

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
令和5年度 分担研究報告書
効率的でドナーの負担軽減に資する末梢血幹細胞採取法の確立と
非血縁者間末梢血幹細胞移植の治療成績向上のための研究

分担課題名：ドナー負担の軽減

研究分担者 後藤秀樹 北海道大学 検査・輸血部 講師

研究要旨

非血縁者間末梢血幹細胞移植（UR-PBSCT）におけるドナーの入院期間は、非血縁者間骨髄移植（UR-BMT）のドナーと比較して長い傾向にある。結果として、UR-PBSCT の利用率は諸外国に比べて低い結果となっている。

令和4年2月に持続型G-CSFであるpegfilgrastim（ジールスタ®）が「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」としての適応拡大承認を得た。Pegfilgrastimを用いた造血幹細胞の末梢血中への動員は、従来の連日型G-CSFと異なり1回の投与で済むことから、ドナー負担の軽減が期待される。日本造血・免疫細胞療法学会からの通知で、まずは血縁者間末梢血幹細胞移植（R-PBSCT）のドナーから使用していく方針となり、非血縁ドナーには応用されていない。

将来、非血縁ドナーの末梢血幹細胞採取にpegfilgrastimを応用していくにあたり、日常臨床における血縁ドナーへのpegfilgrastimの使用実態ならびに有害事象の発生状況を把握する必要がある。本研究では、日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）と共同で2022年度のpegfilgrastim使用実態ならびに有害事象について調査し、全国の同種造血幹細胞移植実施施設に対するアンケート調査を実施した。また、pegfilgrastimと連日型G-CSFの安全性について検証するための前向き観察研究を行なっている。

A. 研究目的

非血縁者間末梢血幹細胞移植（UR-PBSCT）におけるドナーの入院期間は4泊5日が37%、5泊6日が41%、6泊以上が9%と約半数のドナーは5泊以上の入院下で末梢血幹細胞採取が行われている。一方で、非血縁者間骨髄移植（UR-BMT）において、ドナーの約80%は4泊5日の入院で済みであり、一般的にUR-PBSCTにおけるドナーの入院期間の方が長い傾向にある（日本骨髄バンク「ドナーのためのハンドブック」）。非血縁ドナーにおける末梢血幹細胞採取の利用割合が低い原因として、入院期間の面からドナーへ負担が生じている可能性が考えられる。また、連日G-CSFを投与されるため肉体的にも精神的にも負担が大きいと考えられる。

Pegfilgrastimを造血幹細胞の末梢血中への動員として用いることで、これらドナー負担を軽減できる可能性があるが、全国的な使用実態ならびに有害事象の発生頻度、さらには各施設のPegfilgrastim使用に関する意識については未だ分かっていない。本研究では、これらを把握するため、JDCHCTと共同で2022年度に全国の末梢血幹細胞採取時にpegfilgrastimを使用した実態調査（持続型G-CSF適応拡大に伴う末梢血幹細胞採取におけるG-CSF投与の実態調査）を行うと同時に、全国の幹細胞採取実施施設へのアンケート調査を

実施して、各施設におけるpegfilgrastim使用に関する調査を目的とした。さらには、pegfilgrastimと連日型G-CSFのどちらも使用される施設に参加いただき、安全性について検証する前向き観察研究を行う。

B. 研究方法

1) 持続型G-CSF適応拡大に伴う末梢血幹細胞採取におけるG-CSF投与の実態調査

JDCHCTに集約される全国の血縁造血幹細胞ドナーの登録情報を入手するにあたり、日本造血・免疫細胞療法学会の造血細胞移植一元管理委員会に「持続型G-CSF製剤の血縁ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取状況および重篤有害事象発生状況の調査」を研究課題名としてデータ・試料の利用申請を行なった。

2) 同種造血幹細胞移植実施施設を対象としたアンケート調査

全国の同種造血幹細胞移植施設を対象にredcapを用いたアンケート調査を実施した。

3) Pegfilgrastimと連日型G-CSFの安全性に関する研究
前向き観察研究である「Pegfilgrastim投与後の末梢血中へのCD34陽性細胞の動員効果と移植後の生着に関

する検討」(研究番号;指023-0007)のデータのうち、本研究では安全性に関するデータを収集する。

<倫理面への配慮>

JDCHCTとの共同研究を行うにあたり、日本造血・免疫細胞療法学会の造血細胞移植登録一元管理委員会にて定められた「造血細胞移植登録一元管理委員会規約」および「データの管理とデータおよび試料の利用に関する細則」を理解し、「データ・試料の利用についての遵守事項」を遵守してデータ管理ならびに解析を行なった。また、アンケート調査を行うにあたっては、医療者を対象としたアンケートであり、担当者氏名の収集は行わないこととした。アンケート開始前に同意の有無を確認し、学会発表等への同意をいただいた方よりアンケート回答いただいた。

安全性を検証する前向き観察研究においては、北海道大学病院の生命・医学系研究倫理審査委員会において多施設一括審査が行われ、研究許可の指示決定通知書が発行されてから研究を開始している。なお、参加施設においては、一括審査の結果を踏まえて各病院長からの実施許可を得てから行なっている。

C. 研究結果

1) 持続型 G-CSF 適応拡大に伴う末梢血幹細胞採取における G-CSF 投与の実態調査

令和 4 年 2 月に持続型 G-CSF が末梢血幹細胞採取に適応拡大された。令和 5 年 3 月末時点で pegfilgrastim が 247 例に使用されており、直近 3 ヶ月では連日型 G-CSF 使用は 209 例、pegfilgrastim 使用は 79 例と、pegfilgrastim 使用が G-CSF 全体の 27.4%に増加してきている。各製剤における 40 歳未満のドナーへの使用割合は、連日型 G-CSF 群で 58.2%、pegfilgrastim 群で 55.6%とほぼ差は認めなかった。pegfilgrastim 投与において 1 例に既知の有害事象ではあるが、採取後動脈炎の有害事象が報告されている。一方、連日型 G-CSF (filgrastim) では PBSC ドナーにおいて 2 例の報告がある。

2) 同種造血幹細胞移植施設を対象としたアンケート調査

136 名(うち小児科 23%)より協力への同意を取得、回答を得た。回答者の 8 割は医師であった。骨髄バンク末梢血幹細胞採取認定施設が 71%を占めていた。25.9%の施設が pegfilgrastim を導入していた。

骨髄バンクドナー末梢血幹細胞採取時の G-CSF 投与における入院対応に関する問いに対して、72.9%は全行程入院で行うと回答し、採取前日もしくは当日に入院して採取を行うとの回答が 5.2%であった。全行程外来で対応すると回答したのは 1%のみであった。

骨髄バンクドナーへも pegfilgrastim の使用が認められた際、末梢血幹細胞採取時の G-CSF はどのように選択するか、との問いに対して、45.8%は従来の連日型 G-CSF と pegfilgrastim を両方提示してドナーと相談して決めると回答し、連日型 G-CSF のみ提示予定との回答は 7.3%、pegfilgrastim のみ提示予定との回答は 9.4%であった。

3) Pegfilgrastim と連日型 G-CSF の安全性に関する研究

4 月 28 日時点で、目標症例数 50 例中 37 例が登録された。今後、Pegfilgrastim と連日型 G-CSF の安全性の違いについて詳細に検証していく。

D. 考察

末梢血幹細胞採取におけるドナー負担についてこれまで多くは検討されてこなかった。Pegfilgrastim の保険適応拡大に伴い、ドナーのニーズに合わせて連日型 G-CSF か Pegfilgrastim のどちらかを選択することが可能となった。現在は全行程を入院下で行う施設が多いが、1 回の投与のみで幹細胞を動員することができる Pegfilgrastim がさらに普及することで、入院期間の短縮にも繋がり、仕事や学校を休みにくい若年ドナーにおいて、Pegfilgrastim を選択できることがメリットになる可能性がある。アンケートからはまだ全体の 1/4 程度の施設でしか pegfilgrastim が導入されていないが、さらに多くの施設に普及し、症例を蓄積することで有効性のみならず安全性に関するデータを解析が必要である。そのためにも、新たに開始した pegfilgrastim と連日型 G-CSF との安全性を比較検証する前向き観察研究の結果を令和 6 年度中に収集し、解析を行う方針である。これら調査・研究の結果をもとに、非血縁ドナーへ応用できる体制を整えていく必要があると考える。

E. 結論

持続型 G-CSF である pegfilgrastim (ジーラスタ®) は、血縁ドナーにおいて徐々に普及しつつある。現時点で安全性に問題は無いと考えられるが、非血縁ドナーへの応用も見据えてさらに症例データを蓄積してく

必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【1】論文発表

1. Goto H, Hidaka D, Yamamoto S et al. Feasibility and efficacy of low-dose pegfilgrastim for CD34+ cell mobilization in lymphoma. J Clin. Apheresis 2020 35(5), 413-419
2. Goto H, Sugita J, Hasegawa Y, Hayasaka K, Sunagoya K, Hatase R, Nishida M, Ichihashi Y, Odera M, Senjo H, Yokoyama S, Ara T, Shiratori S, Endo T, Hino M, Maeda Y, Sawa M, Sato N, and Teshima T. Efficacy and safety of single-dose pegfilgrastim for CD34+ cell mobilization in healthy volunteers: A phase 2 study. Transplantation 2024 108(4), 996-1003
3. 後藤 秀樹. Pegfilgrastimを用いた造血幹細胞の末梢血中への動員. 日本アフェレシス学会雑誌 2023 42(3), 153-156

【2】学会発表

1. Goto H, Hayasaka K, Michimata R et al. Efficacy and safety of pegfilgrastim for CD34+ cell mobilization in healthy volunteers. 47th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, oral session.2021 (web)
2. 後藤秀樹、早坂光司、砂後谷華奈ら. 健常成人ドナーにおける末梢血中へのCD34陽性細胞の動員に関するpegfilgrastimの有効性と安全性. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会 2022 (横浜) 一般口演
3. 岡田耕平、後藤秀樹、杉田純一ら. 血縁ドナーにおける末梢血中への造血幹細胞の動員に関するペグフィルグラスチムの安全性と有効性: NJHSG-移植WG. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2023 (名古屋) 一般口演
4. 岡田耕平、後藤秀樹ら. 造血幹細胞の末梢血中への動員および採取を目的としたペグフィルグラスチムの全例調査 (中間報告). 第46回日本造血・免疫細胞療法学会 一般口演 2024 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

【1】特許取得

該当事項なし。

【2】実用新案登録

該当事項なし。

【3】その他

該当事項なし。

