

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 分担研究報告書

『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』

分担課題名：ドナー安全情報管理の一元化

研究分担者 矢部 普正
東海大学医学部再生医療科学・教授

研究要旨

同種造血細胞移植は造血幹細胞を提供するドナーの存在が必須であり、造血幹細胞採取に伴うリスクを最小限にするような対策が必要である。従来のドナー登録センターは管理主体が委託企業で日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携に多少の問題があったため、日本造血細胞移植データセンターの機能を拡充し、ドナー登録事業を移管した。今後はドナー安全性情報の一元化とドナー委員会との連携、協同によりドナー安全により貢献できるものと期待される。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動員について、ドナー委員会による短期フォローアップ調査を行い、その有効性と安全性を明らかにすることができた。

A. 研究目的

同種造血細胞移植は造血幹細胞を提供するドナーの存在が前提となっている治療であり、ドナーリクルートは重要なテーマである。健康なボランティアにドナーとさせていただくためには、造血幹細胞採取の安全性が保証されなければならない。採取に伴う有害事象報告などドナー安全情報の確実な収集を行うことを目的とし、安全性対策の確立につなげる。また、医療経済の点で有利なバイオシミラー-G-CSF を用いた場合の、健康人ドナーにおける末梢血幹細胞採取の有効性と安全性の評価を行う。

B. 研究方法

従来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、ドナー適格性の判定を行ってきた。ドナー情報は個人情報削除した形で継続性のある管理を行う必要があり、今後は造血細胞移植データセンターへの移行を行う。

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は、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する。

< 倫理面への配慮 >

ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針あるいは疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

C. 研究結果

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。すでに新体制でのドナー登録、フォローアップ事業が開始されているが、さしたる問題もなく、順調に進んでいる。

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。この間、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が報告され、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され、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。その後、2018年3月には106例における有効性、安全性のデータが第44回ヨーロッパ造血細胞移植学会で報告された。

D. 考察

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

日本造血細胞移植データセンターにドナー登録機能を移すことでドナー安全性情報の一元化が可能となり、日本造血細胞移植学会ドナー委員会の連携により、ドナー有害事象の解析と対応策の検討が効率的に行える体制が完成した。

F. 研究発表

【1】論文発表

1. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulfraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation,

transplantation and outcome. *Blood*. 2017, 129, 2928-38, doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

2. Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe Ki, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatr Blood Cancer*. 2017,64 (5). doi: 10.1002/pbc.26305. Epub 2016 Nov 3
3. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol*. 2017, 37(5), 434-44. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
4. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Dūng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montaña AM, Orii K, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017, 23(10), 1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1
5. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017, 23(12), 2137-42. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020.

[Epub ahead of print]

7. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii K, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). Expert Opin Orphan Drugs. 2017, 5(4), 295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997
8. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. Stem Cells Transl Med. 2018, 7(2), 173-79. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
9. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2018, 40(2), 137-140. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
10. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito M. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. Biochem Biophys Res Commun. 2018, 497(2), 719-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb

17.

11. 小林 武, 大橋 一輝, 原口 京子, 奥山 美樹, 日野 雅之, 田中 淳司, 上田 恭典, 西田 徹也, 熱田 由子, 高梨 美乃子, 飯田 美奈子, 室井 一男, 矢部 普正, 宮村 耕一. 本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状. 臨床血液 2017, 58(11), 2205-12 doi: 10.11406/rinketsu.58.2205.
12. 小池 隆志, 矢部 普正. ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植—ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価. 医学のあゆみ 2018; 264: 779-784.

【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 Koderu, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外
バイオシミラーを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取. 口頭, 矢部普正. 第40回日本造血細胞移植学会総会, 2018/2/3, 国内

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし