

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
 (免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))  
 平成 29 年度 総括研究報告書

『非血縁者間末梢血幹細胞移植における末梢血幹細胞の効率的提供と  
 至適な利用率増加に繋がる実践的支援体制の整備』

研究代表者 岡本 真一郎

慶應義塾大学医学部内科学(血液)教室 教授

**研究要旨**

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞の効率的提供、および非血縁者間末梢血幹細胞移植(UPBSCT)の安全性の両側面から、非血縁者間末梢血幹細胞移植の普及を促進する支援体制を構築することが本研究班の目的である。本年度は、慢性 GVHD 治療のための ECP 設置の効率的な配置、今後増加が予想される非血縁者末梢血幹細胞採取 (UPBSCC) に対応する潜在的採取 capacity の検討、1 日での末梢血幹細胞採取を可能とする採取方法 (採取日、処理血液量など) の検討、日本赤十字から採取機関への技術的支援、末梢血血縁ドナーフォローアップ体制の強化による安全情報の更なる充実、少量 ATG を用いた末梢血幹細胞移植後の GVHD 予防の有用性の検討、海外における UPBSCC/ UPBSCT の現状調査を通して本研究の目的達成に取り組むと同時に、今後の具体的な研究の方向性を明らかにした。

所属機関名・職名	研究分担者名
北海道大学・大学院医学研究科 医学専攻内科学講座血液内科学 分野・教授	豊嶋 崇徳
大阪市立大学・大学院医学研究 科血液腫瘍制御学・教授	日野 雅之
倉敷中央病院・血液内科・主任 部長	上田 恭典
国際医療福祉大学三田病院・血 液内科・教授	中世古 知昭
一般社団法人日本造血細胞移植 データセンター・センター長	熱田 由子
日本赤十字社・血液事業本部技 術部・次長	高梨 美乃子
東海大学・医学部再生医療科 学・教授	矢部 普正
久留米大学・医学部 内科学講 座血液・腫瘍内科部門・教授	長藤 宏司
大阪国際がんセンター・血液内 科・医長	藤 重夫

名古屋第一赤十字病院・造血細 胞移植センター・センター長	宮村 耕一
---------------------------------	-------

**A. 研究目的**

本研究の目的は、これまで UPBSCT の導入を検討してきた研究班の成果を踏まえ、造血幹細胞移植医療体制を支える様々な組織と連携し、包括的視点から非血縁者末梢血幹細胞の効率的提供と、その至適な利用率増加に繋がる様々な調査、解析を実施し、UPBSCT におけるドナーの安全担保と効率的な提供体制の構築と移植成績向上に役立てることである。

全身麻酔を必要としない末梢血幹細胞採取では、骨髓採取と比較してドナーの視点から見た身体的・心理的負担がより少ない。現在、海外諸国では、末梢血が非血縁者幹細胞採取の 70 ~ 100% を占めている。しかし、現状での我が国の非血縁者末梢血の利用率は数% と極めて低い。非血縁者間末梢血幹細胞移植後の生存率は、骨髓移植と同等であることが明らかにされている。しかし、CGVHD などの QOL を著しく低下させる移植後合併症の発症率・重症度が高まることが明らかにさ

れている。CGVHD の治療が限定される現状で、末梢血幹細胞の使用に懸念を示す移植医は少なくない。一方で、現状のドナー登録から末梢血幹細胞採取までのプロセスは、その安全性の確保を最優先とした規制の中で施行され、ドナーの身体的・心理的負担の軽減、コーディネーション期間の短縮には至っていない。さらに、移植施設が自家・血縁者に加え非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取を施行している現状が、採取の capacity 拡大を妨げる障壁となっている。

本研究では、これらの問題に対して、地域内及び地域間の採取施設の効率良い連携体制の確立、海外における末梢血幹細胞採取の効率化に関する具体的な情報の収集と我が国への導入の可能性、移植合併症の有効な予防法の開発、そして治療へのアクセスを担保する治療体制の整備、UPBSCT を受ける患者選択の最適化、血縁・非血縁ドナー安全情報の一元管理システムの構築などの視点から取り組み、目的を達成することを目指す。

## B. 研究方法

### 1. UPBSCT における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備：

同種末梢血幹細胞移植後に、その頻度重症度が高まるものが懸念される慢性 GVHD の治療に関しては、ECP の有用性が確認されている。現在、ECP に関しては、臨床治験が終了し、本邦における有用性を確認した。ECP は、長期にわたって apheresis を必要とする治療である。従って、末梢血幹細胞採取 capacity と競合する可能性があり、その、至適な配置を行うことが不可欠である。そこで、北海道地域において、ECP 施行が可能と判断される施設を、造血幹細胞移植の施行状況や「UPBSCT を施行する診療科の認定基準（移植施設認定基準）」の認定状況、pheresis 施行が可能な施設分布、移植の activity、施設への交通のアクセスから総合的に評価した。同種移植の施行状況については平成 29 年度全国調査報告書（日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会）にて把握した。

慢性 GVHD の有効な予防法の確立も UPBSCT の普及促進には不可欠である。そこで、同種末梢血幹細胞移植の移植成績を後方視的に解析することで、ATG（抗胸腺グロブリン製剤）による、慢性 GVHD 予防の有用性を、国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に施行された非血縁者間移植の成績を後方視的に解析した。また、UPBSCT 後の良好な

予後を予測できるスコアリングに関しては、移植登録一元管理プログラム(TRUMP)に登録された非血縁者間同種造血幹細胞移植の成績を、後方視的に解析し、GVHD free Relapse free Survival を endpoint として解析し、予後予測スコアを構築する検討を開始した。

### 2. ドナーコーディネートと UPBSCC 体制の効率化：

JMDP で作成された非血縁者末梢血幹細胞採取マニュアルを遵守することで、非血縁者間末梢血幹細胞提供ドナーのコーディネートおよび採取が円滑かつ安全に施行されているかを検証するために、髄バンクドナー安全委員会と連携し、SF-36 を用いたアンケート方式による「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」を実施するとともに、骨髄採取と末梢血幹細胞採取のドナー負担を比較した。

次に、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するデータを解析し、ドナーの負担を減らし、1 日で採取が終了する件数を増加させるための方策について検討した。具体的には、骨髄バンクで、2017 年 11 月までに、末梢血幹細胞移植が行われた 409 例について、採取施設から骨髄バンクへの報告書に基づいて得られた患者体重、ドナーの体重、性別、採取所要時間、血液処理量、採取 CD34 陽性細胞数などの Data より、そのドナーの対象患者あたりの採取 CD34 陽性細胞数の分布、血液処理量、採取所要時間の分布、Poor mobilizer の数、血液処理量を増加させた場合にどの程度の CD34 陽性細胞採取が採取可能かについて調査を行った。

採取体制の効率化に関しては、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」における国内唯一の採血業者として、血小板採血、血漿採血の業務に携わっている日本赤十字社が UPBSCC に関与することが出来る。現時点で可能と考えられる具体的な連携にて検討を加えた。

### 3. ドナー安全情報管理の一元化：

これまで、末梢血幹細胞ドナーの安全性に関しては、末梢血ドナー登録センターを介して血縁ドナー登録が行われ、ドナー傷害保険加入適格性をもってドナー情報をチェックし、その適格性の判定が行われてきた。しかし、ドナー情報は個人情報であり、それを削除した形で継続性のある管理を行う必要が生じたことに対応して、今後のフォローアップを日本造血細胞移植デ

ータセンターに移行して継続する。具体的なプロセスを構築した。また、バイオシミラー-G-CSF を用いた健康人ドナーからの末梢血幹細胞採取についても、ドナーフォローアップ事業の短期フォローアップ調査を利用してドナー情報、臨床データの収集を図り、有効性と安全性を評価した。

#### 4. UPBSCT 推進のための海外情報の収集

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する造血細胞移植医療の全国調査データより、国内での非血縁者間移植 activity を正確に把握するとともに、アジア太平洋造血細胞移植学会が実施する造血細胞移植活動性調査データにて亜諸国の activity との比較を実施した。

また、EBMT に参加し、EBMT donor outcome committee の代表からドナー安全性に関する情報を集めた。英国の Anthony Nolan /Donor and Transplantation Services から英国における URBSCT のドナーリクルート状況についての情報を収集した。

#### <倫理面への配慮>

本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」、「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学

会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。本研究は「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」の基本方針にある「移植に用いる造血幹細胞の提供については、造血幹細胞移植を必要とする者が造血幹細胞移植を受ける機会が公平に与えられるよう配慮されなければならない。」に十分留意して行われる。本研究における非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの臨床情報を解析する「ドナー有害事象の収集」、「ドナーの安全性と QOL に関する観察研究」においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による「侵襲を伴わない観察研究」に即して行われる。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ上に載せるなど、被検者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。「介入を伴う臨床研究」である「細胞療法の研究」、「採取細胞の上限を引き上げる研究」などを行う場合は、「同倫理指針」を遵守して、各施設の臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を受け、対象となるドナーに対し研究の全容を説明し、文書による同意を得る。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ではモニタリングが必要となったことなどに留意し、新指針に従って行っていく。またこれらの研究は必要に応じ、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会、日本骨髄バンク倫理委員会にも提案し審議を仰ぐこととする。すべての研究は日本骨髄バンクのホームページに掲載するとともに、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」に登録し、被検者に参加の不同意を表明する機会を多く提供する。また申請時に国会で審議中の臨床研究法案が成立・公布された場合は、本法に該当する研究が計画されている場合はこれに従う。

#### C. 研究結果

1.非血縁者間末梢血幹細胞移植における慢性 GVHD の対策と治療体制の整備：  
北海道をモデルとした ECP の至適な配置に関する検討では、小数例も含めると比較的広範囲に ECP 設置

可能なポテンシャルを有する施設は比較的多いと考えられた。しかし、実際に同種移植を施行している地域や実施件数を考慮した場合、ECP を一定頻度で運用可能な地域は札幌市のみであり、旭川市、函館市がそれに続く。また一方で、道東地域で同種移植が可能な施設は皆無であり、同種移植を要する症例が道東で発生した場合、ほとんどの場合において札幌市に紹介されて同種移植が施行され、退院後は道東地域の病院と移植施設が連携して治療を受けていることが多い。そのような症例に ECP を施行する場合、設置地域としては自家末梢血幹細胞採取・移植が施行可能である釧路市（釧路労災病院）が候補に挙がると考えられた。

慢性 GVHD の予防法に関する検討では、国立がん研究センター中央病院において 2012 年～2016 年に非血縁者間移植を施行された 232 例の UPBSCT の成績を解析した。幹細胞源は uBMT 199 例、uPBSCT 33 例であった。骨髄移植を施行された例（199 例）において ATG 投与例（46 例）は ATG 非投与例（153 例）と比して有意に慢性 GVHD の発症頻度が低かった。また、末梢血幹細胞移植を施行された例（33 例）において ATG 投与例（13 例）は ATG 非投与例（20 例）と比して有意に moderate/severe 慢性 GVHD の発症頻度が低い結果であった。これより、本邦においても、ATG 投与によって UPBSCT 後の重要な合併症の一つである慢性 GVHD を減らすことができる可能性が示唆された。

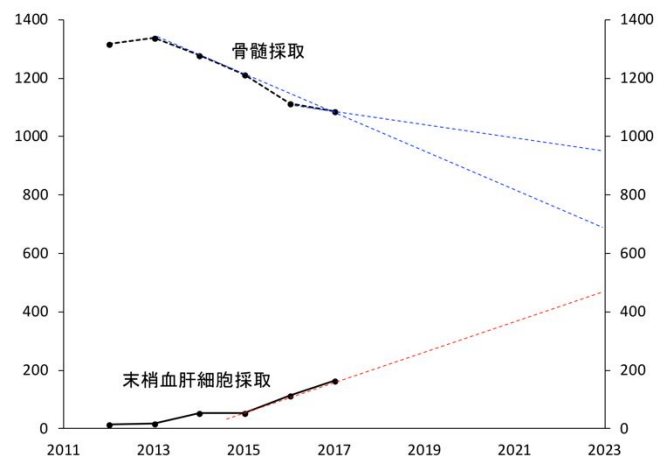
我が国では、非血縁者間同種造血幹細胞移植における骨髄移植 vs 末梢血幹細胞移植の、前方視的な無作為割り付け試験が困難な状況から、後方視的な検討による両者の移植成績の比較解析は、重要な臨床的意味を持つ。非血縁者間における造血幹細胞移植の選択を最適化することを目的に、今年度は移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録された、非血縁者間同種造血幹細胞移植における、骨髄と末梢血幹細胞を移植源とすることによる移植成績を比較検討する後方視的解析と、その結果に立脚した UPBSCT によって非血縁者間骨髄移植と同等の移植成績を期待できる移植患者を選択するスコアリングシステム作成の準備を進めた。

## 2. ドナーコーディネートと非血縁末梢血幹細胞採取体制の効率化：

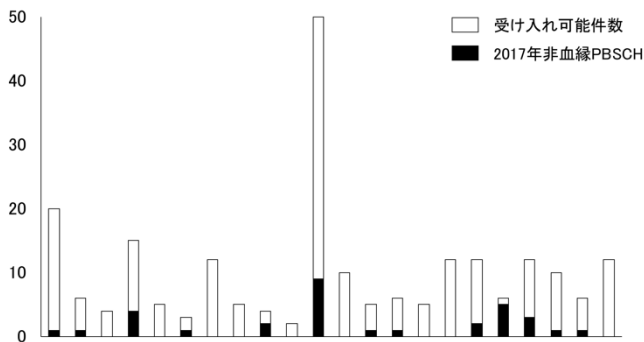
骨髄ドナーと末梢血幹細胞ドナーの負担の比較に関しては、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨

髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」（目標症例数は両群 100 名ずつ）は骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーにアンケート調査を実施し、末梢血幹細胞提供ドナー 107 例、骨髄提供ドナー 110 例のアンケートを回収し、配布を終了した。（回答率 61%）。その結果では、72% は退院 3 日以内に日常生活に復帰していた。白血球数が 75,000 を超えて G-CSF 投与を中止した例は 1 例（77,170）であった。CD34 陽性細胞数は 96% で患者体重当たり  $2.0 \times 10^6$  以上を得られ、 $1.0 \times 10^6$  未満であった例は 1%（3 例）であった。98.5% は上肢からの採取が可能であったが、7 例は大腿静脈アクセスから採取が行われた（6 例は血管確保困難のためであったが、1 例はドナーの希望であった）。重度の有害事象は疼痛以外に不眠があった。比較的重症の有害事象として、2015 年に採取後発熱をきたした例が 1 例報告され、ステロイドの投与を有したが、その後は改善している。2017 年に採取後心房細動が出現した例が報告され、後日、以前より不整脈があった事がわかり、治療している。また、G-CSF 投与 80 分後にアレルギーが出現し、ステロイドの投与を有した例が 1 例報告された。この結果より、骨髄と末梢血ドナーの負担に関してはほぼ同様であった。

UPBSCT の潜在的 capacity に関しては、近畿地区をモデルとして検討を加えた。下の図に示すように



2015 年 12 月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は 2016 年 115 例、2017 年 165 例と順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると 5 年後には年間約 500 例に達する見込みである。現在のキャパシティーを近畿の 22 施設で調査したところ、下の図に示すように、年間 222 例で、現在（32 例）の約 7 倍の受入が可能であることを確認した。



次に、非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取に関するデータを解析し、ドナーの負担を減らし、1日で採取が終了する件数を増加させるための方策について検討した。採取が終了した340例中63例で2日間の採取が必要であった。1日で終了した場合の採取CD34陽性細胞数の中央値は、 $4.50 \times 10^6/\text{kg}$ （患者体重）、2日採取の中央値は $2.60 \times 10^6/\text{kg}$ であった。2日間採取してもCD34陽性細胞数が $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の例は3例のみであった。

次にこの結果を処理総血液量から見てみると、1日目の採取も2日を要した場合の採取も、1回の採取量の中央値は200ml/kgであり、各ドナーの採取状況ではなく、骨髄バンクのPBSCHに関するマニュアルに記載された標準的血液処理量が意識されていることが伺えた。採取に要した時間の中央値は1日で採取が終了した場合242分、2日に及んだ場合444分かかっており、特に2日間採取では非常に長時間の拘束を受けていた。一方、409例中63例15.4%の例が2日間採取を要した。血液処理量に比例して採取CD34陽性細胞数が増加すると仮定した場合、1日目の採取CD34陽性細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の71例に血液処理量を非血縁ドナーの上限である250ml/kgまで増加させると24例、血縁ドナーの上限とされる300ml/kgまで増加させると36例が1日で採取終了可能となると考えられた。

1日目CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{患者体重(kg)}$ 未満の71例が血液処理量を増した場合の想定

CD34陽性細胞数 (x10 <sup>6</sup> /患者体重kg)	中央値	25% - 75%	平均値	症例数 (うち2回採取)
2.0x10 <sup>6</sup> /kg未満の症例	1.28	0.95 - 1.65	1.22	71(63)



CD34陽性細胞数(x10 <sup>6</sup> /患者体重kg)	総処理量/ドナー体重(ml/kg)を下記とした場合		
	250ml/kg	300ml/kg	350ml/kg
1.5x10 <sup>6</sup> /kg以上となる症例数	45	53	58
2.0x10 <sup>6</sup> /kg以上となる症例数	24	36	48

日本赤十字社がUPBSCCを支援する可能性に於ける検討では、日本輸血細胞治療学会の認定アフレーションスナースを160人以上擁しており、採取医療機関に対しての技術的支援は可能であろうと考えられた。また献血における採血副作用情報の管理は末梢血幹細胞採取においても応用できると考えられた。従って、末梢血幹細胞採取においては日本赤十字社のアフレーションスナースが機器の設定及びドナーケアに貢献できる余地があると考えられた。しかしながら、通常の成分献血に要する時間が1時間程度なのに比して、末梢血造血幹細胞採取には5時間前後もかかることから、ドナーケアの内容は異なるであろう事が予想される。また、緊急時の処置に備えるためには、採取医療機関内での活動が望ましく、採取を集約する場合でも医療機関に隣接する場所に整備する必要があると教えられた。

3. ドナー安全情報管理の一元化：

日本造血細胞移植データセンターの機能を拡大し、2017年度をもってドナーの登録からドナー適格性の判定、短期フォローアップ調査とその後のドナー有害事象の把握など、フォローアップ調査を含めた事業を移管する準備を整え、2018年3月1日をもって、すべての移管を完了した。そして、新体制でのドナー登録、フォローアップ事業が順調に進んでいることを確認した。ドナーフォローアップ事業を用いたバイオシミラーG-CSFを用いた血縁末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査が2014年4月より開始されていたが、2017年12月をもって終了した。また、2017年3月の日本造血細胞移植学会総会で69例における幹細胞の動員効率と副作用のデータを報告し、従来品G-CSFと有効性および安全性の点で遜色が無いことが示し、日本造血細胞移植学会として非血縁ドナーへのバイオ

シミラー-G-CSF の投与を容認するに至った。

#### 4. 非血縁者間末梢血幹細胞移植推進のための海外情報の収集

非血縁者間造血幹細胞移植におけるソース選択の実態を把握し、ソース選択に寄与する因子のレジストリデータを用いて明らかとすることを本研究の目的とした。2016年までに国内で実施された非血縁者間末梢血幹細胞移植が250件を超え、移植後1年時点における全生存率は66.6%であった。アジア諸国のなかでも、非血縁者間造血細胞移植の中での幹細胞は、日本をのぞくほぼすべての国にて末梢血幹細胞が最も多く、欧米との比較のみならず、日本での stem cell source preference は、亜諸国の中でも特徴的であることがわかった。

2013年に開始してから2016年までに血縁者を中心に1300人のドナーの情報が登録された。血縁ドナーが3割、非血縁ドナーが7割であった。末梢血幹細胞動員にG-CSF バイオシミラーやモゾピルの使用も増加していた。長期フォローアップで4件のSAEが報告された(0.3%)。内容はリンパ腫1例、骨髄増殖性疾患1例、心血管系イベント2例であった。

英国では末梢血、骨髄のどちらでもよいというドナーがほとんどで、移植側の要望で末梢血が多いの現状である。移植側の若いドナーへの要求を受け、5年前にドナー登録の上限を30歳とし、大学におけるリクルート推進の Marrow Program、中学、高校を含む学生対象の Hero Project を開始している。また、WEB サイトから登録すると簡易採取キットが送られてくる仕組みを確立し、現在半数の登録がなされている。これらの取り組みにより、ドナーの平均年齢は下がりつつあった。

#### D. 考察

今回の検討において、UPBSCT の件数は徐々に増加していたが、非血縁者間骨髄移植件数と比較すると、未だにその施行件数は低いといわざるを得ない。幾つかの理由が考えられるが、1つの理由は、移植施設側の幹細胞選択の preference にある。ドナーが骨髄・末梢血のいずれの提供も可能となった時点で、やく80%の移植施設が骨髄を選択しているのが現状である。この背景にあるのが、UPBSCT が盛んに施行されている欧米から報告されている、UPBSCT 後の慢性 GVHD 発症率の増加と、それに伴う QOL の低下に関する移植医

の不安感があると考えられる。

現在データ解析を進めている移植後の QOL を考慮に入れた非血縁者間末梢血幹細胞移植の至適な患者選択のための指標作成や、UPBSCT 後の CGVHD に有効な予防法の確立や治療へのアクセスの整備、我が国における UPBSCT の成績の update は、この移植医の UPBSCT に対する懸念を払拭する施策として有用であると考えられる。

UPBSCT 後の慢性 GVHD の予防に関しては、少量の ATG を移植直前に投与することで、移植後の慢性 GVHD の頻度と重症度を非血縁者間骨髄移植と同等のレベルまで低下させることを明らかにし、今後慢性 GVHD のリスクを減らして安全な UPBSCT を施行する為に ATG 投与が有効である可能性を確認した。今後は、他の研究班と連携し、多数の症例での解析で、この結果を確認する予定である。また今回は、北海道をモデルとした場合の慢性 GVHD 治療のための ECP の効率的な配備について検討を加えた。次年度は、地域を拡大し同様の検討を予定している。その場合に大切なことは、行政の規定する地域にこだわることなく、現状で既に構築されている移植医療連携体制を視野に入れて、その配備を検討することが必要と考える。

UPBSCT の普及に関しては、非血縁ドナーの利便性についても検討を加える必要があると考える。今回の、非血縁者ドナーからの骨髄採取と末梢血幹細胞採取の比較に関しては、ドナーの負担に関しては、両者ほぼ同等であることが確認された。また、非血縁者末梢血幹細胞採取に伴う比較的重症の有害事象として、発熱性、採取後心房細動、G-CSF によるアレルギーがみられたものの、死亡に至る重篤な有害事象は発生しておらず、末梢血幹細胞採取476例の解析結果から、策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁者末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。と考えられた。

2015年12月の条件緩和以後、末梢血幹細胞採取は順調に増加している一方、骨髄採取は減少傾向にある。今後、同じ比率で増加すると仮定すると5年後には年間500例に達する見込みで、各施設平均5例の実施が求められる。現在のキャパシティを近畿の22施設で調査したところ受け入れが可能であるとの結果であった。しかし、骨髄バンク末梢血幹細胞採取認定施設は41都道府県で配置されたものの、山梨県、福井県、奈良県、佐賀県、宮崎県、沖縄県は未だ施設がな意ことも事実である。従って今後は、交通の整備やドナーの

利便性や地域性を検討して施設を増やすことが必要と考えられる。

採取の安全性が確認できたが、現在の採取マニュアルを今後も遵守するのではなく、今後はドナーの利便性という視点から、その見直しを計ることも必要と考える。欧米では、G-CSF の投与は外来で、場合によっては採取も外来で行われている。また、G-CSF の投与も、採取施設で施行するのではなく、地元のクリニックや自宅で self injection で施行される場合もある。我が国では、未だに多くの施設で、入院で G-CSF の投与や連日の検査が施行されており、骨髄採取と比較して拘束時間が少ないというメリットが生かされていないのが現状である。この課題に関しては、これまで骨髄バンクおよびドナー登録事業に蓄積されたデータを解析し、そのデータに基づいて、ドナーの安全性評価に必要な G-CSF 投与中の検査項目の見直しを行うことが必要である。

末梢血採取に関しても、その安全性を担保して効率を高めることで、今回の検討でドナーの負担軽減に繋がる可能性を明らかにした。血縁者間も含め 50ml/kg(ドナー体重) 処理時に採取 CD34 陽性細胞数を国際標準である singleplatform 法で測定し、最終処理量を決定する自施設の方法では、全例が 1 日採取で終了しており、採取 CD34 陽性細胞数は骨髄バンクの結果とほぼ同程度であるが、処理血液量は約 7 割、採取時間は約 6 割であった。骨髄採取での採取中の有核細胞数測定と同様に、採取 CD34 陽性細胞を採取中に測定し血液処理量を決定することで、不必要な長時間採取を行わず、同時に不必要な 2 日間採取を減らすことが可能となることが示唆された。

非血縁者ドナーからの骨髄採取が安全に、年間多い件数実施され、非血縁者間移植成績が国際的にみても良好である現状は評価すべきであると考えられる。本邦での非血縁者間造血細胞移植における stem cell source preference は、国際的にみても特徴的である。本邦では血縁ドナーにおいてはドナー保険のシステムを利用し、ほとんどのドナーの把握がなされ、有害事象もまた把握されている。

ドナー安全情報の収集については従来、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の主導でドナー登録センターを介して行われてきたが、管理主体が委託企業であるために有機的、効率的なドナー安全性情報データベースの構築・利用に支障を生じていた。今後は日本造血細胞移植データセンターと日本造血細胞移植学会ドナー

委員会が連携し、有害事象報告に対する追加調査や解析、対応策の検討、ガイドラインへの反映などが円滑に施行できるものと考えられる。バイオシミラー G-CSF を用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員についてもその有効性と安全性が確認され、医療費の抑制への貢献が期待される。

## E. 結論

UPBSCT の安全性と成績向上について、その合併症（特に慢性 GVHD）対策として、移植前少量 ATG 投与重症慢性 GVHD の頻度は有意に低下し GRFS が改善することを示した。

慢性 GVHD に有効な治療法としての ECP 承認後の ECP 施行施設について、その効率よい配置には、地域の PBSCC 採取 capacity、施設へのアクセスの視点が不可欠であることを確認した。今後は全国レベルでの検討を進める。

UPBSCT の体制の安全性は確認できたが、現在の採取マニュアルを今後も遵守するのではなく、今後はドナーの利便性という視点から、これまで骨髄バンクおよびドナー登録事業に蓄積されたデータを解析し、そのデータに基づいて、ドナーの安全性評価に必要な G-CSF 投与中の検査項目や採取の方法の見直しを計ることも必要と考える。

血縁・非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取の安全性に関して、biosimilar G-CSF を用いた採取の短期的安全性を評価、その内容を学会声明文に反映し、JDCHCT と連携して血縁・非血縁同種末梢血ドナーの長期安全情報一元化管理体制を新たに構築した。QOL に配慮した移植施設からみた非血縁者間末梢血幹細胞移植を受ける患者選択の最適化に関しては、現在 400 近く施行された移植データを解析し、GRFS をエンドポイントとして、UPBSCT 後の QOL を保った生存率に影響を及ぼす因子を抽出する準備を進めている。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 【1】論文発表

Mahlich J, Okamoto S, Tsubota A. Cost of Illness of Japanese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), and Budget Impact of the Market Intro

duction of Ibrutinib. *Pharmacoecon Open*. 2017 Sep; 1(3):195-202.

Saito H, Ito M, Kato S, Kodera Y, Okamoto S, Taniguchi S, Takanashi M, Kanamori H, Masaoka T, Takaku F; JMDP. The Japan Marrow Donor Program, 25 years of experience in achieving 20,000 bone marrow transplantations: organization structure, activity, and financial basis. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jan 24. Epub ahead of print

Goto T, Tanaka T, Sawa M, Ueda Y, Ago H, Chiba S, Kanamori H, Nishikawa A, Nougawa M, Ohashi K, Okumura H, Tanimoto M, Fukuda T, Kawashima N, Kato T, Okada K, Nagafuji K, Okamoto SI, Atsuta Y, Hino M, Tanaka J, Miyamura K.

Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. *Int J Hematol*. 2018 Feb; 107(2):211-221.

Namkoong H, Ishii M, Mori T, Sugiura H, Tasaka S, Sakurai M, Koda Y, Kato J, Hasegawa N, Okamoto S, Betsuyaku T. Clinical and radiological characteristics of patients with late-onset severe restrictive lung defect after hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Pulm Med*. 2017 Sep 7; 17(1):123. 12.

He J, Ogawa Y, Mukai S, Saijo-Ban Y, Kamoi M, Uchino M, Yamane M, Ozawa N, Fukui M, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. In Vivo Confocal Microscopy Evaluation of Ocular Surface with Graft-Versus-Host Disease-Related Dry Eye Disease. *Sci Rep*. 2017 Sep 6; 7(1):10720.

Okamoto S. Current indication for hematopoietic cell transplantation in adults. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Dec; 10(4):178-183.

Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y.

Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct; 23(10):1749-1758.

## 【2】学会発表

The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. ポスター Riko Tsumanuma, Eijiro Omoto, Hiroaki Kumagai, Yuta Katayama, Koji Iwato, Go Aoki, Yuji Sato, Yutaka Tsutsumi, Kanji Miyazaki, Nobuhiro Tsukada, Masaki Iino, Atsushi Shinagawa, Yoshiko Atsuta, Yoshihisa Kodera, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外

Shinichiro Okamoto, Takanori Teshima, Koichi Miyamura: Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese chronic Graft-vs-Host Disease (GVHD) Patients: 第79回日本血液学会学術集会、東京、10月20～22日、2017年

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 【1】特許取得

該当せず。

### 【2】実用新案登録

該当せず。

### 【3】その他

なし。