

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 21 年 6 月 10 日

医薬品名	プレリキサフォル（米での販売名：MOZOBIL）
概要	CXC chemokine receptor 4 antagonist（造血幹細胞動員作用）
対象疾病	非ホジキンリンパ腫，多発性骨髄腫
外国承認状況	米国（2008年12月15日承認）
<p>[対象疾病について]</p> <p>非ホジキンリンパ腫，多発性骨髄腫に対する治療として、自家末梢血幹細胞移植を施行する目的で自己末梢血幹細胞採取を行う症例が本剤の適応となる。本剤は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）と併用投与することにより、患者骨髄より末梢血中に造血幹細胞を効率よく動員する薬剤である。対象疾病である非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の我が国における年間発症率は人口 10 万人あたり、それぞれ約 7 人および 3 人である。</p> <p>非ホジキンリンパ腫では再発時に、多発性骨髄腫では寛解導入療法後に引き続いて自家末梢血幹細胞移植が行なわれる。悪性リンパ腫あるいは多発性骨髄腫の治療のために自家末梢血幹細胞移植を受けた患者数は、日本造血細胞移植学会の全国調査報告書によると 2007 年の 1 年間でそれぞれ 707 例、534 例である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>造血幹細胞はその細胞表面に発現している CXCR4 というケモカインレセプターが骨髄間質細胞などに発現している SDF-1 と結合することにより、骨髄に定着していると考えられている。本剤は CXCR4 のアンタゴニストであり、造血幹細胞の CXCR4 と骨髄間質細胞の SDF-1 との結合を阻害することにより、造血幹細胞を骨髄から末梢血中に多数動員させる作用を有する。</p> <p>本剤の有用性を評価する目的で、自家末梢血幹細胞移植を予定されている非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫患者を対象とした、無作為二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相試験）が米国で施行されている。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 298 例を対象として施行された臨床試験においては、4 回以下のアフエレーシスで 2×10^6/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた患者の割合は G-CSF と本剤投与群で 87%、G-CSF とプラセボ投与群で 47% であり、本剤投与群の方が有意に高かった ($p < 0.001$, Pearson's Chi-Squared test) (米国 FDA Home Page, Drug@FDA, Summary Review, application No. NDA022311)。また、4 回以下のアフエレーシスで 5×10^6/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた患者の割合は G-CSF と本剤投与群で 59%、G-CSF とプラセボ投与群で 20% であり、本剤投与群の方が有意に高かった ($p < 0.001$)。G-CSF と本剤投与群では 90.0%、G-CSF とプラセボ投与群では 55.4% が初回の採取後に移植を受けた。好中球の生着率は両群ともに 100% であり、血小板の生着率は両群ともに 98% であった。移植後の好中球および血小板の生着日の中央値は両群ともに、それぞれ移植 10 日後、20 日後であった。</p> <p>多発性骨髄腫 302 例を対象として施行された臨床試験においては、4 回以下のアフエレーシスで 2×10^6/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた患者の割合は G-CSF と本剤投与群で 95%、G-CSF とプラセボ投与群で 88% であり、本剤投与群の方が有意に高かった ($p = 0.028$) (Blood. 113, 5720, 2009)。また、2 回以下のアフエレーシスで 6×10^6/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた患者の割合は G-CSF と本剤投与群で 72%、G-CSF とプラセボ投与群で 34% であり、本剤投与群の方が有意に高</p>	

かった ($p < 0.001$)。G-CSF と本剤投与群では 95.9%、G-CSF とプラセボ投与群では 88.3%が移植を受けた。好中球の生着率は G-CSF と本剤投与群では 99%、G-CSF とプラセボ投与群では 100%であり、血小板の生着率は両群ともに 99.3%であった。移植後の好中球および血小板の生着日の中央値は両群ともに、それぞれ移植 11 日後、18 日後であった。

上記 2 つの臨床試験において本剤投与群で高頻度 (5%以上) にみられた有害事象は消化器症状 (下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満感) 疲労感、注射部位の反応 (紅斑など)、頭痛、関節痛、めまい、不眠であり、本剤投与に関連した死亡例の報告はない。

これら第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤と G-CSF の併用投与は G-CSF 単独投与に比べ、末梢血造血幹細胞の採取量を有意に増加させると考えられる。

また、compassionate use program (Bone Marrow Transplant. 41:331, 2008) において、従来の採取法で poor mobilizer であった患者に対して、本剤と G-CSF 併用投与による再採取を行うと、半数以上の患者で必要量の末梢血幹細胞採取ができるとの報告がなされている。

[検討結果]

現在、非ホジキンリンパ腫および骨髄腫患者に対する自家末梢血幹細胞採取には G-CSF が使用されている。いわゆる poor mobilizer の割合については、過去の治療歴に大きく影響されるため報告により大きく異なるが、大規模な報告 (非ホジキンリンパ腫 467 例、骨髄腫 384 例) によると、G-CSF 単独投与による poor mobilizer は非ホジキンリンパ腫で 26.8%、骨髄腫で 6%と報告されている (Biol Blood Marrow Transplant. 14:1045, 2008)。Poor mobilizer では末梢血幹細胞採取が再度施行されるが、最終的に必要な末梢血幹細胞が採取できず、移植を断念せざるを得ない患者も存在する。

本剤を G-CSF と併用投与することにより、G-CSF 単独投与では poor mobilizer である患者の多くが移植可能となるものと考えられ、患者の負担の軽減および予後の改善が期待できる。また、poor mobilizer でない患者においても本剤投与により、必要なアフエレーシスの回数が減少し、患者の負担が軽減すると考えられる。さらに、一般的に、CD34 陽性細胞採取量が多いと、移植後の速やかな血球の回復が期待される (J Clin Oncol. 18:1360, 2000) ため、本剤による末梢血幹細胞の採取量の増加が同様の効果につながることを期待できる。

以上より、本剤は自家末梢血幹細胞採取における有益な薬剤と考えられ、我が国においても国内での治験が早期に開始されるべきと考えられる。ただし、米国で行われた第Ⅲ相試験は、G-CSF 単独投与と本剤併用投与との比較試験であり、化学療法後の G-CSF 投与時に本剤を投与した場合の有用性については、今後検討すべき課題である。また、本剤投与により、腫瘍細胞も末梢血中に動員され、採取された検体に腫瘍細胞が混入する可能性があり、この点についても今後の検討が必要である。