

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

分担研究報告書

研究課題：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

課題番号：H29 難治等（免） 一般 101

研究代表者：所属機関 慶應義塾大学医学部内科学（血液）教室

氏名 岡本 真一郎

研究分担者：所属機関 東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学

氏名 矢部 普正

て採取施設医師に周知し、またドナー安全性情報の透明性を担保するために日本造血細胞移植学会のホームページでの公開が必要である。ドナーの

### 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必須となっている治療であり、ドナーリクルートは重要な課題である。ボランティアドナーからの末梢血幹細胞採取は安全性が保証されていることが前提で、また実際に有害事象が生じた場合にも速やかに適切な対応が講じられる必要がある。以上の目的で、採取に伴う有害事象などドナー安全性情報の確実な収集を行うシステムを確立し、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

ドナー登録を従来のドナー登録センターから日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）に移管し、日本造血細胞移植学会ドナー委員会との連携、協働を円滑にしたうえで、ドナー委員会によるドナー医学的条件の確認を行う。JDCHCT は移植施設あるいは採取施設からのドナー有害情報を収集し、ドナー委員会に送って、ドナー委員会が解析や対策の検討を行う。ドナー安全性情報の透明化を図るため、個人情報保護に注意を払いつつ、ドナー有害事象の公開に向けて公開情報を整理する。一方でドナー安全性情報の詳細な検討のためのデータベースを作成する。

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（JDCHCT）の機能を拡大し、2018年3月1日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の事業を移管した。JDCHCTとドナー委員会との連携は良好で、登録ドナーの医学情報はドナー委員会に転送され、当該月担当のドナー委員会の2名の委員によってドナー傷害保険加入の適格性が判定されている。同時にドナー委員会副委員長も判定内容を確認し、委員間のバラツキがないように調整し、ドナー委員会委員長が確認している。ドナー有害情報は造血幹細胞採取の際の注意とし

人権擁護のため、個人情報保護に注意した情報整理を行い、ホームページ公開の準備を完了した。一方で有害事象の詳細な検討のためのデータベースを作成し、日本造血細胞移植学会一元化委員会の管理として、ドナー安全性ワーキンググループからの研究申請を審査することとした。ドナーフォローアップ事業によるバイオシミラーG-CSFを用いた血縁末梢血幹細胞採取に関する調査は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、安全性のデータが解析された。

### D. 考察

全身麻酔下での骨髄採取やG-CSF投与による末梢血幹細胞採取後の死亡例が存在するが、その多くは血縁ドナーで比較的高年齢であったり、何らかの基礎疾患を有していた場合が多い。しかし、比較的若年齢で、何ら基礎疾患のないドナーにおいても重篤な有害事象の報告はある。ドナーの安全性確保のためには、全てのドナーを登録し、その既往歴や基礎疾患の有無、臨床検査所見、身体所見、画像診断や生理検査などで、ドナーとしての適格性を担保したうえで、実際の採取後に発生する有害事象を把握し、その原因究明と対策の確立を行うことが必要である。ドナー安全性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。今回、上記を円滑にすすめる態勢が整い、ドナー安全性情報、有害事象を網羅的に収集し、必要に応じて追加調査を検討し、その解析を経て得られた知見を日本造血細胞移植学会による造血幹細胞採取のガイドラインに反映させていくこととする。

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は、比較点短期間に、かつ低コストでその有効性と安全性が確認され、今後の医療費の抑制への貢献が期待される。

### 評価

1) 達成度について

ドナー登録施設の移管、ドナー安全情報の収集システム、データの管理方法が確立され、パイオシミラーG-CSFの安全性も確認され、当初の目的は達成された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的にはまだ論文化が完了していないものもあるが、ドナー情報の収集と管理システムの確立という点では世界をリードする到達点であると考えられる。ドナー安全情報の公開はボランティアドナーリクルートにおいて重要な社会への情報提供となる。

3) 今後の展望について

今後は非血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取が増加し、一定の比率で有害事象が蓄積されることが予想される。定期的に解析し、速やかに安全対策を講じてより安全な末梢血幹細胞採取を提供する。

4) 研究内容の効率性について

個人情報の保護に関する法律など途中で対応を迫られる変更もあったことを考慮すれば、当該期間内に上記を達成できたことは効率性としても妥当と考える。

## E. 結論

ドナー安全の向上のために、JDCHCTとドナー委員会が連携し、ドナー有害事象の把握、検討を含めてドナー安全情報管理の一元化が可能となった。

## F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2 件
原著論文による発表	0 件
それ以外(レビュー等)の発表	0 件

そのうち主なもの

### 論文発表

なし

### 学会発表

1. 妻沼りこ, 奥山修平, 寺田太一, 片山雄太, 岩戸康治, 青木剛, 佐藤祐二, 宮崎寛至, 塚田信弘, 池成基, 山本健夫, 小寺良尚, 矢部普正 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採取の検討 第39回日本造血細胞移植学会総会 2017年3月 松江

2. 矢部普正 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 第40回日本造血細胞移植学会総会 2018年3月 札幌

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	27 件
それ以外(レビュー等)の発表	0 件

### 論文発表

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegami K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? *Br J Haematol* (in press)

2. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Oku-

yama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I H: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain and development* 2019 (in press)

3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takao ri-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]

4. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.

5. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438

6. Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance*. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185

7. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fan-

coni anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.

8. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.

9. Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.

10. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I H: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]

11. Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi:

12. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]

13. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]

14. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato

M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Mori T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]

15. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]

16. Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]

17. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.

18. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsushashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for hematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]

19. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushim

- a T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.
20. 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 MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
21. 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 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
22. 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 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
23. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, 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
24. 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 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
25. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TG, Leistner-Segal S, Giugliani R, D'ung VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañó AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
26. 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 FcγR3A Mutations. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
27. 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, Wulffraat NM, Sykora KW, Soleiro-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen E, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood*. 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638. doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

#### 学会発表

1. Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Miyazaki K, N Tsukada, M Iino, A Shinagawa, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S, Yabe H. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.

#### G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし