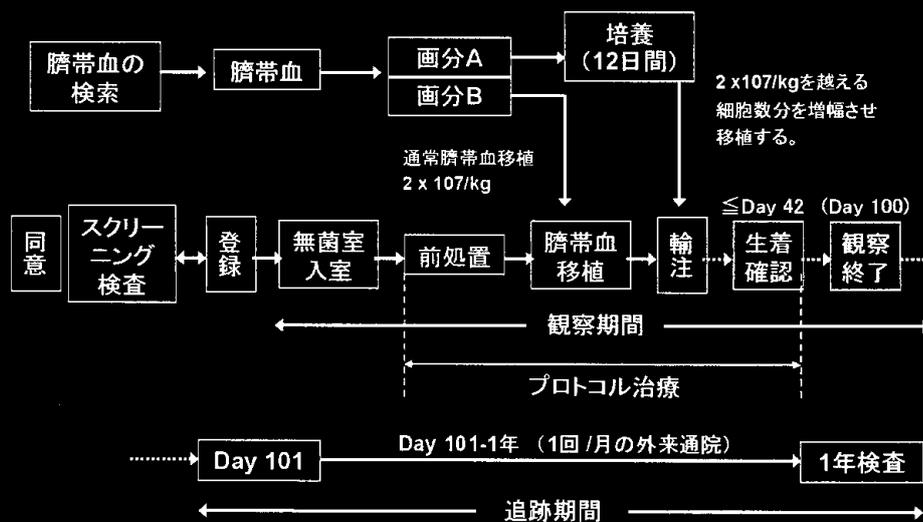
Ex vivo増幅臍帯血培養の実製造試験結果



急性白血病患者に対する同種臍帯血由来ex vivo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
2006.4 open

- ・ 試験の相: 第 I / II 相
非対照非盲検・オープン試験(単一施設)
- ・ 目標症例数: 10 症例
- ・ 対象疾患: 急性白血病(骨髄性、リンパ性)
- ・ 試験期間: 症例登録期間: 1 年間
フォローアップ期間: 移植後 1 年間
- ・ 主要評価項目: 安全性の評価、生着促進効果

プロトコル治療概要



主要エンドポイントと解析・評価

1. 主要エンドポイント

1.1. 移植後100日 (Day100) までの有害事象の
発現数及び頻度

1.2. 好中球生着日数

1.1 有害事象をNCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0、Glucksberg規準、Bearmanらの規準等で有害事象の種類、Grade,発現頻度発現までの期間について集計を行い安全性の評価をする。

1.2. 好中球生着日数

Kaplan-Meier法により生着日数曲線を推定し、生着日数の中央値、移植後42日生着率とその95%信頼区間を推定する。また、帰無仮説「好中球生着率が0.76である」に対して有意水準0.05のBrookmeyer-Crowlyの検定を行う。

副次エンドポイントと解析・評価

2. 副次エンドポイント

- 2.1 血小板生着日数,赤血球生着日数
- 2.2 全生存期間、無再発生存期間
- 2.3 移植関連合併症死(TRM)の頻度
- 2.4 輸注総細胞数、輸注CD34陽性細胞数
- 2.5 培養移植細胞幹細胞マーカー
- 2.6 培養移植コロニー形成細胞
- 2.7 治療完遂の有無
- 2.8 培養総細胞率、CD34陽性細胞増幅率
- 2.9 移植後100日時点での免疫学的回復能

副次エンドポイント解析・評価の意義

- 移植CD34陽性細胞数が生着までの期間短縮に関与するか
- 移植幹細胞マーカー、コロニー形成細胞数など生着と最も相関する指標は何か
- 現存のバンクシステムで安定した培養増幅効果を得られるのかどうか
- 免疫学的回復は促進するかどうか

臨床研究の早期中止

- 1) 症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合
- 2) 以下の有害事象が観察され、プロトコル治療の安全性に問題があると判定された場合
 - ① 生着不全
 - ② プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡
 - ③ プロトコル治療との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象
 - ④ プロトコル治療との因果関係が否定できないグレード4以上の移植関連合併症
- 3) 論文や学会発表など、当該試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、
- 4) または試験継続の意義がなくなると判断された場合

症例登録・研究中止の手順

- 1) 最初の1例を生着まで確認する
- 2) 1例目の生着が確認された後、次の2例を連続登録する
- 3) 3例終了時に中間評価を行い、2例以上の生着不全が確認されれば中止、もしくは1例であれば4例目以降を連続登録とする。
- 4) 4例目以降で生着不全が発生した場合、その時点での登録症例の生着結果が確認されるまで登録を停止する。
- 5) 中間評価の結果、生着不全が2例未満であり、試験の継続が承認された場合、残りの症例の連続登録を行う
- 6) 2例以上の生着不全が確認された時点で、プロトコルを中止する。

臨床研究準備状況

臨床研究に関する倫理審査状況

2005. 8.19	先端医療センター再生医療審査会(倫理委員会)	承認
2005.10.19	臨床研究情報センターデータ管理倫理委員会	承認
2005.11.30	臍帯血バンクネットワーク倫理委員会	承認

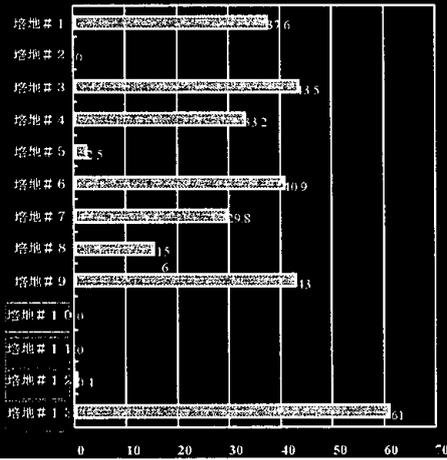
研究協力施設 (65診療科)

北海道大学病院(第三内科、血液内科)、札幌医科大学病院(小児科、第一内科、第四内科)、旭川医科大学病院(第三内科)、旭川赤十字病院(内科、小児科)、市立旭川病院(内科)、青森県立中央病院(リウマチ・血液内科)、東北大学病院(血液免疫科)、秋田大学病院(第三内科)、山形大学病院(小児科)、茨城県立こども病院小児科、筑波大学病院(血液内科、小児科)、自治医大病院(血液科/輸血・移植科)、埼玉県立小児医療センター(血液・腫瘍科)、千葉市立青葉病院(内科)、慶應義塾大学病院(血液内科)、東京医科歯科大学病院(小児科)、東京大学医学研究所付属病院(造血細胞移植チーム)、国立国際医療センター(血液内科)、東海大学病院(小児科)、聖マリアンナ医科大学横浜西部病院(血液・腫瘍内科)、山梨大学病院(小児科)、信州大学病院(小児科)、長岡赤十字病院(血液内科)、静岡県立こども病院(血液腫瘍科)、浜松医科大学病院(第三内科)、県西部浜松医療センター(血液科)、名古屋第二赤十字病院(血液内科)、名古屋大学病院(血液内科、小児科)、三重大学病院(小児科、第二内科)、岐阜大学病院(第一内科)、滋賀医大病院(小児科、血液内科)、京都市立病院(小児科)、京都大学病院(小児科、血液・腫瘍内科)、京都府立医大病院(血液内科)、大阪府立成人病センター(血液・化学療法科)、大阪大学病院(血液・腫瘍内科)、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院(内科)、大阪赤十字病院(小児科)、兵庫医科大学病院(血液・腫瘍科)、神戸大学病院(血液・腫瘍内科)、神戸市立中央市民病院(小児科、免疫・血液内科)、兵庫県立こども病院(血液腫瘍科)、奈良県立医大病院(小児科)、島根県立中央病院(血液免疫科)、岡山大学病院(第二内科)、岡山市立市民病院(内科)、広島赤十字原爆病院(小児科)、広島大学病院(血液内科)、香川大学病院(第一内科)、愛媛県立中央病院(血液内科)、九州大学病院(小児科、第一内科、第三内科)、九州がんセンター(小児科、造血管科)、聖マリア病院(血液内科)、福岡大学病院(第一内科)、今村病院(血液内科)、鹿児島大学病院(小児科)

健康危険情報・有害事象報告

- 臨床研究に関する健康被害・有害事象報告なし(症例登録なし)
- その他の特記すべき報告事項

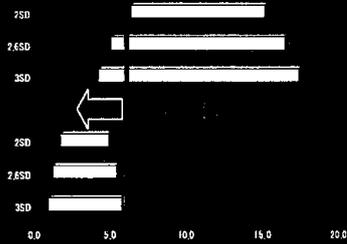
原材料である培地に細胞毒性のあるボトルが存在し、ロット間差のみならず、同一ロット内ボトル間においても不良培地が存在することが判明した。



【対策】

- ・メーカーに品質保証書を提出してもらう
- ・輸送時の温度管理、輸送記録の作成
- ・培地の全数検査を行う。

Daudi細胞の培地暴露による生存率検定 (ATPアッセイ)



第28回厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会

複数臍帯血移植

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

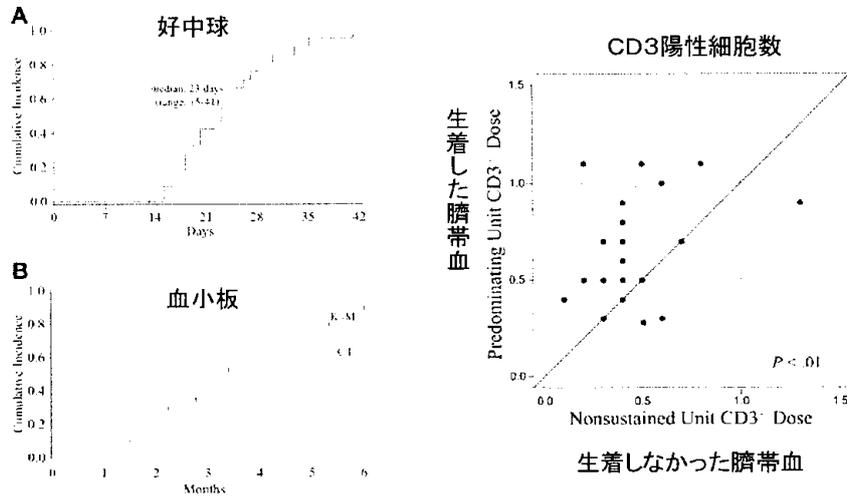
加藤 俊一

複数臍帯血移植

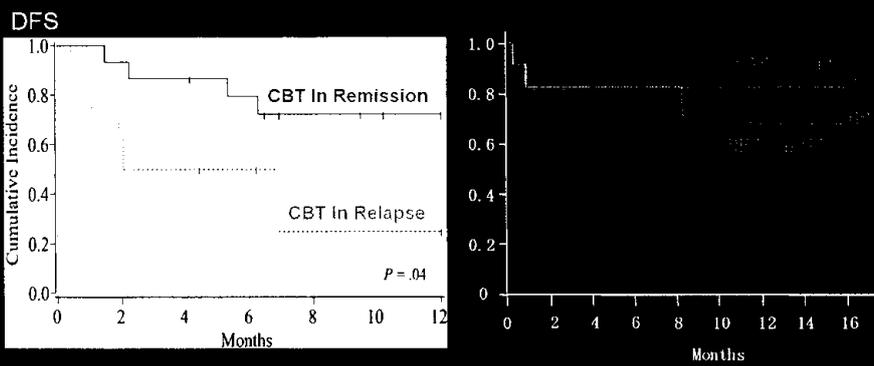
Barker JN et al. Blood 2005;105:1343-47

- 生着率を上げることを目的として研究開始
- 23例のハイリスク白血病、13～53歳
- 2つの臍帯血を同時に移植
- 21例が評価可能で全例生着
- キメリズム;21日目24%は混合、76%は単一
100日目ではいずれか一方のみが生着
- いずれが生着するかの予測は困難(CD3?)
- 安全性に問題なし

生着と臍帯血中のCD3細胞数



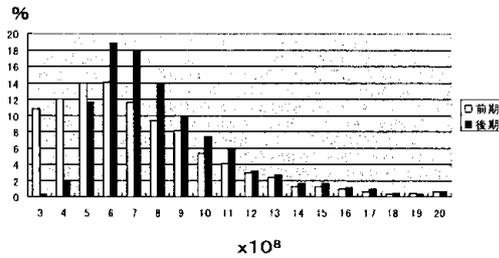
複数臍帯血移植



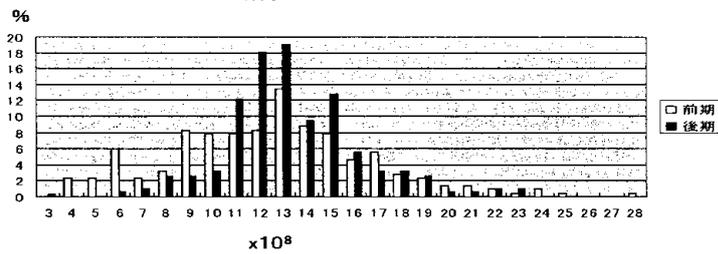
Barker JN et al. Blood 2005;105:1343-47

Kai S et al. 2004

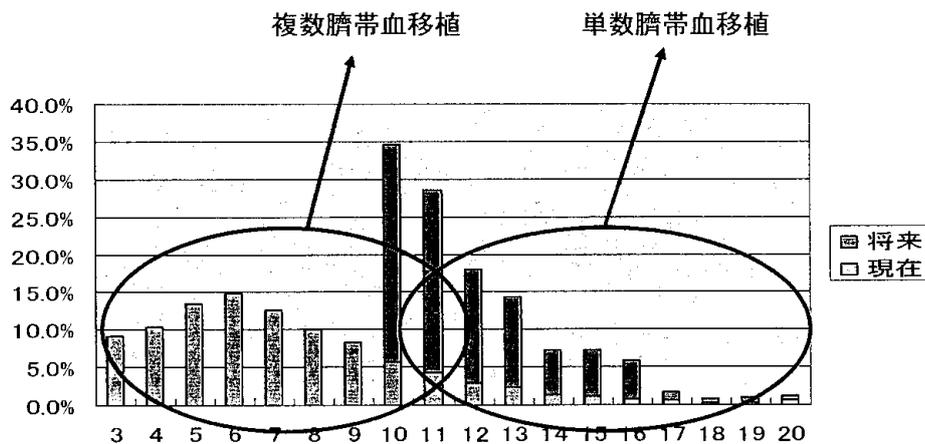
保存細胞数と移植細胞数の変化



東海大学さい帯血バンク
 前期: 1997~2003
 後期: 2004~2006
 保存数: 5606
 移植数: 737



今後の臍帯血移植のあり方(案)



まとめ

- 臍帯血移植において生着と生存に最も重大な影響を及ぼす因子は移植細胞数である。
- 採取方法の改善により採取細胞数を増加させ、保存基準を現行の 6×10^8 個から 10×10^8 個に引き上げることにより、より効率的な事業となることが期待される。
- 複数臍帯血移植の導入により、生着率の向上を計ると同時に、細胞数の少ない臍帯血を有効利用することが可能となる。

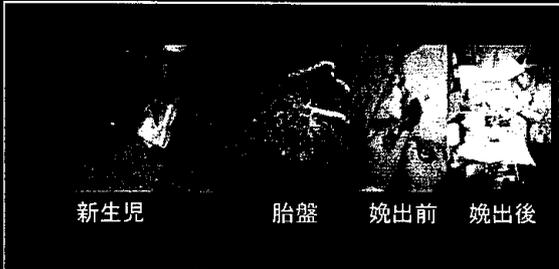
第28回厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会

臍帯血バンクと臍帯血移植

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

加藤 俊一

臍帯血採取法



新生児 胎盤 娩出前 娩出後

国別保存臍帯血数 (2006年5月現在)

国	数	国	数	国	数
Argentina	1) 70	Germany	1) 11,510	Spain	1) 21,587
Australia	1) 15,934	Israel	1) 2,384	Switzerland	1) 1,290
Austria	1) 3	Italy	1) 17,323	Taiwan	2) 315
Belgium	1) 5,871	Japan	3) 24,842	Thailand	2) 20
China	2) 12,083	Korea	2) 32,000	Turkey	1) 7,028
Czech	1) 2,216	Netherlands	1) 3,325	UK	1) 7,768
Finland	1) 2,547	Poland	1) 201	USA, NY	1) 28,089
France	1) 5,336	Slovakia	1) 117	USA, NMDP	1) 36,868

1) Bone Marrow Donor Worldwide; 2006 May
 2) Asia CORD; 2004 July
 3) Japan Cord Blood Bank Network; 2006 May

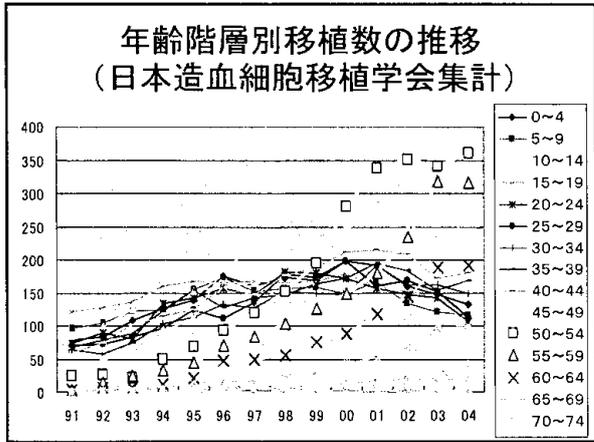
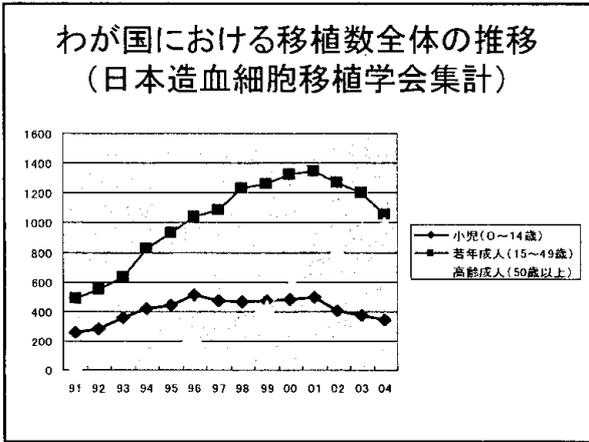
全世界で25万件以上の臍帯血が保存されている

日本さい帯血バンクネットワーク

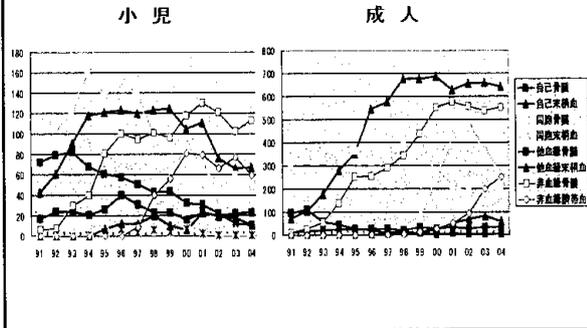


北海道(2,368) 宮城(654)
 京阪(780) 日赤東京(2,587)
 兵庫(2,460) 東京(4,850)
 中国・四国(2,116) 神奈川(1,339)
 福岡日赤(1,838) 東海(2,386) 東海大学(3,464)

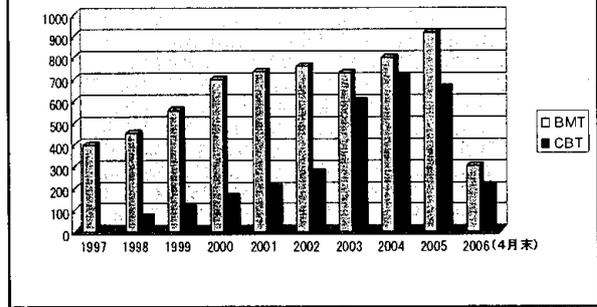
合計: 24,842 units (2006年6月5日)
全世界の1割に相当



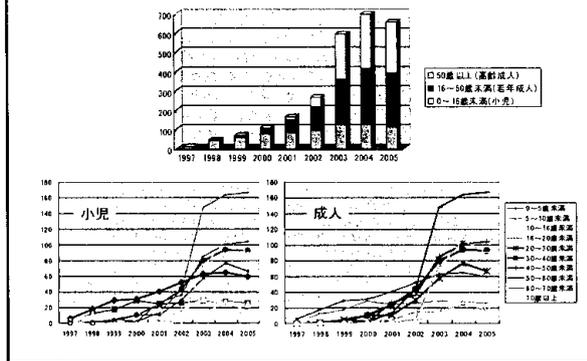
ドナー・細胞別による移植数推移 (日本造血細胞移植学会集計)



非血縁者間移植数の推移 (骨髄バンクと臍帯血バンク)



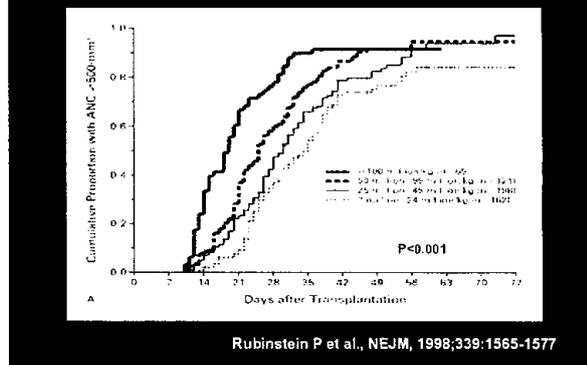
年齢別臍帯血移植数の推移



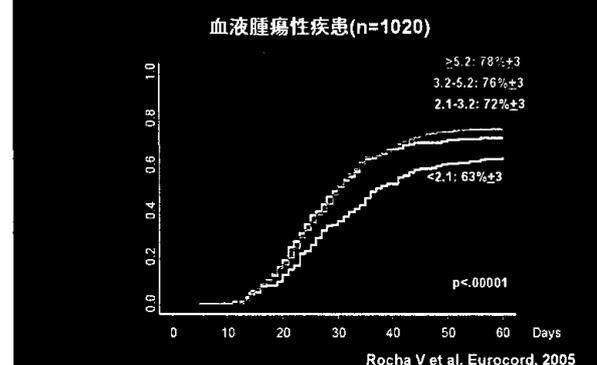
臍帯血移植の予後因子

- 生着: 有核細胞数、CD34、?
- GVHD: HLA、予防法、?
- 感染症: 免疫回復、予防法
- TRM: 移植までの治療、免疫回復、GVHD 予防法、?
- 再発: GVL?
- 生存: リスク、有核細胞数、CD34、HLA、?

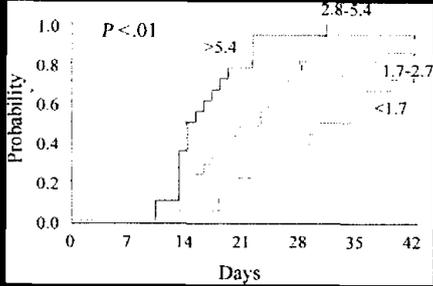
移植有核細胞数と生着



移植有核細胞数 (x10⁷/kg) と生着

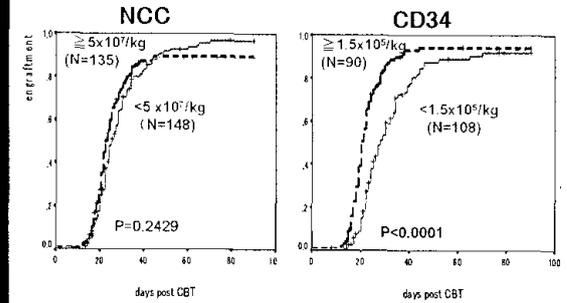


移植CD34陽性細胞数と生着



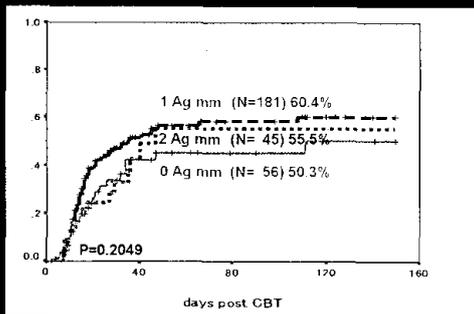
Wagner JE et al. Blood, 2002;100:1611-8

小児白血病における好中球生着 ($\geq 500/\mu$)



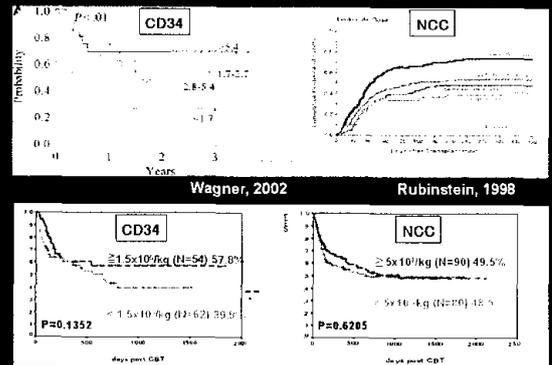
日本さい帯血バンクネットワーク, 2004

HLA適合度と急性GVHD \geq II (小児白血病)



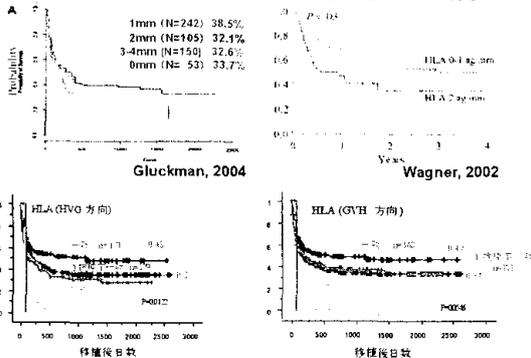
日本さい帯血バンクネットワーク, 2004

移植細胞数と生存率 (小児白血病)



日本さい帯血バンクネットワーク, 2004

HLA適合度と生存率 (小児白血病)



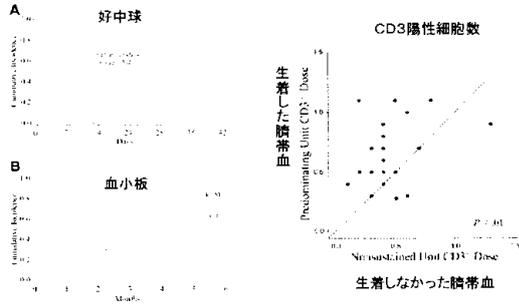
日本さい帯血バンクネットワーク, 2005

複数臍帯血移植

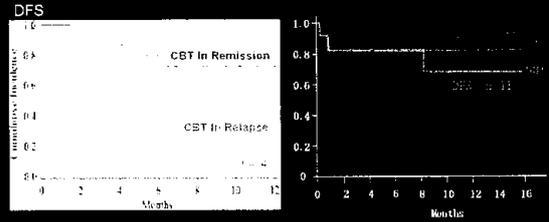
Barker JN et al. Blood 2005;105:1343-47

- 生着率を上げることを目的として研究開始
- 23例のハイリスク白血病、13~53歳
- 2つの臍帯血を同時に移植
- 21例が評価可能で全例生着
- キメラリズム: 21日目24%は混合、76%は単一
- 100日目ではいずれか一方のみが生着
- いずれが生着するかの予測は困難 (CD3?)
- 安全性に問題なし

生着と臍帯血中のCD3細胞数



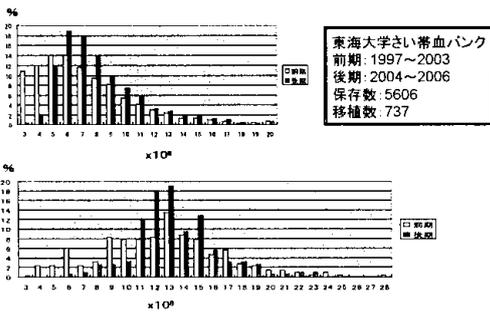
複数臍帯血移植



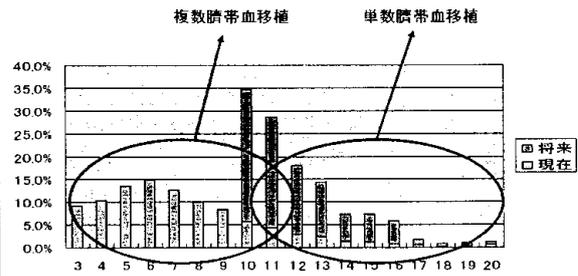
Barker JN et al. Blood 2005;105:1343-47

Kai S et al. 2004

保存細胞数と移植細胞数の変化



今後の臍帯血移植のあり方(案)



まとめ

- 臍帯血移植において生着と生存に最も重大な影響を及ぼす因子は移植細胞数である。
- 採取方法の改善により採取細胞数を増加させ、保存基準を現行の 6×10^8 個から 10×10^8 個に引き上げるにより、より効率的な事業となる事が期待される。
- 複数臍帯血移植の導入により、生着率の向上を計ると同時に、細胞数の少ない臍帯血を有効利用することが可能となる。

謝辞

日本さい帯血バンクネットワーク
 斉藤英彦 Hidehiko Saito
 鎌田 葦 Kaoru Kamata
 中林正雄 Masao Nakabayashi
 加藤剛二 Koji Kato
 高梨美乃子 Minoko Takanashi
 甲斐俊朗 Shunro Kai
 磯山豊一 Keiichi Isoyama
 西平浩一 Hirokazu Nishihira
 東 寛 Hiroshi Azuma
 長村登紀子 Tokiko Nagamura

NETCORD
 高橋恒夫 Tsuneo Takahashi

Eurocord
 Eliane Gluckman
 Vanderson Rocha

Asia Cord
 Shigetaka Asano

NCBP
 Pablo Rubinstein

University of Minnesota
 John Wagner

平成17年度 厚生労働科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」

臍帯血の採取方法に関する研究

母子愛育会愛育病院¹⁾
東京都赤十字血液センター²⁾

中林正雄¹⁾ 中山摂子¹⁾ 高梨美乃子²⁾

1

目的

臍帯血移植の成績向上のためには、多くの幹細胞(有核細胞)を得ることが求められる。本研究では、東京都赤十字血液センター臍帯血バンクのもとで臍帯血採取に協力している産科採取施設を対象とし、より良い臍帯血採取方法について調査・検討した。

2

方法

2004年3月から2005年7月までに臍帯血バンクに集められた1009例, 7産科採取施設に対して調査を行った.

調査項目

分娩週数
児体重
分娩様式(経膈または帝王切開)
臍帯血採取量
細菌検査陽性数
調整前有核細胞数
CD34+細胞数
最終調整検体数

3

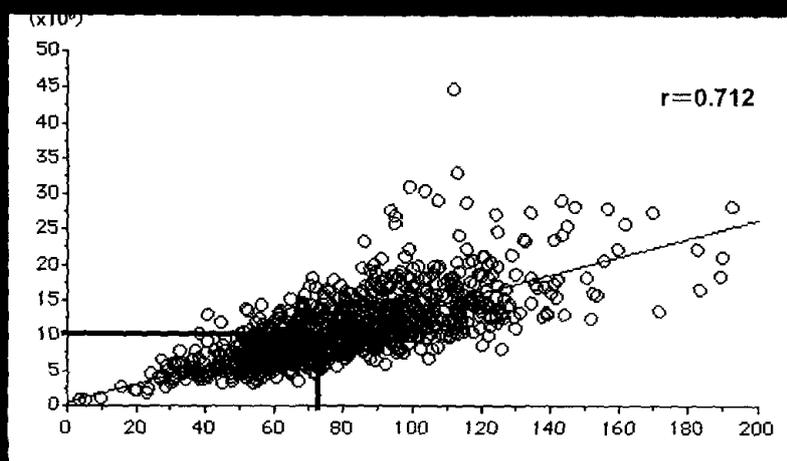
成績

分娩週数	36~42週	
児体重	2,140~4,264g	
分娩様式	経膈分娩 729例 帝王切開 45例 記載なし 235例	合計1009例
最終調節検体	626例(保存率62%)	
細菌検査陽性率	4.8%(30/626)	

2004年4月~2005年7月

4

採取血液量と有核細胞数



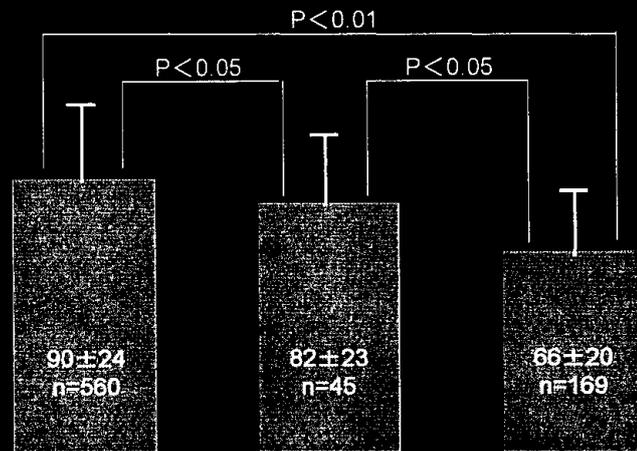
5

有核細胞数に影響する項目

- 1 有核細胞数は採取量と正の相関を示した ($r=0.712$).
- 1 有核細胞数は正期産では、分娩週数、児体重とは相関しなかった.

6

採取方法別の採取血液量検討



7

採取方法別の細菌陽性率

採取方法	細菌陽性率
1回穿刺群 (n= 450)	2.2%
複数回数穿刺群 (n=176)	11.0%

P<0.0001

8

全国さい帯血バンクにおける臍帯血採取状況

		平均
受入数/年	300~2,400	1050
保存数/年	100~800	400
保存率(%)	30~56	39.7
有核細胞数 (調整前, × 10E8)	10~13.6	12.0
細菌感染数(%)	0~5.1	2.5

(平成16年4月または平成17年1月より1年間, n=11)

9

産科施設における臍帯血採取状況

		平均
年間分娩数	500~2000件	1050件
産科常勤医師数(人)	3~6	4
送付数/年	210~800	280
保存数/年	40~280	130
保存率(%)	30~68	47
有核細胞数 (調整前, × 10E8)	10.2~14.3	12.0
細菌感染数(%)	0~7.4	1.9

(平成16年4月または平成17年1月より1年間, n=16)

10

臍帯血採取増加のための工夫

1. 分娩直後に新生児を母親の腹部にのせる(カンガルーケア)。
2. 新生児をおく分娩補助台の高さは、できるだけ母親に近い高さとする。
3. 児娩出後、できるだけ速やかに臍帯クランプを行う。
4. 臍帯穿刺は可及的速やかに行う。そのとき空気の混入を避ける。
5. 臍帯血管が虚脱しないよう連続的にゆるやかに動かしつつ採取する。
6. 穿刺は1回を原則とする。
7. 徐々に胎盤を娩出し、娩出した胎盤を手で軽く圧迫する。
8. 採血バックは床の高さにおき、凝血を防ぐため、ゆるやかに動かす。
9. 粘り強く最後の1滴まで採取する。
10. 採取になれた少人数の医師で行うと、採取量は増加する。

11

結論

- 1 有核細胞数が多く、かつ無菌の臍帯血を得るためには、新生児を母体の腹部に挙上してから、複数回穿刺を避けて採取すること、および採取に慣れた少人数の医師で、可及的速やかに行うことが良いと考えられる。

12

さい帯血の保存目標について

1. さい帯血の保存目標と現状

(保存目標)

- 制度発足時～平成14年度 有核細胞数 3×10^8 以上のさい帯血を20,000個
- 平成15年度～現在 有核細胞数 6×10^8 以上 //

(現状)

- 6×10^8 以上のさい帯血の平成18年3月末現在保存数 19,602個
- // 平成18年3月末現在公開数 15,389個

2. 今後の保存目標について

- ① さい帯血移植の治療成績を向上させていくためには、患者体重当たりの有核細胞数が重要とされ、 $2 \times 10^7/\text{kg}$ 以上が指標とされている。例えば、成人の体重を50kgとした場合、有核細胞数 10×10^8 以上のさい帯血が必要とされる。
- ② また、過去2年間の移植に用いられたさい帯血のうち、有核細胞数が 10×10^8 以上のものは、平成16年は89.0%、平成17年は88.9%となっている。
- ③ 一方、現状では、有核細胞数が 10×10^8 以上のさい帯血の保存数は少ないことから、細胞数の多いさい帯血を保存していくための基盤整備を進めていく必要がある。

※こうしたことから、成人に対しても、より移植に適した臍帯血を供給することができるよう、現行目標達成後、有核細胞数 10×10^8 以上を20,000個保存することを新たな目標とすることとし、このため、さい帯血バンクの採取体制や採取施設の協力体制の整備等、細胞数の引き上げに向けた検討を行い、その基盤整備を進めていく必要がある。

さい帯血移植の現状等について

1. 移植実施数

年度	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	合計
小児(0~15歳)					1	14	53	82	110	100	94	144	117	109	824
若年成人(16~49歳)						1	8	22	45	95	135	275	295	270	1146
高齢成人(50歳~)								2	5	24	68	285	266	274	924
合計					1	15	61	106	160	219	297	704	678	653	2894

2. 保存計画数(未定稿)

実績

保存数(採取日基準)

細胞数	10年度まで	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度	17年度	合計
3×10 ⁸ 未満	77	80	115	135	51	2	0	0	460
3×10 ⁸ ~6×10 ⁸	958	1,182	1,701	2,458	2,668	222	57	0	9,246
6×10 ⁸ ~10×10 ⁸	926	1,047	1,518	2,365	2,632	2,782	2,352	2,879	16,501
10×10 ⁸ ~	309	334	538	845	915	1,006	1,006	1,000	5,953
計	2,270	2,643	3,872	5,803	6,266	4,012	3,415	3,879	32,160

見込

保存計画数

	18年度	合計
		460
		9,246
	2,400	18,901
	1,000	6,953
	3,400	35,560

供給数(供給日基準)

細胞数	10年度まで	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度	17年度	合計
3×10 ⁸ 未満	3	1	0	1	0	1	0	0	6
3×10 ⁸ ~6×10 ⁸	15	23	18	14	14	19	9	5	117
6×10 ⁸ ~10×10 ⁸	42	41	65	60	40	74	59	73	454
10×10 ⁸ ~	19	42	87	153	253	636	606	602	2,398
計	79	107	170	228	307	730	674	680	2,975

供給見込数

	18年度	合計
		6
		117
	100	554
	700	3,098
	800	3,775

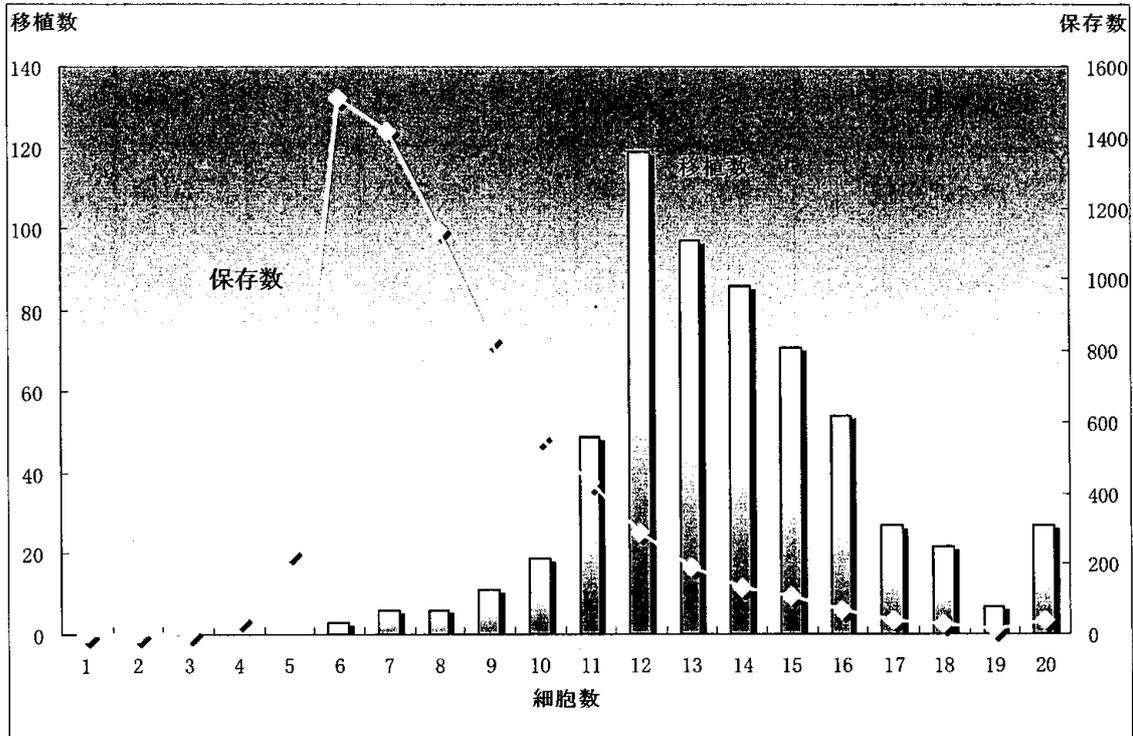
保存残数

細胞数	10年度まで	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度	17年度	合計
3×10 ⁸ 未満	74	79	115	134	51	1	0	0	454
3×10 ⁸ ~6×10 ⁸	943	1,159	1,683	2,444	2,654	203	48	-5	9,129
6×10 ⁸ ~10×10 ⁸	884	1,006	1,453	2,305	2,592	2,708	2,293	2,806	16,047
10×10 ⁸ ~	290	292	451	692	662	370	400	398	3,555
計	2,191	2,536	3,702	5,575	5,959	3,282	2,741	3,199	29,185

保存残数

	18年度	合計
	0	454
	0	9,129
	2,300	18,347
	300	3,855
	2,600	31,785

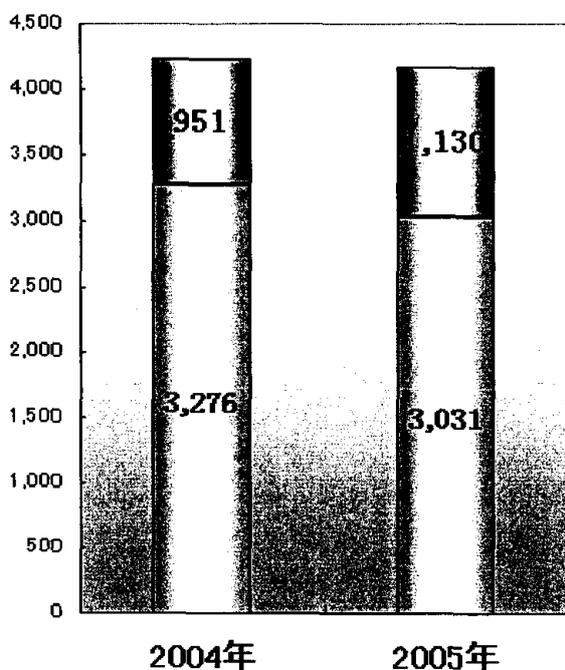
3. 保存さい帯血の有核細胞数の分布 (平成15年4月から平成18年1月1日)



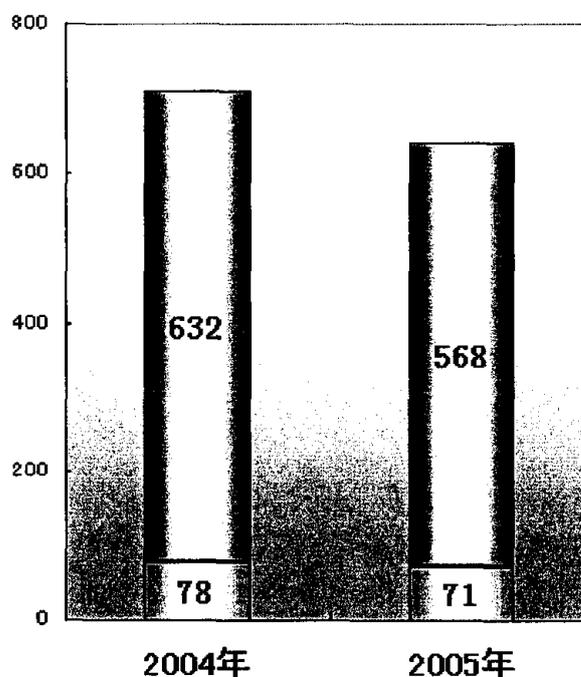
4. 過去2年間の細胞数の多いさい帯血の保存数と移植使用数

	2004年	2005年	平均
全公開数	4,227	4,161	4,194
10x10 ⁸ 未満	3,276	3,031	3,154
10x10 ⁸ 以上(A)	951	1,130	1,041
移植使用数	710	639	675
10x10 ⁸ 未満	78	71	75
10x10 ⁸ 以上(B)	632	568	600
(A)-(B)	319	562	441

全公開数における10x10⁸以上のさい帯血数



移植に使用された10x10⁸以上のさい帯血数



10×10⁸以上
 10×10⁸未満

5. 平成17年度のさい帯血受入数及び仮保存数

総受入数	11,271
総仮保存数	4,453

細胞数	受入数	仮保存数	総受入数に対する仮保存の割合	総仮保存数に対する仮保存の割合
6×10 ⁸ 以上にした場合	5,726	4,312	38.3%	96.8%
7×10 ⁸ 以上にした場合	4,968	3,641	32.3%	81.8%
8×10 ⁸ 以上にした場合	4,157	2,807	24.9%	63.0%
9×10 ⁸ 以上にした場合	3,419	2,097	18.6%	47.1%
10×10 ⁸ 以上にした場合	2,763	1,539	13.7%	34.6%

(2002年3月)

明日のさい帯血バンクのために(抜粋)

—さい帯血バンクの中長期展望報告書—

7. さい帯血バンクの今後のあり方

以上のような現状の解析と需要の展望を踏まえて、今後のさい帯血バンクのあり方について検討し、いくつかの提言を行うこととした。

(1) 保存数

初期的事業として保存しているさい帯血は主に体重の軽い成人や小児の需要に対応しているため、今後は体重の重い成人にも移植可能な細胞数の多いさい帯血を重点的に保存していく必要がある。2万のさい帯血があれば、HLA 1抗原不一致さい帯血が見いだせる確率は90~95%であることに変化はないので、細胞数の多いさい帯血を次の5年間で2万件保存することを目標とした。この計画により事業開始後10年で合計4万件的さい帯血が保存できることになる(図5)。

さらに長期的には、成人の患者に用いることのできるさい帯血を2万件保存することを目標とすべきである。

(2) 細胞数

保存するさい帯血の最低細胞数は現行では 3×10^8 とされているが、すでに述べたとおり 6×10^8 未満のさい帯血の利用率は低い。したがって、当面(次の5年間程度)の最低保存細胞数を 6×10^8 とすることで意見が一致した。しかし、この 6×10^8 という細胞数は30kgの患者に対応可能なレベルであり、将来的には50kg程度の患者にも対応可能な 10×10^8 に引き上げていくことが理想的であるとされた。

(2006年3月)

さい帯血バンク事業次世代デザイン会議報告書

進化するさい帯血バンク事業への提言(抜粋)

3-1 安定的、継続的にさい帯血を供給できる体制

(1) 保存するさい帯血の目標数

検討会において、保存さい帯血数の目標を20,000個とした根拠は、日本人のHLA分布から、一座不一致のさい帯血が90~95%の確率で見つけることが可能な数、ということであった。この数値は、当初、さい帯血移植が主として体重の少ない小児で実施されることが想定されていたため、細胞数に関する検討が欠落していた。

現在、さい帯血移植は対象が急速に拡大し、成人においても重要な治療法の一つとして位置付けられている。一方、治療成績に影響する因子として、患者体重あたりの有核細胞数が重要であり、 $2 \times 10^7/\text{kg}$ 以上が指標として用いられている。成人の体重を50kgとした場合、有効な治療成績を得るために必要な有核細胞数は 1×10^9 である。よって、検討会が設定したHLAのみを指標とした値に細胞数の要素を加えると、保存の目標数は「有核細胞数 1×10^9 以上のさい帯血が20,000個」と置き換えることができる。移植を希望するすべての患者に対して有効なさい帯血を供給することがさい帯血バンクの責務であることから、目標とする保存数は「有核細胞数 1×10^9 以上のさい帯血が20,000個」であることを明確にすべきであると考えられる。

しかし、上記の目標は、必ずしも容易に達成できる数値ではない。現在、公開されているさい帯血約24,000個のうち、有核細胞数 1×10^9 以上のさい帯血は約2,400個である(平成18年1月1日現在)。一方、過去2年間の平均年間のさい帯血公開数はネットワーク全体で4,194個で、約4分の1に相当する1,041個が有核細胞数 1×10^9 以上である。これらのさい帯血のうち、600個は移植に使用されているので、純増分は441個である(添付資料6)。現在のペースで保存すると、目標とすべき有核細胞数 1×10^9 以上のさい帯血20,000個(残り17,600個)を達成するには約40年かかる計算となる。これはあまりにも時間を要することから、より現実的な当面の目標を設定する必要がある。例えば、目標の半数である有核細胞数 1×10^9 以上のさい帯血10,000個の保存を当面の目標とする、などである。これは、現在の保存ペースを2倍にすること(有核細胞数 1×10^9 以上を年間2,000個、移植分を差し引いて1,400個)により約5年間で達成される。最終目標を「有核細胞数 1×10^9 以上のさい帯血が20,000個」であることを明確にした上で、4~5年単位で短期的目標を設定し、その都度、分析と評価を加えつつ事業を継続していくことが重要と考えられる。

尚、この「有核細胞数 1×10^9 以上」の指標は、細胞数の多い臍帯血の目標値であり、保存最低細胞数の基準ではない。現行の保存基準である「 6×10^8 以上」は当面維持し、移植への使用状況等を勘案しながら、上記の保存計画と同様、4~5年単位で検討を行うべきである。

○ 年齢別体重の平均値 (H15)

年 齢	男 性	女 性	男女平均
1歳	10.9	10.4	10.7
2	12.9	12.5	12.7
3	14.8	14.3	14.6
4	16.8	16.5	16.7
5	19.5	19.5	19.5
6	20.8	21.4	21.1
7	25.5	23.0	24.3
8	26.8	25.2	26.0
9	29.9	30.1	30.0
10	34.9	33.4	34.2
11	37.9	36.5	37.2
12	45.8	43.3	44.6
13	50.9	46.3	48.6
14	52.9	51.1	52.0
15	58.4	50.4	54.4
16	59.2	51.6	55.4
17	65.2	51.9	58.6
18	61.9	53.7	57.8
19	65.6	51.9	58.8
20	61.7	49.6	55.7
21	62.2	51.3	56.8
22	63.3	53.1	58.2
23	64.4	50.3	57.4
24	63.4	52.2	57.8
25	68.9	51.2	60.1
26~29	65.8	52.5	59.2
30~39	69.4	53.4	61.4
40~49	69.4	55.2	62.3
50~59	65.9	54.3	60.1
60~69	63.3	53.3	58.3
70歳以上	57.6	49.6	53.6

(資料出所) 「平成15年国民健康・栄養調査」(11月調査)による。
厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室



第28回造血幹細胞移植委員会
(H. 18. 6. 30)
参考 1

健臓発第0511001号

平成18年5月11日

骨髓採取認定施設長 殿

厚生労働省健康局疾病対策課

臓器移植対策室長



非血縁者間骨髓移植における骨髓採取の実施について（協力依頼）

骨髓移植の推進につきましては、平素より御高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、非血縁者間骨髓移植につきましては、平成3年に（財）骨髓移植推進財団による骨髓バンク事業が開始されて以降、貴施設をはじめとする関係各位の御理解、御協力により、移植件数はここ最近大きく増加しており、本年3月末までに7,247件の骨髓移植が実施されています。また、骨髓提供希望登録者数（ドナー登録者数）も、関係各位の御理解、御尽力により大きく増加しています。（別添参照）

一方、このような状況の中で、骨髓移植希望患者数も増加傾向にあり、（財）骨髓移植推進財団では、現在、骨髓移植のコーディネート業務において、骨髓採取の実施設の確保に大変苦慮しており、今後、骨髓採取が遅れることによる移植希望患者への影響も懸念されています。

非血縁者間骨髓移植を適切に推進するため、骨髓採取は、採取施設としての基準を満たしている認定施設において実施していただいているところですが、今後とも、安全かつ円滑な骨髓採取の実施には、貴施設をはじめとする認定施設の御協力は不可欠となっています。

貴施設におかれましては、これまでも骨髓移植の推進に大変な御尽力をいただいているところですが、このような状況をお察しいただき、非血縁者間骨髓移植における骨髓採取の実施につきまして、格別の御理解を賜りますよう、よろしくお願いいたします。

(別添)

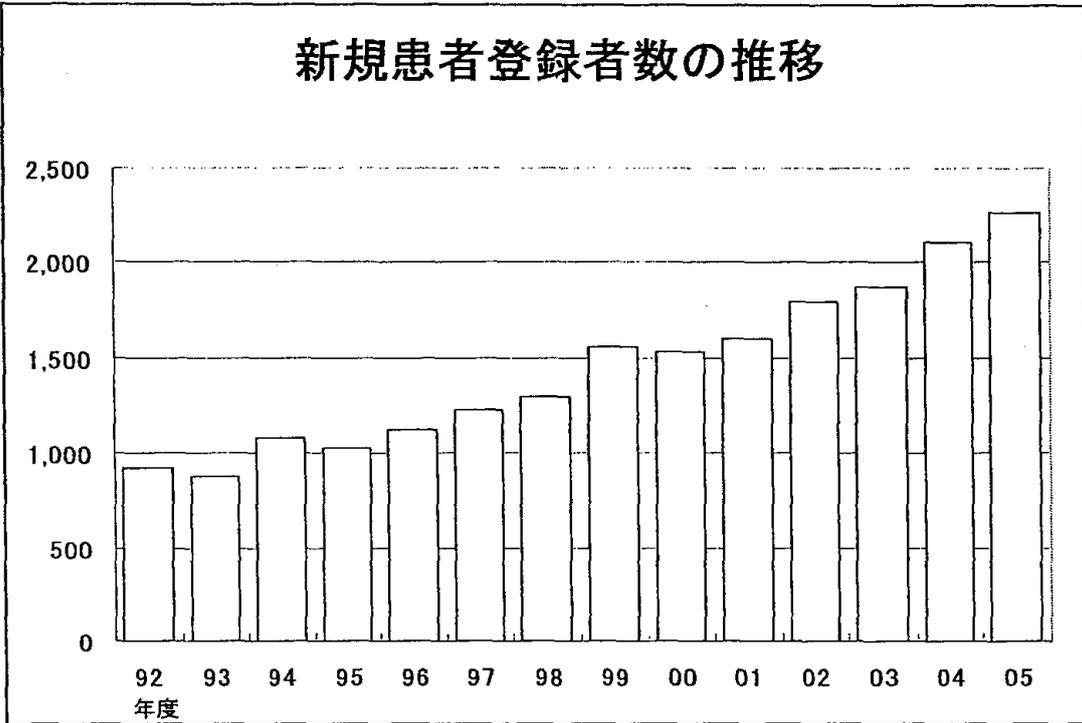
骨髄バンクにおける骨髄提供希望登録者、患者登録者、骨髄移植実施件数

(単位：人)

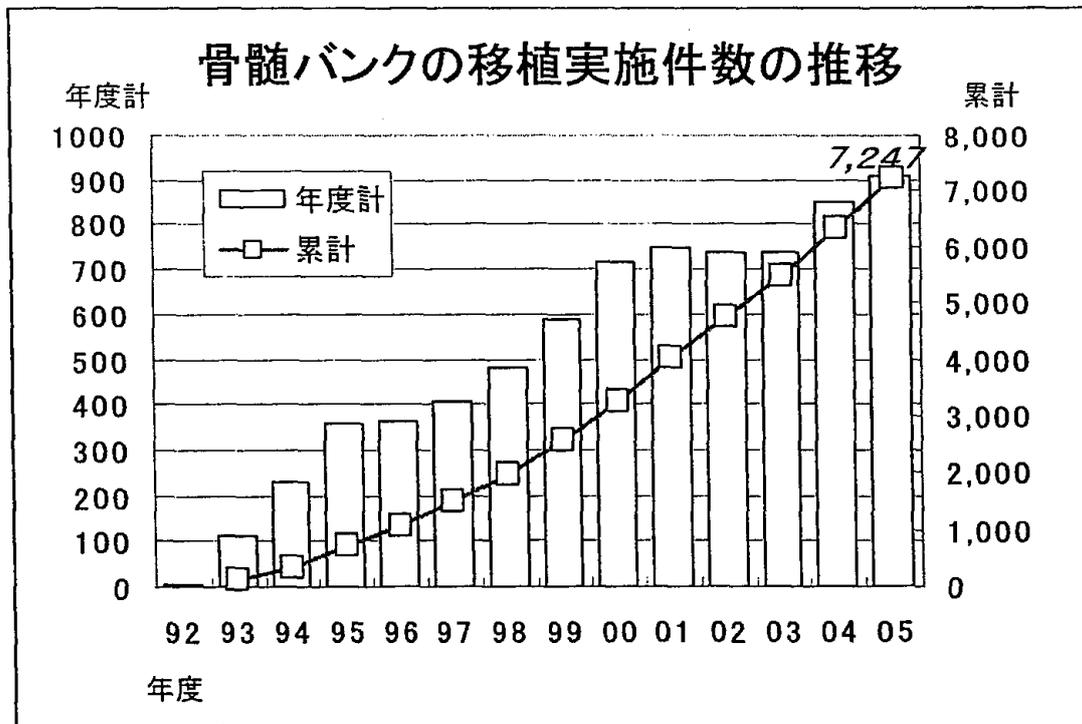
	骨髄提供希望登録者			患者登録者		骨髄移植実施件数	
	年間	登録抹消数	累計	年間	累計	年間	累計
平成4年度	20,117	288	19,829	921	921	8	8
平成5年度	26,844	449	46,224	882	1,803	112	120
平成6年度	18,082	1,824	62,482	1,077	2,880	231	351
平成7年度	11,085	2,393	71,174	1,026	3,906	358	709
平成8年度	13,442	2,694	81,922	1,122	5,028	363	1,072
平成9年度	15,990	3,090	94,822	1,229	6,257	405	1,477
平成10年度	23,719	4,187	114,354	1,298	7,555	482	1,959
平成11年度	18,677	5,475	127,556	1,559	9,114	588	2,547
平成12年度	15,671	7,354	135,873	1,536	10,650	716	3,263
平成13年度	24,212	7,746	152,339	1,603	12,253	749	4,012
平成14年度	22,740	6,666	168,413	1,800	14,053	739	4,751
平成15年度	24,746	7,006	186,153	1,872	15,925	737	5,488
平成16年度	26,689	8,132	204,710	2,108	18,033	851	6,339
平成17年度	45,585	7,437	242,858	2,268	20,301	908	7,247

注) 骨髄移植実施件数は日本骨髄バンクを通して実施された非血縁者間骨髄移植件数である。

新規患者登録者数の推移



骨髄バンクの移植実施件数の推移



造血幹細胞移植委員会における議論の整理(未定稿)

項目	これまでの議論の整理	実施状況及び残された課題
A 造血幹細胞移植に係る需給バランス (施策の前提)	<ul style="list-style-type: none"> ○移植の適合率・成立率は需要拡大により変動するものではなく、需要拡大によってドナープールサイズが変わるものではない。 ○骨髄移植については30万人、さい帯血保存個数については2万個というドナープールサイズを目標と設定。 ○移植成立率の向上が課題。 	
1 骨髄移植のドナー登録者の拡大	<ul style="list-style-type: none"> ○ドナー登録に係る説明のみを行う説明会で登録希望者証を発行し、登録希望者証を持参した者については、献血会場において採血・ドナー登録を行うという方式の導入。 ○献血窓口におけるドナー登録の拡大 ○ドナー登録者確保の観点から、安全性が担保されることを確認した上で、ドナー登録者の上限年齢を引き上げ、下限年齢を引き下げる方向で見直す。 ○骨髄移植については、さらなるドナー登録者の拡大が必要。 	<ul style="list-style-type: none"> ◎平成15年度より実施済み。 ◎平成17年にドナー登録手続の簡素化等を行うとともに、日赤ボランティアの活用等を実施 ◎平成17年にドナー登録者の対象年齢を拡大(20～50歳→18～54歳)
2 さい帯血の保存目標	<ul style="list-style-type: none"> ○大人への移植の適応性を考慮し、保存さい帯血の有核細胞数の下限の引上げ。 ○現在、さい帯血の公開保存個数は約24,000個(うち、6×10^8は約18,000個) 	<ul style="list-style-type: none"> ◎平成15年度予算より、保存さい帯血の有核細胞数の下限を3×10^8から6×10^8へ引き上げ。 ●複数さい帯血の移植・さい帯血の体外増幅研究の推進→研究(主任研究者:加藤俊一 東海大学教授、中畑龍俊(財)先端医療振興財団客員研究員) ●さい帯血の利用状況を踏まえ、今後の保存目標についての検討が必要

3 末梢血幹細胞移植等新たな医療技術の有効性	<p>○末梢血幹細胞移植を非血縁間に拡大するかどうかについては、日本造血細胞移植学会においてフォローアップされている安全性・有効性に関するデータを見た上で再度検討。</p> <p>○非血縁間末梢血幹細胞移植を行うとすれば、コーディネートは非血縁間骨髄移植と一体的に（財）骨髄移植推進財団において行うことが適当。</p>	<p>●日本造血細胞移植学会においてデータ整理中。それを待って、再度議論。</p> <p>●具体的コーディネート方法等については、上記の検討結果を踏まえ、検討。</p>
B 造血幹細胞移植の実施体制		
1 患者への情報提供の推進 2 国民に対する普及啓発 3 骨髄バンク事業とさい帯血バンク事業の連携	<p>○国民に対する普及啓発について一層の取組みが必要。</p> <p>○造血幹細胞移植を効率的に実施する観点からも、骨髄バンク事業とさい帯血バンク事業の連携が進められることが必要。</p>	<p>●骨髄・さい帯血バンクにおいて、事業の連携について検討中。</p>

5 国際協力の在り方	○相互主義及び安全性の確保という観点から検討していくことが必要。	◎骨髄移植については、(財)骨髄移植推進財団で、感染症への対応など個々の問題に対応しながら現在の体制を進める。 ◎さい帯血移植については、日本さい帯血移植ネットワークで、感染症への対応、国際協力の在り方などの議論。
C 造血幹細胞移植に係るドナー・レシピエントの一層の安全性等の確保		
1 一層の安全性等の確保のための各基準等の見直し	<p>【さい帯血バンク事業関係】</p> <p>○各基準は、おおむね評価されるが、さらに医薬品並みの品質、安全性等の確保のために何が必要かという観点から、諸外国における基準等を参考にしつつ、検討を進めることが必要。</p> <p>【骨髄バンク事業関係】</p> <p>○骨髄移植ドナーに対する有害事象等の対応については、引き続き検討。</p>	<p>●さい帯血移植の品質、安全性等の向上について、厚生労働科学研究（主任研究者：中畑龍俊（財）先端医療振興財団客員研究員）において調査・検討中。</p> <p>◎骨髄移植ドナーに対する有害事象等については、引き続き（財）骨髄移植推進財団において把握し、ドナー及び採取医療機関に対する必要な情報提供等を行う。</p>

2 さい帯血プライベートバンクを介した移植の安全性	○さい帯血プライベートバンクに関しては、その安全性については公的バンクと同等の基準に従うことが必要。	◎関係学会等（日本造血細胞移植学会、日本血液学会、日本小児血液学会、日本医師会）に対し、上記内容について通知を发出。
D 造血幹細胞移植に係る財源について		
1 あっせん機関の運営に係る費用を医療保険適用対象とすることについて 2 事業支援のために必要な国庫補助金の確保 3 造血幹細胞移植に係る関係者間の役割分担の見直しを踏まえた費用負担の在り方 4 骨髄移植における患者負担の軽減	○あっせん業務に係る経費は、患者が造血幹細胞移植を受けるために必要不可欠な費用であることから、医療保険財源の位置付けについて引き続き検討を行うべき。 ○造血幹細胞移植関係経費の予算編成上の整理について再考し、骨髄バンク事業・さい帯血バンク事業に係る必要な国庫補助を確保すべき。 ○骨髄・さい帯血バンクが、安定的・恒常的に運営できるような体制を整えるべき。 ○現在、移植を受けるために必要不可欠な費用である患者負担について、医療費控除の対象に追加すべき	◎平成 16 年度診療報酬改定で、患者負担軽減の観点から、骨髄・さい帯血バンクが行う連絡調整等に係る費用を評価し、診療報酬点数を 10 万円分引上げ。 ◎国庫補助については、平成 15 年度より、制度的補助金とするとともに、増額。 ◎骨髄移植における患者負担金について、平成 17 年 7 月より引き下げ（平均的なケースの患者負担金は 27 万 1 千円） ◎平成 15 年所得より骨髄移植に係る患者負担金について医療費控除の対象。