

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験
体制の確立に関する研究」班（主任研究者：小寺良尚）

分担研究課題：非血縁者間造血幹細胞移植と骨髄バンクの効率的運用に関する研究
－血縁者間同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる5年間の調査
報告並びに日欧共同研究報告－

分担研究者：小寺良尚

研究要旨：日本造血細胞移植学会との共同事業により、同種末梢血幹細胞ドナー3,262名の安全性を前方視的、連続性を持って検討した結果、比較的重篤な短期有害事象率1.5%、中長期有害事象率2.0%であることを示した。又、短期有害事象を呈したドナーと呈さなかったドナーの入院期間・通院期間を解析し、前者の入院期間中央値が11日、通院期間中央値が2日であるのに対し、後者がそれぞれ7日、0日であることを示し、末梢血幹細胞ドナーのための傷害保険適用の基礎資料を形成した。骨髄、末梢血ドナー双方の安全性に関する日欧共通調査の最終解析を行い、提供後のドナーにおける白血病発症率には差が無いことを示した。

A. 研究目的

非血縁者間造血細胞移植とそれを支える骨髄バンクの効率的運用に必要な技術開発の一つとして非血縁者間への末梢血幹細胞移植導入を目指し、末梢血幹細胞血縁ドナーの安全性（危険性）に関する情報の確立と、それらを予測する諸因子を明らかにするとともに骨髄、末梢血双方のドナーの安全性（危険性）に関する比較を海外施設とも協力しつつ行う。

B. 研究方法

1. 日本造血細胞移植学会と共同で、同種末梢血幹細胞血縁ドナーの短期、中、長期の安全性に関わる情報を前方視的・連続的

に捕捉・検討し、短期、中長期有害事象の発生頻度並びにその種類につき解析する。

2. 短期有害事象を呈したドナーとそれ以外のドナーの、入院期間、通院日数を二次調査する。

3. 骨髄採取と末梢血幹細胞採取の安全性（危険性）を比較検証する作業の一環として、日本造血細胞移植学会並びに European Blood and Marrow Transplantation Registry (EBMTR) 参加それぞれ約300施設、計600施設に対し、幹細胞採取後30日以内の死亡事例、重篤な有害事象例並びに採取後現在に至るまでの造血器系悪性腫瘍発生事例につき日欧共同調査を継続する。

C. 研究結果

1. 2000年4月から2005年3月まで日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナー登録センターに補足率約100%をもって登録された血縁ドナー3,262名(233施設)の内、末梢血幹細胞動員。採取に伴う重篤な有害事象としてセンターに緊急報告されたものは50件であり、重篤な短期有害事象率1.5%と計算された。採取後1年毎に5年間行われるドナーの健康診断はこの学会の事業に参加することを同意したドナーを対象に行われており、2000年度採取ドナー4回、2001年度ドナー3回、2002年度ドナー2回、2003年度ドナー1回、計2,849回(1,370ドナー、全ドナー中、1回以上受診率:49.2%)の健康診断結果が得られた。この内末梢血提供後新たに発生した有害事象として、血液系悪性腫瘍1例(1,370ドナーを母数として0.07%)、非血液系悪性腫瘍8例(0.5%)、その他比較的軽篤と判定された有害事象19例が観察された(図表—1~13)。

2. 上記の内、短期有害時症例50例とそれ以外のドナーについて入院期間、通院日数に関する追加調査を行い、それぞれ31例、2445例について回答を得た。有害事象を呈した31例の入院期間中央値は11日(4~42日)、通院日数中央値は2日(0~7日)であり、有害事象を呈さなかった2445例のそれらは7日(1~26日)、0日であった(図表—14,15)。

3. 同種造血幹細胞採取(骨髄、末梢血)ドナーに関する日欧共同調査は2003年10

月に開始され、2005年3月現在回答移植チームは、ヨーロッパ側で338チーム中221チーム(回答率:65%)、日本側では378チーム中203チーム(回答率:54%、一部2次調査が行われそこでは286チーム中191チームの回答;回答率:67%)である。ヨーロッパ側では採取後30日以内の死亡事例が末梢血で3/16,431例、骨髄で1/28,134例、日本側では末梢血で0/3,262例、骨髄で調査期間外のもの1/5,921例、短期重篤有害事象事例はヨーロッパ側が末梢血で16/16,431例、骨髄で12/28,134例、日本側は末梢血で50/3,262例、骨髄で21/5,921例であった。提供後現在に至るまでの血液学的悪性腫瘍発症例は、ヨーロッパ側が末梢血で5/16,432例、骨髄で9/28,134例であり、日本側では末梢血で1/3,262例、骨髄で2/6,927例であった。(図表—16~24)。

D. 考察

1. 末梢血幹細胞提供後の短期有害事象で頻度の高いものは血小板減少、肝機能異常、発熱等であったが、頻度は低いもののより重篤と考えられる間質性肺炎、くも膜下出血、血栓性静脈炎、胆のう炎の増悪等が散見された。この内血小板減少など本採取法にある程度随伴することが知られているものと、間質性肺炎など絶対的に重篤なものとは今後の解析の上で区別して扱うべきと考えられた。

2. 中長期有害事象に関して、骨髄、末梢血双方の採取法で、いずれも一定度の血液学的悪性腫瘍の発症例があり、その頻度に

は差が無く、G-CSFを健常人に投与した時、将来白血病等になるかもしれないという危惧は日本、ヨーロッパ双方の調査において否定されたものとする。

E. 結論

同種末梢血幹細胞ドナーの安全性(危険性)に関する情報、リスク予測因子、骨髄との比較に関わる情報が蓄積された。

F. 健康危険情報

日本造血細胞移植学会との共同事業として行なわれている同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業の中で、血縁者末梢血幹細胞ドナーにおける比較的重篤な短期有害事象率は1.5%、中長期有害事象率は2.0%であった。これら情報の詳細は一般からもアクセス可能な同学会のホームページ上に逐一開示されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小寺良尚 骨髄バンク 朝倉書店 血液の事典 編集:平井久丸、押味和夫、坂田洋一 2004.
- 2) Kanda Y., Izutsu K., Hirai H., Sakamaki H, Iseki T., Kodera Y., Okamoto S., Mitsui H., Iwato K., Hirabayashi N., Furukawa T., Maruta A., kasai M., Atsuta Y., Hamajima N., Hiraoka A., Kawa K. : Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporin A and

methotrexate. Leukemia. 18:1013-1019. 2004.5

- 3) Nishida T., Hamaguchi M., Hirabayashi M., Haneda M., Terakura S., Atsuta Y., Imagama S., Kanie T., Murata M., Taji H., Suzuki R., Morishita Y., Kodera Y. : Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation. 33:1143-1150. 2004.6
- 4) Ogawa H., Ikegame K., Kawakami M., Takahashi S., Sakamaki H., Karasuno T., Sao H., Kodera Y., Hirabayashi N., Okamoto S., Harada M., Iwato K., Maruta A., Tanimoto M., Kawa K. on behalf of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation : Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a large-scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. International Journal of Hematology. 79: 495-500. 2004.6
- 5) Sakata N, Kawa K, Kato K., Yabe H., Yabe M., Nagasawa M., Mugishima H., Kigawsawa H., Tsuchida M., Akiyama Y., Morishima Y., Kodera Y., Kato S. : Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease: an update of the

- experience of the Japan Marrow Donor Program. International Journal of Hematology. 80:174-182. 2004.8
- 6) Yamamori I., Kanei T., Maeda N., Kodera Y., Matsuyama T. and Hasegawa H. : Appearance of thyroid stimulating and blocking immunoglobulins after bone marrow transplantation: presentation of two contrasting cases. Endocrine Journal. 51(4):439-443. 2004.8
- 7) Ichinohe T., Uchiyama T., Shimazaki C., Matsuo K., Tamaki S., Hino M., Watanabe A., Hamaguchi M., Adachi S., Gondo H., Uoshima N., Yoshihara T., Hatanaka K., Fujii H., Kawa K., Kawanishi K., Oka K., Kimura H., Itoh M., Inukai T., Maruya E., Saji H., and Kodera Y., for the Japanese Collaborative Study Group for NIMA-Complementary Haploidentical Stem Cell Transplantation. : Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. BLOOD. 104(12):3821-3828, 2004.12
- 8) Torikai H., Akatsuka Y., Miyazaki M., Warren EH III, Oba T., Tsujimura K., Motoyoshi K., Morishima Y., Kodera Y., Kuzushima K., and Takahashi T. : A novel HLA-A*3303-restricted minor histocompatibility antigen encoded by an unconventional open reading frame of human TMSB4Y gene¹. The Journal of Immunology. 173(11):7046-7054. 2004.12
- 9) Kondo E., Akatsuka Y., Nawa A., Kuzushima K., Tsujimura K., Tanimoto M., Kodera Y., Morishima Y., Kuzuya K., and Takahashi T. : Retroviral vector backbone immunogenicity: identification of cytotoxic T-cell epitopes in retroviral vector-packaging sequences. Gene Therapy. 12:252-258. 2005.2
- 10) Nakai K., Kanda Y., Fukuhara S., Sakamaki H., Okamoto S., Kodera Y., Tanosaki R., Takahashi S., Matsushima T., Atsuta Y., Hamajima N., Kasai M. and Kato S. : Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. Leukemia. 19:396-401. 2005.3
2. 学会発表
- 1) 鳥飼宏樹、赤塚美樹、大庭 拓、元吉和夫、森島泰雄、小寺良尚、高橋利忠 : TMSB4Y5' 非翻訳領域にコードされる新規マイナー組織適合抗原の同定 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 京都 2004. 9.
- 2) 寺倉精太郎、村田 誠、西田徹也、恵美宣彦、赤塚美樹、森島泰雄、高久史麿、小寺良尚、直江知樹 : 同種骨髄移植における UGT2B17 遺伝子欠損の影響 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 京都 2004. 9.

- 3) 辻村朱音、鋏塚八千代、徳永正浩、稲本賢弘、大庭 拓、笠井雅信、宮村耕一、小寺良尚：同種移植前処置におけるサイクロフォスファミドの心毒性～当院における後方視的解析～ 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 京都 2004.9.
- 4) 鋏塚八千代、辻村朱音、徳永正浩、稲本賢弘、大庭 拓、笠井雅信、宮村耕一、小寺良尚：低用量 Melphalan + Fludarabine を用いた同種造血幹細胞移植3例の経験 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 京都 2004.9.
- 5) 稲本賢弘、鋏塚八千代、辻村朱音、徳永正浩、大庭 拓、笠井雅信、宮村耕一、小寺良尚：当院における Reduced Intensity レジメン導入による高齢者同種移植成績の変化 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会 京都 2004.9.
- 6) Kodera Y. for JSHCT, JMDP and JCBN :Current status of stem cell transplantation in Japan. 9th Asian Pacific Bone Marrow Transplantation Congress. Tehran/IRAN. 2004.11.
- 7) Kodera Y. for JSHCT, JMDP and JCBN :Current status of stem cell banking and stem cell engineering in Japan. 9th Asian Pacific Bone Marrow Transplantation Congress. Tehran/IRAN. 2004.11.
- 8) 小寺良尚、浅野茂隆、池田康夫、加藤俊一、河 敬世、神田善伸、塩原信太郎、高上洋一、谷本光音、土肥博雄、中畑龍俊、原田実根、森島泰雄、山本一仁：日本造血細胞移植学会ドナー委員会：同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討 ー日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業並びに JSHCT・EBMT 共同事業の中間報告よりー 第27回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004.12
- 9) 徳永正浩、鋏塚八千代、辻村朱音、稲本賢弘、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：CML への移植後4年経過して発症した内臓播種型VZVの1例 第27回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004.12
- 10) 李 俊容、小池道明、貞政祐子、吉池高志、押味和夫、寺倉精太郎、小寺良尚：移植2年半後に内臓播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染症を発症した再生不良性貧血 第27回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004.12.
- 11) 辻村朱音、鋏塚八千代、稲本賢弘、徳永正浩、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚、平林紀男：同種造血幹細胞移植後のステロイド使用が及ぼすウイルス感染症発症への影響 第27回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004.12.
- 12) 鋏塚八千代、辻村朱音、稲本賢弘、徳永正浩、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：当院における慢性骨髄性白血病131例の後方視的検討 第27回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004.12.

- 13) 稲本賢弘、鋤塚八千代、辻村朱音、徳永正浩、大庭 拓、宮村耕一、小寺良尚：当院における血縁・非血縁者間 HLA DR 血清学的 1 座不適合移植の検討 第 27 回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004. 12. Transplantation. Prague/ Czech Republic. 2005.3.
- 14) 大庭 拓、平林紀男、鋤塚八千代、辻村朱音、稲本賢弘、徳永正浩、宮村耕一、小寺良尚：当院における移植後腸炎 一大腸内視鏡施行例 28 例の臨床病理的検討 第 27 回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004. 12. H. 知的財産権の出願・登録状況なし
- 15) 鳥飼広基、赤塚美樹、宮崎幹則、辻村朱音、元吉和夫、森島泰雄、小寺良尚、高橋 利忠：HLA-A*3303 および HLA-A*3101 拘束性新規マイナー組織適合抗原の同定 第 27 回日本造血細胞移植学会総会 岡山 2004. 12.
- 16) Kodera Y., Harada M., Kato S., Shiobara S., Hamajima N., Morishima Y., Tanimoto M., Asano S., Ikeda Y., Dohi H., Nakahata T., Imamura M., Kawa K., Takaue Y., Kanda Y., Yamamoto K., Gratwohl A for the Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation and the European Group of Blood and Marrow Transplantation. : Sever adverse events of allogeneic peripheral blood stem cell donors-results of nation-wide 2,784 prospectively registered case survey and of its comparison to bone marrow donors in Japan. 31st Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow

1

平成16年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制
の確立に関する研究」班

同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する検討

—日本造血細胞移植学会同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業
並びにJSHCT・EBMT共同事業の中間報告より—

分担研究者:小寺良尚
日本造血細胞移植学会ドナー委員会
小寺良尚、浅野茂隆、池田康夫、加藤俊一、河敬世、神田善伸、
塩原信太郎、高上洋一、谷本光音、土肥博雄、中畑龍俊、
原田実根、三田村真、森島泰雄、山本一仁

2

Status of donor registration

• Cumulative number
(As of March, 2005)

3,262 cases (including 74 cases of twice donation)
233 departments

3

A) Acute adverse events occurred within 30 days of PBSCH, judged as relatively severe by the harvest team and reported to the JSHCT center: 49 persons

B) Acute adverse events occurred within 30 days of PBSCH, judged as relatively severe by the JSHCT center through Day 30 report except A): 1 person

Rate of acute, relatively severe adverse events: 50/3,262 persons = 1.5%

4

Adverse events which were urgently reported from the corresponding institute and were informed to the participated institutes in this system (1)

Event	Case Numbers
Thrombocytopenia (1.8~6.6x10 ⁴ /mL)	13 (25%)
Liver damage	10 (21%)
Fever, Infection	6 (13%)
Vagovagal reflex	2 (4%)
IP	2
Tetany	1 (2%)
Ascites, Pericard effusion	1
General edema	
Precordial discomfort	1

5

Adverse events which were urgently reported from the corresponding institute and were informed to the participated institutes in this system (2)

Event	Case Numbers
Hypesthesia of extremities	1 (2%)
Back pain	1
Hematoma of the leg	1
Migraine attack	1
Anginal attack	1
Disc herniation	1
GU	1
Hypoxemia	1

6

Adverse events which were urgently reported from the corresponding institute and were informed to the participated institutes in this system (3)

Event	Case Numbers
SAH	1
Cholangitis, goat attack	1
Hemosputum	1
Retroperitoneal hematoma	1
Vain thrombosis	1
Anorexia, Nausea,	1
Vomiting	

7 **Acute adverse events – summary-**

Definitely severe: 7 (3,262=0.21%)
 IP (2), Anginal attack, SAH ,
 Cholangitis, goat attack, Vain thrombosis
 Retroperitoneal hematoma

Probably G-CSF related, temporally: 26 (3,262=0.80%)
 Thrombocytopenia (1.8-6.6x10⁴/mL)(13),
 Liver damage (10),
 Ascites, pericard effusion, general edema
 Hemosputum, Anorexia, nausea, vomiting

Probably apheresis related, temporally: 17 (3,262=0.52%)
 Fever, infection (6), Vagovagal reflex (2), Tetany,
 Precordial discomfort, Hypesthesia of extremities,
 Back pain, Hematoma of the leg, Migraine attack,
 Disc herniation, GU, Hypoxemia

8 **Status of Annual Health Check**

**Cumulative numbers of annual health check
 for 3 years to which donors agreed with the cooperation
 (Donated in April 2000 - March 2004
 Observation period : 1 - 4 years)
 2,849 times (1,370 persons)**

Rate of receiving annual health check
 Per times: $2,849 / 683 \times 4 + 717 \times 3 + 779 \times 2 + 604 = 40.4\%$
 Per person: $1,370 / 683 + 717 + 779 + 604 = 49.2\%$

9 **Classification of adverse events in annual health check
 and actual events observed for maximum 4years (2001,4 ~ 2005,3)**
 (1,370 persons, when one had pleural problems, the main one was picked-up)

A. No event: 1,021 (75.6%)

B. Any events: 348 (25.4%)

1. Exist before donation:	97 (7.0%)	
2. Appeared after donation excluding 3.:	132(9.6%)	
1) Obviously temporary:	45 (3.3%)	
2) Accident:	4 (0.3%)	
3) Pregnancy:	11 (0.8%)	
4) Hypertension, DM, etc:	21 (1.5%)	
5) Surgical operation, Psychological:	51 (3.7%)	
3. Appeared after donation excluding 2.:	119 (8.7%)	
1) Non-malignant:	110 (8.1%)	
2) Malignant but not hematological:	8 (0.5%)	
3) Hematological malignancy:	1 (0.07%)	

10 **Adverse events found at annual health check and
 judged as relatively severe by either health-check team
 or JSHCT center (from the category B-3): 28**

**Rate of the late, relatively severe adverse events
 28 / 1,370 persons = 2.0%**

11 **Adverse events which were reported from the
 annual health check team and were judged as
 relatively severe by the team or JSHCT Center (1)**

Event	Case Numbers
Hematological Malignancy	
AML	1
Other Malignancy	
Breast Ca	4
Gastric Ca	1
Uterus Ca	1
Brain Tumor	1
Pharygeal Ca	1

12 **Adverse events which were reported from the
 annual health check team and were judged as
 relatively severe by the team or JSHCT Office (2)**

Event	Case Numbers
Thyroid Dysfunction	6
Myoma Uteri	3
Rheumatoid Arthritis	2
Cerebral Infarction	2
SAH	1
Catarrhacta	1
Eye Bleeding	1
Atopic Dermatitis	1

13 Adverse events which were reported from the annual health check team and were judged as relatively severe by the team or JSHCT Office (3)

Event	Case Numbers
Ubeitis	1
Bronchial asthma	1

14

同種末梢血幹細胞ドナーの入院期間及び通院に関する調査(集計結果)

【入院期間】

A: 短期重篤有害事象が報告された同種末梢血幹細胞ドナー
 症例数 * 1 : 31
 平均±標準偏差: 12.8±8.2
 中央値 : 11
 最小値-最大値: 4-42

B: それ以外のドナー(G-CSFが1回以上投与された全ドナー)
 症例数 * 2 : 2445
 平均±標準偏差: 6.8±2.2
 中央値 : 7
 最小値-最大値: 1-26

15

【重篤有害事象の治療のための通院回数】

A: 短期重篤有害事象が報告された同種末梢血幹細胞ドナー
 症例数: 31
 平均±標準偏差: 1.9±1.9
 中央値: 2
 最小値-最大値: 0-7

B: それ以外のドナー(G-CSFが1回以上投与された全ドナー)
 症例数: 2445
 中央値: 0

16

**Results: return rate
 JSHCT Bone marrow donor**

A. 378 teams in JSHCT activity survey (2003)

B. 286 teams in Grant survey (2004)

A. 203 teams replied: 54 % return

B. 191 teams replied: 67% return

A. 1993 - 2003

Allogeneic bone marrow harvest; 6,927

B. Related bone marrow harvest; 5,921

~2000 ; 4,100

2000~ ; 1,821

17

**Results: return rate
 EBMT BM and PB donor**

• 624 teams in EBMT activity survey (2003)

• 338 teams with allogeneic HSCT contacted

- 1990 - 2003:

- 63 666 allogeneic HSCT; 40 192 BM, 23 474 PB

• 221 teams replied: 65 % return

- 1990 - 2003:

- 44 566 allogeneic HSCT; 28 134 BM, 16 431 PB

18

**Death within 30 days
 (Per 10,000 population)**

	PB	BM
JSHCT	0/3,260 (0)	0(1)*/5,921 (1.69)
EBMT	3/16,431(1.83)	1/28,134 (0.36)

*: A case who became comatous during spinal anesthesia and died after one year of BM harvest before 1993. Reported in Japanese Journal Rinsyoketsueki.

19 **Death within 30days**
EBMT

PB	BM
3	1
<ul style="list-style-type: none"> • 67y, m; d 29; subdural hematoma • 52 y, m; d 17; pulmonary edema • 43 y ,m; d 15; cardiac arrest 	<ul style="list-style-type: none"> • 38y, m; d 15; pulmonary embolism

20 **SAE within 30 days**
(Per 10,000 population)

	PB	BM
JSHCT	50/3,260 (150)	21/5,921 (30)
Definitely severe*	7/3,262 (21)	
EBMT	16/16,431(9.74)	12/28,134 (4.27)

*: See Table-7

21 **SAE within 30 days**
EBMT

	PB	BM
	16/16,431=0.097%	12/28,134=0.043%
- thromboembolic		
• MI	2	
• PE/DVT	3	
- Cardiac arrest		1
- hypertension	1	
- tachykardia	1	
- infection	2	
- splenic rupture	3	
- discus prolapse		1
- unknown	4	10

22 **Hematological malignancy**
(Per 10,000 population)

	PB	BM
JSHCT	1/3,262 (3.1)	2/6,927 (3.2)
EBMT	5/16,431(3.0)	12/28,134 (4.3)

23 **Hematological malignancies**

	JSHCT	
	PB	BM
	1/3,262=0.03%	2/6,927=0.03%
	(1/1,370=0.07%)	
Leukemia	1	2
The others	0	0

24 **Hematological malignancy**
EBMT

	PB	BM
	5	9
- Leukemia		2
- Plasma cell disorder		3
- LPS	2	3
- Unknown	3	1

分担研究報告書

分担研究者 岡本 真一郎 慶應義塾大学医学部 内科 助教授

研究要旨 造血幹細胞の輸出入に関しては、World Marrow Donor Association(WMDA)が1990年代からStandardの制定、Standardの細目に関するguideline作成を通してglobal harmonizationを図る活動を行ってきた。しかし近年、各国/地域において、様々なヒトの組織/細胞移植の中に造血幹細胞移植を位置づけ包括的規制が制定実施されるようになった。これは迅速かつ効率よい造血幹細胞の輸出入の障害となりつつある。造血幹細胞移植における患者のrisk/benefit profiles、graftのtraceability、outcome analysisは他の組織/細胞移植と大きく異なる。この点についての各国regulatory agencyの理解を求め、WMDA/WHOが造血幹細胞領域の規制に関するglobal leadershipを取る事が、この領域での移植片の安全性と効率よいexchangeを両立させるためには不可欠であると考えられる。

A. 研究目的

日本はHLA適合血縁者ドナーが見出されない場合、HLA適合非血縁ドナー、非血縁臍帯血、HLA不適合血縁ドナーなどのalternative sourcesにより、国内において移植に必要とされる造血幹細胞のすべてを自給できる数少ない国である。特に臍帯血バンクの整備と成績向上に伴い、海外に造血幹細胞を求める頻度は着実に低下している。しかし、海外においては造血幹細胞ソースの約60-70%を海外ドナーに依存しているのが現状である。近年、各国/地域における造

血幹細胞に関する規制が制定/実施されるようになり、迅速かつ効率よい造血幹細胞の輸出入の障害となりつつあることが懸念されている。今回は世界各国/地域における造血幹細胞に関する規制の現状を整理し、今後の規制のあり方について検討を加えた。

B. 研究方法

年2回開催されるWorld Marrow Donor Association(WMDA)のworking group meeting、北米骨髓バンク(National Marrow Donor

Program ,NMDP) の年次総会、そして 2004 年 5 月に東京で開催された第 5 回 International Donor Registry Conference において、造血幹細胞に関する各国/地域の regulation の現状について情報を収集した。

C. 研究結果

造血幹細胞移植に関する規制 (regulation) の対象を図 1 に示した。現在、造血幹細胞移植に関する規制は global なものと local なものに分けられる。前者には WMDA より提案された国際間 (国境を越えての) 非血縁者間造血幹細胞移植のスタンダードとその細目 (ドナーに対するインフォームドコンセントの内容、同一ドナーからの 2 回目以降の採取など) に関する guideline が挙げられる。また最近では、World Health Organization(WHO)が他の臓器・組織移植とともに造血幹細胞移植に関して実態を調査し、規制を検討する動きがある。一方、後者には米国 Food and Drug Administration(FDA)、欧州の European Parliament/Council、オーストラリアの Therapeutic Good Administration(TGA)、カナダの Standards for Cells, Tissues and Organs (Z900.2.5) など の regulation/act/directives が挙げられる。

FDA による規制は Registration and

Listing (2001 年 1 月)、Donor Eligibility (ドナー適格性) (2005 年 5 月)、Donor Eligibility Guidance (ドナー適格性評価) (2005 年 5 月)、Good Tissue Practice (2005 年 5 月) からなり、2005 年 5 月より非血縁者臍帯血/末梢血に加えて非血縁者骨髄も規制対象に加えられた。ドナー適格性に関しては移植片を介して伝播する可能性のある感染症のスクリーニング (表 1)、ドナーの xenotransplantation の既往、xenotransplantation recipient との close and frequent contact、感染に関する危険行動/習慣など、移植片を介した感染伝播の防止に大きな weight が置かれている。さらに、感染症 marker の検索に関しては検査キットと検査機関の certification、ドナーの既往歴聴取をおこなう者に関する規定が設けられている。しかし一方で、不適格と判断されたドナーからの造血幹細胞採取と移植に関しては、移植片の適切な保管、labeling、urgent medical use の documentation、そして移植医/患者への IC 等の条件を整える事で使用を認める方針が明らかにされている。

EU の European Directive on Human cell and tissue transplantation は Quality and safety requirements、Ethical aspects、Inspection and accreditation、Traceability、Import/Export に関する規定を定め

ている。その主要な項目を表 2-4 に示したが、規制の対象となる造血幹細胞移植の領域は FDA と比較して多岐にわたっている。カナダの Standards for Cells, Tissues and Organs やオーストラリアの TGA では造血幹細胞に関する standard が他の細胞/組織移植とは独立して設定されており、TGA では以前の FDA のように細胞の manipulation の程度によって規制が異なっている (図 2)。

WHO には 2003 年 4 月に新部門 Health Technology and Pharmaceuticals (HTP) ができ、その中に Essential Health Technology (EHT) が設置され、外科、麻酔、移植を扱う部署 SAT (Surgery, Anesthesia, and Transplantation) が新設された。SAT は 2003 年スペインにおいて Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation issues of global concern と題した国際会議を招聘し、移植に関する最近の問題点/論点を明確とし、それに基づいた対応 (規制やガイドラインなど) についての議論を開始した。WHO のスタンスは移植片を介する感染症の伝播と限られたリソースの至適利用である。2004 年にはカナダで Global consultation on regulatory requirements for human cells and tissues for transplantation と題した第二回の会議が開催され、組織/細胞移植に焦

点を絞った議論がなされた。この 2 回の会議を通して WHO では造血幹細胞移植領域は、移植片およびドナーの安全性の確保、至適利用と効率 (移植成績) の評価において、他の細胞/組織移植領域と比較し遙かに先行しており、今後の課題として各国の regulation の global harmonization を求める事の重要性が確認された。

WMDA は 1988 年に設立された全世界の骨髄バンクおよび臍帯血バンクの代表からなる機構であり、国際間の造血幹細胞の効率的かつ安全な exchange を目的としてスタンダードを定め、その細目についてのガイドライン作成を行ってきた (表 5)。その具体的な活動内容を表 6 に示した。最近ではこれまでに提唱してきたスタンダードやガイドラインをもとに各バンクの accreditation を開始し、新設バンクの健全な成長と、グローバルレベルでの造血幹細胞の exchange に関するコンセンサスの更なる確立を目指している。

D. 考察

ヒトの組織/細胞 products に関する規制の問題点は、造血幹細胞と他の組織/細胞の移植が異なる点に十分な配慮がなされていないことである。造血幹細胞移植は HLA によってドナーとレシピエントは 1 対 1 対応とな

ることが根本的に異なる事に加えて

(1) 大多数の造血幹細胞 products は病院で調整されるが、病院は commercial manufacturers でない事。

(2) 造血幹細胞ソースを扱う殆どすべての分野の活動は非営利団体によるものである事 (3) 患者の risk/benefit profile 他の領域とは大きく異なることなどが挙げられる。特に国際間で造血幹細胞を交換する場合にはドナーとレシピエントが存在する両国/地域の規制を満たす事が不可欠となり、exchange の迅速性と効率が要求される造血幹細胞移植の大きな障害となっている。特に感染症検査に関しては、ドナー/レシピエントの 1 対 1 対応が原則の造血幹細胞移植においては、global consensus に基づいた flexibility を持たせる事を検討すべきである。日本以外のアジア諸国においても造血幹細胞移植は盛んに施行されているが、その regulation に関して確立したものがないのが現状である。今後は各国/地域の規制を尊重しつつも、WMDA/WHO のリードの下にその規制の harmonization を図る事が強く望まれる。

E. 結論

造血幹細胞移植に関する様々な規制が、各国・地域で施行されている。その内容に関しては、これまでの迅

速かつ効率良い非血縁者造血幹細胞の輸出入の障害となっている。各国/地域の規制を尊重しつつも、WMDA/WHO のリードの下にその規制の harmonization を図る事が強く望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okamoto S. : Current status of Japan Marrow Donor Program (JM DP) and its roles in international cooperation. International Journal of Hematology 76 : 310-311, 2002.

Mori T., Mori S., Kanda Y., Yakushiji K., Mineishi S., Takaue Y., Gondo H., Harada M., Sakamaki H., Yajima T., Iwao Y., Hibi T., Okamoto S. : Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 33 : 431-434, 2004.

Yanada M., Emi N., Naoe T., Sakamaki H., Takahashi S., Hirabayashi N., Hiraoka A., Kanda Y.,

Tanosaki R., Okamoto S., Iwata K., Atsuta Y., Hamajima N., Tanimoto M., Kato S. : Graft -versus-host disease : Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 34 : 331-337, 2004.

Ogawa H., Ikegame K., Kawakami M., Takahashi S., Sakamaki H., Karasuno T., Sao H., Kodera Y., Hirabayashi N., Okamoto S., Harada M., Iwata K., Murata A., Tanimoto M., Kawa K. on behalf of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. : Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a large-scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *International Journal of Hematology* 79 : 495-500, 2004.

Oh H., Loberiza FR., Zhang M., Ringden O., Akiyama H., Asai T., Miyawaki S., Okamoto S., Horowitz

MM., Antin JH., Bashey A., Bird JM., Carabasi MH., Fay JW., Gale RP., Giller RH., Goldman JM., Hale GA., Harris RE., Henslee-Downey J., Kolb HJ., Litzow MR., McCarthy PL., Neudorf SM., Sema DS., Socie G., Tiberghien P., Barrett J. : Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood* 105 (4) : 1408-1416, 2005.

2. 学会発表

Mori T., Yokoyama A., Aisa Y., Yamane A., Yamazaki R., Nakazato T., Ikeda Y., Okamoto S. : Total body irradiation (TBI) and G-CSF-combined high-dose cytarabine as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia (AML) and advanced myelodysplastic syndrome (MDS). *Tandem BMT Meetings*. Keystone, Colorado, 2005.

Okamoto S., Urabe A., Omine M. : Late complications and quality of life after allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia. 31st Annual Meeting of the

European Group for Blood and Marrow Transplantation, 21st Meeting of the EBMT Nurses Group, 4th Meeting of the EBMT Data Management Group. Prague, Czech Republic, 2005.

Kondo S., Iwaori K., Inui M., Kaneko H., Kudo M., Okuwaki S., Mori T., Okamoto S. : Effects of rehabilitation on quality of life in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. 31st Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 21st Meeting of the EBMT Nurses Group, 4th Meeting of the EBMT Data Management Group. Prague, Czech Republic, 2005.

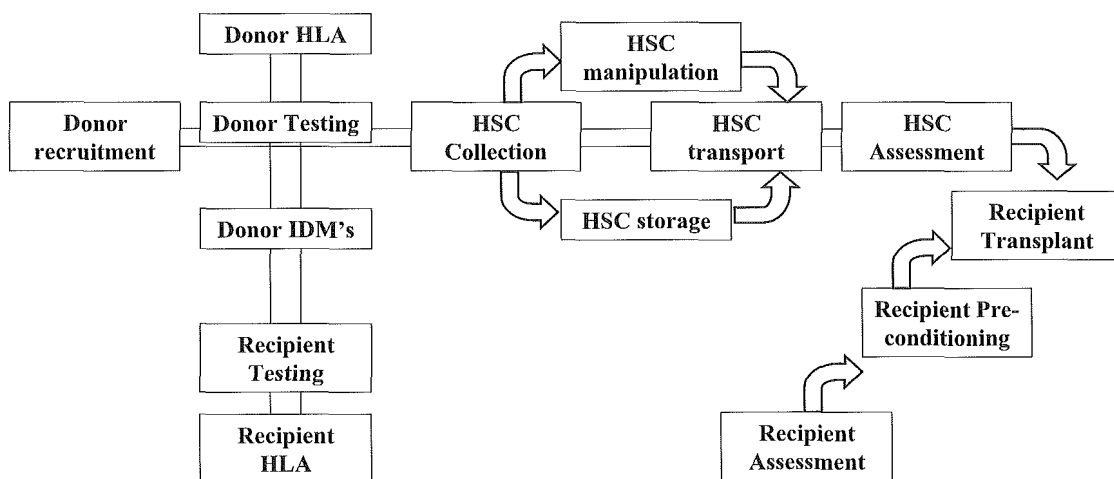
Kudo M., Aisa Y., Kondo S., Yashima T., Watanabe Y., Higashikaze T., Sotome T., Okamoto M., Okamoto S., Mori T. : Oral cryotherapy for the prophylaxis of high-dose melphalan-induced mucositis in recipients of reduced-intensity stem cell transplantation. 31st Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 21st Meeting of the EBMT Nurses Group, 4th Meeting of the EBMT Data

Management Group. Prague, Czech Republic, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。

(図1) Steps in the production of Haemopoetic Stem Cells

What will be subject to regulation?



(表1) Infectious disease screening required by FDA

- HIV
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Creutzfeldt Jacob disease and vCJD
- Syphilis
- HTLV I and II
- CMV
- West Nile Fever
- SARS
- Vaccinia
- Sepsis



European Regulation (表2)

QUALITY AND SAFETY STANDARDS

- Selection criteria for the donor and the recipient
- Laboratory test required for donor
- Cell and Tissues procurement procedures and reception at the tissue bank
- Tissues and cells processing, preservation and distribution



European Regulation (表3)

ETHICAL ASPECTS

- Voluntary and unpaid donation
- Procurement on a non profit basis
- Mandatory consent and information
- Data Protection and Confidentiality

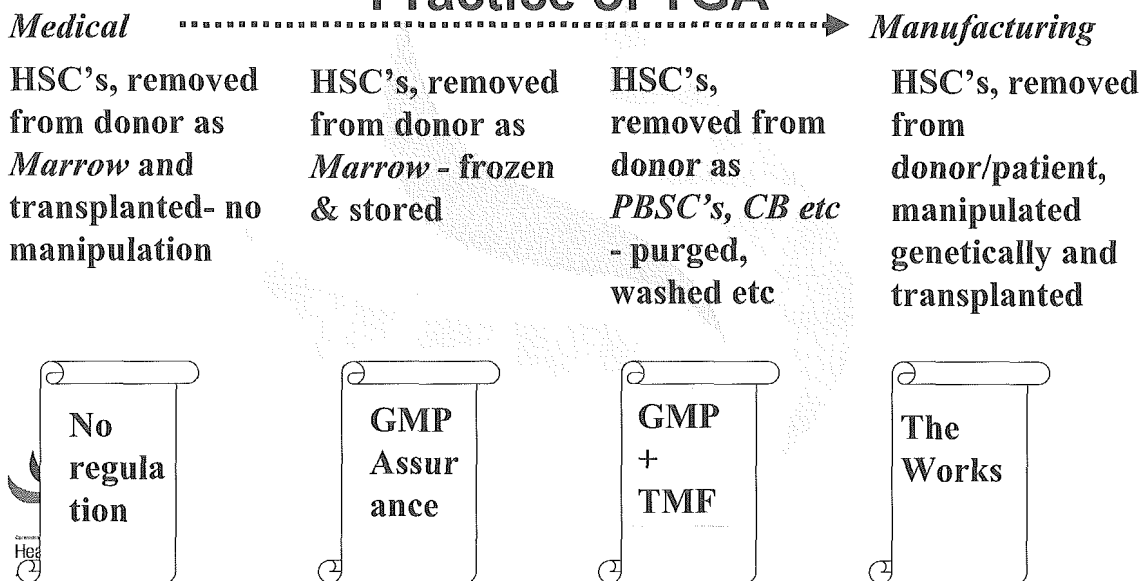


European Regulation (表4)

INSPECTION AND ACCREDITATION

- Competent authorities/ Accreditation and inspection structures
- Supervision of Tissue Procurement
- Accreditation of tissue banks
- Register of accredited Tissue Banks
- Inspection and control measures
- Import/export

(☒2) From Medical to Manufacturing Practice of TGA



(表5) WMDA Standards

- General organization of Registry
- Donor recruitment
- Donor characterization
- Information technology
- Facilitation of search requests
- Second / subsequent donations
- Collection / processing / transport stem cells
- Follow-up of patient / donor
- Financial / legal liabilities

(表6) Examples of Working Group Projects

- Registries WG
 - Annual report of registry activity
- Ethics WG
 - Recruitment from abroad
- IT WG
 - Standardizing computer fields, creating common communications software
- Clinical WG
 - Documenting serious adverse events to donors