2.2 緒言

現在、白血病等の悪性腫瘍及び再生不良性貧血等の非腫瘍性血液疾患の治療法のひとつとして造血幹細胞移植が施行されている。主な移植法は同種移植と自家移植である。同胞（兄弟及び姉妹）、同胞以外の血縁者、非血縁者等の自身以外の提供者（ドナー）から、造血幹細胞を移植する方法が同種移植であり、自身の造血幹細胞を採取して移植する方法が自家移植である。また、造血幹細胞移植は、造血幹細胞の由来により、骨髄から造血幹細胞を採取しそれを移植する骨髄移植、末梢血中から造血幹細胞を採取して移植する末梢血幹細胞移植、出産直後の臍帯及び胎盤から採取した造血幹細胞を移植する臍帯血移植に分類される。

末梢血幹細胞移植は、骨髄移植と比較し慢性移植片対宿主病の頻度及び重症度が増加するが、同時に有益な免疫反応である移植片対白血病効果を期待できる[1)]。同種末梢血幹細胞移植では、この利点を生かし、移植前処置を最小限度まで軽減して移植後の移植片対白血病効果を期待する「ミニ移植」が普及した。これにより、同種末梢血幹細胞移植は、従来の骨髄破壊的な移植前処置の毒性の高さから造血幹細胞移植対象外とされていた高齢患者及び臓器障害を有する患者に対しても適用可能となっている。また、同種末梢血幹細胞移植は骨髄移植と異なり、全身麻酔下で行うドナーからの骨髄採取を必要とせず、末梢血中から造血幹細胞を採取できるため、ドナーの身体的負担を軽減できる利点もある。

末梢血幹細胞移植は世界的に標準医療として確立されている。Center for International Blood and Marrow Transplant Research によると、2018 年の米国での 18 歳以上の非血縁者間移植のうち、末梢血幹細胞移植は約 80%を占めている[2)]。The World Marrow Donor Association のデータでも非血縁者間末梢血幹細胞移植は年々増加しており、2016 年時点で非血縁者間移植のうち 60%を超えている[3)]。また、Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group による 2007～2017 年までの調査結果でも同様に増加傾向が認められている[4)]。

本邦における同種末梢血幹細胞移植は 1990 年代後半になって積極的な臨床応用が進み、2000 年 4 月の診療報酬改正で健康保険適用が承認されたことによって、同種骨髄移植の代替法として普及してきた。近年では少子高齢化によって、高齢患者が増加している一方でヒト白血球抗原が比較的適合しやすい同胞のドナーは減少していることから、非血縁者からの同種末梢血幹細胞移植の需要は高まってきている。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の全国調査によれば、同種移植を受ける患者の総数は年々増加している[5)]。しかしながら、非血縁者間移植のうちの末梢血幹細胞移植の割合は 2018 年で 8.2%であり、海外と比較するとその割合は低い[6)]。

本邦で非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の割合が低い要因の 1 つとして、造血幹細胞採取に伴うドナーの時間的負担が大きく、適合ドナーが初期段階で多く脱落してしまうことが挙げられる。通常、同種末梢血幹細胞移植で健康なドナーから末梢血幹細胞を採取する際は、連日投与型顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤を 1 日 1 回又は 2 回連日皮下注射して末梢血中へ造血幹細胞を動員し、投与開始後 4～6 日目に血液成分分離装置を用いて造血幹細胞を採取（アフェレーシス）する[7, 8)]。採取終了後は穿刺部位や血液検査結果に問題がないかを確認して、ドナーに対する処置及び観察は終了となる。このとき、連日投与型 G-CSF 投与の初日から入院する場合は 4 泊 5 日～6 泊 7 日、通院で行う場合でもアフェレーシスのために 1 泊 2 日～3 泊 4 日の入院が必要となる。2019 年のアンケート調査[9)]では、幹細胞提供前にコーディネートを終了したドナーでの終了理由の 43%は仕事への影響、15%が家庭生活への影響であり、造血幹細胞採取にあたっての一連の処置及び観察はドナーにとって社会的な負担が大きいこと

が示唆されている。こうした背景から、国立研究開発法人日本医療研究開発機構では、平成30 年度の公募研究事業の 1 テーマとして挙げられた「非血縁者間末梢血幹細胞移植の新規GVHD 予防法の確立とドナー負担軽減となる新規採取技術の構築」の中で、「ドナー負担軽減に資する新規採取技術の構築」として、特に持続型 G-CSF による末梢血中への造血幹細胞動員の開発研究がテーマに採択される[10)] など、非血縁者間末梢血幹細胞移植におけるドナーの負担軽減に対するニーズは高い。

これまでフィルグラスチムをはじめとした連日投与型 G-CSF 製剤は、末梢血幹細胞移植に貢献してきた。しかし、連日投与型 G-CSF 製剤では上述のとおり、連日の投与とそれに伴う入院や通院等がドナーの負担となっている。これらのドナーの負担の軽減は、非血縁ドナーの確保に繋がり、ひいては同種末梢血幹細胞移植を必要とする患者により多くの移植機会を提供するための重要な解決策の 1 つとして期待されている。また、連日の投与とそれに伴う入院・通院、頻回な血球モニタリングが軽減されることで、医療従事者の負担軽減、入院ベッド数の制約の解消等の便益も同時に期待される。

KRN125 は、遺伝子組換え技術を用いて大腸菌により製造した G-CSF（一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え））の N 末端に分子量約 20000 のポリエチレングリコールを化学的に結合させたものである。タンパク質をポリエチレングリコール修飾すると、腎臓におけるクリアランスが低下し、プロテアーゼによる加水分解が抑制される。その結果、血中半減期が長くなることが知られており、KRN125 の血中半減期は 2～3 日間と、フィルグラスチムの約 3 時間に比べ延長する。そのため、KRN125 では健康成人ドナーから末梢血幹細胞を採取する際に連日投与の必要がなく、ドナーの通院回数を減らすことでドナーの負担を軽減することが期待できる。なお、KRN125 は「ジーラスタ®皮下注 3.6mg」として、2014 年 9 月に日本で既に「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能又は効果として医薬品製造販売承認を取得しており、2020 年 1 月 31 日までに、全世界で計 81 ヵ国において承認されている。

以上の KRN125 の特徴から、造血幹細胞の末梢血への動員を KRN125 の適応に追加することを計画し、健康成人を対象とした第 II 相試験（125-101 試験）を実施した。今般、当該臨床試験で KRN125 7.2 mg を単回皮下投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量採取できることが示唆された。このことから、以下の「効能又は効果」及び「用法及び用量」にて医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

参考文献

1. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic Peripheral Blood Stem-Cell Compared with Bone Marrow Transplantation in the Management of Hematologic Malignancies: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Nine Randomized Trials. J Clin Oncol. 2005;23:5074-87.
2. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) 2019 Summary Slides. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx
3. World Marrow Donor Association. WMDA Activities Report 2016. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://wmda.info/wp-content/uploads/2017/09/20170523-WOFF-activities-report-2016.pdf
4. Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. The result of Activity Survey 2017 (HSCT performed in 2015). [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: http://www.apbmt.org/research/registry/survey/
5. 一般社団法人　日本造血細胞移植データセンター. 2019 年度 日本における造血幹細胞移植の実績 パンフレット. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2019/transplants_2019_JDCHCT_20200331.pdf
6. 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. 日本における造血細胞移植 II. 移植件数の集計 表 1 移植種類別報告件数の年次推移. 2019 年度 全国調査報告書. [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/2-1.pdf
7. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植学会ガイドライン第 2 巻　同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取　第 5 版 [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/08m_pbsc_harvest.pdf
8. 公益財団法人　日本骨髄バンク. ドナーのためのハンドブック（第 6 版） [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.jmdp.or.jp/documents/file/02_donation/donorhandbook202006.pdf
9. 黒澤彩子, 田島絹子, 遠峰良美, 吉内一浩, 福田隆浩, 公益財団法人日本骨髄バンク. 骨髄バンクドナーにおける幹細胞提供行動と心理・社会的要因の検討. 日本造血細胞移植学会誌. 2019;8(2):60-9.
10. 平成 30 年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）（1 次公募）の採択課題について. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://www.amed.go.jp/koubo/01/05/0105C_00196.html