

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備事業）

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と

安全に関わる運用に関する研究

分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言にむけて（1）

分担研究者：甲斐 俊朗 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 管理監督技術者

高梨美乃子 日本赤十字社血液事業本部

宮村 耕一 総合犬山中央病院

加藤 剛二 一般社団法人中部さい帯血バンク

研究要旨： 移植施設および臍帯血バンク・採取施設に対する調査を行うとともに、加藤班における他の分担研究の結果をもとに「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言をまとめていく。今年度は、各臍帯血バンクに対する調査を実施し、ガイドラインとの関連においてその課題を収集整理した。

A, 研究目的

臍帯血バンクおよび臍帯血採取施設・移植施設の実情を調査し、「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令（品質確保省令）の運用に関する指針（ガイドライン）」との関連においてその問題点を整理することにより改訂の提言を行う。

B, 研究方法

臍帯血供給業務を行っている各臍帯血バンクに調査票送付することにより臍帯血供給業務の実情を把握し、ガイドライン改訂の要望事項等を収集した。このアンケート調査に加え、他の分担研究の成果や臍帯血バンクの国際基準の一つである NetCordFact 等を参考にガイドライン改訂案を作成、厚生労働省造血細胞移植審議会・移植用臍帯血基準検討会へ提出する。

（倫理面への配慮）

特になし。

C, 研究結果

「品質確保省令の運用に関する指針」は、第 1

組織及び職員に関する事項、第 2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項、第 3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項、第 4 その他の事項、及び別添からなる。各事項に対する、アンケート調査票を資料 1 に、また、アンケート調査に対する各バンクの回答や意見を資料 2（スライド原稿；2022. 12. 21 加藤班 班会議発表）に示した。

組織及び職員に関する事項では、6 バンクとも管理監督技術者は医師・医学の学位を持つものであり、調製保存に係る業務や品質管理に係る責任者との兼務は行われていない。その要件として第 1、1、(5) に関して削除してもよいとの意見が 5 バンクからあったが、敢えて削除の必要もないとの意見もあった。管理監督技術者は 6 バンクとも他業種との兼務を行っており事業規模の小さい臍帯血供給事業者では専任の管理監督後術者を置くことは財政的にも厳しいと思われる。また、管理監督技術者の位置づけを含め役割・責任範囲の明確化並びに名称を第 3 者からもわかりやすいような「臍帯血バンク技術系代表者」等への変更への希望があった。

品質管理責任部門責任者に関し、ガイドライン

にはその要件の記載はないが、6バンクとも「血液事業における品質保証または製造管理又は品質管理に係る業務に3年以上従事した者」が担当（調査の時点では1バンクが医師）している。3バンクが要件記載の必要はないとの回答であったが、移植に用いる臍帯血の品質確保省令の運用の指針であるからにはその記載が望まれる。例えば、「品質管理部門の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これに類する業務に通算3年以上従事した者等とすること」との案があった。

移植に用いる臍帯血の採取に関する事項では、現在の指針に記載されていない、①採取時および採取直後の母児に関する副反応の収集

(NetCord FACT C6.9) や②採取に関する在胎週数規定（日本臍帯血バンクネットワーク「臍帯血移植の実施のための技術指針（以下、NW技術指針）」では正期産（37～42週）・正常妊娠分娩を対象、ネットワーク「採取基準書」では正期産・正常妊娠分娩を対象とし、37週未満は産科医判断と記載）についてガイドラインへの記載が必要かどうかの意見があった。また、採取に用いる用具の規定で、「臍帯血に直接触れる部分が滅菌されたものでなければならない。採取用具は全体が滅菌されたものを用いるのが望ましい。」との記載があるが下線部分はその必要がなく削除希望の意見があった。

移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項では、検体保管温度の変更（-30℃から-20℃へ）希望、臍帯血の細胞の保管件数の記載の変更希望（4本以上を、原則4本に）があった。「感染症が疑われる場合の採取の可否の決定」は献血時の基準に準じた問診票判断基準を用いるとなっているが、臍帯血提供者の独自の採取判断基準が必要との意見が4バンクからあった。遺伝性疾患や服薬・慢性疾患等における採取の可否に関しても、細かい部分では各バンクにその判断が委ねられているのが現状であり、統一した基準作成が望まれる。

試験検査等に関し、臍帯血保存前、引渡し前にHLAのDNAタイピングを行うことと記載がある。現在は4座（HLA-A, B, C, DRB1）のDNAタイピングを行っているが、DPB1, DQB1も含めた6座の第2区域以上のアレルタイピングを行うこととするとの意見が2バンクからあり、他の4バンクも、検査体制や適合システムが確立すれば変更も良いとの意見であった。NGS-SBT法への移行がなされれば、従来の4座以外の抗原に対する抗HLA抗体を有する場合の臍帯血選択が容易になり、また、ambiguityを認めた場合に臍帯血公開ができない現状が回避されることになる。費用の問題、検索システムの早期構築の問題等を有しているが、移植医からの要望も多く（昨年度報告）、NGS-SBT法によるタイピングが国際標準になってきている現状を鑑み、速やかに対策を講じる必要があると考え、日本赤十字社のHLA委員会に意見を求める予定である。

引き渡し時のHLA確認検査であるが、臍帯血バンクと骨髄バンクの対応が異なる。ガイドラインには、「臍帯血の引渡し前に、臍帯血の移植を受ける患者の末梢血を用いて、当該患者のHLA検査を行うこと。ただし、再移植の際に当該患者HLA検査が実施不能である場合又は骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者若しくは他の臍帯血供給事業者が既に当該患者のHLA検査を実施している場合に限り、当該HLA検査の結果を医療機関から提供を受けることで検査実施の代替とすることができる。」とある。骨髄バンクでは再移植であるかどうかにかかわらず、患者登録時に指定の検査機関でNGS-SBT法検査済みでかつ本人確認検査（NGS-SBT法検査とは別日に採血したHLAデータでダブルチェック済）であれば患者HLA確認検査の省略が可能であるとしている。骨髄バンクの基準を臍帯血バンクにも導入可能かどうか、すなわち患者HLA検査は、原則移植医療機関の責任の下に行うとすることの検討を提案したい。再移植の場合に限って省略可ということになれば、検査実施機関を

骨髓バンク若しくは他の臍帯血供給事業者のみとせず、指定の検査機関も含めることはどうであろうか。

移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たり医療機関に行う確認に関する事項について、ガイドライン第3、6、に詳細が記載されているが、臍帯血の品質確保のための基準とは直接的に関係しない事項が多い。臍帯血バンクは医療機関が日本造血・免疫細胞療法学会が認定した「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科」か否か確認して引渡しを行い、提供時に「臍帯血取扱い注意書」を渡しているだけであり（6バンク）、移植施設における臍帯血の保管・管理法については確認できていない。当研究班の移植施設に対するアンケート調査によると-80℃での一時保管をしている施設もあった。全移植施設に調査結果を報告すると同時に臍帯血の保管は-140℃以下の超低温冷凍庫あるいは液体窒素中に保管するよう改めて通知を行った。ガイドラインには、「移植施設において移植に用いる造血幹細胞の処理・保存を適切に行える体制が整っていること」と記載されており、また、日本造血・免疫細胞療法学会の認定基準にも臍帯血保管温度に関しては記載がない。ガイドラインへの記載が望まれる。また、「さい帯血提供の規程」（臍帯血の確保期間やバックアップとしての提供の禁止など）は、造血細胞情報サービスに掲載されているが、全臍帯血バンクがガイドラインへの記載を希望していた。第3、6、(4)に、「移植に用いる臍帯血の供給が円滑・適正かつ公正に行われるよう、臍帯血供給業者と必要な連携を行うこと。具体的には、臍帯血移植を行う医療機関と臍帯血供給事業者との間で契約書（覚書）を締結すること、また、臍帯血提供の規程（臍帯血の確保期間は原則3か月以内であり、複数の臍帯血の申込、骨髓や末梢血幹細胞移植のバックアップとしての提供はできないこと等）等を遵守すること。」などの文言を入れることを要望案としたい。

臍帯血の調製開始基準については、現ガイドラ

インでは「有核細胞数が概ね 12×10^8 個以上であること」とあるだけである。調製開始前の CD34+細胞数基準を導入に関しては、不要との意見が4バンク、導入すべきという意見が2バンクであり、その基準は 2.5×10^6 個以上であった。移植対象の90%以上が成人であること、移植施設の48.4%が CD34+細胞数を基準に臍帯血を選択していること（昨年度報告）、移植後の生着・生存に有核細胞数より CD34+細胞数が有意に影響しているとの班研究の結果、また、有核細胞数基準を下げた CD34+細胞数基準を導入することにより保存臍帯血数をそれほど減少させることなく CD34+細胞数の多い臍帯血が保存できている（加藤班分担研究）ことより、CD34+細胞数基準を導入し、質の高い臍帯血の保存に努める必要がある。その場合、保存件数の減少を極力防ぐため有核細胞数基準を引き下げる必要があろう。

調製に関する事項 第3の9に事業所ごとに備え付けるべき標準作業手順書の記載がある。その中に、臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順書、感染性廃棄物処理に関する手順書、災害等緊急時における対応の手順書等を付加する（NetCord/FACTを参考）ことについては5バンクから賛意が示され、1バンクからは敢えて明文化の必要はないとの意見であった。

その他の事項について 第4、1、に臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する記載がある。搬送のほとんどは移植施設とバンクとが契約を結び移植施設の責任で搬送業者が行っている。出庫時点（バンクが搬送業者に手渡した時点）から移植施設受け取りまでの温度管理等はバンクが対応し、事故への迅速かつ適切な対応ができるような体制になっている。しかし、搬送に関する業者への教育訓練等には移植医療機関・バンクとも関与しておらず問題発生リスクを包含している。搬送容器の不適切な取扱いによる臍帯血の品質劣化事故も起こっており、また、移植施設におけるバッグ破損の一部にも搬送時の取扱いが関与してい

る可能性がないとは言えない。搬送業者に対する凍結臍帯血バッグの脆弱性、その取扱いの重要性等についての改めての周知等に支援機関が携わっていただければ有難い。

その他、造血幹細胞移植以外の再生医療等の範疇に入る疾患や体外増幅臍帯血造血幹細胞移植への提供に公的バンクの臍帯血利用の期待は大きい。臍帯血の加工・提供を可能にするための事項や条件、特に同意取得の問題等を早急に検討しておく必要があるとの意見があった。

D. 考察

非血縁者間造血幹細胞移植は 2016 年以来、臍帯血移植数が骨髄バンクを介した移植を凌駕しており、その成績向上も著しく、疾患によっては臍帯血移植が第一選択となる可能性が示されてきた。臍帯血移植の欠点と言われてきた不生育・生育の遷延による移植早期の死亡が移植技術の向上とともに、高品質の臍帯血ストック数が徐々に増加し、より良い選択ができるようになってきたことがその要因と考えられる。しかしながら、移植への利用率の高い CD34+細胞数の多い臍帯血のストックはいまだ十分でなく、 $3 \times 10^6 < \leq 4 \times 10^6$ 以上のもは全公開数 9600 本余りの約 1/3、1/10 に過ぎない（令和 3 年度末現在）。高品質の臍帯血を確保しその数を増やすには、ドナーリクルート、採取数の増加、採取技術の向上による採取量の増加が必須であるが、採取量が少ないものの中にも CD34+細胞数が多い臍帯血があり臍帯血バンク側は保存効率を上げるとともにこのようなものを少しでも拾い上げるバンク側の努力も必要である。受入臍帯血量を 50mL と下げること、臍帯血調製開始基準の TNC 数基準を下げ、一方で CD34+細胞数基準を設けることが必要であろう。

臍帯血の選択の第 1 ステップはドナー特異的抗原(DSA)を有しない臍帯血を選択することである。そのため、そのため臍帯血検体の一部の提供依頼や HLA 4 座のタイピングから 6 座タイピングの希

望が強い。国際的な動向、費用面・検索システムの構築も含めて検討に値する問題である。さらには、患者 HLA のタイピングの問題として骨髄バンクとの対応の差異がある。臍帯血供給事業者、骨髄・末梢血幹細胞幹旋事業者の違いはあるが統一できればと考える。

臍帯血の採取判断・保存基準等に関し現行のガイドラインではほぼ問題なく運用されているが、いくつかの点で疑問も出されその採否の判断は産科医や各バンクに委ねられている。統一するような仕組みの構築も必要であるかもしれない。

品質の確保は最重要の課題である。臍帯血バンクの品質管理部門責任者は、臍帯血の品質・その安全性確保に重要な役割を担っており逸脱やインシデント・アクシデント発生時における調査・原因究明の中心になる。このことを鑑みればガイドラインへの品質管理部門責任者の要件記載は必要であろう。

E. 結論

移植医療機関、臍帯血供給事業者へのアンケート調査を行いこれらをもとに、「ガイドライン改訂への提言」を作成中である。今後、班員各位とともに議論を深め、移植に用いる臍帯血の品質を担保し、臍帯血移植の現状に沿った臍帯血バンクの運用、臍帯血の有効利用が期待できるよう「ガイドラインの改訂への提言」案を作成する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashimoto S, Kato K, Kai S, Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, Kimura T, Miyata S, Satake M, Takanashi M. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Vox Sangunis. 2023 Jan. 118(1) : 84-92.

2, 学会発表

- 1) 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 吉富壮平, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. 臍帯血移植におけるドナー臍帯血の有核細胞数、CD34 陽性細胞数と生着日の相関について. 日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(1), 65.
- 2) 吉富壮平, 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. HLA-B 座不一致臍帯血移植に HLA-B leader の影響はあるか. 日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(2), 326.
- 3) 吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について. 日本組織適合性学会誌 2023; 30, 34.
- 4) 佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. 兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析. 日本組織適合性学会誌 2023;30, 39
- 5) 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. DSA が原因で臍帯血移植ドナーキャンセルとなった LABScreen Single Antigen 閾値の分析. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会抄録集. 2023.2 月、p279.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令（品質確保省令）の運用に関する指針（ガイドライン）」に関するアンケート調査票

回答バンク：_____さい帯血バンク

回答者：_____

- 管理監督技術者 品質管理責任者 調製保存責任者
 その他（_____）

ガイドライン

第1 組織及び職員に関する事項に関して

設問

1, 管理監督技術者の資格について

臍帯血基準省令第3条第1項で「医学、最近学的知識を有する者その他の技術者」について(1) 医師、医学の学位を持つ者 (2) 歯科医師であって細菌学を専攻した者 (3) 細菌学を専攻した修士課程を修めた者 (4) 大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、習得した後、3年以上の生物由来製品若しくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療機器等の製造等（治験薬として製造する場合を含む。）に関する経験を有する者 (5) 移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（平成24年法律第90号。以下「法」という。）の施行時点において、移植に用いる臍帯血の調製・保存等の実務経験を通算5年以上有する者、と規定されていますが、貴バンクの状況を教えていただければと存じます。

- (1) (2) (3) (4) (5) その他

上記(5)については、当分の間の措置とすると記載されていますが削除になってもバンク運営に問題はないでしょうか。

- 問題はない。 問題が生じる可能性あり。

その他、管理監督技術者の資格について、ご意見がありましたら自由に記載ください。

2, 管理監督技術者は、調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者のいずれかを兼任することができること、となっておりますが、貴バンクの現状をお教えいただければと存じます。

- 調製・保存業務の責任者と兼任 品質管理に係る責任者と兼任
 他の業務・業種との兼任 () 専任である。

3, 調製・保存に係る業務の責任者と品質管理に係る業務の責任者は、兼任しないことが望ましいこと。と記載されていますが貴バンク現状をお教えいただければと存じます。

- 兼任していない。 兼任している。

4, 品質管理責任者についてはその資格について規定がありません。例えば、「品質管理に係る業務の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これに類する業務に通算 3 年以上従事した者等とすること」等の規定を設けることについてご意見を伺えればと存じます。

- 資格の規定は必要ない。
 必要である。(具体的に記載ください)

5, 貴バンクの品質管理責任者の資格を記載ください。

- 薬剤師、 医師、 その他 ()

6, 品質管理者の兼任について

- バンク内他業務 () と兼任している。
 他業種と兼任している。 専任である。

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項について

設問

1, 移植に用いる臍帯血の採取の体制について

(1) 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の採取について、自ら又は医療機関に委託し行うこと。と記載されていますが、自ら採取を行うことがありますか。

- ある。 採取施設にすべて委託している。

2, 移植に用いる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の取扱いに関する事項に、「妊婦に対する説明及び同意の取得は、自ら又は採取施設に委託して行うこと。」

と記載されていますが、臍帯血供給事業者が自ら説明および同意を行うことがありますでしょうか。

- ある。 採取施設にすべて委託している。
- 同意取得の補助（母親学級などへのバンクからの出向等）

3、採取について、第2、(2) 移植に用いる臍帯血の採取の手順の詳細に関する事項
②イ、採取に用いる用具の規定で、臍帯血に直接触れる部分が滅菌されたものでなければならない。採取用具は全体が滅菌されたものを用いるのが望ましい。（臍帯血採取セットの準備）と記載されていますが、貴バンク採取施設では全体が滅菌された採取セットを準備されていますでしょうか。

- 全採取施設で準備されている。 一部の採取施設で準備されている。
- 全採取施設で準備されていない。

4、ガイドライン 第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご記載ください。

第3、移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項について

設問

1、第3、4、移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項 (1) 問診等の措置 ② ア、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の臍帯血採取中止が記載されています。

臍帯血の採取に関して独自の問診票判断基準の作成についてお尋ねします。

- 必要と考える。 従来通り、献血時の基準で良い。

献血時の判断基準の運用で問題になったケースがあれば具体的に記載いただければと存じます。

2, 第3、4, (2) 試験等の措置②イ (ア) に、HLA DNA 検査が記載されています。移植医から HLA-A, B, C, DRB1 以外の検査のための検体提供依頼があることがあります。また、臍帯血の HLA typing で ambiguity を認めた場合、当該臍帯血は公開できなくなります。

この項を、HLA タイピングは、HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 の第2 区域までの DNA アレルタイピングを行う、とすることは如何でしょうか。

- 賛成。 不要。

また、上記のような事例の生じた場合、貴バンクは現在どのように対応されているでしょうか。

3-1, 第3、6、移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行う確認に関する事項について (1) ②移植に用いる造血幹細胞の処理・保存を適切に行える体制がととのっていることとの記載がありますが、貴バンクではどのように確認をされているでしょうか。

- 出庫時に取扱い注意書きを渡す。
 施設ごとに確認を行っている。

3-2 上記②に液体窒素タンクあるいは -140℃以下の超低温保冷庫を備えており、臍帯血の受入から移植までの間、適切に保存・管理が行える体制が整っていることと追加記載することは如何でしょうか (この文言は、日本臍帯血バンクネットワークの「臍帯血移植実施のための技術指針」には記載されていました)。バンクは臍帯血提供施設が非血縁者間移植認定施設かどうかを確認するだけとし、保存・管理体制は日本造血・免疫細胞療法学会での移植認定施設の認定時にチェックしてもらうことになります。

- 賛成。 不要。
 その他 ()

4, 貴バンクの解凍検査に基づく臍帯血の出庫基準をお教えてください。

有核細胞回収率	%、	CD34+細胞回収率	%
CD34+細胞 生細胞率	%	CD45+細胞 生細胞率	%
コロニー形成細胞回収率	%		
その他	()	

また、出庫基準をガイドラインに追加記載することは如何でしょうか。

- 賛成。 不要。
 その他 ()

5, 臍帯血の確保期間 (3 か月) について、ガイドラインには記載されていません。
記載することについて如何でしょうか。

- 賛成。 不要。

6, 臍帯血出庫後当該臍帯血での移植が中止になった場合、その臍帯血の管理費用 (408,000 円) は現在バンクの負担になっています。移植医療機関の負担で臍帯血バンクに支払うものとする、との考えについてご意見を頂ければと存じます。

7, 第 3、8、移植に用いる臍帯血の情報管理に関する事項、

(3), ② 貴バンクでは、ISBT128 に定義された符号等を用いて臍帯血採取から引渡しまでの管理体制が構築されてますでしょうか。

- 出来ている。 出来ていない。

出来ていない場合の問題点を何でしょうか。

8, 第 3、9、臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項、(2), ②、ア、(エ)、臍帯血の調製開始基準として、有核細胞数が、おおむね 12.0×10^8 個以上であることと記載されています。調製開始基準について、CD34+細胞数の基準をガイドラインに追加記載することは如何でしょうか。

- 賛成。 不要。

賛成の場合、基準はどれほどとお考えでしょうか。(CD34+細胞数 $\times 10^6$ 個)

9, 第3、9、臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項に(9)その他の手順に関する事項として、

① 臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順

② 感染性廃棄物処理に関する手順

③ 災害等緊急時における対応の手順等

を追加することは如何でしょうか。

賛成。 不要

その他

10, ガイドライン 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご自由にご記載ください。

4、その他の事項

設問

1, 第4、1, 移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する事項について、
(4) 搬送方法、搬送担当者の資格・教育、搬送記録の要件を定めて手順書に記載することとされています。移植病院が搬送業者に依頼する場合、その業者における教育訓練について、貴バンクで実施されていますか。

実施している。 実施していない。

実施されている場合、どのように行っておられるでしょうか。

実施されていない場合、業者での教育訓練に関し、把握されているでしょうか。

把握している。 把握していない。

2, ガイドライン 第4 その他の事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご自由に記載ください。

ガイドライン別添に関して

1, 「臍帯血提供にご協力いただける方々へ」に関して

臍帯血の品質、また、提供者の安全性を考慮したうえで、修正や追加のご意見があれば具体的に記載ください。

- 2, その他、別添 「臍帯血提供についての説明」、「同意書の同意項目についての説明」、「さい帯血提供の同意書」、「さい帯血提供の同意の撤回書」に関しご意見があれば記載ください。

ガイドラインへの新規追加事項の要望がありましたらご意見を記載ください。

ご協力ありがとうございました。

それぞれのご意見を集約して、またご相談させていただく予定です。

今後ともよろしくお願いたします。

各バンクには、Fileでも送らせていただきますのでメールでお送りいただいても結構です。

できましたら5月中旬頃までにご回答いただければ幸甚に存じます。

担当者 兵庫さい帯血バンク

管理監督技術者 甲斐 俊朗

TEL; 078-221-0280 FAX: 078-221-0282

e-mail: shunkai@saitaiketū.org

(2022. 12. 21)

**令和4年度 厚生労働科学研究補助金（移植医療基盤整備事業）
「良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる
臍帯血の選択と安全にかかわる運用に関する」（加藤班）**

**分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に
関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」
の改訂への提言**

分担研究者：甲斐俊朗、高梨美乃子、宮村耕一、加藤剛二

◎「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法（造血幹細胞移植法）」
第32条（品質確保に関する基準）に規定する「厚生労働省令で定める基準」を遵守
しなければならない。

○「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令（品質確保省令）」

●「品質確保省令の運用に関する指針（ガイドライン）」

第1 組織及び職員に関する事項

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

第4 その他の事項

別添

○「造血幹細胞移植法の運用に関する指針（ガイドライン）」*

第1 法第2条第2項の厚生労働省令で定める疾病に関する事項

第2 臍帯血供給事業者が**研究のために臍帯血を利用又は提供する場合は**に
関する事項

第3 外国臍帯血供給事業者から移植に用いる臍帯血の提供を受ける場合

○ 日本臍帯血バンクネットワークが制定していた「臍帯血移植の実施のための技術指針」、および、「各種基準書」の内容を基本

○ 血液事業等関連する他の制度の基準との整合性を考慮

○ 品質基準に関する国際的な動向を考慮(主にNetCord Fact)

専門的な観点から検討を行うのは、厚生科学審議会(疾病対策部会造血幹細胞移植委員会)、移植用臍帯血基準検討会。

ガイドラインは法律の施行後3年の経過した場合において、法律の施行の状況を勘案して必要があると認められれば、検討を行い必要な措置を講ずる。(H30年に見直し)

1. 移植医療機関へのアンケート調査

2. 臍帯血供給事業者へのアンケート調査

3. 他の分担研究結果

4. 国際基準 (NetCord/FACT)

分担研究では、これらを参考に移植に用いる臍帯血の品質を担保し、臍帯血移植の現状に沿った臍帯血バンクの運用、臍帯血の有効利用が期待できるよう「ガイドラインの改訂提言」の検討案の作成作業を行っている。

品質確保省令運用指針（ガイドライン）改訂への提言（検討案）

第1 組織及び職員に関する事項について

1 管理監督技術者の要件

【現状】

省令第3条第1項は、管理監督技術者たる要件を「医学、細菌学的知識を有する者その他技術者」とし、ガイドラインで、次の(1)～(5)のいずれかに該当する者としている。ただし、(5)については**当分の間の措置とする。**

(1) 医師、医学の学位を持つ者

(2) 歯科医師であって細菌学を専攻した者

(3) 細菌学を専攻した修士課程を修めた者

(4) 大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、習得した後、3年以上の生物由来製品若しくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療機器等の製造等（治療薬として製造する場合を含む。）に関する経験を有する者

(5) 移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律の施行時点において、移植に用いる臍帯血の調製・保存等の業務経験を通算5年以上有する者

＜アンケート調査結果＞

各バンクの管理監督技術者の現状：各バンクとも(1) (5)は用際でも問題ないが、あえて附随の必要がないとの意見あり（1バンク）。

○ 管理監督技術者の資格についての意見

特になし。 4バンク

位置づけ、役割、責任の明確化が必要。 1バンク

管理監督技術者の位置づけ、役割、責任の範囲が明確でないと思われまます。

臍帯血バンク技術系は数少ない者からわかりやすい名称に変更するとよいと思います。

1バンクからの意見は以下の通り。

管理監督技術者はその業務として、① 調製・保存及び品質管理に係る業務を統括し、その適切かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること、② 移植に用いる臍帯血の品質に重大な影響が及ぶ恐れがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示することが定められている。（省令第3条第2項）

この職責を十全に果たすためには、臍帯血の採取医療機関や移植医療機関の責任医師等と十分に折衝できる知見と能力を備えていることが必要と考えられる。この観点からみると、現行の資格要件はいささか狭く狭きに失する。附則(2)～(5)の資格を有する旨の旨では実際上その職責を全うできないと考えられる。さらに、(1)の医師、医学の学位を持つ者でも不十分で、現実的には、「血液専門医又はこれと同等以上の知見・能力を有する者」とすべきではあるまいか。

（参考）管理監督技術者はNetCordでいう、medical directorに相当すると考えられ、その資格として、「造血幹細胞移植あるいは組織・血液細胞バンクの経験、教育を受けた医師、医学の学位を有する者」と記載あり。また、その職責として「ドナーリクルート、ドナー適格性、臍帯血採取、調製保存、提供、移植成績の統括」とある。

「管理監督技術者の兼任について」

ガイドライン第1、2 管理監督技術者は、調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者のいずれかを兼任することができること。

<アンケート調査結果>

- * 6バンクとも他の業務・業種との兼任（4バンクは血液事業製造管理者）
- * 調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者との兼任は行われていない。

「調製・保存に関わる業務の責任者と品質管理に係る責任者の兼任について」

ガイドライン第1、3 調製・保存に係る業務の責任者と品質管理に係る業務の責任者は、兼任しないことが望ましいこと。

6バンクとも兼任なし

「兼任しないこと」と改正提言したい。

「品質管理部門責任者についての資格」については現在規定はない。

品質管理部門責任者の現状

<アンケート調査結果>

血液事業における品質保証または製造管理又は品質管理に係る業務に3年以上従事した者。 5/バンク
医師 1/バンク

資格規定の設定に関して？

資格規定の必要はなし	3/バンク
ある程度の業務経験と知識が必要	1/バンク
各バンクが問題なければ提案の通りでよい	1/バンク
必要と考える	1/バンク

品質管理責任者についての資格（兵庫バンクからの検討提案）

【現状】

省令第4条第1項は、品質管理に係る業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、事業所の組織、規模及び業務の種類に応じ、適切に置かなければならない。としているが、品質管理に係る業務の責任者の資格については、ガイドライン上は、調製・保存に係る業務の責任者との業務を不適切とするのみで、何ら規定していない。

【提案】

移植に用いる臍帯血の安全性と品質の確保は、人命に関わる極めて重要な課題であり、単に、省令第4条第1項の規定では不十分であると考え、ガイドラインにおいて、その要件を明確化することが望まれる。その場合、現在のガイドライン上の管理監督技術者の要件である上記(2)～(4)を、品質管理に係る業務の責任者の資格要件とするのも一案であり、また、GOP省令に準じ、「品質管理に係る業務の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これらに類する業務に通算3年以上に従事した者等とすること」と記載することも一案である。

品質確保省令運用指針(ガイドライン)改訂への提言(検討案)

「採取・同意取得について」「採取に用いる用具について」

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項

1. 移植に用いる臍帯血の採取の体制について

- (1) 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の採取について、自ら又は医療機関に委託し行うこと
- (2) 臍帯血の採取を行う場所ごとに備え付ける標準作業手順書の作成に当たり、留意すべき点や盛り込む必要がある内容等

(1) 移植に用いる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の取扱いに関する事項

- ① 妊婦に対する説明及び同意の取得は、自ら又は採取施設に委託して行うこと

自ら、臍帯血採取や妊婦に対する説明及び同意の取得を行っているバンクはなく、6バンクとも採取施設に委託

削除する必要もないが、現状に合わせて削除することについては？

4. (2) 移植に用いる臍帯血の採取の手順の詳細に関する事項

- ② 移植に用いる臍帯血の採取に当たっては、以下の点に留意すること。
- イ 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こと。なお、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こと。

全採取施設で準備されている 4/バンク、全採取施設で準備されていない 2/バンク
全体が滅菌された採取器具との記載についてベアン等については滅菌の必要性を感じない。下線部分は削除することが望ましいと思われまます。(1/バンク)

その他、第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項に関して 付加意見

6バンク なし

第2 採取に関して（質問）

- ① 採取時および採取直後の母児に関する副反応の収集(NetCard FACT C6.9)ガイドラインに記載なし。

② 採取に関する産科医の規定

ガイドラインには記載なし

ネットワークが臍帯血移植の実施のための技術指針(以下、NW技術指針)

正常産、正常妊婦分娩を対象、(37～42週)

ネットワークが採取事業者 正常産、正常妊婦分娩を対象、37週未満は産科医判断

NetCard FACT(C.6.2.3) ドナーの安全性について産科医判断で34W前でも可

(各バンクの採取手順書には?)

記載する必要はないと考えるが、産科医判断でよいか。

③ 採取SOPの作成に当たり留意すべき点や、その内容等に関して

同意書及びその説明文書については、以下の内容を含むこと。

シ、臍帯血移植の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。

広範の解釈として、白血球遺伝子の解析等が含まれると考えるとよいか。(ドナー由来白血病の場合)

「(移植に用いる臍帯血の安全性および)臍帯血移植の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」,その変更に対してご意見は?

品質確保省令運用指針(ガイドライン)改訂への提言(案)

「検体保管温度について」

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

3. 検体の保存等に関する事項 (臍帯血基準省令第12条関連)

- * 妊婦血清:血清1mL以上、
- * 最低50µgのゲノムDNAを得られる検体(臍帯血、妊婦、患者)
- * 臍帯血温度は-30℃以下で保管となっている。

「輸血療法の実施に関する指針」の患者検体保存性 20℃以下と記載
(追加がなければ臍帯血関連の検体保管温度を-20℃以下に変更を希望。(1/バンク)

「輸血療法の実施に関する指針」(令和2年3月改正) 一部抜粋

患者検体の保存
医療機関は、輸血による感染事例の調査と調査として、輸血時の患者血液(血清又は血清として約2mL 残液できる量)を、-20℃以下で可能な限り(2年間を目安に)保存する。

「臍帯血の細胞の検査性数について」

有核細胞5×10⁶以上/本、4本以上とする。液体窒素中に保管する。

以前の検討時、厚労省の回答は原則1本。(2013年7月30日 第3回移植用臍帯血基準検討会 議事録)

→ガイドラインにも臍帯血への変更を希望。(1/バンク)

(HLA確認用、生細胞率測定用、遺伝子検査(染色体など)および再検査用)

「臍帯血採取に関して独自の問診票判断基準の作成について」

- 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項
 4. 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項
 (調帯血基準番号第13条関連)
 (1) 問診票の項目
 ② 臍帯血提供者の感染症・遺伝性疾患が疑われる場合の採取中止
 ⑦ 献血時の基準に準じた問診票判断基準及びマリアア流行地域判断基準に照らし、感染症が疑われる場合

<アンケート調査結果>

従来通りが良い 2/バンク
 必要と考える 4/バンク

臍帯血の判断基準は、献血者の保護と受血者の保護を目的としているが、献血者保護のための判断基準などは、臍帯血の安全性に直接しないものがあり、臍帯血独自の判断基準が必要と考える。(2/バンク)
 臍帯血で不可となる服薬がすべて臍帯血に影響があるのか疑問である。(1/バンク)
 6/バンクの同意連絡会で持ち寄った事例でも6/バンクで判断基準が分かっているものがある。
 各/バンクに判断が任されているが統一できない(1/バンク)

採取施設よりの質問

例1) クラミジア感染 — 献血基準では6か月以内の同感染は採血不可。

採取施設より妊娠12週位に検査し陽性なら16週位に治療し、20週位で再検査。
 6か月以内の同感染が採取不適なら治療している場合も採取できない。約10%がクラミジア陽性とのこと。
 臍帯血問診基準ではクラミジア感染その他の性感染症はHBV、HCV、HIV等のリスクがあるため不適となっている。
 分娩時の妊婦血でGNATも行っていることより臍帯血の採取は可能との判断は？

例2) ギロブリン投与 3か月の縛り Rh(-)の母親からの臍帯血採取は困難

28週頃に抗Dグロブリンを投与

生物由来薬剤；不活化しているが未知の病原体が含まれている可能性のため。
 3か月の縛りの理由は？
 臍帯血幹細胞保存にCP-1を用いる場合はアルブミンを使用している。
 また、臍帯血採集・輸注時洗浄を行う場合(日本では洗浄はほとんどしていないが)、アルブミンを使用している。

「臍帯血出庫基準とガイドラインへの記載について」

- 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項
 4. 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項
 (2) 試験検査等の措置
 イ 移植に用いる臍帯血の検査内容
 (ウ) 引渡し前に、HLA DNAタイピング再検査、血球数測定、コロニー測定・CD34陽性細胞を含む臍帯血幹細胞に関する生物学的検査及び総有核細胞・CD34陽性細胞の生細胞率検査をおこなうこと。

<アンケート調査結果>

各バンクの基準
 TMT recovery 50% CD34+ recovery 50% CD34+ viability 50% < NTC >
 CD45+ viability 50% (4/バンク) 総：2/バンク) GR1 recovery 30% < gr1mth >
 外観異常を認めず HLA確認 < >内はNetCore+FACT
 ・不要 6/バンク
 ・基準外でも医師の判断で提供することがある 3/バンク
 ・2/バンク
 ・医師は提供でもバンク間同様に記載する以上は完全な統一が必要であり、それが容易にできれば賛成。しかし、作業に余力を添えるようであればある程度記載しなくてもいいと思われる。またガイドラインで規定すると変更できなくなる。 1/バンク

バンクのSOPに記載されていることから故にガイドラインへの記載は不要と考えるが？

「HLA のDNA タイピングについて」

- 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項
 4. (2) 試験検査等の措置
 イ 移植に用いる臍帯血の検査内容
 (ア) (ウ) 保存前、引渡し前に、HLA のDNA タイピングを行うこと。

問、移植前からHLA-A,B,C,DRB1以外の検査のための検体提供依頼があることがあります。また、臍帯血のHLA typingで ambiguityを認めた場合、当該臍帯血は公開できません。この点を、HLAタイピングは、HLA-A,B,C,DRB1,DRB1,DPB1の第2区域までのDNAアレルタイピングを行う。とすることは如何でしょうか。

<アンケート調査結果>

・不要 6/バンク
 (遺伝子DRB1,DPB1については、現在の適合検査システムや検査体制が確立されていない状況で対応するのは時期尚早と考える。なお、HLAタイピング方法をもう少し詳しく規定するため、HLAタイピングは、最終、HLA-A,B,C,DRB1の第2区域までを抽出できる方法で行うこと。)に変更しても良いと思いますが、現行のままでも問題ないと考えます。(上記の1/バンク)
 ・HLAタイピングは、HLA-A,B,C,DRB1,DRB1,DPB1の第2区域以上のDNAアレルタイピングを行うように思われます。 2/バンク

問、検体提供依頼がある場合や、また、臍帯血のHLA typingで ambiguityを認めた場合の対応は？

<アンケート調査結果>

DNAサンプルの提供依頼に対応している。 1/バンク
 検体提供には対応していない。 4/バンク
 検体提供には対応していない。SSOで判定し、レア型であった場合はSBT等の確認検査を実施する(現在、確認検査がNGS移行中のため保留中)。確認検査でも判定できない場合は公開しない。(上記4/バンク共通回答)
 記載なし。 1/バンク

「非血縁者間造血幹細胞移植における患者およびドナー登録者の今後のHLAタイピングに関する提言」
 日本赤十字社HLA委員会(2017.10)
 ○ 骨髄バンクのみならず、臍帯血バンクにおける公開臍帯血ユニットのHLA検査に關しても、今後はNGS-SBT法を導入することを推奨する。

「NGS-SBT法は、従来のSBT法より優れた特性を多く有しており、本学会としてもこの提言を広く会員各位と共有し、諸条件が整えば、我が国の造血幹細胞移植の成績に寄与するHLAタイピング法として臨床現場に早期に導入させることが望ましいという見解を表明する。」
 日本造血細胞移植学会の見解。

Yamamoto H, Uchida N, Matsuo N et al. Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and non-relapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20:1634-1640.

利点

- NGS-SBT法によるアレル判定による移植の安全性の向上
- 現在タイピングされていないクラスII抗原 (HLA-DP, DQ) に対するDSAを持つ患者への対応が可能。
- (移植医からの要望が強い。今回の研究ではアンケート回収施設の83%から要望あり)。
- Ambiguityによる同定不可能なアレルを有する臍帯血のアレル判定により非公開臍帯血が公開可能になる。
- コーディネート期間の短縮と効率の向上
- NGS-SBT法によるタイピングが国際標準になってきている。

問題点

- 費用の問題 検体数の増加によりコストの削減につながる。
- 臍帯血検査システムの改良が必要 (HLAのみならずD14+細胞数、CFU-GM数、TNC数などを含むより有効な検索ソフトの開発)

(検査体制) 検査システムの早急な再構築によりNGS-SBT法によるHLA DNAタイピングの導入を目指す

「臍帯血移植を受ける患者のHLA確認検査について」

4. 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項

(2) 移植検査等の措置

ウ、移植に用いる臍帯血の引渡し前に、臍帯血の移植を受ける患者の末梢血を用いて、当該患者のHLA検査を行うこと。ただし、再移植の際に当該患者HLA検査が実施不能である場合又は骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者若しくは他の臍帯血供給事業者が既に当該患者のHLA検査を実施している場合に限り、当該HLA検査の結果を医療機関から提供を受けることで検査実施の代替とすることができる。

また、骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者若しくは他の臍帯血供給事業者が当該患者のHLA確認検査を希望と認定した場合も検査実施の代替とすることができる。HLA確認検査が実施不能の場合、骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者が指定した検査機関において検査が行われ、結果通知等がなされる。骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者が実施済みの当該患者のHLA検査の結果を「HLA検査結果」として、この場合も認定を請求との取扱いにより決定する。

患者HLA検査省略の記載に関しては、初回移植が血縁であった場合の高移植も含め見直しが必要。(1)バンク)

骨髄バンクが認めている検査機関を含めることの可否。

骨髄バンクの基準に合わせることの可否。

移植医療機関のアンケート調査で20%の施設が上記の案に賛意を表明

「臍帯血移植を受ける患者のHLA検査省略について」

骨髄バンクにおける患者HLA確認検査の省略が可能なケース

○患者登録時に指定の検査機関(*1)でNGS-SBT法検査済みであれば、患者HLA確認検査が省略できる。ただし、本人確認検査(*2)は必要。

NGS-SBT法検査とは別日に採血したHLAデータ(HLA-A,B)があれば本人確認検査も省略可能である。

*1) (株) SRL(公財)HLA研究所、ジェノタイプフォーマ(株)

*2) 検体の取り違い等がないことを確認するため、蛍光ビーズ法でHLA-A,Bを検査し一致を確認する方法。

「骨髄バンクにおけるHLA検査の省略可能なケース」を臍帯血バンクにも導入可能か。

「患者HLA検査は、原則移植医療機関の責任とする。」ことは？

「臍帯血引渡し医療機関の確認」

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

6. 「移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行う確認に関する事項(平成31年3月14日施行)」(省令第13条3)

臍帯血基準省令第13条の3において、臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血を造血幹細胞移植を行う医療機関に引き渡す場合には、当該医療機関が同条第1号から第4号に掲げる要件に適合していることを確認しなければならないこととされている。当該各号に掲げる要件は、具体的には次のとおりであるが、当該要件を満たしているか否かの確認に当たっては、確認対象となる医療機関が日本造血・免疫細胞療法学会が定める「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科の認定基準」を満たしていると同学会が認定したものであるかどうかを参考とすること。

以下、第1号から4号までの詳細が記載されているが、臍帯血の品質確保のための基準とは直接関係しない事項の記載が多い。

- 一 造血幹細胞移植を適正に行うために必要な設備が設けられていること。
二 造血幹細胞移植を適正に行うために必要な人員及び当該医療機関内の連携体制が確保されていること。
三 造血幹細胞移植を適正に実施した実績が一定程度あること。
四 その他造血幹細胞移植の適正な実施に関し必要な措置が講じられていること。

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

6. 移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行う確認に関する事項(平成31年3月14日施行)(省令第13条3)

(1)同条第1号の規定について

② 品質管理について、当該医療機関において移植に用いる造血幹細胞の処理・保存・臍帯血の保管・管理が適切に行える体制が整っていること。臍帯血の保管は、HLA-DQの型別を考慮し、凍結保存可能な状態で保管し、検査・供給事業者からの移植に用いる臍帯血の受入から当該臍帯血の移植までの期間が適切に行われること。

<アンケート調査結果>

移植医療機関の保管法・管理に関しては「改善が取れないまま」を認めているだけである。(6)バンク)保存・管理体制は日本造血・免疫細胞療法学会での移植認定協議の認定時のみのチェックではなく十分と思われるのでその後も継続的なチェックが必要。(1)バンク)

(4)同条第4号の規定について

・移植に用いる臍帯血の供給が円滑かつ適正かつ公正に行われるよう、臍帯血供給業者と必要な連携を行うこと。具体的には、臍帯血移植を行う医療機関と臍帯血供給事業者との間で契約書(覚書)を締結すること。また、臍帯血提供の規定(臍帯血の送達期限は原則3か月以内であり、複数の臍帯血の申込、併送や末梢血幹細胞移植のバックアップとしての提供はできないこと等)等を遵守すること。

臍帯血確保期間を原則3か月とするこの記載。(6)バンク賛成)品質の確保のためのガイドラインなので、どこに記載するかは判断が必要

(3)資料(1)3月14日、バックアップの緊急をいよいよ組み込む過程)造血幹細胞移植情報サービスでの記載

「ISBT128による採取から引渡しまでの管理体制の構築」

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

8. 移植に用いる臍帯血の情報管理等に関する事項

(1)臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の情報管理に関し、以下の事項に取り組むこと。

- ① 臍帯血供給事業者は、取り扱う移植に用いる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こと。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こと。
② 臍帯血供給事業者は、臍帯血基準省令第17条に基づき、ISBT128に定義された適切な符号等を用いて移植に用いる臍帯血に関する情報を採取から引渡しまで一貫して管理できる体制の構築に努めなければならないこと。

<アンケート調査結果>

できていない。臍帯血のバンク到着から引き渡しまでを一貫管理。臍帯血採取時はバーコード管理されていない。(全)バンク)採取病院にまでそれを求めるのは負担が増え、ミスが増える可能性がある。

「調製開始基準について」 CD34+基準の導入は。

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

9. 臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項

(1)移植に用いる臍帯血の調製等の手順の詳細に関する事項

② 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の品質確保のため、適切な方法で調製・保存を行うこと。調製・保存の方法については、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こと。

ア 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) 有核細胞数が、おおむね 12.0×10^6 以上であること

<アンケート調査結果>

不要 4)バンク CD34陽性細胞数の基準を追加しても良いと考えるが、基準ですのでは何らかのエビデンスをもとに決める必要があると考える。今回、追加認めるためのものとなるものがありますでしょうか。(因みに、有核細胞のおおむね 12.0×10^6 以上はどのように決められた数値なのでしょう。)(1)バンク) 導入に賛成 6)バンク CD34+基準 2.5×10^6 以下 CD34+細胞数の基準を設けるのであれば、現在の有核細胞数の基準を 10×10^6 に引き下げるなどして、保存数+回収率が低い対策を講ずることも必要と考える。CD34+細胞数の基準については 3.0×10^6 の方が望ましいと考えますが、全バンクで合わせるのには難しいと考え、 2.5×10^6 とした。(1)バンク)

現在のガイドラインの調製開始基準 TNC概ね $12 \times 10^8 = <$ は保存時TNC $10 \times 10^8 = <$ (体重50kgの患者に対応)となるよう決定されたと記憶している。

森島先生分担研究の結果

生着は $CD34+数 > CFU-GM数 > TNC$ の順で有意に相関
推奨: $CD34+数$ は最低 $0.5 \times 10^5 / kg = <$ ($0.75 \times 10^5 = <$; 生着率85%, $1.0 \times 10^5 = <$; 90%=<)

$CD34+$ 数を最低 $0.5 \times 10^5 / kg = <$ とすると50kgの患者で保存時、 $2.5 \times 10^5 = <$ となる。調製時の目減りを考慮すると $3 \times 10^6 = <$ と設定するのが良いと思われるが、低体重の患者や保存数の維持・増加を考慮すれば、 $CD34+$ の調製開始基準数を $2.5 \times 10^6 = <$ とするのが妥当かどうか。

また、TNCが $10.5 - 12 \times 10^8 >$ と少ない中に $CD34+$ 細胞数の多いものがあるが、結構含まれているため調製開始TNC基準を概ね 10×10^8 個以上ともう少し下げてもよいと考えるかどうか。
(TNC $2.0 \times 10^7 / kg >$ のCBUでの $CD34+$ 細胞数の意義については不明。) 25

【事業所ごとに備え付ける標準作業手順書】について

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

9 臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項

(1) — (8)

新規追加

(9)その他、以下の標準作業手順書を作成すること。(NetCordを参考に)

- ① 臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順
- ② 感染性廃棄物処理に関する手順
- ③ 災害等緊急時における対応の手順等

<アンケート調査結果>

賛成 5

③に関しては第4 その他の事項に追加(1バンク)

③に関しては標準作業手順書に関する事項とは違う気がします。

その他 1

必要な事項と考えますが明文化して追加する必要はないと思われます。

「移植実施施設への搬送体制」

第4 その他の事項

1 移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する事項

臍帯血供給事業者が、移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送を行う場合には、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こと。

- (1) 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。
- (2) 搬送者名等、引渡しに際する記録を臍帯血供給事業者が管理すること。
- (3) 移植実施施設と協働した上で、搬送方法を決定すること。移植実施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。
- (4) 搬送方法、搬送担当者の資格・教育、搬送記録の要件を定めること。

雇労働の異質: 移植施設への搬送については、移植施設の責任で行うものであるとの考え方が変わらない。移植施設への搬送に際する責任をSPOに課するのは、基本的に臍帯血供給事業者が移植施設への搬送を行う場合を想定している。
ただし、移植施設への搬送に関する移植施設側の協議を踏まえた搬送方法については、臍帯血の引き渡しに関する事項として、SPO策において明確にしておくことが適当であると考えている。

「搬送業者に対する教育訓練」

<アンケート調査結果>

搬送業者への教育訓練 全バンク未実施

搬送業者での教育訓練 把握せず

移植医療機関への搬送に関しては、搬送業者に臍帯血を引き渡した時点で移植医療機関に引き渡しが済んだとの理解(移植医療機関との契約書で明記)。

搬送依頼業者(日達)が臍帯血の取扱いに詳しくは持っていないか不明。

— 移植医療機関への臍帯血搬送は移植医療機関の責任で実施。出庫時点(搬送業者に手渡した時点)から移植施設受け取りまでの温度管理はバンクが対応している。また、移植実施施設と協議した上で、搬送方法を決定し、移植実施施設と契約を結び、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な体制にしている。

しかし、搬送に関する業者の教育訓練等には移植医療機関・バンクとも関与しておらず問題発生時のリスクを包含している。

現在、搬送業者は日通貨物一社。造血幹細胞支援機関から搬送業者に臍帯血搬送に関する定期的な教育訓練の依頼およびその確認をお願いできないか?

別添1 臍帯血提供についての説明

- 臍帯血の臍帯血移植以外の臨床応用についても追加するとよいと思います。
- 臍帯血移植以外の臨床応用への提供、臍帯血の加工(バンク内、および提供後、施設での)を可能にするための事項およびその条件について追加されるとよいと思う。(2バンク)

臍帯血を利用した新しい事業への取組 — (研究者・関係機関との検討を含め、産科病室を中心に検討)

2. 提供したい臍帯血が検査、調製保存、登録およびさい帯血を用いた造血幹細胞移植または移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律(第35条)に従い、研究に使用されること(臨床研究を含む)。また、研究目的に使用される場合には、研究者から研究内容について説明を行うことについて、さい帯血バンクから同意を求められる場合があると。

また、提供いただいたさい帯血については、移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律第35条に従い、研究に使用される場合があります。研究内容には、さい帯血の有効な分選法や凍結保存方法、造血幹細胞の増殖についての研究などのさい帯血を用いた造血幹細胞移植に関連するものやiPS細胞の作成など再生医療その他の医療分野に関連するもの(臨床研究を含む)を含みます。研究に使用する場合、内容によっては、国の定める指針等に従い、研究者から提供者に直接説明し、同意を得る必要がある場合があります。その場合にはさい帯血バンクから別途連絡をさせていただくことがあります。さい帯血採取量や細胞数が少ない場合や検査結果に問題がある場合、移植治療に利用できないことがあります。その場合には裏棄するか、研究に役立たせていただきます。

3. 2. については、さい帯血バンクに一任し、その所有権は放棄すること。また、研究に使用された場合、研究成果に基づく知的財産権は成果を上げた研究者に帰属すること。提供していただいたさい帯血の管理や使用は、さい帯血バンクに一任していただきます。また、研究に使用された場合、さい帯血の使用で得られた研究成果に基づく知的財産権は成果を挙げた研究者に帰属します。

再生医療の臨床研究への提供に関する整理

再生医療の枠組みの臨床研究(医師主導・企業治験への医師の参加の臨床研究)において、細胞培養加工施設として移植医療機関への提供は可能。

再生医療法に基づく新たな同意が必要

iPS細胞の研究: 新たな同意を取得して実施
体外増殖臍帯血移植(第1種再生医療に分類)

個々のドナーから新たな同意取得は現実不可。

CAR-TK細胞療法
脳性麻痺・脳血管障害・自閉症等への臍帯血輸注等
(自家から非血縁への展開があるか?)

再生医療等の安全性の確保等に関する法律

第十四条の二の規定により細胞の提供者から同意の取得が必要。
詳細は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(平成二十六年厚生労働省令第百十号)(細胞の入手) 第七条に記載。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成二十五年法律第八十五号)
(再生医療等に關する説明及び同意)

第十四条
2 医師又は歯科医師は、再生医療等を受ける者以外の者から再生医療等に関する細胞の採取を行うに当たっては、疾病のため本人の同意を得ることが困難な場合その他の厚生労働省令で定める場合を除き、当該細胞を提供する者に対し、採取した細胞の供送その他当該細胞の採取に関し必要な事項について適切な説明を行い、その同意を得なければならない。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(平成二十六年厚生労働省令第百十号)
(細胞の入手)

第七条 再生医療等を行う医師又は歯科医師は、再生医療等に用いる細胞が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、必要に応じ検査等を行い、当該細胞を再生医療等に用いることが適切であることを確認しなければならない。

六 細胞の提供を受ける者に、細胞提供者に対し、原則として、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書において適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

イ 提供する再生医療等の名称及び当該再生医療等の提供について厚生労働大臣に再生医療等提供計画(法

第四十条一項に規定する再生医療等提供計画をいう。以下同じ。)を提出している旨

ロ 細胞の提供を受ける医療機関等の名称及び細胞の採取を行う医師又は歯科医師の氏名

ハ 当該細胞の供送 等 イーナ

別添 3 さい帯血提供にご協力いただける方々へ

慢性疾患(甲状腺疾患、血液疾患、自己免疫疾患等)を有する妊婦からの採取はできない。
悪性腫瘍の現病・既往はガイドラインに記載なし。(NW基準書)あり)

慢性疾患(甲状腺疾患、2型糖尿病、潰瘍性大腸炎など)で投薬でコントロールできていれば、通常の分娩のように採取には問題ないとの意見を頂いている。
特に甲状腺疾患で採取できない人が多い(採取されていては産業になっている)。

献血の閉鎖基準(感染症に関しては献血基準を適用している)

- 慢性疾患に関して、母親の慢病、甲状腺ホルモンレベルが正常域であればホルモン補充療法の有無にかかわらず採血可。バセドウ病:治療終了後1年経過し、甲状腺レベルが正常であれば採血可。
- 重大な自己免疫疾患は不可。
- 悪性腫瘍(再発なし5年以上経過で採血可)。

産科医の判断で、採取に問題ないと判断され、分娩経過中にも通常の分娩と同様の経過を取る場合は採取可能とできないか。

産業に關して、

ガイドラインでは、「閉鎖基準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」採血は行わない」と記載されている。

例は、感染症との関連における治療、慢性疾患を有する場合は治療が関係してくる。感染症に関しては献血の基準が知られるが、慢性疾患に関する治療についてはその判断はバンクに任されている。

6/バンク連絡調整会で具体例が上がっていたが、判断が異なる場合も見られていた。統一はできないか?

その他; 出庫後中止の臍帯血の費用負担の件(指針とは別に)

- 移植医療機関又は患者からの費用負担は必要と考えます。負担額は、少なくとも検査費用、事務手数料に見合った額を希望します。
- 管理費用なので、管理のために実施した事務手続きに係る費用(金額の算定は難しいと思いますが)が請求できたら良いと考えます。
- 臍帯血バンクから出庫され、使用されなかった臍帯血は廃棄となるため、管理費用は移植医療機関(又は患者)に負担してもらおう考え方には賛成です。また、別の考え方もありますが、管理費用の請求が無理な事務手数料(出庫業務に掛かった費用)ぐらいは請求してもいいのではと思います(近畿)
- 臍帯血の管理費用全額を請求できないまでも、解冻検査費用や事務手数料等は請求出来れば良いと思います。
- 患者死亡等のやむを得ない納得できる理由であれば補助金対象でバンク負担としてもよいが出庫してから治療方針が変更されて移植が中止になった場合等は移植医療機関の負担としていただきたい。ただその場合患者の負担にならないようにする必要があります。
- 移植施設での臍帯血管理の不手際、出庫後の方針変更等による中止の場合は管理費用を全額負担してほしい。それ以外は、解冻検査費用や事務手数料等は請求出来ればよい。

契約書の変更で対応可能?