「添文ナビ」読取用

(01)04987057601847

製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

GLS0002
2024年6月作成
KKC-2020-00595-11
®登録商標

日本標準商品分類番号	873399
医薬品リスク管理計画対象製品	

総合製品情報概要

持続型G-CSF製剤　　処方箋医薬品注)　薬価基準収載

ジーラスタ®皮下注3.6mg

G-LASTA® Subcutaneous Injection　　ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者又は末梢血幹細胞移植提供ドナー(ドナー)についてのみ投与すること。また、本剤の投与に先立ち、患者又はドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。[5.3、8.12 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者[8.4、11.1.4参照]

協和キリン株式会社

CONTENTS

開発の経緯 …… 1
1. 開発に至るまでの経緯 …… 1
2. ペグフィルグラスチムの開発 …… 1

ジーラスタ®皮下注3.6mgの特徴 …… 2

製品情報 …… 3
1. 警告 …… 3
2. 禁忌 …… 3
3. 組成・性状 …… 3
4. 効能又は効果 …… 3
5. 効能又は効果に関連する注意 …… 3
6. 用法及び用量 …… 3
7. 用法及び用量に関連する注意 …… 4
8. 重要な基本的注意 …… 4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 5
11. 副作用 …… 5
14. 適用上の注意 …… 7
15. その他の注意 …… 7

臨床成績 …… 8
1. 評価資料一覧表 …… 8
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
2. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験
乳癌患者 …… 10
3. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験
悪性リンパ腫患者 …… 16
4. 国内第Ⅲ相一般臨床試験
高齢の非ホジキンリンパ腫患者 …… 24
5. 国内第Ⅱ相用量設定試験
悪性リンパ腫患者 …… 30
6. 国内第Ⅱ相用量設定試験
乳癌患者 …… 38
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
[同種末梢血幹細胞移植]
7. 国内第Ⅱ相用量反応試験
健康成人 …… 46
[自家末梢血幹細胞移植]
8. 国内第Ⅱ相オープン比較試験
多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者 …… 54

薬物動態 …… 66
1. 吸収 …… 66
2. 分布 …… 66
3. 代謝 …… 66
4. 排泄 …… 66
5. その他
①血清中濃度 …… 67
②消失 …… 71

薬効薬理 …… 72
1. 作用機序 …… 72
2. 薬効薬理 …… 73

安全性薬理試験および毒性試験 …… 79
1. 安全性薬理試験 …… 79
2. 毒性試験 …… 79

有効成分に関する理化学的知見 …… 82

製剤学的事項 …… 82
製剤の安定性 …… 82

取扱い上の注意 …… 83

包装 …… 83

関連情報 …… 83

主要文献 …… 84

製造販売業者の名称および住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… 85

略語一覧

ANC：	absolute neutrophil count	好中球数
CD34：	cluster of differentiation 34	
CFU-GM：	colony forming unit-granulocyte macrophage	顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞
CPA：	cyclophosphamide	シクロホスファミド
DN：	duration of neutropenia	好中球数減少期間（ANC＜1,000/μLの日数）
DSN：	duration of severe neutropenia	高度好中球数減少期間（ANC＜500/μLの日数）
ECOG PS：	eastern cooperative oncology group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループによる全身状態の指標
FAS：	full analysis set	最大の解析対象集団
FN：	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
G-CSF：	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
Nadir：	試験薬投与後のANCの最小値	
NCI-CTCAE v4.0：	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0	
PEG：	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PPS：	per protocol set	治験実施計画書に合致した解析対象集団

1. 開発に至るまでの経緯

がん化学療法の多くは標的腫瘍のみならず、骨髄などの正常細胞に対しても作用するため、多くの患者で好中球減少症が発現します。発熱を伴う好中球減少症は「発熱性好中球減少症（febrile neutropenia；FN）」と呼ばれ、感染リスクが高まり、時に生命の危険を及ぼす可能性があります。
顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）は、好中球の分化増殖を促進する分子量約20,000のタンパク質です。G-CSF製剤（遺伝子組換え）［フィルグラスチム等］は、がん化学療法後の好中球減少症を中心とする各種の好中球減少症の治療および造血幹細胞の末梢血中への動員に対して使用されてきました。
しかし、本邦では既存の連日投与型のG-CSF製剤（グラン®）の承認適応では、がん腫ごとに用法・用量が異なり、多くのがん腫ではFNの発症抑制を目的とした投与が認められていませんでした。また連日投与型のG-CSF製剤（グラン®）は血中半減期が短いため、好中球数（ANC）が回復するまで連日投与が必要になり、特に外来がん化学療法においては患者の負担が大きいことが課題でした。さらに、がん化学療法を受けている患者に好中球減少症が認められた場合には、FNや感染症のリスクを低減させるため、がん化学療法剤の減量や投与間隔の延長を余儀なくされる場合があります。そのため、血中半減期の長いG-CSF製剤の開発と、がん腫やレジメンによらずFN発現リスクに基づき投与が可能なG-CSF製剤の適応が求められていました。

2. ペグフィルグラスチムの開発

ジーラスタ®［一般名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）］は、フィルグラスチム（遺伝子組換え）の血中半減期を延長する目的でAmgen Inc.（米国）が創製した、ポリエチレングリコール（PEG）1分子（分子量約20,000）をフィルグラスチムのN末端に共有結合した修飾タンパク質です。PEGは水溶性高分子であり、タンパク質にPEGを結合させることにより、腎臓におけるクリアランスを低下させるとともに、プロテアーゼによる加水分解を遅延させ、血中半減期を延長させます[1)]。

1）がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

Amgen Inc.は、米国、欧州諸国においてペグフィルグラスチムの臨床試験を実施し、2002年1月に米国で初めて「好中球減少症の期間短縮またはFNに代表される感染症の発現頻度の減少」の適応で承認を取得しました。
国内では、ジーラスタ®の効果の持続性を期待して、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を適応として、麒麟麦酒株式会社（現、協和キリン株式会社）が2003年に開発に着手しました。対象には、治癒が期待でき、治療強度（dose intensity）の強い化学療法が実施される悪性リンパ腫および乳癌を選択し、第Ⅱ相で至適用量を決定した上で第Ⅲ相試験を実施しました。その結果、グラン®［フィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液］に対する非劣性、プラセボ群に対する優越性が確認されたことから、がん腫やがん化学療法レジメンを問わず、「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2014年9月に承認されました。

2）造血幹細胞の末梢血中への動員

●同種末梢血幹細胞移植

健康成人ドナーから末梢血幹細胞を採取する際には、グラン®は連日投与が必要ですがジーラスタ®は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されました。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、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ました。
協和キリン株式会社は、ジーラスタ®の特徴から、造血幹細胞の末梢血への動員をジーラスタ®の適応に追加することを計画し、国内で健康成人を対象とした第Ⅱ相試験（125-101試験）を実施しました。その結果、健康成人にジーラスタ®7.2mg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動員できるという有効性が確認されたことから、「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」を追加の効能又は効果として、2022年2月に承認されました。

●自家末梢血幹細胞移植

ジーラスタ®の単回皮下投与により、自家末梢血幹細胞移植を目的とした造血幹細胞の採取における患者及び医療機関の負担の軽減が期待されたことから、多発性骨髄腫（MM）患者および悪性リンパ腫（ML）患者を対象とした第Ⅱ相試験（125-102試験）を実施しました。その結果、既承認の連日投与型G-CSF製剤であるグラン®に対する非劣性が確認されたことから、自家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に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、効能又は効果を「造血幹細胞の末梢血中への動員」として2024年5月に承認されました。

ジーラスタ®皮下注3.6mgの特徴

1 がん化学療法剤投与終了後の翌日以降に、化学療法1サイクルあたり1回の皮下投与が可能となった持続型G-CSF製剤です。

（効能又は効果：がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制）

1）乳癌患者においてがん化学療法剤投与終了後、1サイクルに1回の投与で、FNの発現をジーラスタ®群1.2%、プラセボ群68.8%となり、プラセボ群に対するジーラスタ®群の優越性が検証されました（χ^2検定、P<0.001）。（検証的解析結果）（P.10～15）

2）悪性リンパ腫患者においてがん化学療法剤投与終了後、1サイクルに1回の投与におけるANC<500/μLの日数（DSN）において、グラン®群4.7±1.3日（平均値±標準偏差）に対するジーラスタ®群4.5±1.2日の非劣性が検証されました［DSNの差：−0.2日（95%信頼区間：−0.7～0.3日）、Studentのt検定、P<0.001］。（検証的解析結果）（P.16～22）

2 単回皮下投与することで同種および自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の動員を可能とした持続型G-CSF製剤です。

（効能又は効果：造血幹細胞の末梢血中への動員）

〈健康成人〉

国内第Ⅱ相用量反応試験のEvaluationフェーズ（ジーラスタ®7.2mg）において、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は23例中23例（100%）でした。（P.46～53）

〈多発性骨髄腫（MM）患者〉

国内第Ⅱ相臨床試験のMMコホートにおいて、全アフェレーシス期間での採取CD34陽性細胞数2×10^6/kg以上を達成した患者数および患者の割合は、ジーラスタ®群は29例中29例（100%）で、対照薬であるグラン®群30例中29例（96.7%）に対する非劣性が検証されました［差の両側80%信頼区間（−0.9%、7.5%）］。*（検証的解析結果）（P.54～64）

＊：非劣性マージンを20%と設定し、差の両側80%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−20%）以上となった場合に示されるとした。

3 安全性

重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、脾腫・脾破裂、毛細血管漏出症候群、Sweet症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）が報告されています。

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

主な副作用（5%以上発現）は、発疹、背部痛、関節痛、筋肉痛、ALT上昇、AST上昇、白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、頭痛、LDH上昇、発熱、倦怠感、Al-P上昇でした。

〈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〉

主な副作用（10%以上発現）は、背部痛、関節痛、悪心、AST上昇、ALT上昇、血小板減少、頭痛、Al-P上昇、LDH上昇、尿酸増加でした。

〈自家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〉

主な副作用（10%以上発現）は、背部痛、骨痛、頭痛、Al-P上昇、LDH上昇、尿酸増加、発熱でした。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照してください。

製品情報

G-LASTA®

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂につきましては十分ご留意ください。

「添文ナビ」読取用

2024年5月改訂（第5版）〈DE版〉の電子添文に基づき作成

■1. 警　告

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者又は末梢血幹細胞移植提供ドナー（ドナー）についてのみ投与すること。また、本剤の投与に先立ち、患者又はドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。[5.3、8.12参照]

■2. 禁　忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者[8.4、11.1.4参照]

■3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジーラスタ皮下注3.6mg	
容量	1シリンジ　0.36mL	
有効成分	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）	3.6mg
添加剤	D-ソルビトール 氷酢酸 水酸化ナトリウム ポリソルベート20	18mg 0.216mg 適量 0.0144mg

3.2 製剤の性状

販売名	ジーラスタ皮下注3.6mg
色・性状	無色澄明の液
pH	3.7～4.3
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

■4. 効能又は効果

○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
○造血幹細胞の末梢血中への動員

■5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用についても慎重に検討すること。[1.、17.1.3、17.1.4参照]

■6. 用法及び用量

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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）国内外の主なガイドライン

一般社団法人 日本癌治療学会 編.「G-CSF適正使用ガイドライン 2022年10月改訂 第2版, 2022」[2)]
ASCO：American Society of Clinical Oncology「ASCOガイドライン（2015年 update）」[3)]
EORTC：European Organisation for Research and Treatment of Cancer「EORTC G-CSF使用に関するガイドライン（2010年 update）」[4)]
NCCN：National Comprehensive Cancer Network「NCCNガイドラインHematopoietic Growth Factors（Version 2. 2024）」[5)]

■7. 用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

7.1 がん化学療法剤の投与開始10日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。

〈自家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〉

7.3 がん化学療法終了後の造血回復期における造血幹細胞の動員を目的に、本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

■8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

8.2 本剤投与により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

8.3 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

8.4 急性骨髄性白血病患者では本剤投与により芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。[2.2、11.1.4参照]

8.5 海外観察研究において、がん化学療法（単独又は放射線療法との併用）とともにペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）又はフィルグラスチム（遺伝子組換え）が使用された乳癌又は肺癌患者では骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病のリスクが増加したとの報告がある*。本剤と骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病の因果関係は明らかではないが、本剤の投与後は患者の状態を十分に観察すること。

＊：Danese MD, et al.: Adv Ther. 2022; 39: 2778-2795

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

8.6 造血幹細胞の動員及び末梢血幹細胞採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。

8.7 本剤の投与は患者又はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与するとともに、本剤投与終了後においても安全性の確認を十分に行うこと。

8.8 末梢血幹細胞採取に伴い、心停止等の重篤な事象や、全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。

8.9 末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。

8.10 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者又はドナーの状態に十分注意すること。また、高度な血小板減少が認められた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。

8.11 末梢血幹細胞採取終了後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者又はドナーの状態に十分注意すること。

8.12 本剤投与による長期の安全性は確立していない。[1.参照]

■9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

■11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（いずれも頻度不明）、**アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

[8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.5%、2.4%）

肺臓炎、肺障害等の間質性肺疾患が発現又は増悪することがある。発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性呼吸窮迫症候群（いずれも頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.4 芽球の増加（いずれも頻度不明）

急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがある。[2.2、8.4参照]

11.1.5 脾腫（0.3%、頻度不明）・**脾破裂**（いずれも頻度不明）

脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.1.6 毛細血管漏出症候群（いずれも頻度不明）

低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.7 Sweet症候群（いずれも頻度不明）

11.1.8 皮膚血管炎（いずれも頻度不明）

11.1.9 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（いずれも頻度不明）

発熱、CRP上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注）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の臨床試験では、上記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度は、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績、自家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の臨床試験成績の順に記載した。

11.2 その他の副作用

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	じん麻疹、紅斑、そう痒症	多形紅斑、皮膚剥脱	
筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛	
消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎		
肝臓	ALT上昇、AST上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、γ-GTP増加		
血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加	
代謝及び栄養		電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常、高血糖、食欲減退		
精神神経系	頭痛	味覚異常、めまい、異常感覚	感覚鈍麻、不眠症	
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難	
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH上昇、発熱、倦怠感、Al-P上昇	潮紅、浮腫、CRP上昇、疼痛、胸痛	血中アルブミン減少、尿酸増加、注射部位反応（注射部位疼痛を含む）	

〈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〉

	80%以上	50～80%未満	10～50%未満	頻度不明
筋・骨格		背部痛	関節痛	骨痛
消化器			悪心	
肝臓		AST上昇、ALT上昇		
血液		血小板減少		
精神神経系		頭痛		
その他	Al-P上昇（100%）、LDH上昇（100%）	尿酸増加		発熱、倦怠感、CRP上昇、胸痛

〈自家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〉

	20%以上	10～20%未満	10%未満
筋・骨格	背部痛	骨痛	
精神神経系		頭痛	
その他		Al-P上昇、LDH上昇、尿酸増加、発熱	疼痛

■14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

■15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

15.1.2 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少（$5.0\times10^4/\mu$L未満）のリスクが増加したとの報告がある＊。

＊：MID-NET®を用いた調査結果の概要（G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査）：
https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf（2024年4月現在）

15.1.3 本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.4 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。

15.1.5 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、急性虹彩炎、痛風性関節炎等がみられたとの報告がある。また、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し*in vitro*あるいは*in vivo*で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

本剤は一部承認外の成績を含む国内臨床試験成績に基づき承認されました。よって紹介する臨床成績の第I相及び第II相には、用法及び用量外の成績が含まれます。(P.8～9)

1. 評価資料一覧表（臨床試験の概要）

[がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制]

日本人を対象とした臨床試験として、第Ⅰ相試験が2試験、第Ⅱ相試験が3試験、第Ⅲ相試験が3試験の計8試験[6-13]実施されました。このうち、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験[6]を除き、有効性あるいは安全性の評価対象となった7試験の概要を以下に示します。

日本人を対象とした国内臨床試験（健康成人対象試験を除く）

Phase	試験デザイン	試験の目的	対象患者	化学療法レジメン	薬剤 用法および用量※	試験薬投与患者数	投与期間
第Ⅰ相	単回投与 オープン 臨床薬理試験[7]	薬物動態、安全性、有効性の検討	肺癌患者	CBDCA＋PTX など	**ジーラスタ®**：30、60、100μg/kgをがん化学療法剤投与終了後の翌日に単回皮下投与	30μg/kg：6例 60μg/kg：6例 100μg/kg：6例	がん化学療法最大4サイクル
第Ⅱ相	オープン比較 用量設定試験[8]	有効性、安全性、推奨用量の検討	悪性リンパ腫患者	CHASE(R) ESHAP(R)	**ジーラスタ®群**：1.8、3.6、6.0mgをがん化学療法剤投与終了後の翌日に単回皮下投与 **グラン®群**：50μg/m²/dayをがん化学療法剤投与終了後の翌日から1日1回連日皮下投与	**ジーラスタ®群** 1.8mg：25例 3.6mg：25例 6.0mg：27例 **グラン®群**：25例	がん化学療法最大4サイクル
	オープン比較 用量設定試験[9]	有効性、安全性、薬物動態、推奨用量の検討	悪性リンパ腫患者	CHASE(R)	**ジーラスタ®**：1.8、3.6、6.0mgをがん化学療法剤投与終了後の翌日に単回皮下投与	1.8mg：30例 3.6mg：30例 6.0mg：29例	がん化学療法最大4サイクル
	オープン比較 用量設定試験[10]	有効性、安全性、推奨用量の決定	乳癌患者	TAC	**ジーラスタ®**：1.8、3.6、6.0mgをがん化学療法剤投与終了後の翌日に単回皮下投与	1.8mg：29例 3.6mg：29例 6.0mg：29例	がん化学療法最大6サイクル
第Ⅲ相	二重盲検比較 優越性 検証試験[11]	有効性、安全性、プラセボと比較検討	乳癌患者	TC	**二重盲検期**：ジーラスタ®3.6mgまたはプラセボをがん化学療法剤投与終了後24時間以降に単回皮下投与 **オープン期**：ジーラスタ®3.6mgをがん化学療法剤投与終了後24時間以降に単回皮下投与	**ジーラスタ®群**：173例 **プラセボ群**：173例	二重盲検期：がん化学療法4～6サイクル オープン期：二重盲検期と合計で4～6サイクル
	二重盲検比較 非劣性 検証試験[12]	有効性、安全性、フィルグラスチム（グラン®）連日皮下投与と比較検討	悪性リンパ腫患者	CHASE(R)	**ジーラスタ®群**：3.6mgをがん化学療法剤投与終了後24時間以降に単回皮下投与 **グラン®群**：50μg/m²をがん化学療法剤投与終了後24時間以降に1日1回連日皮下投与	**ジーラスタ®群**：54例 **グラン®群**：55例	がん化学療法1サイクル
	オープン比較 一般臨床試験[13]	有効性、安全性、フィルグラスチム（グラン®）連日皮下投与と比較検討	高齢（65歳以上）の非ホジキンリンパ腫患者	(R)CHOP	**ジーラスタ®群**：3.6mgをがん化学療法剤投与終了後24時間以降に単回皮下投与 **グラン®群**：50μg/m²をがん化学療法剤投与終了後24時間以降に1日1回連日皮下投与	**ジーラスタ®群**：25例 **グラン®群**：27例	がん化学療法1サイクル

※ジーラスタ®およびそのプラセボ：がん化学療法1サイクルごとに単回皮下投与。グラン®およびそのプラセボ：ANCがNadir経過後、5,000/μL以上が確認されるまで1日1回連日皮下投与。

[造血幹細胞の末梢血中への動員]

健康成人を対象とした臨床試験として、国内および海外第Ⅰ相試験が各1試験、国内第Ⅱ相試験が1試験の計3試験[14-16]実施されました。このうち、有効性および安全性の評価対象となった国内第Ⅱ相試験[16]、ならびに多発性骨髄腫患者および悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験[17]の概要を以下に示します。

日本人を対象とした国内臨床試験

Phase	試験デザイン	試験の目的	対象患者	薬剤、用法および用量（計画時）	投与被験者数	投与期間
第Ⅱ相	単施設 オープン 群逐次増量 単回投与試験[16]	有効性、安全性、薬物動態	健康成人男女	**ジーラスタ®**：3.6、7.2または10.8mg 単回皮下投与	**Pilot フェーズ** 3.6mg：6例 7.2mg：6例 **Evaluation フェーズ** 7.2mg：23例	単回投与
第Ⅱ相	多施設共同、オープン比較 非劣性検証試験[17]	有効性〈MMコホートにおいてフィルグラスチム（グラン®）連日皮下投与と比較検討〉、安全性・薬物動態〈MM・MLコホート〉	多発性骨髄腫（MM）患者、悪性リンパ腫（ML）患者	**〈MMコホート〉** **ジーラスタ®**：7.2mgを単回皮下投与または **グラン®**：400μg/m²を1日1回連日皮下投与 **〈MLコホート〉** **ジーラスタ®**：7.2mgを単回皮下投与	**〈MMコホート〉** **ジーラスタ®群**：30例 **グラン®群**：30例 **〈MLコホート〉** **ジーラスタ®群**：12例	**〈MMコホート〉** **ジーラスタ®群**：単回投与 **グラン®群**：5～7日間 **〈MLコホート〉** **ジーラスタ®群**：単回投与

【ジーラスタ®の6. 用法及び用量】
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。
【ジーラスタ®の9. 特定の背景を有する患者に関する注意】（抜粋）
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

【フィルグラスチム（グラン®）の9. 特定の背景を有する患者に関する注意】（抜粋）
9.8 高齢者
用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

2. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（プラセボを対照とした優越性試験）[11)]

11）承認時評価資料：乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験

試験概要

目　　的　乳癌の術前または術後がん化学療法（TC療法）後にジーラスタ®3.6mgをTC療法1サイクルごとに単回皮下投与した際の有効性および安全性を検討する。

対　　象　乳癌患者346例（ジーラスタ®群173例、プラセボ群173例）

＜主要な選択基準＞

・術前または術後がん化学療法としてTC療法を4～6サイクル実施予定で、第1サイクルから試験参加が可能かつ第1サイクルのTC療法をフルドーズで実施予定の患者

・20歳以上70歳未満、stage Ⅰ～Ⅲの原発性浸潤性乳癌、ECOG PS≦2の女性の患者

・TC療法第1サイクル開始前2週間以内の直近の検査でANC≧1,500/μL、ヘモグロビン濃度≧10g/dL、血小板数≧10×10⁴/μL、AST（GOT）およびALT（GPT）が施設基準値上限の3倍以下、総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下、血清クレアチニン≦1.5mg/dL以下の患者

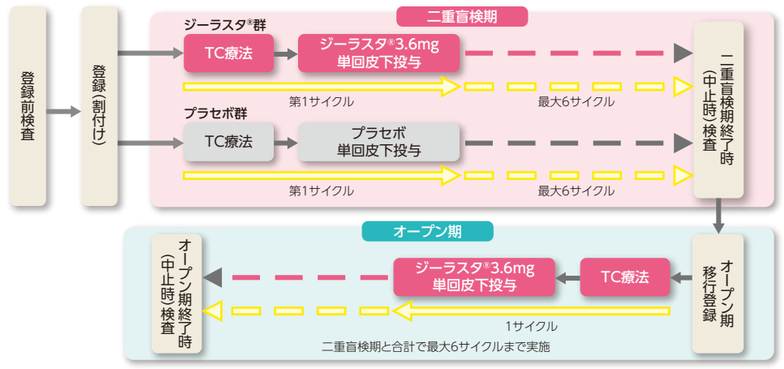
試験デザイン　多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験

投 与 方 法　TC療法の翌日（Day 2）かつTC療法施行終了後24時間以降に試験薬を投与。試験薬の投与は二重盲検期とオープン期の合計で4～6サイクルとした。

	TC	投与量	投与ルート	投与期間（Day）　3週毎※		
				1	2	3
化学療法	ドセタキセル	75mg/m²	静脈内投与	↓		
	シクロホスファミド	600mg/m²	静脈内投与	↓		
ジーラスタ®群	ジーラスタ®3.6mg　単回皮下投与				↓	
プラセボ群	ジーラスタ® プラセボ 単回皮下投与				↓	

※通常は21日だが、20日間から28日間までは可とした。次サイクルへの移行基準に抵触する有害事象が発現した場合には最大42日間まで延長とした。

試験スケジュール



FNが発現した次のサイクル以降からはオープン期へ移行し、オープン下でジーラスタ®を投与することを可とした。

【シクロホスファミドの6. 用法・用量】（抜粋）
〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
（1）ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
（2）エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
（3）エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

評　価　項　目　**主要評価項目：**FNの発現割合（全サイクル）（検証的な解析項目）
［FN：体温（腋窩）≧37.5℃かつGrade 4（ANC＜500/μL）の好中球数減少（Grade 4の好中球数減少が確認された日±1日以内に発熱が確認されればFNとした）］

副次評価項目：第1サイクルのFNの発現割合
第4サイクルまでのFNの発現割合
FNによる入院の発生割合
FNによる抗生剤の使用割合
好中球数減少（Grade 4）の発現割合

探索的評価項目：ANCの要約、ANC（中央値・平均値）の推移、FN［体温（腋窩）≧38.0℃かつGrade 4（ANC＜500/μL）の好中球数減少］の発現割合

安　全　性：有害事象＜有害事象・副作用発現頻度（第1サイクル、全サイクル、ジーラスタ®投与群（オープン期含む）、重症度別、サイクル別、持続期間）、ANCの最大値別の有害事象・副作用（20,000/μL未満、20,000/μL以上）等＞、臨床検査値、バイタルサイン

解　析　計　画　**主要評価項目：**FNの発現割合を指標とし、プラセボ群に対するジーラスタ®群の優越性を示すことを目的として、帰無仮説「ジーラスタ®群のFNの発現割合＝プラセボ群のFNの発現割合」、対立仮説「ジーラスタ®群のFNの発現割合≠プラセボ群のFNの発現割合」を設定した。検定は、χ^2検定を用い、有意水準は両側P値で5%とした。

副次評価項目：以下の評価項目に関して投与群ごとに頻度集計を行った。
・第1サイクルのFNの発現割合
・第4サイクルまでのFNの発現割合
・好中球数減少（Grade 4）の発現割合
・FNによる入院の発生割合
・FNによる抗生剤の使用割合

探索的評価項目：以下の評価項目に関して投与群ごとに頻度集計を行った。
・FN［体温（腋窩）≧38.0℃かつGrade 4（ANC＜500/μL）の好中球数減少］の発現割合、等

患者背景（FAS）

項目		ジーラスタ®群（n=173）	プラセボ群（n=173）
性別	女	173（100）	173（100）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	51.6±9.6	50.8±10.1
体重（kg）	平均値±標準偏差	56.06±9.92	55.06±7.64
体表面積（m²）	平均値±標準偏差	1.55±0.13	1.54±0.11
ECOG PS	0 1 2	172（99.4） 1（0.6） 0	173（100） 0 0
化学療法の種類	術前化学療法 術後化学療法	24（13.9） 149（86.1）	22（12.7） 151（87.3）
原疾患	浸潤性乳管癌 特殊型 その他	158（91.3） 12（6.9） 3（1.7）	153（88.4） 19（11.0） 1（0.6）
病期	Ⅰ ⅡA ⅡB ⅢA ⅢB ⅢC	64（37.0） 64（37.0） 33（19.1） 7（4.0） 3（1.7） 2（1.2）	56（32.4） 74（42.8） 31（17.9） 10（5.8） 2（1.2） 0
組織学的リンパ節転移	あり	72（41.6）	77（44.5）
手術の有無※	あり	154（89.0）	156（90.2）
放射線療法の有無※	あり	7（4.0）	6（3.5）
内分泌療法の有無※	あり	10（5.8）	7（4.0）
合併症の有無	あり	142（82.1）	142（82.1）

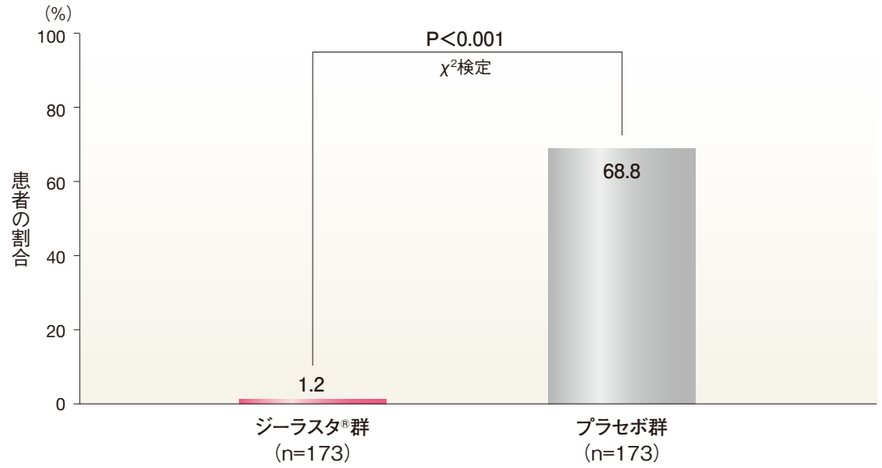
※原疾患に対する治療　　n数（%）

試験結果

■FNの発現割合【主要評価項目】【検証的解析結果】(FAS)
[FN：体温(腋窩)≧37.5℃かつGrade 4(ANC<500/μL)の好中球数減少]

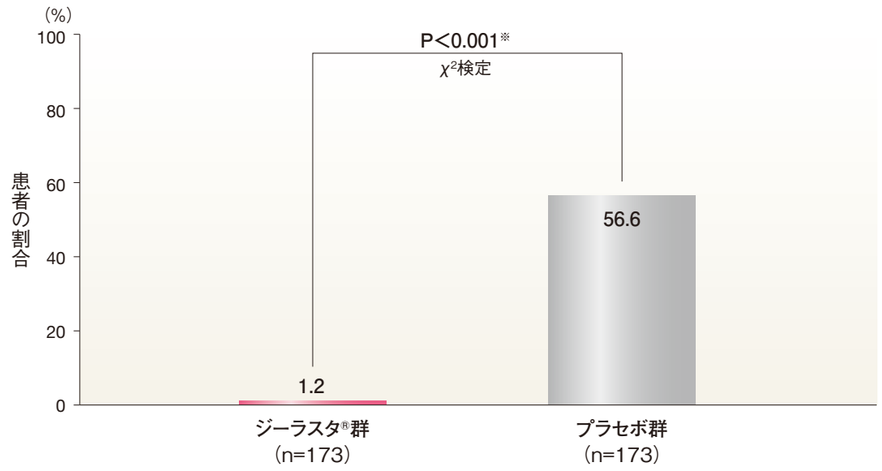
FNを発現した患者は、ジーラスタ®群が2例(1.2%)およびプラセボ群が119例(68.8%)で、有意な差が認められました。帰無仮説「ジーラスタ®群のFNの発現割合=プラセボ群のFNの発現割合」の下でのχ^2検定のP値は0.001未満であることから帰無仮説は棄却され、FNの発現割合を指標としたときの、プラセボ群に対するジーラスタ®群の優越性が検証されました。

FNの発現割合(FAS)



■FNの発現割合【探索的評価項目】(FAS)
[FN：体温(腋窩)≧38.0℃かつGrade 4(ANC<500/μL)の好中球数減少]

FNの発現割合(FAS)

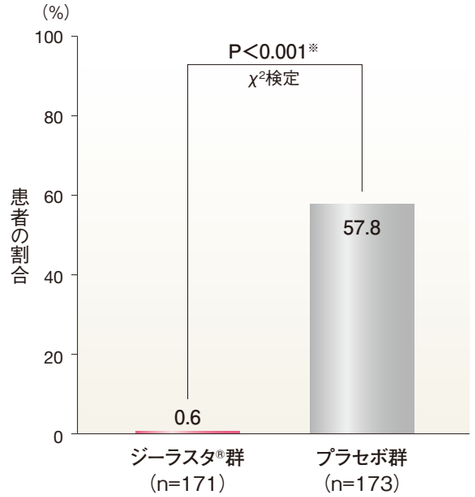


※：名目上のP値

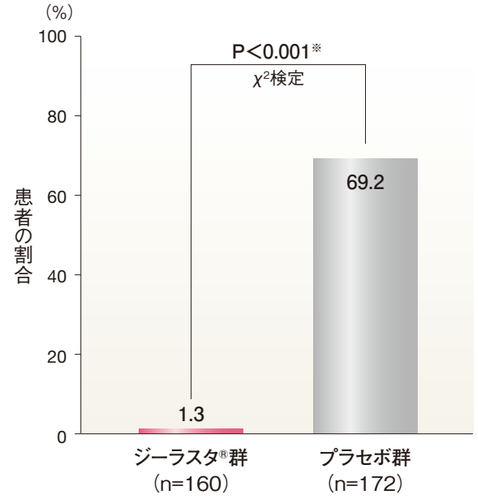
■第1サイクルおよび第4サイクルまでのFNの発現割合【副次評価項目】(FAS)

第1サイクルを完了した患者(FNを発現したすべての患者を含む、第1サイクル試験薬投与後19日まで試験を継続した患者)のうち、FNを発現した患者は、ジーラスタ®群が1例(0.6%)、プラセボ群が100例(57.8%)で、有意な差が認められました(χ^2検定、名目上のP値<0.001)。第4サイクルまで完了した患者(FNを発現したすべての患者を含む、第4サイクル試験薬投与後19日まで試験を継続した患者)のうち、FNを発現した患者は、ジーラスタ®群が2例(1.3%)、プラセボ群が119例(69.2%)で、有意な差が認められました(χ^2検定、名目上のP値<0.001)。

第1サイクルのFNの発現割合(FAS)



第4サイクルまでのFNの発現割合(FAS)

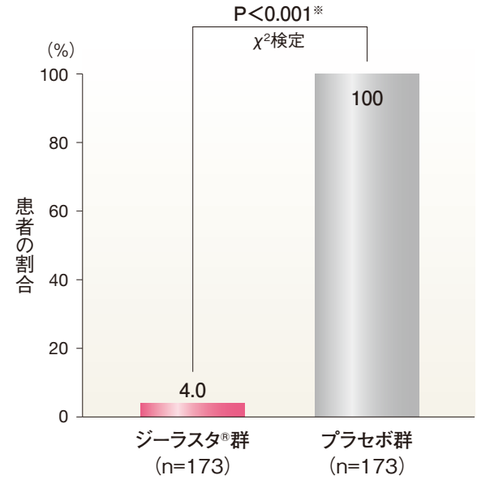


※：名目上のP値

■Grade 4の好中球数減少の発現割合(全サイクル)【副次評価項目】(FAS)

Grade 4の好中球数減少(ANC<500/μL)を発現した患者は、ジーラスタ®群が7例(4.0%)、プラセボ群が173例(100%)で、有意な差が認められました(χ^2検定、名目上のP値<0.001)。

Grade 4の好中球数減少の発現割合(FAS)

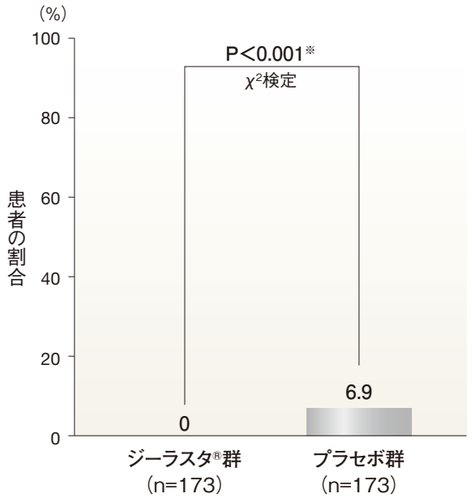


※：名目上のP値

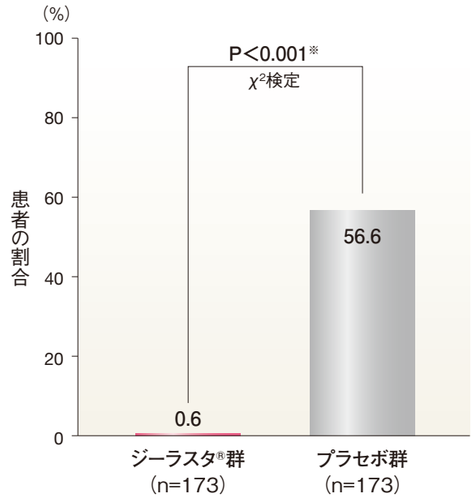
■【参考情報】FNによる入院および抗生剤の使用への影響（全サイクル）【副次評価項目】（FAS）

FNによって入院した患者は、ジーラスタ®群で0例、プラセボ群で12例（6.9%）で、有意な差が認められました（χ^2検定、名目上のP値＜0.001）。FNのために抗生剤を使用した患者は、ジーラスタ®群が1例（0.6%）、プラセボ群が98例（56.6%）で、有意な差が認められました（χ^2検定、名目上のP値＜0.001）。

FNによる入院の発生割合（FAS）



FNによる抗生剤の使用割合（FAS）



※：名目上のP値

■安全性（全サイクル）

本試験における副作用発現率は、ジーラスタ®群で82.1%（142/173例）、プラセボ群で49.1%（85/173例）でした。主な副作用は、ジーラスタ®群で血中乳酸脱水素酵素増加52例（30.1%）、関節痛48例（27.7%）、発熱38例（22.0%）、筋肉痛32例（18.5%）、倦怠感および背部痛 各30例（17.3%）でした。プラセボ群で関節痛25例（14.5%）、倦怠感19例（11.0%）、筋肉痛17例（9.8%）、背部痛16例（9.2%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加10例（5.8%）でした。

副作用発現頻度

	ジーラスタ®群（n=173）	プラセボ群（n=173）
副作用発現頻度	142（82.1）	85（49.1）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）		
血中乳酸脱水素酵素増加	52（30.1）	8（4.6）
関節痛	48（27.7）	25（14.5）
発熱	38（22.0）	6（3.5）
筋肉痛	32（18.5）	17（9.8）
倦怠感	30（17.3）	19（11.0）
背部痛	30（17.3）	16（9.2）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22（12.7）	10（5.8）
頭痛	18（10.4）	9（5.2）
蕁麻疹	17（9.8）	9（5.2）
血中アルカリホスファターゼ増加	14（8.1）	3（1.7）
便秘	13（7.5）	7（4.0）
リンパ球数減少	13（7.5）	6（3.5）
発疹	12（6.9）	9（5.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10（5.8）	7（4.0）
味覚異常	10（5.8）	6（3.5）
下痢	9（5.2）	8（4.6）
骨痛	9（5.2）	3（1.7）
四肢痛	7（4.0）	9（5.2）

MedDRA/J version 15.0 基本語（PT）　n数（%）

重篤な副作用はジーラスタ®群で倦怠感2例（1.2%）、低ナトリウム血症、蕁麻疹、鼻出血 各1例（0.6%）、プラセボ群（オープン期を含む）で肺臓炎、イレウス、嘔吐、発熱性好中球減少症、腸炎、咽頭炎、蕁麻疹 各1例（0.6%）に認められました。
投与中止に至った副作用はジーラスタ®群で蕁麻疹2例（1.2%）、肝機能検査異常、胸部不快感、湿疹、紅斑 各1例（0.6%）、プラセボ群（オープン期を含む）で蕁麻疹3例（1.7%）が報告されました。
本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

3. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（フィルグラスチム（グラン®）を対照とした非劣性試験）[12)]

12）承認時評価資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験

試験概要

目　　的　悪性リンパ腫のがん化学療法による好中球減少症に対するジーラスタ®の単回皮下投与の有効性および安全性を、グラン®の連日皮下投与を対照に検討する。

対　　象　悪性リンパ腫患者109例（ジーラスタ®群54例、グラン®群55例）

＜主要な選択基準＞
- 非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫患者
- がん化学療法として第1サイクルからCHASE（R）療法をフルドーズで実施予定の患者
- 20歳以上、ECOG PS≦2の患者
- CHASE（R）療法開始前2週間以内の直近の検査でANC≧1,000/μL、血小板数≧7.5×10^4/μL、総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下、血清クレアチニン≦1.5mg/dLの患者

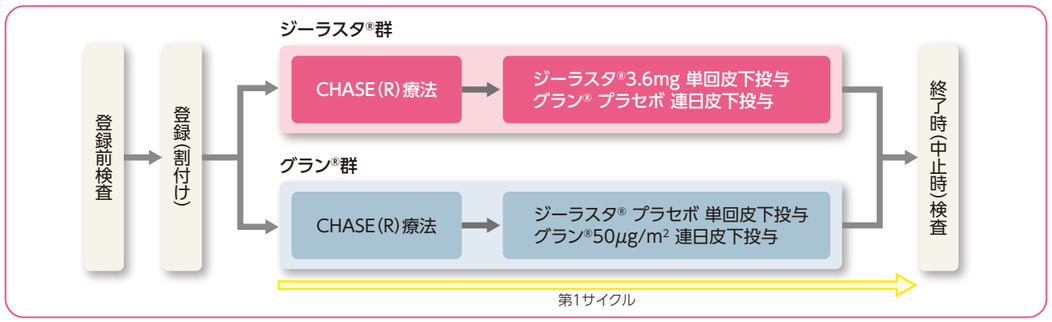
試験デザイン　多施設共同ランダム化実薬（グラン®）対照二重盲検比較試験

投与方法　CHASE（R）療法が終了した翌日（Day 4）かつCHASE（R）療法施行後※24時間以降より第1サイクルのみ試験薬を投与。

	CHASE（R）※	投与量	投与ルート	投与期間（Day） 1	2	3	4	5・・・
化学療法	エトポシド	100mg/m^2	1時間かけて静脈内投与	↓	↓	↓		
	デキサメタゾン	40mg	静脈内投与	↓	↓	↓		
	シクロホスファミド	1,200mg/m^2	2時間かけて静脈内投与	↓				
	シタラビン	2,000mg/m^2	3時間かけて静脈内投与		↓	↓		
	リツキシマブ	規定なし（未投与も可）		規定なし				
ジーラスタ®群	ジーラスタ®3.6mg　単回皮下投与↓ グラン® プラセボ　連日皮下投与↓ Day 5以降、ANCがNadir経過後5,000/μL以上が確認されるまでグラン® プラセボを投与（最大Day 20まで）						↓ ↓	↓・・・
グラン®群	ジーラスタ® プラセボ 単回皮下投与↓ グラン®50μg/m^2　連日皮下投与↓ Day 5以降、ANCがNadir経過後5,000/μL以上が確認されるまでグラン®を投与（最大Day 20まで）						↓ ↓	↓・・・

※CHASE（R）療法施行終了はデキサメタゾンを除く抗がん剤の投与終了とした。

試験スケジュール



【デキサメタゾンの7. 用法・用量に関連する注意】
悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

【シクロホスファミドの6. 用法・用量】（抜粋）
〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉
（2）他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m^2（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【リツキシマブの6. 用法及び用量】（抜粋）
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続1］として1回量375mg/m^2を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続1］として1回量375mg/m^2を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

評価項目
主要評価項目： ANC＜500/μLの日数（DSN）（検証的な解析項目）
副次評価項目： ANC＜1,000/μLの日数（DN）、ANCのNadir値、FNの発現割合［FN：体温（腋窩）≧38℃かつGrade 4の好中球数減少（ANC＜500/μL）、体温（腋窩）≧37.5℃かつANC＜500/μL］
探索的評価項目： ANCの推移
安全性： 有害事象、副作用発現頻度、臨床検査、バイタルサイン

解析計画　PPSを主たる解析対象とした。
主要評価項目： ジーラスタ®群のグラン®群に対する非劣性の検証を目的として、帰無仮説「ジーラスタ®群のDSN≧グラン®群のDSN＋1」、対立仮説「ジーラスタ®群のDSN＜グラン®群のDSN＋1」を設定した。検定は、Studentのt検定を用い、有意水準は片側P値で2.5%とした。評価は、検定によって算出されるP値で行うこととし、P値を算出する際にはグラン®群のDSNの平均値に1を足したときに算出される検定統計量を用いることとした。
また、中止例や欠測データは以下のように取り扱われた。
第1サイクルにおけるANC＜500/μLの期間を算出し、第1サイクル完了被験者でANC＜500/μLが観察されなかった被験者は、DSN=0とした。中止被験者については、中止した時期によってDSNの算出方法を考慮した。また、ANCに欠測（未観測等）がある場合は、WBCの値を考慮して、DSNを算出した。
副次評価項目： 以下の評価項目に関して投与群ごとに基本統計量および群間差を算出した。
- ANC＜1,000/μLの日数（DN）
- ANCのNadirの値

また、以下の評価項目に関して投与群ごとに頻度集計を行った。
- FNの発現割合

探索的評価項目： 投与群ごとに第1サイクルの各時点（治験薬投与後経過日数）ごとのANCの基本統計量を算出し、平均値（±標準偏差）等の推移図を作成した。

患者背景（PPS）

項目		ジーラスタ®群（n=53）	グラン®群（n=54）
性別	男	35（66.0）	31（57.4）
	女	18（34.0）	23（42.6）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	56.8±12.2	57.4±12.0
体重（kg）	平均値±標準偏差	60.85±11.01	61.94±15.29
体表面積（m^2）	平均値±標準偏差	1.66±0.18	1.66±0.23
ECOG PS	0	38（71.7）	34（63.0）
	1	14（26.4）	18（33.3）
	2	1（1.9）	2（3.7）
原疾患	非ホジキンリンパ腫	50（94.3）	50（92.6）
	B細胞腫瘍		
	濾胞性リンパ腫	7（13.2）	9（16.7）
	節性辺縁帯B細胞リンパ腫	1（1.9）	0
	マントル細胞リンパ腫	2（3.8）	2（3.7）
	びまん性B大細胞型リンパ腫	30（56.6）	26（48.1）
	原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫	0	1（1.9）
	TおよびNK細胞腫瘍		
	末梢性T細胞リンパ腫、非特定	5（9.4）	7（13.0）
	未分化大細胞型リンパ腫	2（3.8）	3（5.6）
	その他	3（5.7）	2（3.7）
	ホジキンリンパ腫	3（5.7）	4（7.4）
病期	Ⅰ	4（7.5）	1（1.9）
	Ⅱ	7（13.2）	20（37.0）
	Ⅲ	15（28.3）	13（24.1）
	Ⅳ	27（50.9）	20（37.0）
	不明	0	0
放射線療法の有無※	あり	7（13.2）	6（11.1）
化学療法の有無※	あり	52（98.1）	54（100）
合併症の有無	あり	50（94.3）	53（98.1）

※原疾患に対する治療　　n数（%）

【ジーラスタ®の15. その他の注意】（抜粋）
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

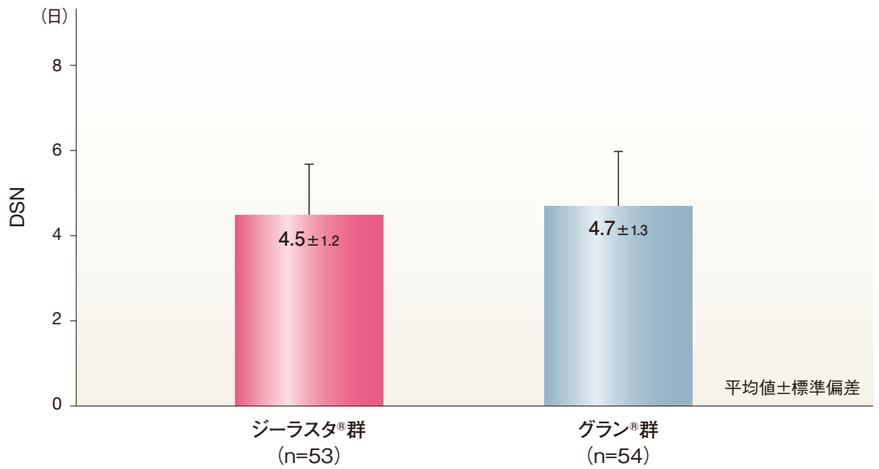
試験結果

■ANC＜500/μLの日数（DSN）【主要評価項目】【検証的解析結果】（PPS）

DSNは、ジーラスタ®群が4.5±1.2日（平均値±標準偏差）、グラン®群が4.7±1.3日で、いずれもDSNが0日の患者は認められませんでした。

DSNの差（ジーラスタ®群－グラン®群）は－0.2日［95%信頼区間：－0.7～0.3日］で、Studentのt検定のP値は＜0.001となり帰無仮説が棄却されたことから、グラン®群に対するジーラスタ®群の非劣性が検証されました。

ANC＜500/μLの日数（DSN）（PPS）



ANC＜500/μLの日数（DSN）（PPS）

		ジーラスタ®群（n=53）	グラン®群（n=54）
DSN発現の有無	なし あり	0 53（100）	0 54（100）
基本統計量（日）	平均値±標準偏差 中央値［最小値, 最大値］ 95%信頼区間	4.5±1.2 4.0［3, 9］ 4.2～4.9	4.7±1.3 5.0［1, 8］ 4.4～5.1
群間差（日）	DSNの差（ジーラスタ®群－グラン®群） DSNの差の95%信頼区間	－0.2 －0.7～0.3	
非劣性検証	P値[a]（Studentのt検定）	＜0.001	

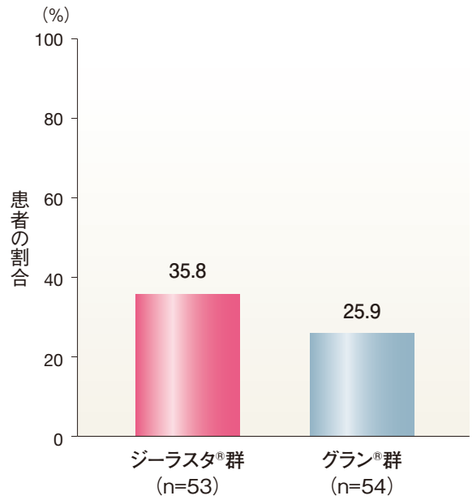
a）P値を算出する際にはグラン®群のDSNの平均値に非劣性マージンとして設定した1を足したときに算出される検定統計量を用いた。　n数（%）

■FNの発現割合【副次評価項目】（PPS）

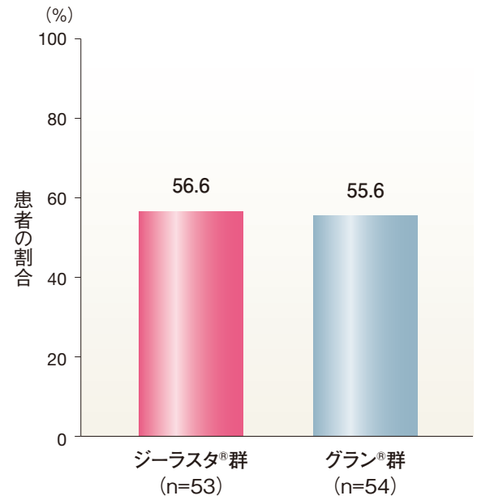
FN［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］は、ジーラスタ®群で53例中19例（35.8%）およびグラン®群で54例中14例（25.9%）に発現しました。

FN［体温（腋窩）≧37.5℃かつANC＜500/μL］は、ジーラスタ®群で53例中30例（56.6%）およびグラン®群で54例中30例（55.6%）に発現しました。

FNの発現割合（PPS）
［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］



FNの発現割合（PPS）
［体温（腋窩）≧37.5℃かつANC＜500/μL］



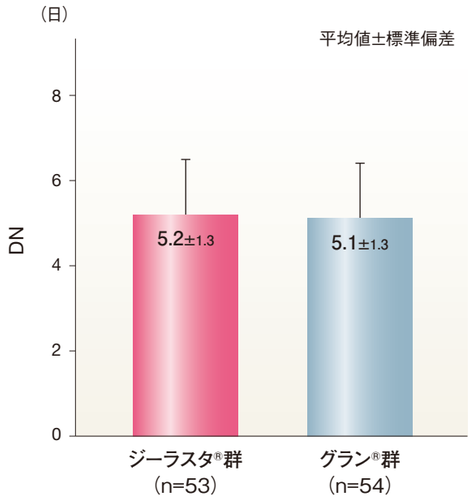
有害事象判定基準　NCI-CTCAE v4.0　日本語訳JCOG［好中球数減少のGrade］

Grade 1：＜施設基準値下限-1,500/μL
Grade 2：＜1,500-1,000/μL
Grade 3：＜1,000-500/μL
Grade 4：＜500/μL

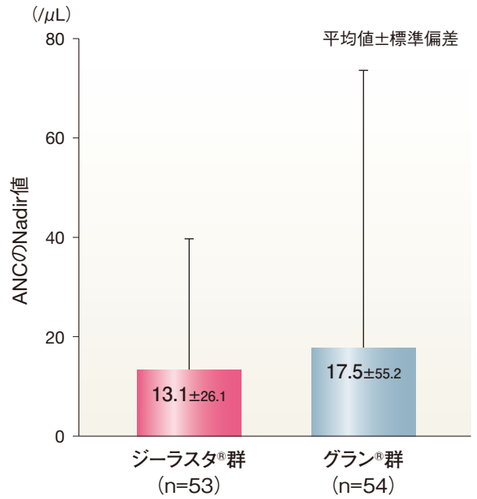
■ANC＜1,000/μLの日数（DN）およびANCのNadir値【副次評価項目】（PPS）

DNは、ジーラスタ®群が5.2±1.3日およびグラン®群が5.1±1.3日でした。DNの差（ジーラスタ®群－グラン®群）は0.1日［95%信頼区間：－0.4～0.6日］でした。
ANCのNadir値は、ジーラスタ®群が13.1±26.1/μL、グラン®群が17.5±55.2/μLでした。Nadir値の差（ジーラスタ®群－グラン®群）は－4.4/μL［95%信頼区間：－21.0～12.2/μL］でした。

ANC＜1,000/μLの日数（DN）（PPS）



ANCのNadir値（PPS）



ANC＜1,000/μLの日数（DN）（PPS）

		ジーラスタ®群（n=53）	グラン®群（n=54）
基本統計量（日）	平均値±標準偏差 中央値［最小値, 最大値］ 95%信頼区間	5.2±1.3 5.0［3, 10］ 4.8～5.5	5.1±1.3 5.0［2, 8］ 4.8～5.5
群間差（日）	DNの差（ジーラスタ®群－グラン®群） DNの差の95%信頼区間	0.1 －0.4～0.6	

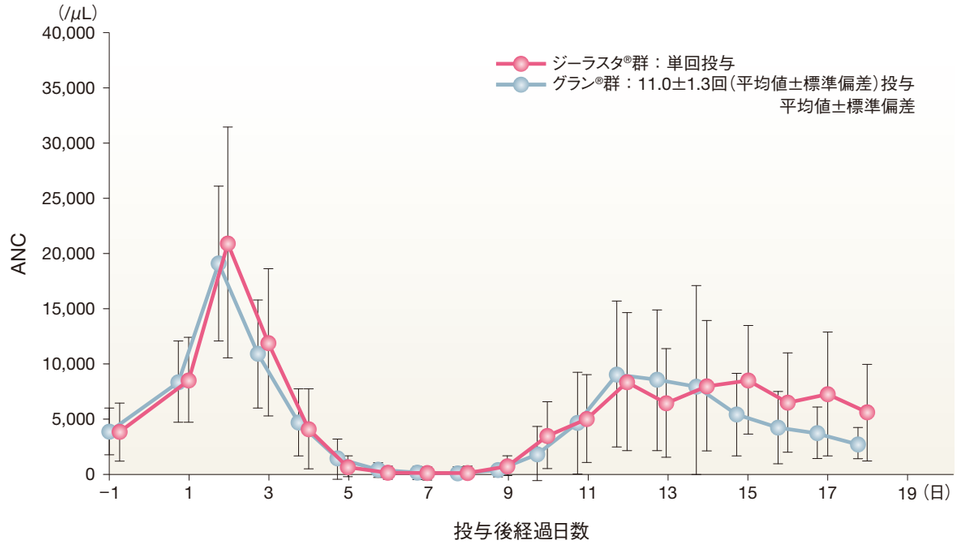
ANCのNadir値（PPS）

		ジーラスタ®群（n=53）	グラン®群（n=54）
基本統計量（/μL）	平均値±標準偏差 中央値［最小値, 最大値］ 95%信頼区間	13.1±26.1 3.6［0, 156］ 6.0～20.3	17.5±55.2 2.5［0, 396］ 2.5～32.6
群間差（/μL）	Nadir値の差（ジーラスタ®群－グラン®群） Nadir値の差の95%信頼区間	－4.4 －21.0～12.2	

■ANC（平均値）の推移【探索的評価項目】（PPS）

ANCは、いずれの群も試験薬投与翌日に最高値に達し、ジーラスタ®群は7日目に、グラン®群は8日目にNadirとなり、12日目のANC値はジーラスタ®群は8,283.7±6,297.2/μL、グラン®群は8,946.7±6,612.8/μLでした。12日目以降は下記推移を示しました。
（ANCの試験薬投与前値：ジーラスタ®群 3,750.6±2,635.3/μL、グラン®群 3,761.2±2,095.9/μL）

ANCの推移（PPS）



■安全性

本試験における副作用発現率は、ジーラスタ®群で63.0%(34/54例)、グラン®群で70.9%(39/55例)でした。主な副作用は、ジーラスタ®群で背部痛11例(20.4%)、血中乳酸脱水素酵素増加8例(14.8%)、発熱および血中ビリルビン増加 各3例(5.6%)、血中アルカリホスファターゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、肝機能検査異常、関節痛、筋骨格痛および紅斑 各2例(3.7%)でした。グラン®群で血中乳酸脱水素酵素増加17例(30.9%)、背部痛16例(29.1%)、血中アルカリホスファターゼ増加6例(10.9%)、発熱および骨痛 各5例(9.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加および頭痛 各4例(7.3%)、血中ビリルビン増加、肝機能異常、C-反応性蛋白増加および関節痛 各2例(3.6%)でした。

副作用発現頻度

	ジーラスタ®群(n=54)	グラン®群(n=55)
副作用発現頻度	34 (63.0)	39 (70.9)
主な副作用(いずれかの群で5%以上)		
背部痛	11 (20.4)	16 (29.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (14.8)	17 (30.9)
発熱	3 (5.6)	5 (9.1)
血中ビリルビン増加	3 (5.6)	2 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.7)	6 (10.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.7)	4 (7.3)
頭痛	1 (1.9)	4 (7.3)
骨痛	0	5 (9.1)

MedDRA/J version 14.1 基本語(PT)　n数(%)

重篤な副作用はジーラスタ®群で肺炎1例(1.9%)に認められました。
本試験において投与中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

4. 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験[13)]

13)承認時評価資料：高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験

試験概要

目　　的　高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象に、がん化学療法による好中球減少症に対するジーラスタ®の有効性および安全性を、グラン®の連日皮下投与を対照として検討する。

対　　象　65歳以上の高齢の非ホジキンリンパ腫患者52例（ジーラスタ®群25例、グラン®群27例）

＜主要な選択基準＞

- がん化学療法として第1サイクルから（R）CHOP療法をフルドーズで実施予定の患者（リンパ芽球性リンパ腫およびバーキットリンパ腫の患者を除く）
- 65歳以上、ECOG PS≦2の患者
- （R）CHOP療法開始前2週間以内の直近の検査でANC≧2,000/μL、血小板数≧10×10⁴/μL、総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下、血清クレアチニン≦1.5mg/dL、左室駆出率≧50%［（R）CHOP療法第1サイクル施行のDay －31までの検査でも可］等の患者

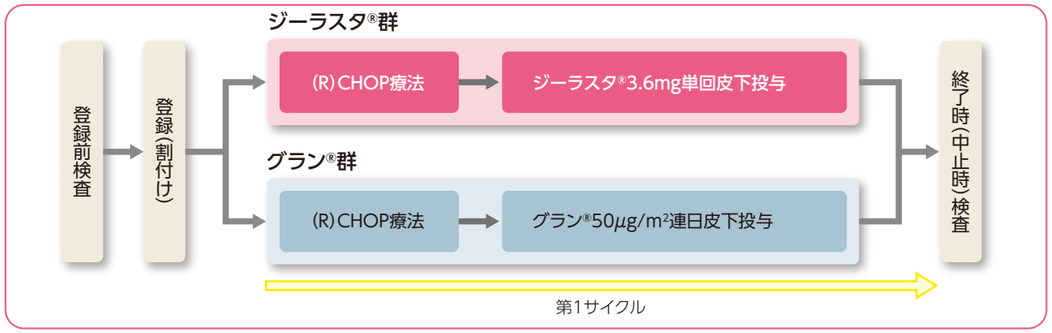
試験デザイン　多施設共同ランダム化実薬（グラン®）対照オープン比較試験

投与方法　（R）CHOP療法施行終了の翌日（Day 2）かつ（R）CHOP療法施行終了後24時間以降から第1サイクルのみ試験薬を投与。

	（R）CHOP※	投与量	投与ルート	投与期間（Day）				
				1	2	3	4	5・・・
化学療法	シクロホスファミド	750mg/m²	静脈内投与	↓				
	ドキソルビシン塩酸塩	50mg/m²	静脈内投与	↓				
	ビンクリスチン硫酸塩	1.4mg/m²	静脈内投与（最大2.0mg/body）	↓				
	プレドニゾロン	40mg/m²	経口投与	↓	↓	↓	↓	↓
	リツキシマブ	規定なし（未投与も可）		規定なし				
ジーラスタ®群	ジーラスタ®3.6mg　単回皮下投与				↓			
グラン®群	グラン®50μg/m²　連日皮下投与 化学療法施行終了後の翌日から、ANCがNadir経過後5,000/μL以上が確認されるまでグラン®を投与				↓	↓	↓	↓・・・

※（R）CHOP療法の開始はリツキシマブを除く抗がん剤の投与開始、（R）CHOP療法の終了はプレドニゾロン以外の抗がん剤の投与終了とした。

試験スケジュール



【ジーラスタ®の9. 特定の背景を有する患者に関する注意】（抜粋）
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。
【ジーラスタ®の15. その他の注意】（抜粋）
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

【フィルグラスチム（グラン®）の9. 特定の背景を有する患者に関する注意】（抜粋）
9.8 高齢者
用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

評価項目

主要評価項目： ANC＜500/μLの日数（DSN）

副次評価項目： ANC＜1,000/μLの日数（DN）、ANCのNadir値、FNの発現割合
［FN：体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL、体温（腋窩）≧37.5℃かつANC＜500/μL］

探索的評価項目： ANC個別推移、ANC要約、ANC（平均値・中央値）の推移

安全性： 有害事象＜有害事象・副作用発現状況、重症度別有害事象・副作用発現頻度、ANCの最大値別の有害事象・副作用（30,000/μL未満、30,000/μL以上）等＞、臨床検査値、バイタルサイン

解析計画　FASを主たる解析対象とした。

主要評価項目： DSNの基本統計量および95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間差および投与群間差95%信頼区間を算出した。
また、中止例や欠測データは以下のように取り扱われた。
第1サイクルにおけるANC＜500/μLの期間を算出し、第1サイクル完了被験者でANC＜500/μLが観察されなかった被験者は、DSN=0とした。中止被験者については、中止した時期によってDSNの算出方法を考慮した。また、ANCに欠測（未観測等）がある場合は、WBCの値を考慮して、DSNを算出した。

副次評価項目： 以下の評価項目に関して投与群ごとに基本統計量を算出した。
・DN
・ANCのNadirの値
また、以下の評価項目に関して投与群ごとに頻度集計を行った。
・FNの発現割合

探索的評価項目： 投与群ごとに第1サイクルの各時点（治験薬投与後経過日数）ごとのANCの基本統計量を算出し、平均値（±標準偏差）等の推移図等を作成した。

患者背景（FAS）

項目		ジーラスタ®群（n=25）	グラン®群（n=27）
性別	男	9（36.0）	13（48.1）
	女	16（64.0）	14（51.9）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	70.9±4.2	72.7±4.5
体重（kg）	平均値±標準偏差	53.88±10.47	58.01±9.62
体表面積（m²）	平均値±標準偏差	1.51±0.17	1.59±0.16
ECOG PS	0	17（68.0）	19（70.4）
	1	6（24.0）	8（29.6）
	2	2（8.0）	0
原疾患	非ホジキンリンパ腫	25（100）	27（100）
	B細胞腫瘍		
	濾胞性リンパ腫	7（28.0）	5（18.5）
	びまん性B大細胞型リンパ腫	13（52.0）	19（70.4）
	TおよびNK細胞腫瘍		
	末梢性T細胞リンパ腫、非特定	0	1（3.7）
	未分化大細胞型リンパ腫	0	2（7.4）
	成人T 細胞白血病／リンパ腫	1（4.0）	0
	その他	4（16.0）	0
病期	Ⅰ	8（32.0）	5（18.5）
	Ⅱ	4（16.0）	3（11.1）
	Ⅲ	7（28.0）	11（40.7）
	Ⅳ	6（24.0）	8（29.6）
	不明	0	0
放射線療法の有無※	あり	0	0
合併症の有無	あり	25（100）	26（96.3）

※原疾患に対する治療　　n数（%）

【ビンクリスチン硫酸塩の6. 用法・用量】（抜粋）
＜悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）の場合＞
通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05～0.1mg/kg、成人0.02～0.05mg/kgを週1回静脈注射する。
ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

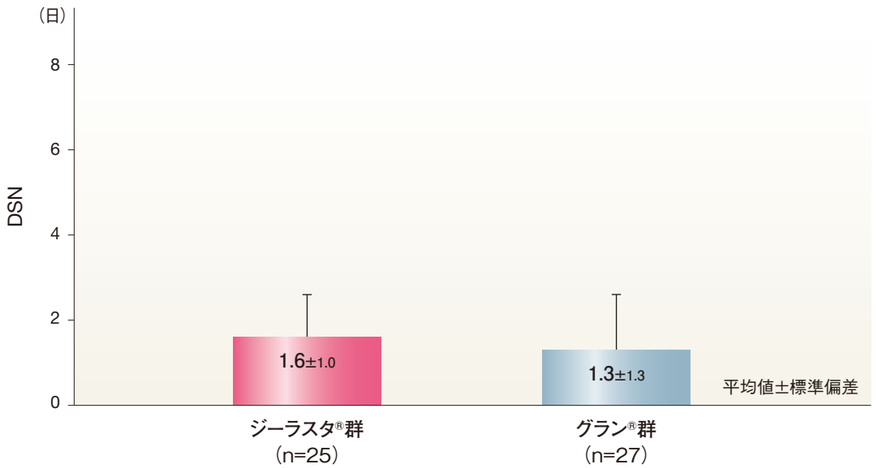
【リツキシマブの6. 用法及び用量】（抜粋）
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続1］として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続1］として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

試験結果

■ANC＜500/μLの日数（DSN）【主要評価項目】（FAS）

DSNは、ジーラスタ®群が1.6±1.0日、グラン®群が1.3±1.3日で、DSNが0日の患者はそれぞれ5例（20.0%）および11例（40.7%）でした。DSNの差（ジーラスタ®群－グラン®群）は0.3日［95%信頼区間：－0.4～1.0日］でした。

ANC＜500/μLの日数（DSN）（FAS）



ANC＜500/μLの日数（DSN）（FAS）

		ジーラスタ®群（n=25）	グラン®群（n=27）
DSN発現の有無	なし あり	5（20.0） 20（80.0）	11（40.7） 16（59.3）
基本統計量（日）	平均値±標準偏差 中央値［最小値，最大値］ 95%信頼区間	1.6±1.0 2.0［0，3］ 1.2～2.0	1.3±1.3 1.0［0，4］ 0.8～1.8
群間差（日）	DSNの差（ジーラスタ®群－グラン®群） DSNの差の95%信頼区間	0.3 －0.4～1.0	

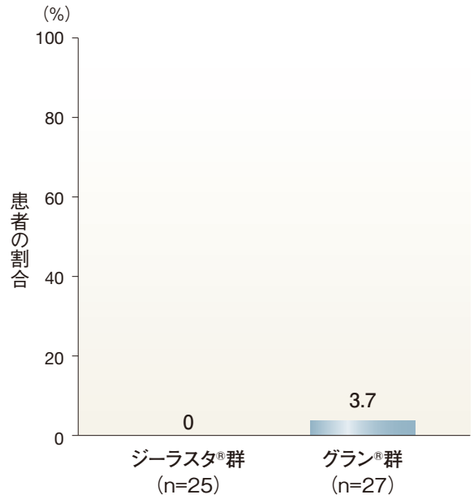
n数（%）

■FNの発現割合（第1サイクル）【副次評価項目】（FAS）

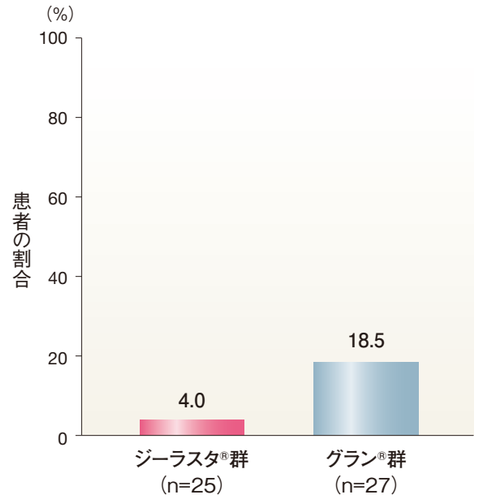
FN［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］は、ジーラスタ®群で0例およびグラン®群で1例（3.7%）に発現しました。

FN［体温（腋窩）≧37.5℃かつANC＜500/μL］は、ジーラスタ®群で1例（4.0%）およびグラン®群で5例（18.5%）に発現しました。

FNの発現割合（FAS）
［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］



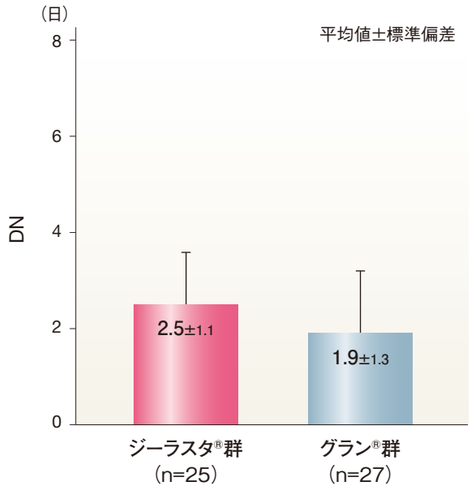
FNの発現割合（FAS）
［体温（腋窩）≧37.5℃かつANC＜500/μL］



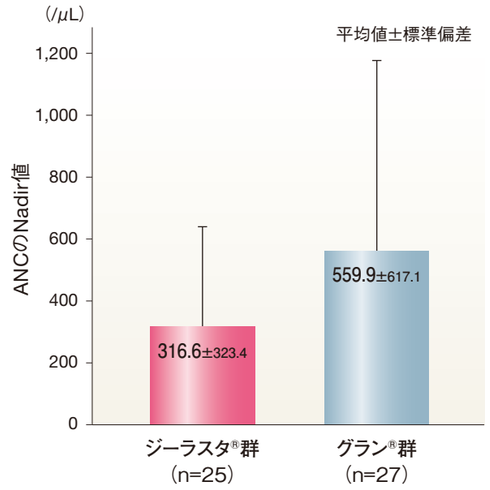
■ANC＜1,000/μLの日数（DN）およびANCのNadir値【副次評価項目】（FAS）

ジーラスタ®群およびグラン®群の成績はそれぞれ、DNが2.5±1.1日および1.9±1.3日、ANCのNadir値が317±323/μLおよび560±617/μLでした。

ANC＜1,000/μLの日数（DN）（FAS）



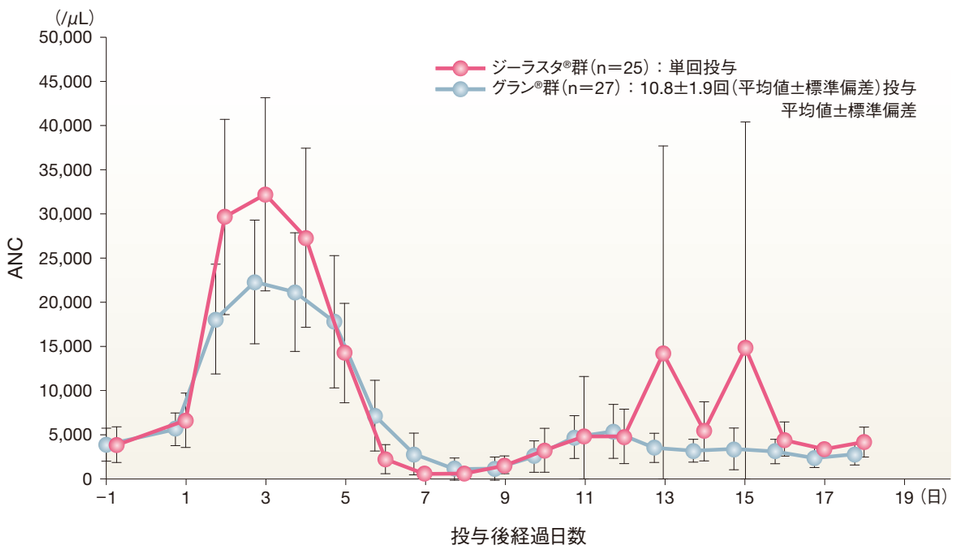
ANCのNadir値（FAS）



■ANC（平均値）の推移【探索的評価項目】（FAS）

ANCは、いずれの群も試験薬投与後3日目に最高値に達し、ジーラスタ®群は7日目に、グラン®群は8日目にNadirとなり、11日目のANC値はジーラスタ®群は4,688.7±6,680.2/μL、グラン®群は4,571.8±2,424.1/μLでした。11日目以降は下記推移を示しました。
（ANCの試験薬投与前値：ジーラスタ®群 3,751.1±2,028.5/μL、グラン®群 3,751.0±1,784.9/μL）

ANCの推移（FAS）



■安全性

本試験における副作用発現率は、ジーラスタ®群で48.0%（12/25例）、グラン®群で51.9%（14/27例）でした。主な副作用は、ジーラスタ®群で背部痛5例（20.0%）、発熱及び血中アルカリホスファターゼ増加 各2例（8.0%）でした。グラン®群で倦怠感4例（14.8%）、背部痛および発熱 各3例（11.1%）、頭痛、口腔咽頭痛、悪心、食欲減退および高血圧 各2例（7.4%）でした。

副作用発現頻度

	ジーラスタ®群（n=25）	グラン®群（n=27）
副作用発現頻度	12（48.0）	14（51.9）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）		
背部痛	5（20.0）	3（11.1）
発熱	2（8.0）	3（11.1）
血中アルカリホスファターゼ増加	2（8.0）	0
倦怠感	1（4.0）	4（14.8）
頭痛	1（4.0）	2（7.4）
口腔咽頭痛	1（4.0）	2（7.4）
悪心	0	2（7.4）
食欲減退	0	2（7.4）
高血圧	0	2（7.4）

MedDRA/J version 15.0 基本語（PT）　n数（%）

本試験において重篤な副作用、投与中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

一部承認を受けた用法及び用量と異なりますが、用量反応性を検討している試験のため、掲載しています。(P.30〜37)

5. 国内第Ⅱ相用量設定試験

悪性リンパ腫患者[CHASE(R)療法]を対象とした第Ⅱ相用量設定試験[9)]

9)承認時評価資料：悪性リンパ腫患者[CHASE(R)療法]を対象とした第Ⅱ相用量設定試験

試験概要

目　　的　悪性リンパ腫のがん化学療法による好中球減少症に対し、ジーラスタ®1.8mg、3.6mg、6.0mgを化学療法の1サイクルごとに単回皮下投与し、ジーラスタ®の推奨用量を検討する。

対　　象　悪性リンパ腫患者89例(1.8mg群30例、3.6mg群30例、6.0mg群29例)

＜主要な選択基準＞

非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫患者、がん化学療法として第1サイクルからCHASE(R)療法をフルドーズで実施予定の患者、20歳以上、ECOG PS≦2の患者、CHASE(R)療法開始前2週間以内の直近の検査でANC≧1,000/μL、血小板数≧7.5×10^4/μL、総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下、血清クレアチニン≦1.5mg/dLまたはクレアチニンクリアランス≧60mL/minの患者

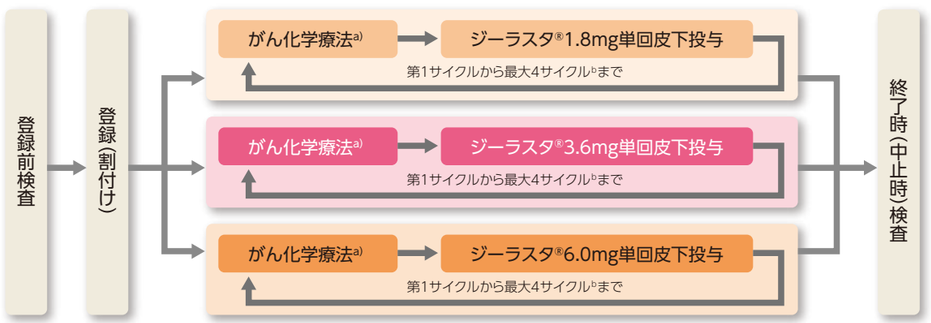
試験デザイン　多施設共同ランダム化オープン並行群間比較試験

投与方法　CHASE(R)療法終了の翌日[Day 4かつCHASE(R)療法施行終了後24時間以降]にジーラスタ®を投与

	CHASE(R)	投与量	投与ルート	投与期間(Day)　3週毎				
				1	2	3	4	5・・・
がん化学療法※	エトポシド	100mg/m²	1時間かけて静脈内投与	↓	↓	↓		
	デキサメタゾン	40mg	静脈内投与	↓	↓	↓		
	シクロホスファミド	1,200mg/m²	2時間かけて静脈内投与	↓				
	シタラビン	2,000mg/m²	3時間かけて静脈内投与		↓	↓		
	リツキシマブ	規定なし(未投与も可)		規定なし				
1.8mg群	ジーラスタ®1.8mg　単回皮下投与						↓	
3.6mg群	ジーラスタ®3.6mg　単回皮下投与						↓	
6.0mg群	ジーラスタ®6.0mg　単回皮下投与						↓	

※がん化学療法：CHASE(R)療法

試験スケジュール



a：がん化学療法はCHASE(R)療法
b：CHASE(R)療法開始日から次サイクルのCHASE(R)療法開始日前日までを1サイクルとした

【ジーラスタ®の6. 用法及び用量】(抜粋)
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
【ジーラスタ®の15. その他の注意】(抜粋)
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている(0.3%、2/632例)。

評価項目

主要評価項目： ANC<500/μLの日数(DSN)(第1サイクル)

副次評価項目： ANC<1,000/μLの日数(DN)(第1サイクル)
NadirからANC≧500/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
NadirからANC≧1,000/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
ジーラスタ®投与からANC≧500/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
ジーラスタ®投与からANC≧1,000/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
ANCのNadir値(第1サイクル)
FNの発現割合(第1サイクル)
[FN：体温(腋窩)≧38℃かつANC<500/μL、体温(腋窩)≧38℃かつANC<1,000/μL]

探索的評価項目： ANCの推移

安全性： 有害事象・副作用発現状況(第1サイクル、全サイクル、重症度別)、臨床検査値、バイタルサイン

解析計画

主要評価項目： がん化学療法の第1サイクルにおけるANC<500/μLの日数(DSN)を反応変数、投与群を説明変数とし、ジーラスタ®1.8mg、3.6mg、6.0mgの3用量に対する3種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討した。なお、検定の多重性を調整するために、標本再抽出法(permutation：抽出回数=20,000回、乱数シード=125)を用いた。有意水準は両側P値で5%として、多重性を調節したP値が最も小さく、有意な用量反応プロファイルを選択した。また、投与群ごとにDSNの基本統計量を算出した。

◆用量反応プロファイル(対比)
1) 直線的に減少：1、0、−1
2) 6.0mg群で減少：1、1、−2
3) 3.6mg群で減少：2、−1、−1

また、中止例や欠測データは以下のように取り扱われた。
第1サイクルにおけるANC<500/μLの期間を算出し、第1サイクル完了被験者でANC<500/μLが観察されなかった被験者は、DSN=0とした。中止被験者については、中止した時期によってDSNの算出方法を考慮した。また、ANCに欠測(未観測等)がある場合は、WBCの値を考慮して、DSNを算出した。

副次評価項目： 以下の評価項目に関して投与群ごとに要約統計量を算出する。
1) 化学療法の第1サイクルにおけるANC<1,000/μLの日数(DN)
2) 化学療法の第1サイクルにおけるNadirからANC≧500/μLまでの日数
3) 化学療法の第1サイクルにおけるNadirからANC≧1,000/μLまでの日数
4) 化学療法の第1サイクルにおける治験薬投与からANC≧500/μLまでの日数
5) 化学療法の第1サイクルにおける治験薬投与からANC≧1,000/μLまでの日数
6) 化学療法の第1サイクルにおけるANCのNadirの値
また、以下の評価項目に関して投与群ごとに頻度集計を行う。
7) 発熱性好中球減少症の発現割合

探索的評価項目： 投与群ごとに第1サイクルの各時点(治験薬投与後経過日)ごとのANCの基本統計量を算出し、平均値(±標準偏差)等の推移図を作成した。

【デキサメタゾンの7. 用法・用量に関連する注意】
悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

【シクロホスファミドの6. 用法・用量】(抜粋)
〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉
(2)他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回750mg/m²(体表面積)を間欠的に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【リツキシマブの6. 用法及び用量】(抜粋)
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

臨床成績

患者背景（PPS）

項目			ジーラスタ®1.8mg群 (n=30)	ジーラスタ®3.6mg群 (n=30)	ジーラスタ®6.0mg群 (n=28)
性別		男 女	18 (60.0) 12 (40.0)	21 (70.0) 9 (30.0)	16 (57.1) 12 (42.9)
年齢（歳）		平均値±標準偏差	57.9±12.6	58.4±9.7	54.5±12.9
体重（kg）		平均値±標準偏差	57.95±7.81	65.65±15.09	59.26±11.78
体表面積（m^2）		平均値±標準偏差	1.61±0.14	1.71±0.22	1.63±0.19
ECOG PS		0 1 2	24 (80.0) 4 (13.3) 2 (6.7)	23 (76.7) 7 (23.3) 0	22 (78.6) 4 (14.3) 2 (7.1)
原疾患	非ホジキンリンパ腫	B細胞腫瘍 TおよびNK細胞腫瘍 その他	23 (76.6) 4 (13.3) 1 (3.3)	26 (86.6) 1 (3.3) 1 (3.3)	25 (89.4) 2 (7.1) 1 (3.6)
	ホジキンリンパ腫		2 (6.7)	2 (6.7)	0
病期		Ⅰ Ⅱ Ⅲ Ⅳ 不明	5 (16.7) 8 (26.7) 7 (23.3) 9 (30.0) 1 (3.3)	3 (10.0) 6 (20.0) 12 (40.0) 9 (30.0) 0	3 (10.7) 8 (28.6) 4 (14.3) 12 (42.9) 1 (3.6)
骨髄浸潤		あり	2 (6.7)	4 (13.3)	3 (10.7)
手術の有無※		あり	5 (16.7)	4 (13.3)	6 (21.4)
放射線療法の有無※		あり	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (7.1)
化学療法の有無※		あり	30 (100)	30 (100)	28 (100)
合併症の有無		あり	28 (93.3)	26 (86.7)	23 (82.1)

※原疾患に対する治療

n数(%)

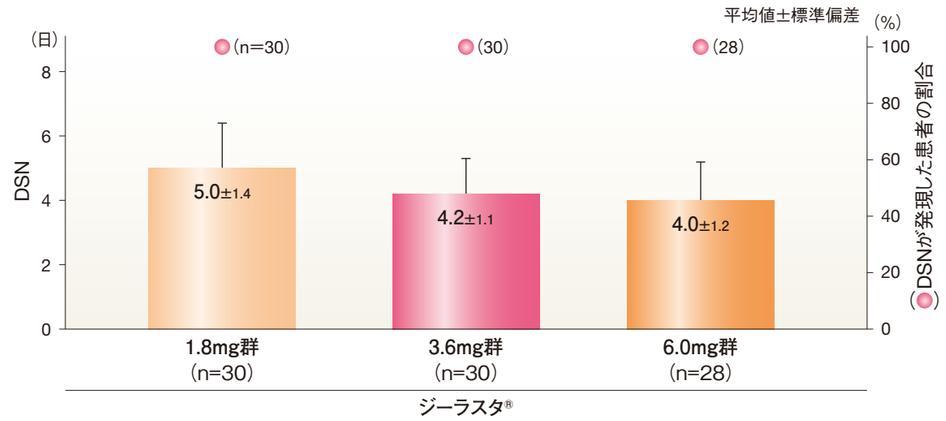
6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

試験結果

■ANC＜500/μLの日数（DSN）（第1サイクル）【主要評価項目】（PPS）

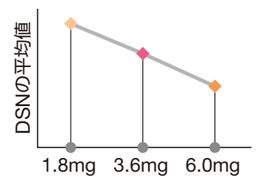
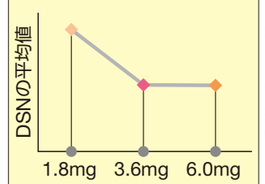
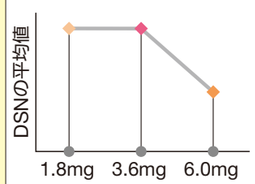
すべての患者のANCは500/μL未満に減少し、DSNは1.8mg群5.0±1.4日、3.6mg群4.2±1.1日、6.0mg群4.0±1.2日でした。

ANC＜500/μLの日数（DSN）（PPS）



■対比を用いたDSNの用量反応プロファイル（第1サイクル）【主要評価項目】（PPS）

各々の対比パターン（「直線的に減少」、「6.0mg群で減少」および「3.6mgで減少」）のP値（多重性を調整）は、それぞれP=0.004、P=0.064およびP=0.002でした。
「直線的に減少」および「3.6mg群で減少」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、P値が最も小さい対比パターンは「3.6mg群で減少」であり、用量反応プロファイルを指標とした推奨用量は3.6mgと考えられました。

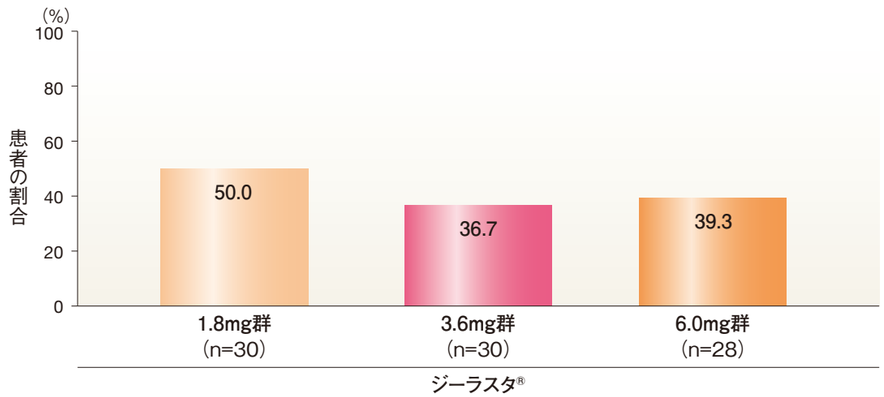
	直線的に減少	3.6mg群で減少・飽和	6.0mg群で減少
			
想定される推奨用量	6.0mg	3.6mg	6.0mg
P値（検定法）	P=0.004（検定法：用量反応プロファイル法）	P=0.002（検定法：用量反応プロファイル法）	P=0.064（検定法：用量反応プロファイル法）

対比パターンごとのP値は試験内の検定の多重性を調整済み
検定の多重性を調整するために、標本再抽出法（permutation：抽出回数=20,000回、乱数シード=125）を用いた。

■FNの発現割合（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

FN［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］を発現した患者は、1.8mg群15例（50.0%）、3.6mg群11例（36.7%）、6.0mg群11例（39.3%）でした。

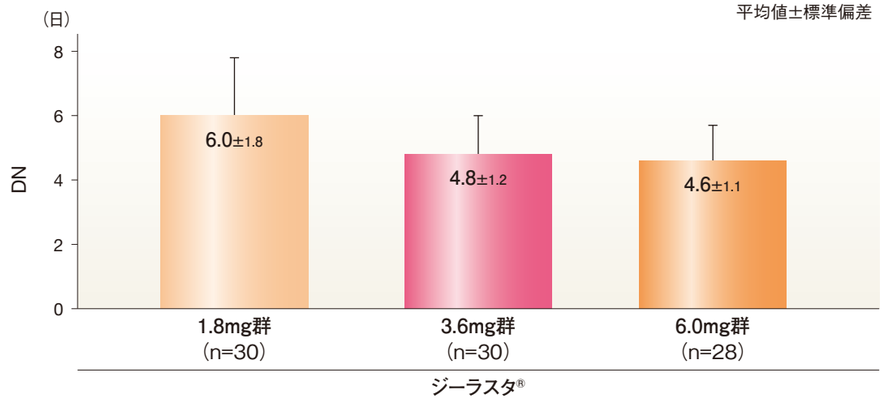
FNの発現割合［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］（PPS）



■ANC＜1,000/μLの日数（DN）（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

DNは1.8mg群が6.0±1.8日、3.6mg群が4.8±1.2日、6.0mg群が4.6±1.1日でした。

ANC＜1,000/μLの日数（DN）（PPS）

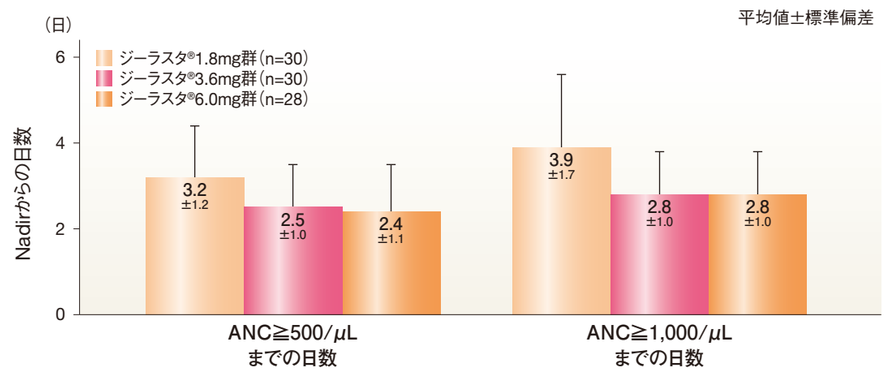


6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

■NadirからANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

NadirからANC≧500/μLまたはANC≧1,000/μLに回復するまでの日数は、1.8mg群3.2±1.2日、3.9±1.7日、3.6mg群2.5±1.0日、2.8±1.0日、6.0mg群2.4±1.1日、2.8±1.0日でした。

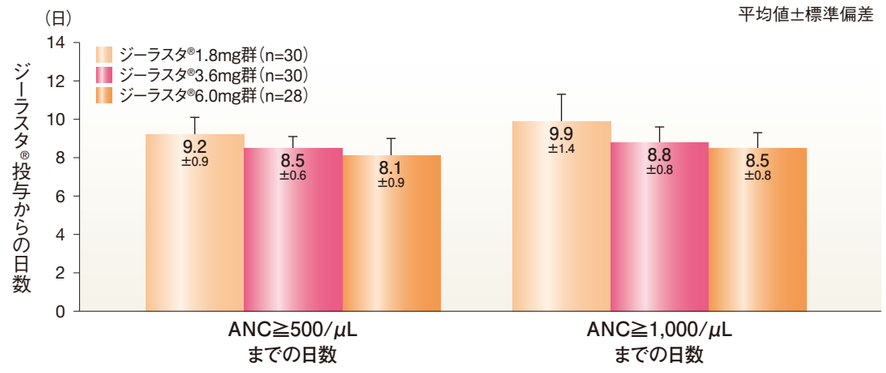
NadirからANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（PPS）



■ジーラスタ®投与からANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

ジーラスタ®投与からANC≧500/μLまたは1,000/μLに回復するまでの日数は、は1.8mg群9.2±0.9日、9.9±1.4日、3.6mg群8.5±0.6日、8.8±0.8日、6.0mg群8.1±0.9日、8.5±0.8日でした。

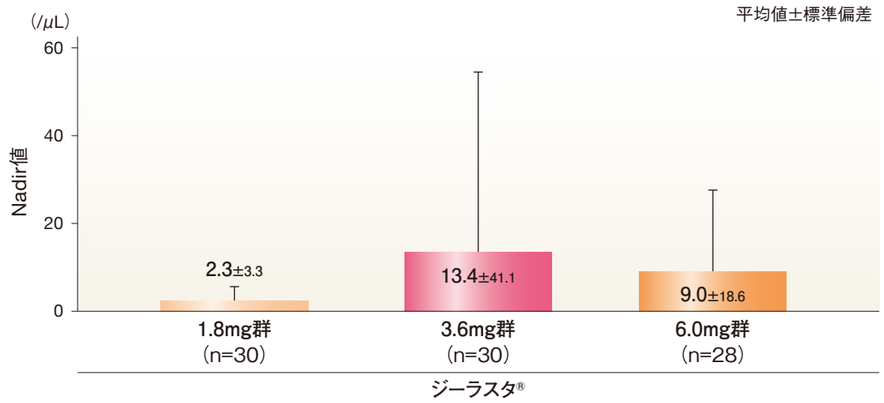
ジーラスタ®投与からANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（PPS）



■ANCのNadir値（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

Nadir値は、1.8mg群2.3±3.3/μL、3.6mg群13.4±41.1/μL、6.0mg群9.0±18.6/μLでした。

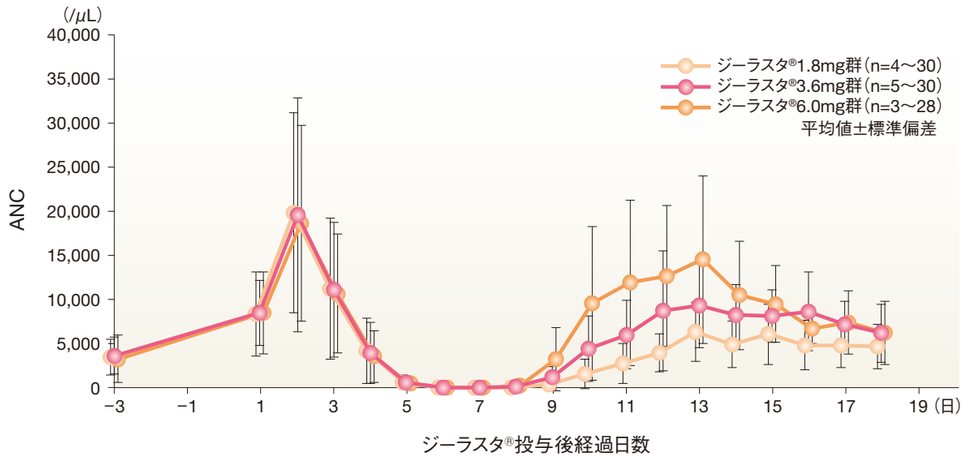
ANCのNadir値（PPS）



■ANC（平均値）の推移への影響（第1サイクル）【探索的評価項目】（PPS）

ANCは、いずれの群もジーラスタ®投与後2日目に最高値に達し、7日目にNadirとなり、13日目のNadir経過後の最高値を経て、下記推移を示しました。

ANCの推移（PPS）



治験薬投与後経過日数（日）		化学療法開始時	2	Nadir（7）	13	18
ジーラスタ®投与群別ANCの基本統計量（平均値±標準偏差、/μL）	1.8mg	3,413.8±2,041.0	19,807.8±11,384.6	7.4±13.9	6,307.6±3,297.8	4,587.1±2,517.5
	3.6mg	3,586.8±2,090.3	19,559.2±13,224.1	27.7±109.9	9,343.1±4,830.8	6,159.1±3,307.3
	6.0mg	3,256.9±2,703.2	18,625.7±11,127.6	7.3±9.5	14,489.1±9,440.5	6,215.2±3,559.1

■安全性（全サイクル）

本試験における副作用発現率は、ジーラスタ®1.8mg群で70.0%（21/30例）、3.6mg群で76.7%（23/30例）および6.0mg群で72.4%（21/29例）でした。主な副作用は、1.8/3.6/6.0mg群で血中乳酸脱水素酵素増加 各5/12/7例（16.7/40.0/24.1%）、背部痛 各7/10/9例（23.3/33.3/31.0%）、発熱 各3/4/3例（10.0/13.3/10.3%）、骨痛 各2/4/3例（6.7/13.3/10.3%）、頭痛 各1/4/0例（3.3/13.3/0%）、血中リン減少 各1/3/2例（3.3/10.0/6.9%）、血中アルカリホスファターゼ増加 各1/2/5例（3.3/6.7/17.2%）、発疹 各3/2/3例（10.0/6.7/10.3%）、白血球数増加 各3/1/1例（10.0/3.3/3.4%）および下痢 各0/0/3例（0/0/10.3%）でした。

副作用発現頻度

	ジーラスタ® 1.8mg群（n=30）	ジーラスタ® 3.6mg群（n=30）	ジーラスタ® 6.0mg群（n=29）
副作用発現頻度	21（70.0）	23（76.7）	21（72.4）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）			
血中乳酸脱水素酵素増加	5（16.7）	12（40.0）	7（24.1）
背部痛	7（23.3）	10（33.3）	9（31.0）
発熱	3（10.0）	4（13.3）	3（10.3）
骨痛	2（6.7）	4（13.3）	3（10.3）
頭痛	1（3.3）	4（13.3）	0
血中リン減少	1（3.3）	3（10.0）	2（6.9）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（3.3）	2（6.7）	5（17.2）
発疹	3（10.0）	2（6.7）	3（10.3）
血中ナトリウム減少	2（6.7）	2（6.7）	1（3.4）
好中球数増加	2（6.7）	2（6.7）	1（3.4）
肝機能異常	1（3.3）	2（6.7）	1（3.4）
血中ブドウ糖増加	1（3.3）	2（6.7）	0
C-反応性蛋白増加	1（3.3）	2（6.7）	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2（6.7）	1（3.3）	2（6.9）
倦怠感	1（3.3）	1（3.3）	2（6.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（3.3）	2（6.9）
白血球数増加	3（10.0）	1（3.3）	1（3.4）
下痢	0	0	3（10.3）
肝機能検査異常	0	0	2（6.9）

MedDRA/J version 12.0 基本語（PT）　n数（%）

本試験において重篤な副作用、投与中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

一部承認を受けた用法及び用量と異なりますが、用量反応性を検討している試験のため、掲載しています。(P.38～45)

6. 国内第Ⅱ相用量設定試験

乳癌患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験[10)]

10)承認時評価資料：乳癌患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験

試験概要

目　　的　乳癌のがん化学療法による好中球減少症に対し、ジーラスタ®1.8mg、3.6mg、6.0mgを化学療法の1サイクルごとに単回皮下投与し、ジーラスタ®の推奨用量を検討する。

対　　象　乳癌患者87例(1.8mg群29例、3.6mg群29例、6.0mg群29例)

＜主要な選択基準＞

術前または術後がん化学療法として第1サイクルからTAC療法をフルドーズで実施予定の患者、20歳以上65歳未満、stageⅡ～Ⅲの原発性浸潤性乳癌、ECOG PS≦2の女性の患者、TAC療法第1サイクル開始前2週間以内の直近の検査でANC≧2,000/μL、血小板数≧10×10^4/μL、ASTおよびALTが施設基準値上限の2.5倍以下、総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下、HBs抗原およびHBc抗体が陰性(TAC療法第1サイクル施行前3ヵ月以内の検査でも可)、血清クレアチニンが1.5mg/dL以下、左室駆出率≧50%(TAC療法第1サイクル施行前4週間以内の検査でも可)の患者

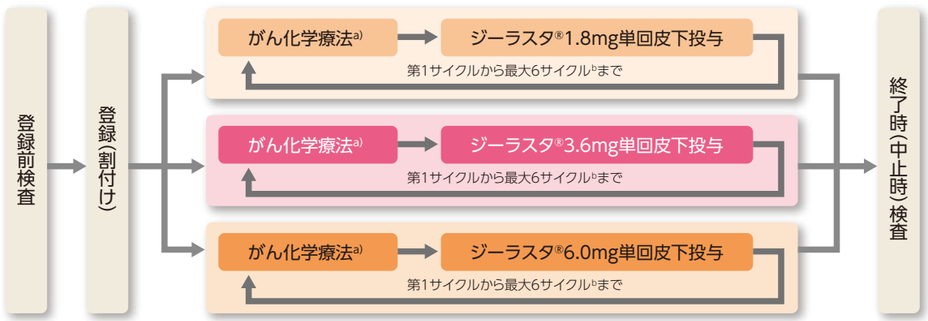
試験デザイン　多施設共同ランダム化オープン並行群間比較試験

投与方法　TAC療法終了後(Day 2かつドセタキセル投与終了後24時間以降)にジーラスタ®を投与

	TAC	投与量	投与ルート	投与期間(Day)　3週毎		
				1	2	3・・・
がん化学療法※	ドキソルビシン	50mg/m^2	静脈内投与	↓		
	シクロホスファミド	500mg/m^2	静脈内投与	↓		
	ドセタキセル	75mg/m^2	静脈内投与	↓		
1.8mg群	ジーラスタ®1.8mg　単回皮下投与				↓	
3.6mg群	ジーラスタ®3.6mg　単回皮下投与				↓	
6.0mg群	ジーラスタ®6.0mg　単回皮下投与				↓	

※がん化学療法：TAC療法

試験スケジュール



a：がん化学療法はTAC療法
b：TAC療法施行日から次サイクルのTAC療法施行前日までを1サイクルとし、最大42日間とした

6. 用法及び用量(抜粋)
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

評価項目

主要評価項目： ANC＜500/μLの日数(DSN)(第1サイクル)

副次評価項目： ANC＜1,000/μLの日数(DN)(第1サイクル)
NadirからANC≧500/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
NadirからANC≧1,000/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
ジーラスタ®投与からANC≧500/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
ジーラスタ®投与からANC≧1,000/μLに回復するまでの日数(第1サイクル)
ANCのNadir値(第1サイクル)
FNの発現割合(第1サイクル)
[FN：体温(腋窩)≧38℃かつANC＜500/μL、体温(腋窩)≧38℃かつANC＜1,000/μL]

探索的評価項目： ANCの推移

安全性： 有害事象・副作用発現状況(第1サイクル、全サイクル、重症度別)、臨床検査値、バイタルサイン

解析計画

主要評価項目： がん化学療法の第1サイクルにおけるANC＜500/μLの日数(DSN)を反応変数、投与群を説明変数とし、ジーラスタ®1.8mg、3.6mg、6.0mgの3用量に対する3種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討した。なお、検定の多重性を調整するために、標本再抽出法(permutation：抽出回数=20,000回、乱数シード=125)を用いた。有意水準は両側P値で5%として、多重性を調節したP値が最も小さく、有意な用量反応プロファイルを選択した。また、投与群ごとにDSNの基本統計量を算出した。

◆用量反応プロファイル(対比)
1) 直線的に減少：1、0、－1
2) 6.0mg群で減少：1、1、－2
3) 3.6mg群で減少：2、－1、－1

また、中止例や欠測データは以下のように取り扱われた。
第1サイクルにおけるANC＜500/μLの期間を算出し、第1サイクル完了被験者でANC＜500/μLが観察されなかった被験者は、DSN=0とした。中止被験者については、中止した時期によってDSNの算出方法を考慮した。また、ANCに欠測(未観測等)がある場合は、WBCの値を考慮して、DSNを算出した。

副次評価項目： 以下の評価項目に関して投与群ごとに要約統計量を算出する。
1) 化学療法の第1サイクルにおけるANC＜1,000/μLの日数(DN)
2) 化学療法の第1サイクルにおけるNadirからANC≧500/μLまでの日数
3) 化学療法の第1サイクルにおけるNadirからANC≧1,000/μLまでの日数
4) 化学療法の第1サイクルにおける治験薬投与からANC≧500/μLまでの日数
5) 化学療法の第1サイクルにおける治験薬投与からANC≧1,000/μLまでの日数
6) 化学療法の第1サイクルにおけるANCのNadirの値
また、以下の評価項目に関して投与群ごとに頻度集計を行う。
7) 発熱性好中球減少症の発現割合

探索的評価項目： 投与群ごとに第1サイクルの各時点(治験薬投与後経過日)ごとのANCの基本統計量を算出し、平均値(±標準偏差)等の推移図を作成した。

【シクロホスファミドの6. 用法・用量】(抜粋)
〈乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
(1)ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m^2(体表面積)を静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
(2)エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m^2(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
(3)エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回500mg/m^2(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

【ドキソルビシン塩酸塩の6. 用法及び用量】(抜粋)
6.3 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
6.3.1 クロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg(力価)/m^2(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、13日間又は20日間休薬する。
この方法を1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m^2(体表面積)以下とする。

患者背景（PPS）

項目		ジーラスタ®1.8mg群 (n=29)	ジーラスタ®3.6mg群 (n=29)	ジーラスタ®6.0mg群 (n=29)
性別	女	29 (100)	29 (100)	29 (100)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	47.2±8.8	45.8±10.3	48.8±10.0
体重（kg）	平均値±標準偏差	52.34±6.74	56.30±9.27	53.24±8.36
体表面積（m^2）	平均値±標準偏差	1.50±0.10	1.55±0.14	1.51±0.12
ECOG PS	0 1 2	29 (100) 0 0	28 (96.6) 1 (3.4) 0	29 (100) 0 0
化学療法の種類	術前化学療法 術後化学療法	14 (48.3) 15 (51.7)	15 (51.7) 14 (48.3)	15 (51.7) 14 (48.3)
原疾患	浸潤性乳管癌 特殊型 その他	28 (96.6) 1 (3.4) 0	27 (93.1) 2 (6.9) 0	26 (89.7) 3 (10.3) 0
病期	ⅡA ⅡB ⅢA ⅢB ⅢC	10 (34.5) 14 (48.3) 3 (10.3) 1 (3.4) 1 (3.4)	10 (34.5) 9 (31.0) 6 (20.7) 3 (10.3) 1 (3.4)	12 (41.4) 11 (37.9) 4 (13.8) 1 (3.4) 1 (3.4)
組織学的リンパ節転移	あり	23 (79.3)	20 (69.0)	18 (62.1)
手術の有無※	あり	16 (55.2)	14 (48.3)	15 (51.7)
放射線療法の有無※	あり	1 (3.4)	0	0
内分泌療法の有無※	あり	1 (3.4)	0	1 (3.4)
合併症の有無	あり	22 (75.9)	23 (79.3)	24 (82.8)

※原疾患に対する治療

n数(%)

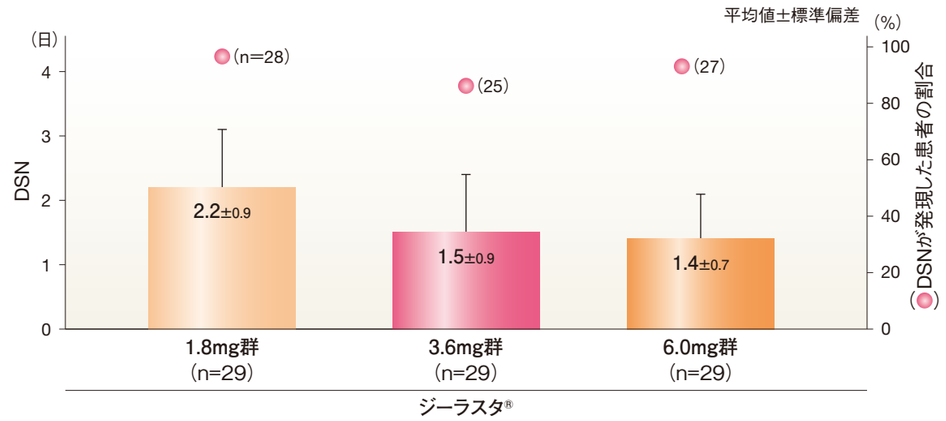
6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

試験結果

■ANC＜500/μLの日数（DSN）（第1サイクル）【主要評価項目】（PPS）

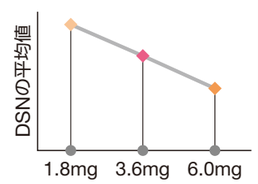
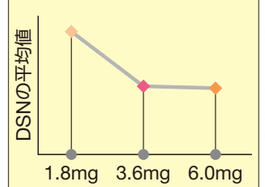
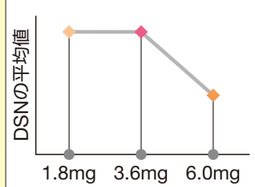
ANC＜500/μLの患者数とDSNは、1.8mg群が28例および2.2±0.9日、3.6mg群が25例および1.5±0.9日、6.0mg群が27例および1.4±0.7日でした。

ANC＜500/μLの日数（DSN）（PPS）



■対比を用いたDSNの用量反応プロファイル（第1サイクル）【主要評価項目】（PPS）

各々の対比パターン（「直線的に減少」、「6.0mg群で減少」および「3.6mgで減少」）のP値（多重性を調整）は、それぞれP=0.005、P=0.092およびP=0.001でした。
「直線的に減少」および「3.6mg群で減少」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、P値が最も小さい対比パターンは「3.6mg群で減少」であり、用量反応プロファイルを指標とした推奨用量は3.6mgと考えられました。

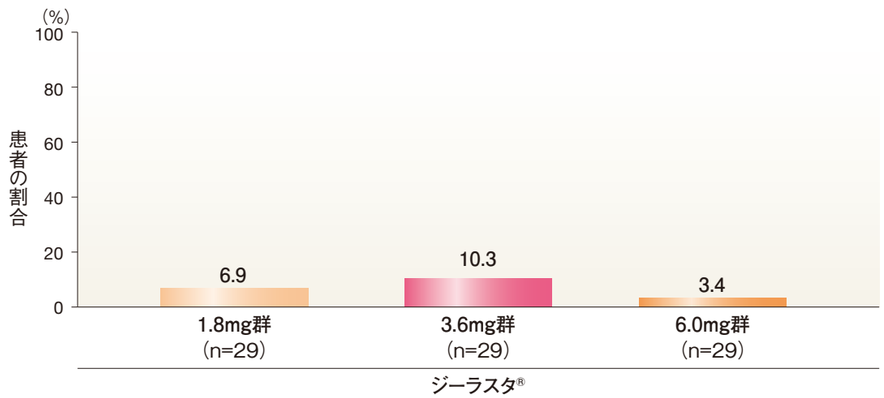
	直線的に減少	3.6mg群で減少・飽和	6.0mg群で減少
			
想定される推奨用量	6.0mg	3.6mg	6.0mg
P値（検定法）	P=0.005（検定法：用量反応プロファイル法）	P=0.001（検定法：用量反応プロファイル法）	P=0.092（検定法：用量反応プロファイル法）

対比パターンごとのP値は試験内の検定の多重性を調整済み
検定の多重性を調整するために、標本再抽出法（permutation：抽出回数=20,000回、乱数シード=125）を用いた。

■FNの発現割合（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

FN［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］を発現した患者は、1.8mg群2例（6.9%）、3.6mg群で3例（10.3%）、6.0mg群で1例（3.4%）でした。

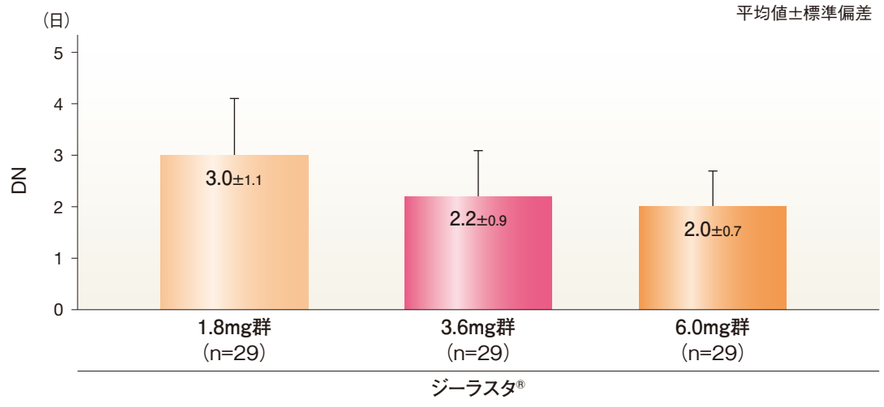
FNの発現割合［体温（腋窩）≧38℃かつANC＜500/μL］（PPS）



■ANC＜1,000/μLの日数（DN）（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

DNは1.8mg群が3.0±1.1日、3.6mg群が2.2±0.9日、6.0mg群が2.0±0.7日でした。

ANC＜1,000/μLの日数（DN）（PPS）

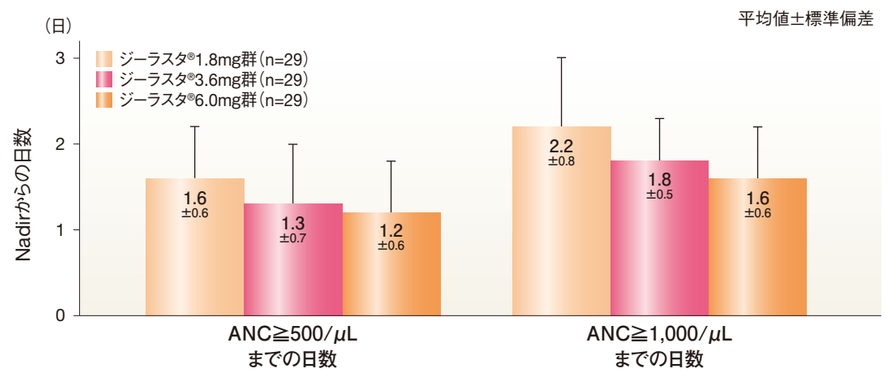


6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

■NadirからANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

NadirからANC≧500/μLまたはANC≧1,000/μLに回復するまでの日数は、1.8mg群1.6±0.6日、2.2±0.8日、3.6mg群1.3±0.7日、1.8±0.5日、6.0mg群1.2±0.6日、1.6±0.6日でした。

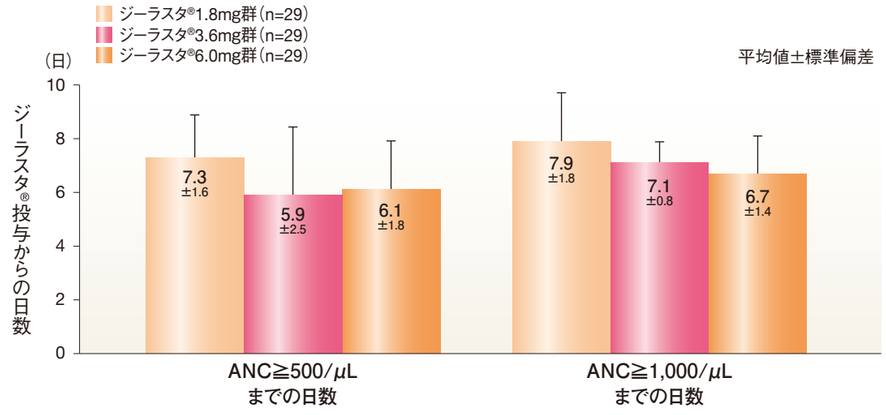
NadirからANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（PPS）



■ジーラスタ®投与からANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

ジーラスタ®投与からANC≧500/μLまたは1,000/μLに回復するまでの日数は、1.8mg群7.3±1.6日、7.9±1.8日、3.6mg群5.9±2.5日、7.1±0.8日、6.0mg群6.1±1.8日、6.7±1.4日でした。

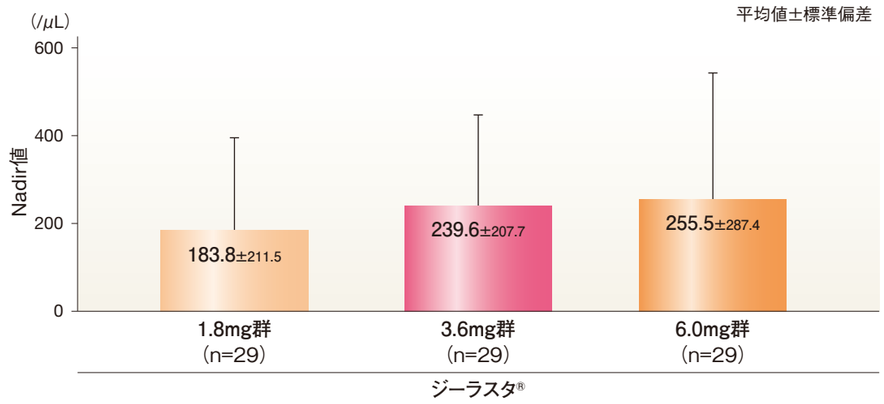
ジーラスタ®投与からANC≧500/μLまたは≧1,000/μLに回復するまでの日数（PPS）



■ANCのNadir値（第1サイクル）【副次評価項目】（PPS）

Nadir値は、1.8mg群183.8±211.5/μL、3.6mg群239.6±207.7/μL、6.0mg群255.5±287.4/μLでした。

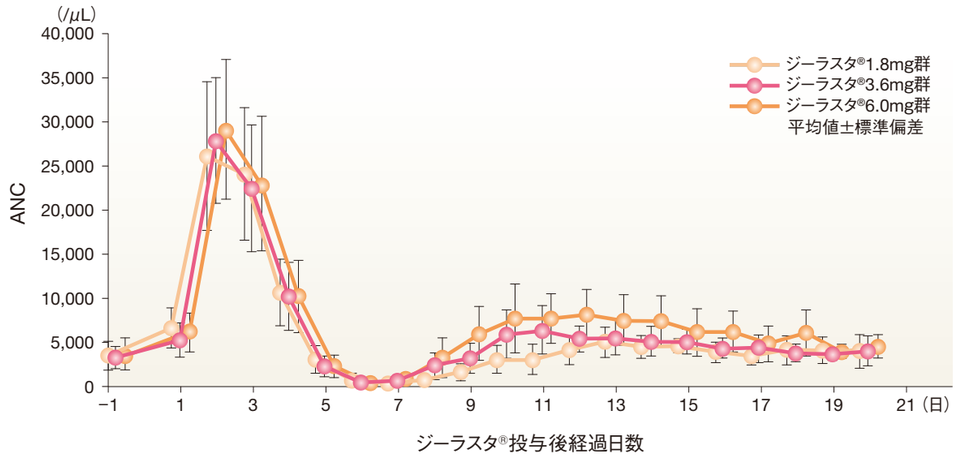
ANCのNadir値（PPS）



■ANC（平均値）の推移への影響（第1サイクル）【探索的評価項目】（PPS）

ANCは、いずれの群もジーラスタ®投与後2日目に最高値に達し、1.8mg群は7日目に、3.6mg群および6.0mg群は6日目にNadirとなり、12日目以降は下記推移を示しました。

ANCの推移（PPS）



治験薬投与後経過日数（日）		化学療法開始時	2	Nadir	12	20
ジーラスタ®投与群別ANCの基本統計量（平均値±標準偏差、/μL）	1.8mg	3,398.7±1,599.9	26,083.8±8,528.1	239.4±342.2（7日目）	4,041.6±1,663.6	3,927.9±1,876.1
	3.6mg	3,189.9±1,241.4	27,845.1±7,150.4	283.7±212.3（6日目）	5,291.2±1,466.0	3,938.4±1,732.1
	6.0mg	3,560.3±1,843.7	29,186.9±7,926.8	286.7±294.6（6日目）	8,102.1±2,807.2	4,473.1±1,391.7

■安全性（全サイクル）

本試験における副作用発現率は、ジーラスタ®1.8mg群で62.1%（18/29例）、3.6mg群で86.2%（25/29例）および6.0mg群で82.8%（24/29例）でした。主な副作用は、1.8/3.6/6.0mg群で血中乳酸脱水素酵素増加 各8/10/8例（27.6/34.5/27.6%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 各6/7/8例（20.7/24.1/27.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各7例（各24.1%）、リンパ球数減少 各3/7/3例（10.3/24.1/10.3%）、倦怠感 各4/6/7例（13.8/20.7/24.1%）、背部痛 各1/6/6例（3.4/20.7/20.7%）、関節痛 各4/6/4例（13.8/20.7/13.8%）、頭痛 各1/4/5例（3.4/13.8/17.2%）、血小板数減少 各1/4/2例（3.4/13.8/6.9%）、ヘモグロビン減少 各2/3/1例（6.9/10.3/3.4%）、白血球数増加 各3/2/3例（10.3/6.9/10.3%）、発疹 各1/2/3例（3.4/6.9/10.3%）、好中球数増加 各2/1/3例（6.9/3.4/10.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加 各2/1/3例（6.9/3.4/10.3%）でした。

副作用発現頻度

	ジーラスタ® 1.8mg群（n=29）	ジーラスタ® 3.6mg群（n=29）	ジーラスタ® 6.0mg群（n=29）
副作用発現頻度	18（62.1）	25（86.2）	24（82.8）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）			
血中乳酸脱水素酵素増加	8（27.6）	10（34.5）	8（27.6）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6（20.7）	7（24.1）	8（27.6）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7（24.1）	7（24.1）	7（24.1）
リンパ球数減少	3（10.3）	7（24.1）	3（10.3）
倦怠感	4（13.8）	6（20.7）	7（24.1）
背部痛	1（3.4）	6（20.7）	6（20.7）
関節痛	4（13.8）	6（20.7）	4（13.8）
頭痛	1（3.4）	4（13.8）	5（17.2）
血小板数減少	1（3.4）	4（13.8）	2（6.9）
ヘモグロビン減少	2（6.9）	3（10.3）	1（3.4）
白血球数増加	3（10.3）	2（6.9）	3（10.3）
発疹	1（3.4）	2（6.9）	3（10.3）
疲労	1（3.4）	2（6.9）	1（3.4）
好中球数増加	2（6.9）	1（3.4）	3（10.3）
血中アルカリホスファターゼ増加	2（6.9）	1（3.4）	3（10.3）
発熱	0	0	2（6.9）

MedDRA/J version 13.1 基本語（PT）　n数（%）

重篤な副作用はジーラスタ®6.0mg群で倦怠感1例（3.4%）に認められました。
本試験において投与中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

一部承認を受けた用法及び用量と異なりますが、用量反応性を検討している試験のため、掲載しています。(P.46～53)

7. 国内第Ⅱ相用量反応試験

健康成人を対象とした造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第Ⅱ相臨床試験[16)]

16)承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験

試験概要

目　　的　健康成人にジーラスタ®を単回皮下(SC)投与した際に末梢血中に動員される造血幹細胞数を指標に、ジーラスタ®の推奨用量を決定し、その有効性および安全性を評価する。
併せて、健康成人にジーラスタ®を単回SC投与した際の薬物動態および免疫原性を評価する。

対　　象　健康成人41例
Pilot フェーズ(ステップ1～3)：各6例、Evaluation フェーズ(ステップ4)：23例
＜主要な選択基準＞
・本人からの自由意思による文書同意が得られている健康成人男女
・同意取得時の年齢が20歳以上55歳以下の日本人
・事前検査時の体重が40kg以上80kg以下の女性または45kg以上80kg以下の男性

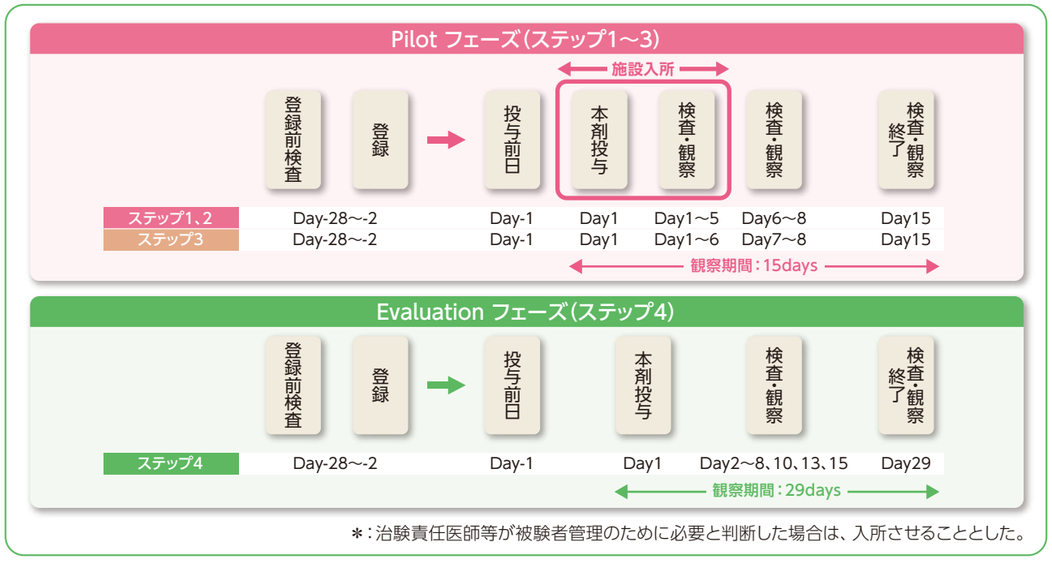
試験デザイン　単施設オープン試験

投 与 方 法　**Pilot フェーズ：**
ステップ1(ジーラスタ®3.6mg単回SC投与)から開始し、ステップごとに有効性および安全性を評価しながら、次のステップへ移行した。ステップ3終了時または次ステップへの移行が不要または不適切と判断※した時点で終了することとした。Pilot フェーズ終了後、Evaluation フェーズ(ステップ4)移行の可否、移行する場合はその投与量をPilot フェーズで有効性および安全性が確認された中から決定することとした。
※ステップ1または2で安全性に問題がなく、有効性が十分に認められた場合。ステップ1～3で白血球数が100,000/μLを超える被験者が複数名認められた場合。脾破裂の有害事象が1名以上に認められた場合。被験者の安全に影響を及ぼすと判断された有害事象が発現した場合。

Evaluation フェーズ：
ステップ4では、治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認した。治験責任医師等は、適格性が確認された23例の被験者にジーラスタ®を単回SC投与した。

Pilot フェーズ			Evaluation フェーズ
ステップ1(6例)	ステップ2(6例)	ステップ3(6例)	ステップ4(23例)
Day 1にジーラスタ®3.6mg単回SC投与	Day 1にジーラスタ®7.2mg単回SC投与	Day 1にジーラスタ®10.8mg単回SC投与	Pilot フェーズの結果から決定した投与量をDay 1に単回SC投与

試験スケジュール*



＊：治験責任医師等が被験者管理のために必要と判断した場合は、入所させることとした。

評　価　項　目

主要評価項目：ベースライン(Day 1のジーラスタ®投与直前)からDay 7までの、末梢血中CD34陽性細胞数20/μL超達成の有無

副次評価項目：
・ベースラインから末梢血中CD34陽性細胞数が初めて20/μLを超えるまでの期間
・ベースラインから末梢血中CD34陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間
・末梢血中CD34陽性細胞数、白血球数、好中球数 等

安　全　性：有害事象、臨床検査値、腹部超音波検査 等

薬 物 動 態：血清中濃度、薬物動態パラメータ

免 疫 原 性：抗ペグフィルグラスチム抗体

解　析　計　画

主要評価項目：
・Pilot フェーズに関しては、ベースラインからDay 7までに、末梢血中CD34陽性細胞数が20/μL超を達成した被験者数および被験者割合を算出した。
・Evaluation フェーズに関しては、ベースラインからDay 7までに、末梢血中CD34陽性細胞数が20/μL超を達成した被験者数および被験者割合とその95%信頼区間を算出した。また、末梢血中CD34陽性細胞数が20/μL超を達成する被験者割合の閾値を60%と設定した。ベースラインからDay 7までに、達成した被験者割合の95%信頼区間下限が閾値以上となれば有効性ありと判断した。

副次評価項目：
・末梢血中CD34陽性細胞数が初めて20/μLを超えるまでの期間およびベースラインから末梢血中CD34陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間について、基本統計量を算出した。
・末梢血中CD34陽性細胞数、白血球数、好中球数について、評価時点別に基本統計量およびベースラインからの変化量を算出した。また、これらの項目について推移を図示した。

安　全　性：
・本剤投与開始後に発現または悪化したすべての有害事象および副作用について、内容別の発現被験者数を集計し、発現割合を算出した。内容別の発現被験者数は、MedDRA version 23.1の基本語(PT)および器官別大分類(SOC)別に集計した。
・すべての有害事象の重症度を以下の定義に従い分類した。
-軽度(Mild)：徴候または症状は認められるが、日常的活動が妨げられないもの
-中等度(Moderate)：不快感のため日常的活動が妨げられる、または臨床状態に影響が認められるもの
-高度(Severe)：日常的活動が不能となる、または臨床状態に重大な影響が認められるもの
・有害事象のうち以下の事象を「注目すべき有害事象」としてリスク評価を行った。
間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック・アナフィラキシー関連事象、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)、二次性悪性腫瘍、重篤な血小板減少、頭痛、AST/ALT上昇

免　疫　原　性：安全性解析対象集団を対象に抗ペグフィルグラスチム結合抗体および抗ペグフィルグラスチム中和抗体の検査結果を示した。

6. 用法及び用量(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。

被験者背景※

※PPSはFASと同一だった。

Pilot フェーズ(ステップ1、2)で各6例、Evaluation フェーズで23例、試験全体で計35例に本剤が投与されました。ステップ2までの結果で推奨用量を設定できたため、Pilot フェーズのステップ3は実施されませんでした。また、試験を中止した被験者はいませんでした。

項目		Pilot フェーズ		Evaluation フェーズ	Total
		ステップ1(3.6mg) n=6	ステップ2(7.2mg) n=6	(7.2mg) n=23	n=35
性別	女	0	0	8 (34.8)	8 (22.9)
	男	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (65.2)	27 (77.1)
年齢(歳)	n	6	6	23	35
	平均値±標準偏差	28.3±6.5	29.2±7.6	30.8±9.6	30.1±8.7
	最小値	21	20	20	20
	中央値	29.0	29.5	27.0	29.0
	最大値	39	37	50	50
BMI(kg/m²)	n	6	6	23	35
	平均値±標準偏差	21.67±2.29	21.75±1.26	22.20±2.02	22.03±1.92
	最小値	18.8	20.3	18.9	18.8
	中央値	21.25	21.85	22.40	22.20
	最大値	24.8	23.5	25.6	25.6
体重(kg)	n	6	6	23	35
	平均値±標準偏差	63.43±7.75	65.58±4.98	62.52±7.43	63.20±7.04
	最小値	49.6	60.2	50.7	49.6
	中央値	64.75	64.00	64.10	64.10
	最大値	71.2	71.9	77.3	77.3
ベースライン*時のCD34陽性細胞数(/μL)	n	6	6	23	35
	平均値±標準偏差	1.52±0.58	2.00±0.85	1.96±1.04	1.89±0.94
	最小値	1.0	1.1	0.6	0.6
	中央値	1.40	1.85	1.70	1.70
	最大値	2.6	3.2	4.7	4.7
ベースライン*時の白血球数(/μL)	n	6	6	23	35
	平均値±標準偏差	4,716.7±919.6	5,200.0±1,352.0	5,687.0±1,597.0	5,437.1±1,478.9
	最小値	3,300	3,000	3,600	3,000
	中央値	4,800.0	5,100.0	5,400.0	5,200.0
	最大値	5,700	6,900	9,800	9,800
ベースライン*時の好中球数(/μL)	n	6	6	23	35
	平均値±標準偏差	2,300±600	2,800±1,000	2,900±900	2,800±900
	最小値	1,000	1,000	2,000	1,000
	中央値	2,400.0	2,700.0	2,800.0	2,500.0
	最大値	3,000	4,000	5,000	5,000

*:Day 1のジーラスタ®投与直前

6. 用法及び用量(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。

試験結果

■末梢血中CD34陽性細胞数20/μL超を達成した被験者の割合【主要評価項目】(PPS)

ステップ1(ジーラスタ®3.6mg)では、ベースライン(Day 1のジーラスタ®投与直前)からDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は6例中5例、ステップ2(ジーラスタ®7.2mg)では、6例中6例でした。Evaluation フェーズ(ジーラスタ®7.2mg)では、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は23例中23例(100%)でした。達成した被験者割合の95%信頼区間の下限は85.2%でした。閾値として設定した60%を上回ったことから、ジーラスタ®7.2mgの末梢血中CD34陽性細胞動員に対する有効性が確認できました。

末梢血中CD34陽性細胞数20/μL超を達成した被験者の割合【主要評価項目】(PPS)

Pilot フェーズ				Evaluation フェーズ	
ステップ1(3.6mg) n=6		ステップ2(7.2mg) n=6		(7.2mg) n=23	
n	95%信頼区間	n	95%信頼区間	n(%)	95%信頼区間
5	35.9～99.6	6	54.1～100.0	23(100.0)	85.2～100.0

■ベースラインから末梢血中CD34陽性細胞数が初めて20/μLを超えるまでの期間【副次評価項目】(PPS)

ベースライン(Day 1のジーラスタ®投与直前)から末梢血中CD34陽性細胞数が初めて20/μLを超えるまでの期間の中央値[最小値、最大値]はPilot フェーズのステップ1(ジーラスタ®3.6mg)、ステップ2(ジーラスタ®7.2mg)およびEvaluation フェーズ(ジーラスタ®7.2mg投与)のいずれにおいても4.0日[3、4日]でした。

■ベースラインから末梢血中CD34陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間【副次評価項目】(PPS)

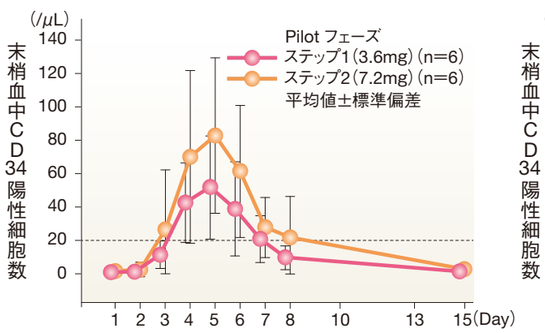
Pilot フェーズでは、ステップ1(ジーラスタ®3.6mg)、ステップ2(ジーラスタ®7.2mg)ともに、末梢血中CD34陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値[最小値、最大値]は5.0日[4、5日]でした。平均値±標準偏差はステップ1では4.8±0.4日、ステップ2では4.7±0.5日でした。
Evaluation フェーズ(ジーラスタ®7.2mg)では、中央値[最小値、最大値]は5.0日[4、6日]、平均値±標準偏差は5.0±0.3日でした。

末梢血中CD34陽性細胞数推移の期間に関する要約【副次評価項目】(PPS)

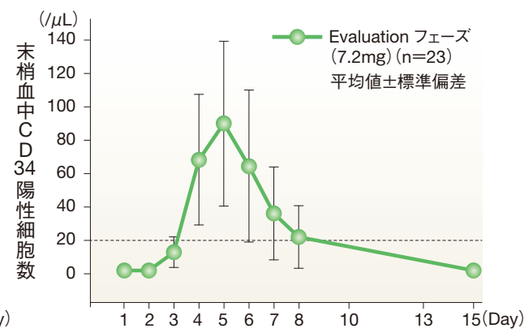
		Pilot フェーズ		Evaluation フェーズ
		ステップ1(3.6mg) n=6	ステップ2(7.2mg) n=6	(7.2mg) n=23
初めて20/μLを超えるまでの期間(Day)	n 平均値±標準偏差 中央値[最小値, 最大値]	5 3.6±0.5 4.0[3, 4]	6 3.8±0.4 4.0[3, 4]	23 3.7±0.4 4.0[3, 4]
最大値に到達するまでの期間(Day)	n 平均値±標準偏差 中央値[最小値, 最大値]	6 4.8±0.4 5.0[4, 5]	6 4.7±0.5 5.0[4, 5]	23 5.0±0.3 5.0[4, 6]

Day 1または15のデータは要約に含まれていない

末梢血中CD34陽性細胞数の推移【副次評価項目】(PPS)



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与直前の測定値



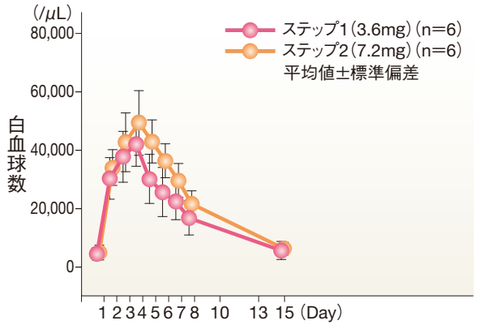
Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与直前の測定値

■白血球数および好中球数の推移【副次評価項目】(PPS)

Pilot フェーズおよびEvaluationフェーズの白血球数および好中球数の数値は以下に示す通りでした。

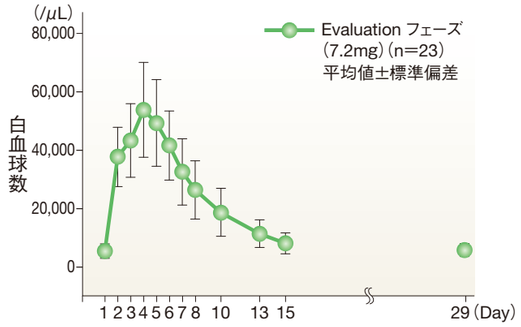
白血球数(/μL)	Pilot フェーズ				Evaluation フェーズ	
	ステップ1(3.6mg) n=6		ステップ2(7.2mg) n=6		(7.2mg) n=23	
	ベースライン	最大値	ベースライン	最大値	ベースライン	最大値
平均値±標準偏差	4,717±920	42,200±7,609	5,200±1,352	49,483±11,095	5,687±1,597	54,026±16,378
中央値	4,800	41,750	5,100	46,600	5,400	46,800

Pilot フェーズにおける白血球数の推移【副次評価項目】(PPS)



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与直前の測定値

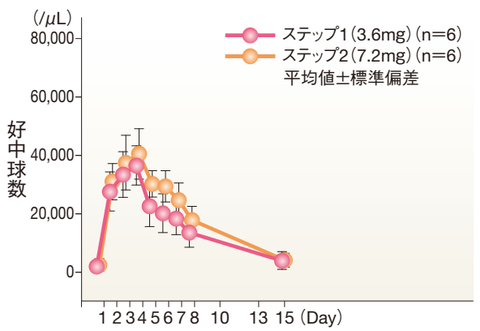
Evaluation フェーズにおける白血球数の推移【副次評価項目】(PPS)



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与直前の測定値

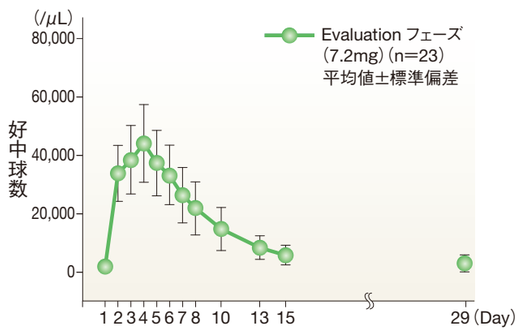
好中球数(/μL)	Pilot フェーズ				Evaluation フェーズ	
	ステップ1(3.6mg) n=6		ステップ2(7.2mg) n=6		(7.2mg) n=23	
	ベースライン	最大値	ベースライン	最大値	ベースライン	最大値
平均値±標準偏差	2,300±600	36,600±6,700	2,800±1,000	40,600±8,600	2,900±900	44,100±13,400
中央値	2,400	35,500	2,700	38,800	2,800	41,000

Pilot フェーズにおける好中球数の推移【副次評価項目】(PPS)



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与直前の測定値

Evaluation フェーズにおける好中球数の推移【副次評価項目】(PPS)



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与直前の測定値

6. 用法及び用量(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。

■安全性

副作用

本試験における安全性評価対象35例に発現した副作用は、血中アルカリホスファターゼ増加35例(100%)、血中乳酸脱水素酵素増加34例(97.1%)、背部痛27例(77.1%)、血小板数減少25例(71.4%)、血中尿酸増加23例(65.7%)、頭痛22例(62.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加 各19例(54.3%)、関節痛5例(14.3%)、悪心4例(11.4%)、疲労3例(8.6%)、腹水および筋骨格痛 各2例(5.7%)、下痢、頚部痛、皮下出血、蕁麻疹、悪寒、発熱、血中ビリルビン増加および血中クレアチニン増加 各1例(2.9%)であり、これらの重症度はすべて軽度でした。本試験において重篤な副作用、試験中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

注目すべき有害事象

間質性肺疾患

本試験では間質性肺疾患に関する有害事象は発現しませんでした。

ショック・アナフィラキシー関連事象

本試験ではショック・アナフィラキシー関連の有害事象は発現しませんでした。

急性呼吸窮迫症候群

本試験では急性呼吸窮迫症候群に関する有害事象は発現しませんでした。

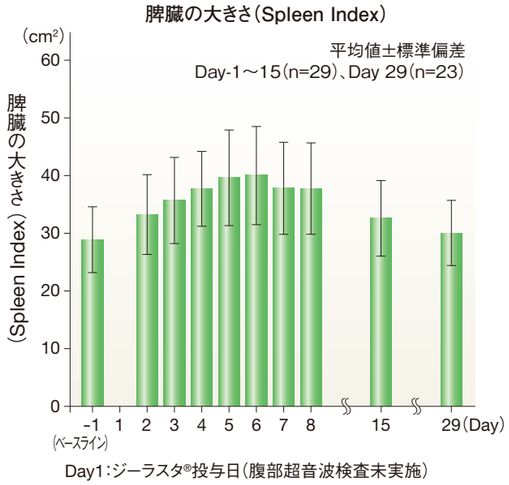
芽球の増加

本試験では芽球の増加に関する有害事象は発現しませんでした。

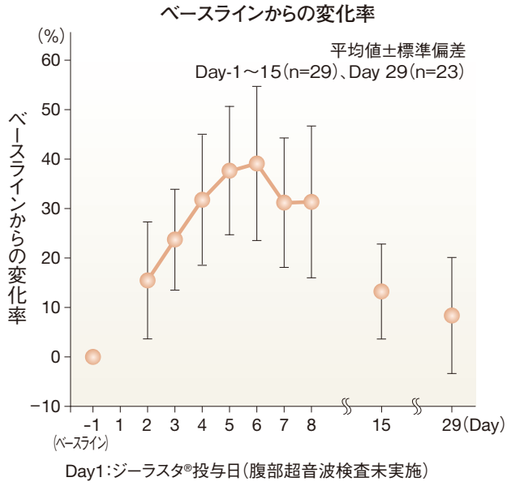
脾腫・脾破裂

本試験では脾腫・脾破裂に関する有害事象は発現しませんでしたが、脾臓は本剤投与後に増大し、脾臓の大きさ(Spleen Index*1)は、7.2mgを投与した被験者において、ベースライン値*2の28.94±5.71cm²(平均値±標準偏差、以下同様)から、Day 6*2に40.09±8.51cm²となり、Day 15*2では32.66±6.55cm²、Day 29*3では30.07±5.65cm²となりました。
ベースラインからの変化率はDay 6*2で最大の39.11±15.57%となり、Day 15*2で13.24±9.60%、Day 29*3で8.37±11.74%でした。

被験者ごとの脾臓の大きさ(Spleen Index*1)およびベースラインからの変化率



Day1:ジーラスタ®投与日(腹部超音波検査未実施)



Day1:ジーラスタ®投与日(腹部超音波検査未実施)

*1:Spleen Index(cm²)=長径(cm)×短径(cm)×0.9
*2:Pilot フェーズ(ステップ2)およびEvaluation フェーズに共通する評価時点(n=29)
*3:Evaluation フェーズのみで実施された評価時点(n=23)

注目すべき有害事象(続き)

毛細血管漏出症候群

本試験では毛細血管漏出症候群に関する有害事象は発現しませんでした。

骨痛・背部痛等の関連事象

本試験では「背部痛」が35例中27例(77.1%)に発現しました。これらの事象はすべて副作用と判断されました。いずれの事象も軽度であり、処置等なしまたは他剤(パラセタモールまたはロキソプロフェンナトリウム)投与によって消失・回復しました。

Sweet 症候群

本試験ではSweet 症候群に関する有害事象は発現しませんでした。

皮膚血管炎

本試験では皮膚血管炎に関する有害事象は発現しませんでした。

大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)

本試験では大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)に関する有害事象は発現しませんでした。

二次性悪性腫瘍

本試験では二次悪性腫瘍に関する有害事象は発現しませんでした。

重篤な血小板減少

本試験では「血小板数減少」が35例中25例(71.4%)に発現しました。これらの事象はすべて副作用と判断されましたが、いずれも軽度でした。当該事象を発現した1例では、Day 15時点で当該事象が未回復でしたが、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了しました。当該事象を除いたすべての「血小板数減少」は処置等なしで消失・回復しました。

頭痛

本試験では「頭痛」が35例中22例(62.9%)に発現し、これらの事象はすべて副作用と判断されましたが、いずれも軽度であり、処置なしまたは他剤(パラセタモール)投与によって消失・回復しました。

AST/ALT上昇

試験全体ではAST/ALT上昇に関する有害事象が35例中24例(68.6%)に発現しました。これらの事象はすべて副作用と判断されましたが、いずれも軽度でした。以下の被験者を除き、他のAST/ALT上昇に関する有害事象は、処置等なしで治験期間内に消失・回復しました。
Pilot フェーズのステップ1の3例で発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」はいずれもDay 15時点で未回復でしたが、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了しました。また、Evaluation フェーズの1例で発現した「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」および「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」はいずれもDay 29時点で未回復でした。Day 35に再度確認し未回復でしたが、食事による影響も考慮し、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了しました。

■血清中抗ペグフィルグラスチム抗体評価

ジーラスタ®投与前に抗ペグフィルグラスチム結合抗体が陽性であった被験者は、Pilot フェーズのステップ1(ジーラスタ®3.6mg)、ステップ2(ジーラスタ®7.2mg)、Evaluation フェーズ(ジーラスタ®7.2mg)でそれぞれ6例中0例、6例中0例、23例中2例でした。Day 15に抗ペグフィルグラスチム結合抗体が陽性であった被験者は、それぞれ6例中2例、6例中0例、23例中4例であり、ジーラスタ®投与後に抗ペグフィルグラスチム結合抗体陽性となった被験者はそれぞれ6例中2例、6例中0例、21例中3例でした。ジーラスタ®投与前も含め、抗ペグフィルグラスチム結合抗体が陽性となったすべての検体において抗ペグフィルグラスチム中和抗体は陰性でした。抗PEG抗体は陽性でした。

6. 用法及び用量(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用(抜粋)
11.1.5 脾腫(0.3%、頻度不明)・**脾破裂**(いずれも頻度不明)
脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[8.3参照]

8. 国内第Ⅱ相オープン比較試験

多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者を対象とした造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第Ⅱ相オープン比較試験（フィルグラスチム（グラン®）を対照とした非劣性試験）[17)]

17）承認時評価資料：多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験

試験概要

目　　的　フィルグラスチム（グラン®）を対照薬とし、多発性骨髄腫（MM）患者にジーラスタ®を単回皮下投与後、末梢血中に動員された造血幹細胞のアフェレーシス採取量を指標に、造血幹細胞の末梢血中への動員に対するジーラスタ®単回皮下投与の有効性について、グラン®連日皮下投与との非劣性を検討する。併せて、MM患者および悪性リンパ腫（ML）患者にジーラスタ®単回皮下投与した際の安全性、薬物動態、免疫原性を評価する。

対　　象　MM患者60例（MMコホート：ジーラスタ®群30例、グラン®群30例）
ML患者12例（MLコホート：ジーラスタ®群12例）

＜主要な選択基準＞

［MMコホート］
組織学的または病理学的にMMと診断され、初発時に実施された寛解導入療法によりCR、sCR、VGPR、PRとなった患者※1

［MLコホート］
組織学的または病理学的にMLと診断され、初回または2回目のCRまたはPRとなった患者※1

［MMコホート、MLコホート共通］
同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下の患者

※1：CR：Complete response（完全奏効）、sCR：Stringent CR（厳格な完全奏効）、
VGPR：Very good partial response（最良部分奏効）、PR：Partial response（部分奏効）

【ジーラスタ®の7. 用法及び用量に関連する注意】（抜粋）
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。

【フィルグラスチム（グラン®）の6. 用法及び用量】（抜粋）
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
6.1 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m²を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。
ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。
なお、状態に応じて適宜減量する。

試験デザイン　多施設共同オープン試験（MMコホート：ランダム化実薬（グラン®）対照比較）

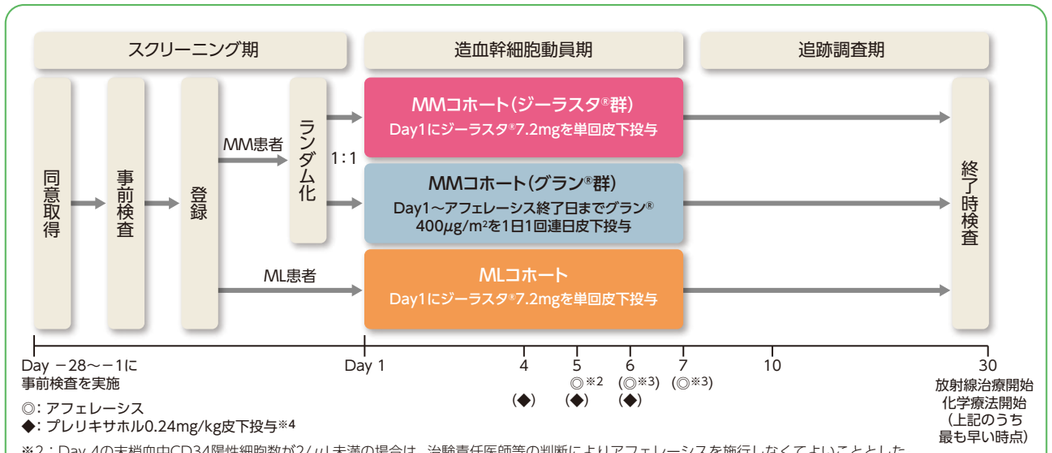
試 験 方 法　本試験は、MM患者を対象としたMMコホート、ML患者を対象としたMLコホートで構成された。同意取得日から治験薬投与開始前日までをスクリーニング期、治験薬投与開始日（Day 1）からDay 7までを造血幹細胞動員期とした。

［MMコホート］
登録した患者をジーラスタ®群またはグラン®群のいずれかの投与群に1：1の比でランダムに割り付け、割り付けた投与群に応じ、ジーラスタ®7.2mgをDay 1に単回皮下投与またはグラン®400μg/m²をDay 1からアフェレーシス終了日まで1日1回連日皮下投与した。なお、グラン®については、投与日の白血球数に応じて投与の可否および投与量（200μg/m²または400μg/m²）を決定した。

［MLコホート］
Day 1にジーラスタ®7.2mgを単回皮下投与した。

［アフェレーシスの実施時期］
いずれのコホートでも、Day 1およびDay 4～6（またはDay 7）に末梢血中CD34陽性細胞数を測定し、アフェレーシスはDay 5に施行した。

試験スケジュール



※2：Day 4の末梢血中CD34陽性細胞数が2/μL未満の場合は、治験責任医師等の判断によりアフェレーシスを施行しなくてよいこととした。

※3：Day 5のアフェレーシスで採取したCD34陽性細胞数が2×10⁶/kg未満であった場合、Day 5のアフェレーシスを施行しなかった場合、治験責任医師等が必要と判断した場合のいずれかに該当した場合には、Day 6およびDay 7の両日、またはDay 6のみに追加でアフェレーシスを施行した。Day 6および／またはDay 7にアフェレーシスを施行する場合でも、それぞれDay 5および／またはDay 6の末梢血中CD34陽性細胞数が2/μL未満の場合は、治験責任医師等の判断によりアフェレーシスを施行しなくてもよいこととした。

※4：プレリキサホル0.24mg/kg皮下投与
MMおよびMLコホートのいずれについてもDay 4～6に以下の基準に合致した場合に0.24mg/kgを1日1回皮下投与する。投与のタイミングはアフェレーシス施行の12～9 時間前とした。アフェレーシス前日の末梢血CD34陽性細胞数が2/μL未満で翌日のアフェレーシスを施行しない場合は、プレリキサホルも投与しない。
・Day 4：末梢血CD34陽性細胞数が20/μL以下の場合に投与。ただし、白血球数が50,000/mm³以上であった場合は投与しなくてもよいこととした。
・Day 5およびDay 6：プレリキサホルの併用を判断する当日までのアフェレーシスで採取したCD34陽性細胞数の合計が2×10⁶/kg未満の場合に投与。
ただし、白血球数が50,000/mm³以上であるなど安全性に懸念がある場合は投与しなくてもよいこととした。
アフェレーシスで採取したCD34陽性細胞数の合計が2×10⁶/kg以上の場合も、上記の条件にかかわらず治験責任医師等の判断により投与を可とした。

評 価 項 目　**主要評価項目：**MM患者で全アフェレーシス期間に採取されるCD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上達成した患者数および患者の割合（検証的な解析項目）

副次評価項目：・ML患者で全アフェレーシス期間に採取されるCD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上達成した患者数および患者の割合
・末梢血中CD34陽性細胞数の推移

安　全　性：有害事象（副作用）、臨床検査値（血液学的検査：白血球数、好中球数　他）等

探索的評価項目：〈薬物動態〉血清中ペグフィルグラスチム濃度
〈免疫原性〉抗ペグフィルグラスチム抗体

解析計画

主要評価項目： MMコホートを対象とした全アフェレーシス期間に採取されるCD34陽性細胞数2×10^6/kg以上達成について、投与群ごとの達成患者の割合（以下、達成割合）の差とその80%信頼区間を示した。達成割合の差は、「ジーラスタ®群の達成割合－グラン®群の達成割合」として算出することとし、達成割合の差の信頼区間の算出には正規近似した信頼区間（Wald信頼区間）を用いた。
また、達成割合の差の非劣性マージンを20%と設定し、達成割合の差の80%信頼区間の下限が非劣性マージン以上となった場合、ジーラスタ®群のグラン®群に対する非劣性が検証できたと判断した。さらに、投与群それぞれの達成割合とその95%信頼区間および達成割合の差とその95%信頼区間も示した。

副次評価項目：
- MLコホートを対象とした全アフェレーシスで採取されるCD34陽性細胞数が2×10^6/kg以上を達成した患者数および達成割合とその95%信頼区間を示した。
- MMコホートの各投与群とMLコホートそれぞれの末梢血中CD34陽性細胞数について、評価時点別に基本統計量およびベースラインからの変化量を算出した。また、MMコホートの末梢血中CD34陽性細胞数について、評価時点別の投与群の群間差とその95%信頼区間およびベースラインからの変化量の投与群の群間差とその95%信頼区間も合わせて算出した。
- MMコホートの各投与群とMLコホートそれぞれの末梢血中CD34陽性細胞数について、末梢血中CD34陽性細胞数の個別推移を図示した。

安全性： 治験薬投与開始後に発現または悪化したすべての有害事象および副作用について、患者数を集計し、発現割合を算出した。また、MMコホートの各群、MLコホートそれぞれで要約する他、MMコホート全体、およびMMコホートのジーラスタ®群とMLコホートを併合（ジーラスタ®群全体）して要約した。患者数の集計は、MedDRA version25.1の基本語（PT）および器官別大分類（SOC）別に実施した。
臨床検査項目について、評価時点別に基本統計量を算出した。

探索的評価項目： **〈薬物動態〉**薬物動態解析集団を対象に、血清中ペグフィルグラスチム濃度についてコホート別に採血時点ごとの基本統計量を示した。
〈免疫原性〉免疫原性解析対象集団を対象に抗ペグフィルグラスチム抗体および中和抗体について発現割合の集計を行った。

患者背景（安全性解析対象集団）

項目		MMコホート			MLコホート	ジーラスタ®
		ジーラスタ®群 n=30	グラン®群 n=30	合計 n=60	ジーラスタ®群 n=12	合計 n=42
性別	女 男	11 (36.7) 19 (63.3)	11 (36.7) 19 (63.3)	22 (36.7) 38 (63.3)	3 (25.0) 9 (75.0)	14 (33.3) 28 (66.7)
年齢（歳）	平均値±標準偏差 65歳未満 65歳以上	58.1±8.39 20 (66.7) 10 (33.3)	59.6±5.82 23 (76.7) 7 (23.3)	58.9±7.20 43 (71.7) 17 (28.3)	59.3±8.29 10 (83.3) 2 (16.7)	58.4±8.28 30 (71.4) 12 (28.6)
身長（cm）	平均値±標準偏差	162.24±9.153	164.12±10.395	163.18±9.756	169.26±9.374	164.25±9.650
ベースライン時の体重（kg）	平均値±標準偏差	62.87±11.657	64.28±13.378	63.57±12.460	65.11±11.950	63.51±11.639
ベースライン時のBMI（kg/m²）	平均値±標準偏差	23.79±3.535	23.65±3.149	23.72±3.320	22.64±3.377	23.46±3.490
ベースライン時のECOG PS	0 1	21 (70.0) 9 (30.0)	23 (76.7) 7 (23.3)	44 (73.3) 16 (26.7)	10 (83.3) 2 (16.7)	31 (73.8) 11 (26.2)
ベースライン時のCD34陽性細胞数（/μL）	平均値±標準偏差	1.48±2.346	1.29±1.121	1.39±1.826	1.08±0.708	1.36±2.015
ベースライン時の白血球数（/μL）	平均値±標準偏差	5203.3±2256.31	5267.0±2096.76	5235.2±2159.70	3956.7±1852.17	4847.1±2201.41
ベースライン時の好中球数（/μL）	平均値±標準偏差	3159.8±1419.11	3264.6±1877.84	3212.2±1651.04	2345.3±1184.48	2927.1±1392.68
ベースライン時の赤血球数（10^6/μL）	平均値±標準偏差	3.889±0.4613	4.003±0.5483	3.946±0.5056	3.403±0.6627	3.750±0.5637
ベースライン時のヘモグロビン値（g/dL）	平均値±標準偏差	12.12±1.370	12.40±1.541	12.26±1.453	10.36±1.471	11.61±1.598
ベースライン時のヘマトクリット値（%）	平均値±標準偏差	36.85±3.898	37.93±4.645	37.39±4.286	31.73±4.776	35.39±4.729
ベースライン時の血小板数（10^9/μL）	平均値±標準偏差	261.8±72.70	262.4±61.88	262.1±66.93	238.2±100.12	255.0±80.89
体表面積（m²）	平均値±標準偏差	1.668±0.1850	1.698±0.2198	1.683±0.2019	1.747±0.1902	1.691±0.1876
前治療レジメン数	平均値±標準偏差	1.8±0.82	1.5±0.51	1.7±0.68	2.1±1.08	1.9±0.90
全身療法の種類※（重複選択あり）	VRD BD DRD Ld VCD HDD その他	27 (90.0) 6 (20.0) 2 (6.7) 2 (6.7) 0 4 (13.3) 9 (30.0)	22 (73.3) 7 (23.3) 2 (6.7) 0 2 (6.7) 5 (16.7) 8 (26.7)	49 (81.7) 13 (21.7) 4 (6.7) 2 (3.3) 2 (3.3) 9 (15.0) 17 (28.3)	0 0 0 0 0 0 12 (100.0)	27 (64.3) 6 (14.3) 2 (4.8) 2 (4.8) 0 4 (9.5) 21 (50.0)
放射線療法の有無	無 有	29 (96.7) 1 (3.3)	28 (93.3) 2 (6.7)	57 (95.0) 3 (5.0)	10 (83.3) 2 (16.7)	39 (92.9) 3 (7.1)
手術歴の有無	無 有	29 (96.7) 1 (3.3)	29 (96.7) 1 (3.3)	58 (96.7) 2 (3.3)	12 (100.0) 0	41 (97.6) 1 (2.4)
診断分類（MM）	IgG IgA IgD Bence Jones型 その他	8 (26.7) 9 (30.0) 1 (3.3) 11 (36.7) 1 (3.3)	16 (53.3) 6 (20.0) 1 (3.3) 6 (20.0) 1 (3.3)	24 (40.0) 15 (25.0) 2 (3.3) 17 (28.3) 2 (3.3)	— — — — —	— — — — —

※：VRD：ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン　BD：ボルテゾミブ+デキサメタゾン　DRD：ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメタゾン
Ld：レナリドミド+デキサメタゾン　VCD：ボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメタゾン　HDD：大量デキサメタゾン

患者背景（安全性解析対象集団）続き

項目		MMコホート			MLコホート	ジーラスタ®
		ジーラスタ®群 n=30	グラン®群 n=30	合計 n=60	ジーラスタ®群 n=12	合計 n=42
病期（MM）	Ⅰ	11 (36.7)	8 (26.7)	19 (31.7)	—	—
	Ⅱ	11 (36.7)	13 (43.3)	24 (40.0)	—	—
	Ⅲ	8 (26.7)	9 (30.0)	17 (28.3)	—	—
診断分類（ML）	マントル細胞リンパ腫	—	—	—	3 (25.0)	—
	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型	—	—	—	7 (58.3)	—
	末梢性T細胞リンパ腫	—	—	—	1 (8.3)	—
	ホジキンリンパ腫	—	—	—	1 (8.3)	—
Lugano分類による病期（ML）	Ⅰ	—	—	—	2 (16.7)	—
	Ⅱ	—	—	—	3 (25.0)	—
	Ⅲ	—	—	—	1 (8.3)	—
	Ⅳ	—	—	—	5 (41.7)	—
	NA	—	—	—	1 (8.3)	—

各薬剤の投与回数および累積投与量（安全性解析対象集団）

ジーラスタ®の投与は全例1回（7.2mg）でした。対照薬のグラン®および併用薬のプレリキサホルの投与は下記の通りでした。

項目		MMコホート			MLコホート	ジーラスタ®
		ジーラスタ®群 n=30	グラン®群 n=30	合計 n=60	ジーラスタ®群 n=12	合計 n=42
グラン® 投与回数（回）	平均値±標準偏差	—	5.0±0.32	—	—	—
	最小値	—	4	—	—	—
	中央値	—	5.0	—	—	—
	最大値	—	6	—	—	—
グラン® 累積投与量（μg）	平均値±標準偏差	—	3074.9±672.28	—	—	—
	最小値	—	1776	—	—	—
	中央値	—	3024.0	—	—	—
	最大値	—	5112	—	—	—
プレリキサホル 投与回数（回）	n	15	19	34	11	26
	平均値±標準偏差	1.0±0.00	1.1±0.23	1.0±0.17	1.1±0.30	1.0±0.20
	最小値	1	1	1	1	1
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	最大値	1	2	2	2	2
プレリキサホル 累積投与量（mg）	n	15	19	34	11	26
	平均値±標準偏差	14.9±3.14	15.9±4.88	15.5±4.18	17.2±4.47	15.8±3.85
	最小値	9	9	9	12	9
	中央値	16.0	15.0	15.0	17.0	16.0
	最大値	20	30	30	28	28

【フィルグラスチム（グラン®）の6. 用法及び用量】（抜粋）
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
6.1 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m²を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。
ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。
なお、状態に応じて適宜減量する。

試験結果

■全アフェレーシス期間での採取CD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上を達成した患者数および患者の割合（MMコホート）【主要評価項目】【検証的解析結果】（FAS）

MMコホートにおいて、全アフェレーシス期間に、ジーラスタ®群29例中29例（100%）、グラン®群30例中29例（96.7%）から2×10⁶/kg以上のCD34陽性細胞がアフェレーシスによって採取されました。投与群間の達成割合の差（両側80%信頼区間（正規近似））は、3.3%（−0.9%、7.5%）でした。

差の両側80%信頼区間の下限値は−0.9%であり、非劣性マージンである−20%を上回ったことから、全アフェレーシス期間での採取CD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上を達成した患者数および患者割合を有効性の指標としたときの、ジーラスタ®群のグラン®群に対する非劣性が検証されました。

全アフェレーシス期間での採取CD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上を達成した患者数および患者の割合【主要評価項目】【検証的解析結果】（FAS）

CI：信頼区間

MMコホート	ジーラスタ®群（n=29）		グラン®群（n=30）		群間差		
患者	n（%）	95%CI	n（%）	95%CI	群間差	80%CI	95%CI
Day 5-7（全体）	29（100.0）	88.1、100.0	29（96.7）	82.8、99.9	3.3	−0.9、7.5	−3.1、9.8

MMコホートの投与群間差は、ジーラスタ®群−グラン®群を示す。
各投与群における95%CI：Clopper-Pearson 95%CI
投与群間差の80%CI：Wald type 80%CI
投与群間差の95%CI：Wald type 95%CI

■全アフェレーシス期間での採取CD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上を達成した患者数および患者の割合（MLコホート）【副次評価項目】（FAS）

MLコホートにおいて、全アフェレーシス期間に、12例中12例（100%）から2×10⁶/kg以上のCD34陽性細胞がアフェレーシスによって採取されました。

全アフェレーシス期間での採取CD34陽性細胞数2×10⁶/kg以上を達成した患者数および患者の割合【副次評価項目】（FAS）

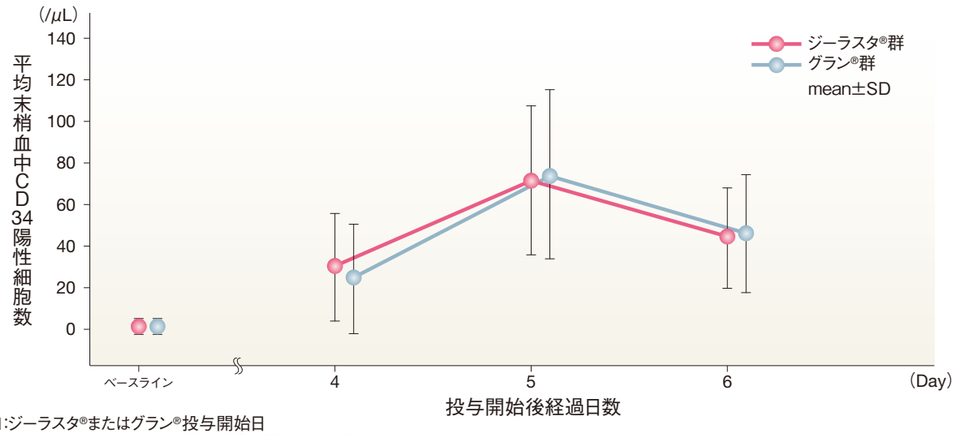
CI：信頼区間

MLコホート	ジーラスタ®群（n=12）	
患者	n（%）	95%CI
Day 5-7（全体）	12（100.0）	73.5、100.0

95%CI：Clopper-Pearson 95%CI

■末梢血中CD34陽性細胞数の推移［副次評価項目］（FAS）

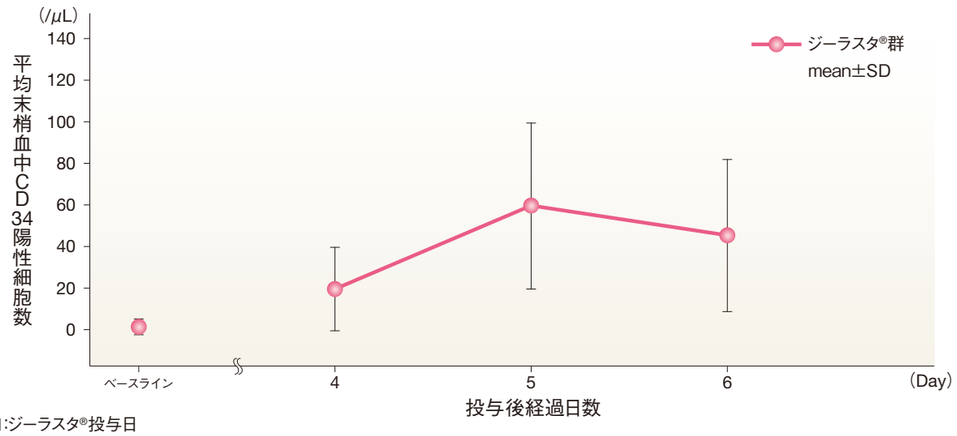
MMコホートでの末梢血中CD34陽性細胞数（平均値±標準偏差）は以下の通りに推移しました。



Day1:ジーラスタ®またはグラン®投与開始日
ベースライン:ジーラスタ®またはグラン®投与開始前直近（Day1またはDay-1）の検査時点

投与開始後経過日数（Day）		ベースライン	4	5	6
ジーラスタ®群	n	29	29	29	28
	平均値±標準偏差（/μL）	1.09±1.064	29.96±26.101	71.77±35.863	43.94±24.311
グラン®群	n	30	30	30	30
	平均値±標準偏差（/μL）	1.29±1.121	24.48±26.350	74.53±40.555	46.10±28.653

MLコホートでの末梢血中CD34陽性細胞数（平均値±標準偏差）は以下の通りに推移しました。



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与前直近（Day1またはDay-1）の検査時点

投与後経過日数（Day）		ベースライン	4	5	6
ジーラスタ®群	n	12	12	12	12
	平均値±標準偏差（/μL）	1.08±0.708	19.49±19.876	59.49±39.538	45.17±36.338

■安全性

副作用

〈MMコホート〉

本試験におけるMMコホートの副作用はジーラスタ®群で30例中22例(73.3%)、グラン®群で30例中19例(63.3%)に発現しました。

ジーラスタ®群の主な副作用は、背部痛9例(30.0%)、血中アルカリホスファターゼ増加8例(26.7%)、血中乳酸脱水素酵素増加7例(23.3%)、高尿酸血症および頭痛が各5例(16.7%)、発熱4例(13.3%)、骨痛3例(10.0%)、疼痛および低カリウム血症が各2例(6.7%)でした。

グラン®群の主な副作用は、背部痛6例(20.0%)、血中乳酸脱水素酵素増加4例(13.3%)、発熱および骨痛が各3例(10.0%)、疼痛、倦怠感、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、高尿酸血症および食欲減退が各2例(6.7%)でした。

重篤な副作用、試験中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

〈MLコホート〉

本試験におけるMLコホート(ジーラスタ群®)の副作用は12例中8例(66.7%)に発現しました。

主な副作用は、背部痛および骨痛が各2例(16.7%)でした。

重篤な副作用、試験中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

〈ジーラスタ®群全体(MMコホート+MLコホート)〉

本試験におけるジーラスタ®群の副作用は42例中30例(71.4%)に発現しました。

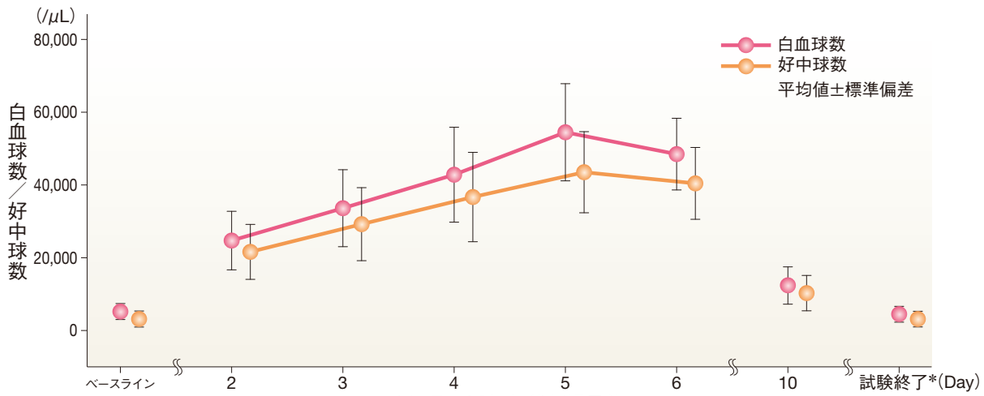
主な副作用は背部痛11例(26.2%)、血中乳酸脱水素酵素増加および血中アルカリホスファターゼ増加が各8例(19.0%)、骨痛、発熱、高尿酸血症、頭痛が各5例(11.9%)、疼痛3例(7.1%)、嘔吐、血小板数減少、低カリウム血症、食欲減退が各2例(4.8%)でした。

重篤な副作用、試験中止または死亡に至った副作用は認められませんでした。

■安全性

臨床検査値

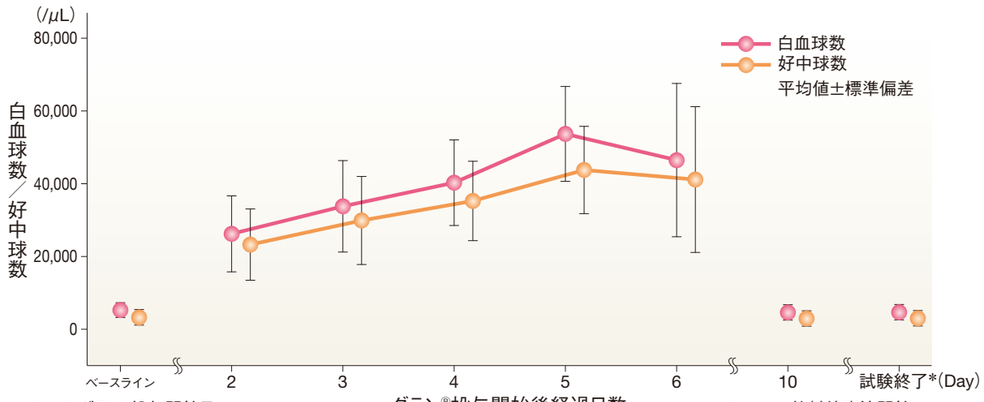
MMコホートにおけるジーラスタ®群の白血球数および好中球数の推移



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与前直近(Day1またはDay-1)の検査時点
ジーラスタ®投与後経過日数
*Day 30、放射線療法開始、化学療法開始の最も早い時点

投与後経過日数(Day)		ベースライン	2	3	4	5	6	10	試験終了
白血球数	n	30	30	30	30	29	4	29	13
	平均値±標準偏差(/μL)	5,203±2,256	24,724±8,046	33,619±10,580	42,828±13,048	54,535±13,353	48,528±9,848	12,435±5,128	4,511±1,355
好中球数	n	30	30	30	30	28	4	29	13
	平均値±標準偏差(/μL)	3,160±1,419	21,615±7,553	29,231±10,037	36,687±12,282	43,509±11,147	40,443±9,873	10,278±4,861	3,157±1,292

MMコホートにおけるグラン®群の白血球数および好中球数の推移



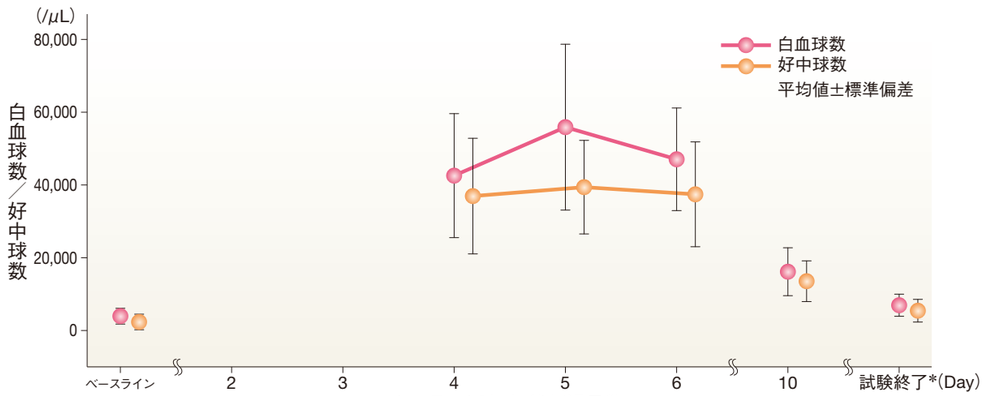
Day1:グラン®投与開始日
ベースライン:グラン®投与開始前直近(Day1またはDay-1)の検査時点
グラン®投与開始後経過日数
*Day 30、放射線療法開始、化学療法開始の最も早い時点

投与開始後経過日数(Day)		ベースライン	2	3	4	5	6	10	試験終了
白血球数	n	30	30	30	30	30	2	29	17
	平均値±標準偏差(/μL)	5,267±2,097	26,225±10,442	33,794±12,569	40,290±11,769	53,710±13,043	46,500±21,072	4,616±1,747	4,677±1,762
好中球数	n	30	30	30	30	30	2	29	17
	平均値±標準偏差(/μL)	3,265±1,878	23,271±9,794	29,901±12,101	35,268±10,912	43,782±11,999	41,154±20,036	2,937±1,532	2,991±1,466

■安全性

臨床検査値

MLコホートにおけるジーラスタ®群の白血球数および好中球数の推移



Day1:ジーラスタ®投与日
ベースライン:ジーラスタ®投与前直近(Day1またはDay-1)の検査時点

*Day 30、放射線療法開始、化学療法開始の最も早い時点

投与後経過日数(Day)		ベースライン	2	3	4	5	6	10	試験終了
白血球数	n	12	—	—	12	12	4	12	2
	平均値±標準偏差(/μL)	3,957±1,852	—	—	42,569±17,042	55,890±22,801	47,075±14,101	16,158±6,586	6,950±3,041
好中球数	n	12	—	—	12	11	4	12	2
	平均値±標準偏差(/μL)	2,345±1,184	—	—	36,949±15,893	39,403±12,858	37,437±14,410	13,552±5,595	5,440±3,118

■免疫原性[探索的評価項目]

血清中抗ペグフィルグラスチム抗体

ジーラスタ®投与前に抗ペグフィルグラスチム結合抗体が陽性であった患者は、MMコホート(ジーラスタ®投与群)で30例中0例、MLコホートで12例中1例(8.3%)でした。
終了時に抗ペグフィルグラスチム結合抗体が陽性であった患者は、それぞれ28例中0例、12例中0例であり、ジーラスタ®投与後に抗ペグフィルグラスチム結合抗体陽性となった患者は認められませんでした。
ジーラスタ®投与前に抗ペグフィルグラスチム結合抗体が陽性であったMLコホートの1検体において、抗ペグフィルグラスチム中和抗体は陰性、抗PEG抗体は陽性でした。

1. 吸収（マウス）[18]

CD雄性マウスにペグフィルグラスチム（10、100、1,000μg/kg）を単回静脈内投与したとき、各投与量におけるCLの平均値は8.93、3.30、2.23mL/h/kgと投与量の増加に伴って低下し、$AUC_{0-\infty}$の平均値は1,119.5、30,343.6、448,644.6ng·h/mLと投与量比以上に増加しました。

2. 分布（ラット）[19]

組織中放射能濃度

SD系雄性ラットに^{125}I標識ペグフィルグラスチム（100μg/kg）を単回皮下投与したときの組織中総放射能濃度を組織摘出法で検討したところ、最も高い放射能は投与後12時間に甲状腺で血漿中放射能濃度の約1,100倍、次いで胃内容物で1.33倍、血液、胃、膀胱、腎臓、皮膚、肺、骨髄および褐色脂肪で0.20～0.61倍でした。

血球移行率

SD系雄性ラットに^{125}I標識ペグフィルグラスチム（100μg/kg）を単回皮下投与し、投与後の血液を採取して血球移行率を算出したところ、4.8～12.9%でした。

胎児移行性

SD系妊娠ラットにペグフィルグラスチム（1,000μg/kg）を反復皮下投与したとき、羊水および胎児血漿中にペグフィルグラスチムが認められました。羊水および胎児血漿中濃度のC_{max}および$AUC_{0\text{-}last}$は母動物血漿中濃度の0.5%未満でした。

3. 代謝

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（医薬審第326号、平成12年2月22日）を考慮し、代謝に関する検討は実施していません。

4. 排泄（ラット）[20]

SD系雄性ラットに^{125}I標識ペグフィルグラスチム（100μg/kg）を単回皮下投与したとき、投与後168時間までに、尿中には投与放射能量の86.4%、糞中には6.0%の放射能が排泄され、投与後168時間までの尿および糞中総放射能排泄率は投与放射能量の92.4%でした。体内残存率は投与放射能量の8.6%でした。また、投与後168時間までのトリクロロ酢酸不溶性画分中放射能の尿中排泄率は投与放射能量の5.9%でした。

4. 効能又は効果
○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
○造血幹細胞の末梢血中への動員
6. 用法及び用量
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。

5. その他

①血清中濃度

単回投与

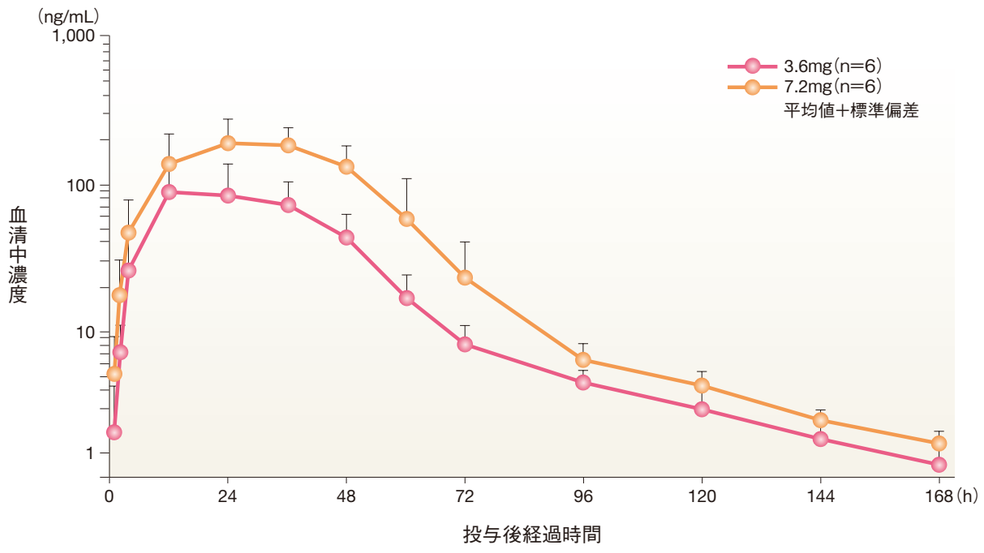
ジーラスタ®を単回皮下投与したときの薬物動態は、対象集団（健康成人、肺癌患者、悪性リンパ腫患者）により差異が認められました。これは、がん化学療法の有無および違いによりペグフィルグラスチムの細胞内分解に寄与する好中球の変動が異なることが原因と考えられました。

■健康成人における血清中濃度（単回投与）[16]

健康成人12例にジーラスタ®3.6mg、7.2mgを単回皮下投与したときのt_{max}中央値は、それぞれ18.0時間および24.0時間、C_{max}平均値は、それぞれ92.8ng/mLおよび213ng/mL、$t_{1/2}$平均値は、56.8時間および51.9時間でした。

対象：健康成人12例
方法：ステップ1（6例）、ステップ2（6例）にそれぞれジーラスタ®3.6mg、7.2mgを単回皮下投与し、投与開始前から15日目まで血清中ペグフィルグラスチム濃度を測定した。

ジーラスタ®を単回皮下投与したときの血清中ペグフィルグラスチム濃度推移



薬物動態パラメータ（健康成人　単回皮下投与）（ステップ1、ステップ2）

	ジーラスタ®3.6mg群（n=6）	ジーラスタ®7.2mg群（n=6）
t_{max}（h）[a]	18.0 [12.0, 24.0]	24.0 [12.0, 36.0]
C_{max}（ng/mL）[b]	92.8±56.7	213±78
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）[b]	4,100±1,900	9,380±2,850
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）[b]	4,140±1,890	9,220±3,130※
CL/F（L/h）[b]	1.03±0.43	0.890±0.414※
V_z/F（L）[b]	75.1±23.8	69.7±52.4※
$t_{1/2}$（h）[b]	56.8±20.4	51.9±20.1※

a：中央値［最小値, 最大値］　b：平均値±標準偏差　※：n=5

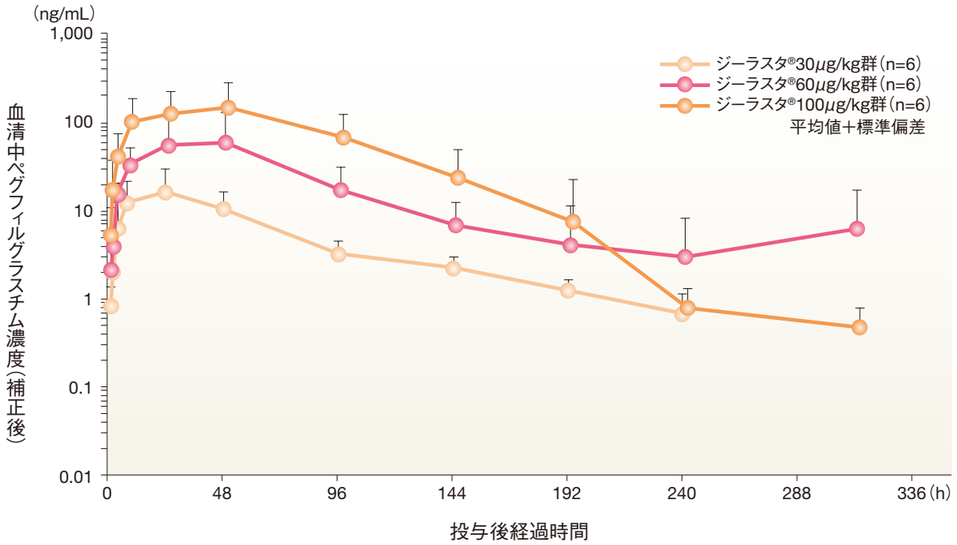
承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験

■肺癌患者における血清中濃度（単回投与）[7)]

がん化学療法施行後の肺癌患者にジーラスタ®30、60および100μg/kgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移は以下の通りでした。

対象：3～4週間サイクルのがん化学療法（カルボプラチン／パクリタキセル等）施行中に好中球減少症（ANC＜500μL）が認められた肺癌患者18例（各群6例）
方法：第1サイクルのがん化学療法施行終了の翌日にジーラスタ®30、60、100μg/kgを単回皮下投与し、投与開始前、投与1日目（1、2、4、8、24時間後）、Day 4～12の偶数日およびDay 15に血清中ペグフィルグラスチム濃度を測定した。ジーラスタ®は最大4サイクルまで投与可とした。

投与群別の血清中ペグフィルグラスチム濃度推移（肺癌患者）（第1サイクル）



薬物動態パラメータ（肺癌患者　単回皮下投与）（第1サイクル）

	ジーラスタ®30μg/kg群（n=6）	ジーラスタ®60μg/kg群（n=6）	ジーラスタ®100μg/kg群（n=6）
t_{max}（h）[a]	36.0 [8.0, 48.1]	47.6 [8.0, 263.1]	46.8 [24.0, 141.3]
C_{max}（ng/mL）[b]	18.5±14.0	74.2±63.5	157.0±127.3
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）[b]	1,285±520	5,497±4,704※	13,364±9,187
CL/F（mL/h/kg）[b]	26.1±9.1	18.0±12.4※	10.3±5.1
V_z/F（mL/kg）[b]	2,474±2,574	1,386±1,274※	582±358
$t_{1/2}$（h）[b]	57.4±38.7	44.8±21.1※	38.4±10.5

a：中央値［最小値, 最大値］　b：平均値±標準偏差　※n=5

承認時評価資料：肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験

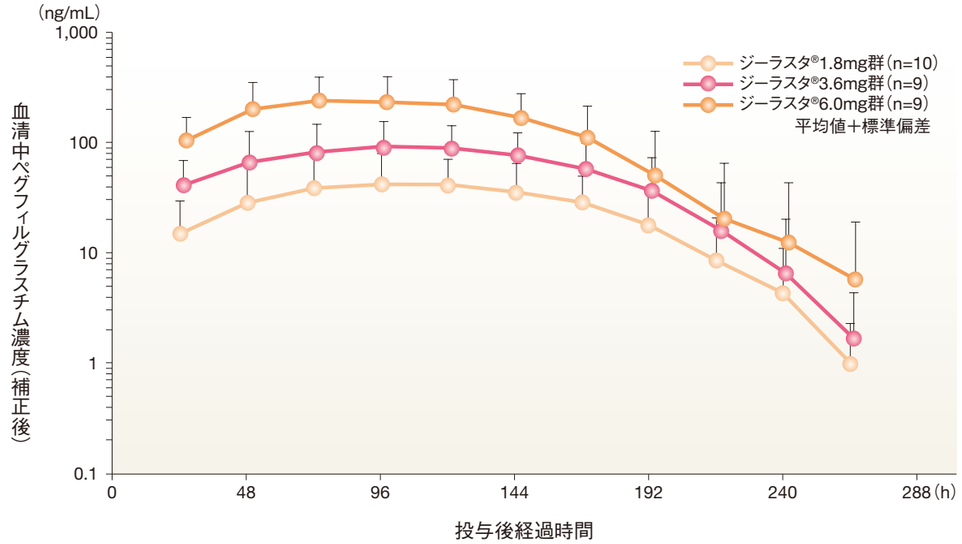
4. 効能又は効果（抜粋）
○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
6. 用法及び用量（抜粋）
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

■悪性リンパ腫患者における血清中濃度（単回投与）[9)]

がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者にジーラスタ®1.8、3.6および6.0mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移は以下の通りでした。

対象・方法は「臨床成績」の項P.30、ANCの推移は「臨床成績」の項P.36参照

投与群別の血清中ペグフィルグラスチム濃度推移（悪性リンパ腫患者）



薬物動態パラメータ（悪性リンパ腫患者　単回皮下投与）（第1サイクル）

	ジーラスタ®1.8mg群（n=10）	ジーラスタ®3.6mg群（n=9）	ジーラスタ®6.0mg群（n=9）
t_{max}（h）[a]	110.9 [60.2, 134.8]	109.8 [61.5, 113.8]	64.3 [13.0, 110.6]
C_{max}（ng/mL）[b]	47.7±40.5	96.8±64.8	249.2±163.6
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）[b]	6,177±5,818	13,393±9,349	32,501±24,807
CL/F（mL/h）[b]	519.5±376.8	704.1±990.2	381.3±421.2
V_z/F（mL）[b]	13,769±12,308	27,792±32,831	14,532±16,224
$t_{1/2}$（h）[b]	16.9±4.4	29.3±13.5	27.5±7.4

a：中央値［最小値, 最大値］　b：平均値±標準偏差

承認時評価資料：悪性リンパ腫患者［CHASE（R）療法］を対象とした第Ⅱ相用量設定試験

15. その他の注意（抜粋）
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

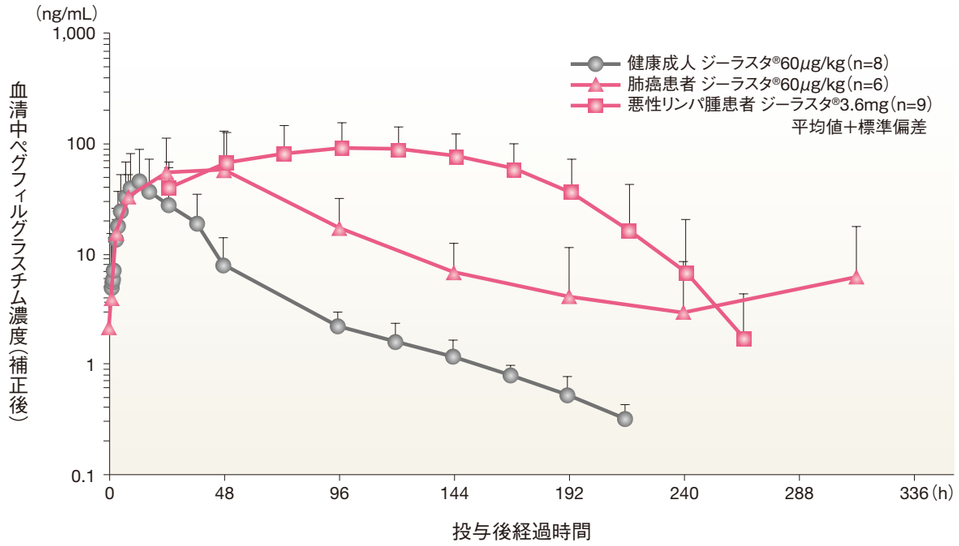
■対象集団別の血清中ペグフィルグラスチム濃度の推移（3.6mg相当投与例のみ）[6, 7, 9]

健康成人、肺癌患者および悪性リンパ腫患者にジーラスタ®3.6mg相当（3.6mgまたは60μg/kg）を単回皮下投与したとき、血清中ペグフィルグラスチムの薬物動態パラメータは、対象集団によって異なりました。

対象※1	健康成人8例	肺癌患者6例	悪性リンパ腫患者9例※2
方法※1	60μg/kgを単回皮下投与	がん化学療法1サイクルごとに60μg/kgを単回皮下投与し、最大4サイクル施行した。	CHASE（R）療法によるがん化学療法1サイクルごとに3.6mgを単回皮下投与し、最大4サイクル施行した（「臨床成績」P.30参照）。

※1：3.6mg相当の投与に関して抜粋　※2：血清中ペグフィルグラスチム濃度を測定した症例数（試験全体の3.6mg投与例は30例）

ジーラスタ®（3.6mg相当）を単回皮下投与したときの血清中ペグフィルグラスチム濃度推移



各対象集団にジーラスタ®（3.6mg相当）を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	健康成人（n=8）※1	肺癌患者（n=6）※1	悪性リンパ腫患者（n=9）※2
t_{max}（h）[a]	12.0 [0.25, 12]	47.6 [8.0, 263.1]	109.8 [61.5, 113.8]
C_{max}（ng/mL）[b]	46.5±42.8	74.2±63.5	96.8±64.8
V_z/F（mL/kg）[b]	3,959±1,971	1,386±1,274	361±370
CL/F（mL/h/kg）[b]	58.3±29.6	18.0±12.4	9.3±11.3
$t_{1/2}$（h）[b]	48.5±15.6	44.8±21.1※3	29.3±13.5

a：中央値［最小値, 最大値］　b：平均値±標準偏差　※1：60μg/kg投与　※2：3.6mg投与　※3：n=5

6）承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験　7）承認時評価資料：肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験
9）承認時評価資料：悪性リンパ腫患者［CHASE（R）療法］を対象とした第Ⅱ相用量設定試験

■多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者における血清中ペグフィルグラスチム濃度（7.2mg単回投与）[17]

多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者にジーラスタ®7.2mg注）を単回皮下投与後の血清中ペグフィルグラスチム濃度（平均値±標準偏差）は、Day 4時点でそれぞれ130±142ng/mL（n=27）および139±142ng/mL（n=12）、Day 10時点でそれぞれ0.392±0.256ng/mL（n=13）および1.01ng/mL（n=1）、終了時時点でそれぞれ0.220±0.281ng/mL（n=28）および0.587±0.376ng/mL（n=12）でした。

対象・方法は「臨床成績」の項P.54～56参照

17）承認時評価資料：多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験

注）本剤の承認用量は1回3.6mg（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制）又は7.2mg（造血幹細胞の末梢血中への動員）である。

反復投与

■悪性リンパ腫患者における血清中ペグフィルグラスチムトラフ濃度[8]

悪性リンパ腫患者に、本剤1.8、3.6および6.0mgを化学療法1サイクルごとに単回皮下投与したときの血清中ペグフィルグラスチムトラフ濃度は、化学療法2～4サイクルにおいていずれの投与量でも定量下限値（0.2ng/mL）未満でした。

腎機能低下患者における薬物動態（外国人データ）[21]

健康成人［クレアチニンクリアランス（Ccr）＞80mL/min/1.73m²］または腎機能低下患者［軽度（Ccr：50～80mL/min/1.73m²）、中等度（Ccr：30～49mL/min/1.73m²）、重度（Ccr＜30mL/min/1.73m²）、末期腎不全］30例に対して、ペグフィルグラスチム6mgを単回皮下投与したとき、薬物動態パラメータと腎障害の程度に関連は認められませんでした。

肝機能への影響[7, 9]

肺癌患者と悪性リンパ腫患者におけるペグフィルグラスチムの薬物動態パラメータ（C_{max}および$AUC_{0\sim\infty}$）とASTおよびALTの分布に一定の傾向は認められませんでした。

年齢における影響[7, 9]

肺癌患者と悪性リンパ腫患者を対象とした臨床試験において、C_{max}および$AUC_{0\sim\infty}$の年齢に対する分布に一定の傾向はなく、ペグフィルグラスチムの薬物動態に年齢による顕著な差異は認められませんでした。
なお、国内では、18歳未満の被験者を対象に含む臨床試験は実施していません。

②消失（外国人データ）[22]

ペグフィルグラスチムの消失には、好中球および好中球前駆細胞に発現しているG-CSF受容体を介してペグフィルグラスチムが細胞内へ取りこまれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察されます。

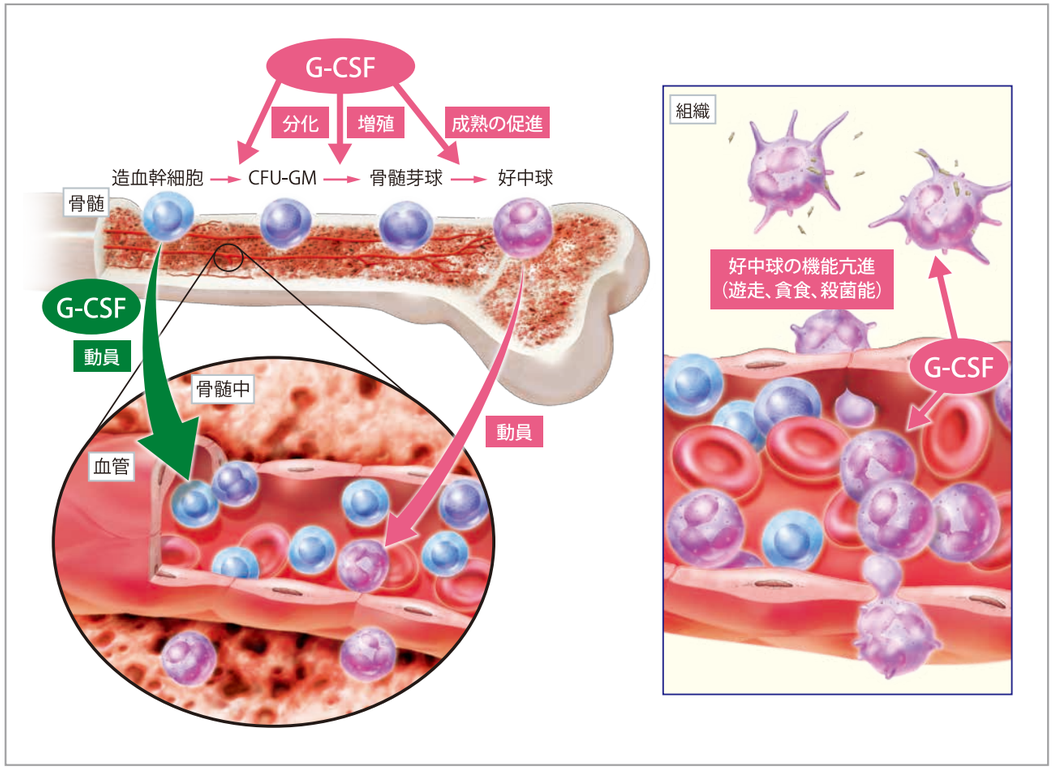
4. 効能又は効果
○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
○造血幹細胞の末梢血中への動員
6. 用法及び用量
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。
15. その他の注意（抜粋）
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

1. 作用機序 [23-26]

G-CSFの主な作用[23]

ペグフィルグラスチムは、遺伝子組換え技術によって大腸菌で産生されたヒト顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)であるフィルグラスチムのN末端にポリエチレングリコール(PEG)を共有結合させた修飾タンパク質で、血中半減期が長く、がん化学療法の1サイクルごとに1回の投与で効果を発揮する特徴があります。ペグフィルグラスチムはフィルグラスチムと同様に、好中球前駆細胞の細胞表面に発現しているG-CSF受容体に特異的に結合して好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させる働きがあります。また、成熟好中球に対しては、その機能を亢進させると推察されます。さらに、ペグフィルグラスチムはフィルグラスチムと同様に、造血幹細胞の末梢血中への動員作用があると考えられています[24]。

G-CSFの主な作用



25) 北川誠一 ほか：Biotherapy. 6: 20, 1992 より改変

G-CSF受容体に対する親和性(*in vitro*)[26]

ペグフィルグラスチムは、^{125}I標識YPY-G-CSF※とヒト好中球の結合を競合的に阻害しました。IC_{50}は、286pmol/Lでした。

方法：ヒト好中球をペグフィルグラスチム共存下で、^{125}I標識YPY-G-CSFと15℃で3時間反応させ、細胞画分の放射能を測定して、特異的に結合した標識体を検出した。

※YPY-G-CSF：ヒトG-CSFのthreonine-1とleucine-3をtyrosineに置換した組換えヒトG-CSF変異体で、G-CSFと同等の生物活性を有する[27]。

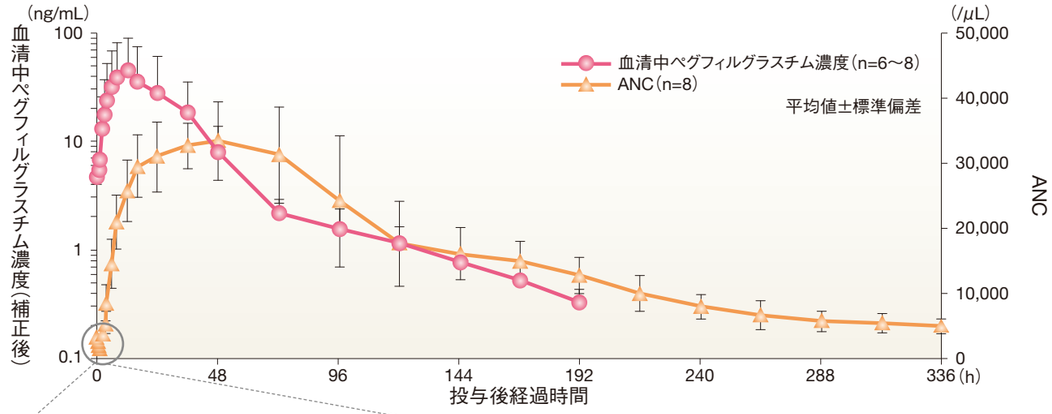
2. 薬効薬理 [6, 23, 28, 29]

臨床薬理試験

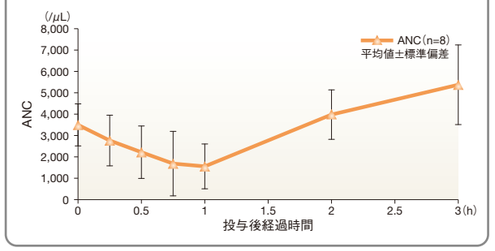
■健康成人における血清中ペグフィルグラスチム濃度とANCの推移(単回投与)[6]

目的：ペグフィルグラスチムの薬物動態および薬力学の検討
対象：健康成人8例[60μg/kg(3.6mg相当)投与群のみのデータを示す(承認外の成績が含まれるデータは除外)]
方法：ジーラスタ®60μg/kgを単回皮下投与し、投与開始前から15日目まで血清中薬物濃度を測定
結果：ジーラスタ®60μg/kg(3.6mg相当)投与後、血清中ペグフィルグラスチム濃度は約12時間(中央値)でC_{max}に達し、$t_{1/2}$(平均値)は約49時間でした。
ANCはジーラスタ®投与後45分から1時間の推移は以下のとおりで、48時間で最大となり、336時間のANCの平均値±標準偏差は5,001±1,069/μLでした(治験薬投与前の平均値±標準偏差は3,548±982/μL)。
ペグフィルグラスチムは主に好中球介在性クリアランスにより消失を受け、自己調節(クリアランス機構)を裏付ける結果として、ペグフィルグラスチムの血清中濃度は好中球数が回復した時点で低下しました。

ジーラスタ®60μg/kgを単回皮下投与したときの血清中ペグフィルグラスチム濃度とANCの推移(健康成人)



ANCの推移(投与3時間後までの推移)



薬物動態パラメータ(健康成人　単回皮下投与)

	ジーラスタ®60μg/kg群(n=8)
t_{max}(h)[a]	12.0 [0.25, 12]
C_{max}(ng/mL)[b]	46.5±42.8
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)[b]	1,506±1,325
CL/F(mL/h/kg)[b]	58.3±29.6
V_z/F(mL/kg)[b]	3,959±1,971
$t_{1/2}$(h)[b]	48.5±15.6

a：中央値[最小値, 最大値]　b：平均値±標準偏差

承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験

4. 効能又は効果
○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
○造血幹細胞の末梢血中への動員
6. 用法及び用量
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
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。

CFU-GMコロニー形成による好中球前駆細胞の分化促進作用（*in vitro*）[23]

■ヒトCFU-GMコロニー形成作用（*in vitro*）

ペグフィルグラスチムのコロニー形成が確認された最低濃度、形成されたCFU-GMコロニーの最大数およびEC_{50}の平均値は以下の通りでした。

ペグフィルグラスチムによるヒトCFU-GMコロニー形成作用（*in vitro*）

試験番号※	コロニー形成初濃度 (ng/mL)	最大コロニー数 (個/dish)	EC_{50} (ng/mL)
2	0.781	145.0±3.8[a]	11.25
5	0.781	327.7±21.4[a]	4.16
6	0.781	215.7±8.4[a]	6.44
平均値		229.5±53.2[a]	7.28±2.09[a]

※：同じ試験を6回実施して試験が成立した3試験の結果を示す。　a)平均値±標準誤差

方法：ヒト骨髄CD34陽性細胞を遺伝子組換えIL-3（10ng/mL）存在下で4日間液体培養した後、各濃度（0.098～100ng/mL）のペグフィルグラスチム存在下で培養し、培養8日目にCFU-GMコロニー数を計測した。

■マウスCFU-GMコロニー形成作用（*in vitro*）

ペグフィルグラスチムに特異的にCFU-GMを形成し、コロニー形成が確認された最低濃度および形成されたCFU-GMコロニーの最大数、EC_{50}の平均値は以下の通りでした。

ペグフィルグラスチムによるマウスCFU-GMコロニー形成作用（*in vitro*）

試験番号※	コロニー形成初濃度 (ng/mL)	最大コロニー数 (個/dish)	EC_{50} (ng/mL)
1	0.0391	136.8±8.3[a]	0.37
2	0.1563	145.0±10.4[a]	0.55
3	0.1563	189.8±7.6[a]	0.36
平均値		157.2±16.5[a]	0.43±0.06[a]

※：同じ試験を3回実施した。　a)平均値±標準誤差

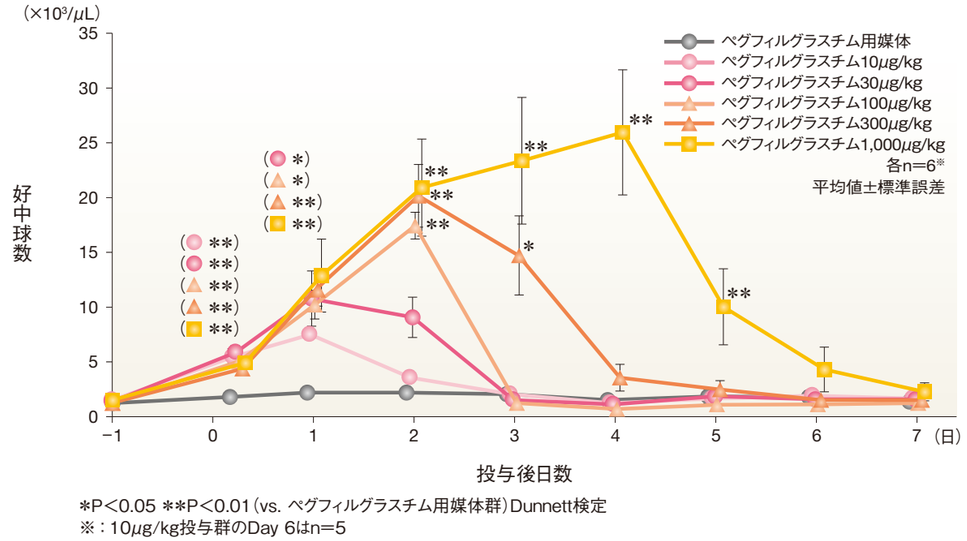
方法：BALB/c雄性マウス骨髄非付着性単核細胞を各濃度（0.0049～5ng/mL）のペグフィルグラスチム存在下で培養し、培養5日目に形成されたコロニー数を計測した。

好中球増加作用

■ペグフィルグラスチム単回皮下投与による好中球増加作用（マウス）[28]

ペグフィルグラスチム投与群は評価したすべての投与量（10～1,000μg：5群）で投与6時間後に有意な好中球増加作用を示しました。

ペグフィルグラスチム単回皮下投与後の好中球数の推移（マウス）



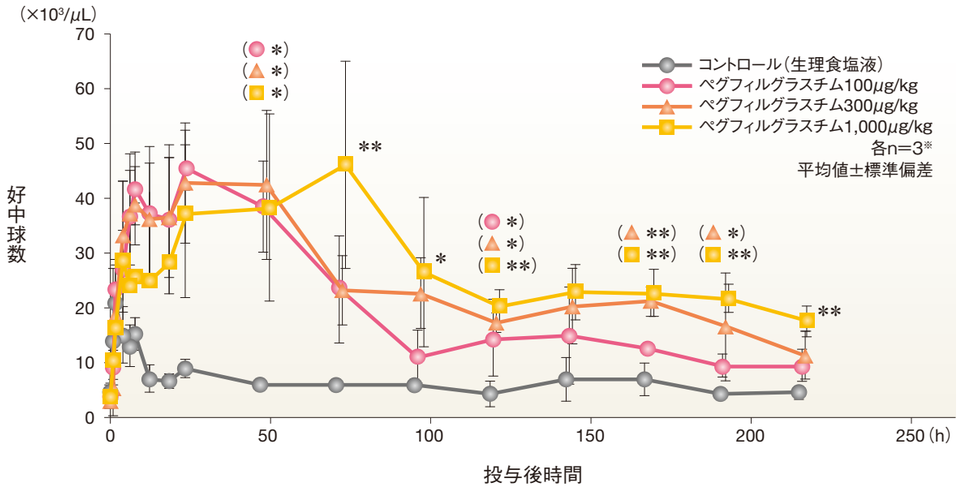
*P<0.05 **P<0.01（vs. ペグフィルグラスチム用媒体群）Dunnett検定
※：10μg/kg投与群のDay 6はn=5

方法：BALB/c雄性マウスにペグフィルグラスチム（10～1,000μg/kg）を単回皮下投与（Day 0）し、投与前日（Day −1）、投与6時間後、投与1～7日後（Day 1～7）の末梢血中の好中球数を測定した。

■ペグフィルグラスチム単回皮下投与による好中球増加作用（カニクイザル）[28]

ペグフィルグラスチム投与群で投与量が増加するにつれ、コントロール群と比較して100μg/kg群では投与後Day 2、5、300μg/kg群では投与後Day 2、5、7、8、1,000μg/kg群では投与後Day 2、3、4、5、7、8、9で有意差が認められました。

ペグフィルグラスチム単回皮下投与後の好中球数の推移（カニクイザル）



*P<0.05 **P<0.01（vs. コントロール群）Dunnett検定
※：1,000μg/kg投与群の投与後1.5、6、8、12および18時間はn=2

方法：カニクイザルにペグフィルグラスチム（100～1,000μg/kg）を単回皮下投与（Day 0）し、投与前、投与0.5、1.5、4、6、8、12、18時間後、投与1～9日後（Day 1～9）の末梢血中の好中球数を測定した。

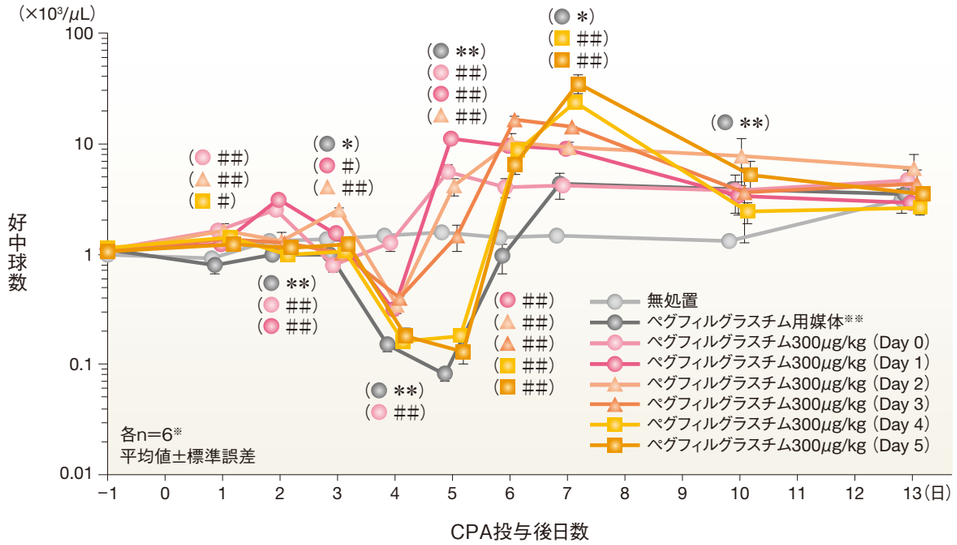
■ペグフィルグラスチム単回投与による好中球増加作用（CPA惹起好中球減少マウス）[29]

＜投与時期の違いによる好中球増加作用＞

無処置群と比較してペグフィルグラスチム用媒体群では、Day 2～5において好中球数が有意に低値を示し、Day 5に最低値を示しました。

ペグフィルグラスチムをDay 0、1、2に投与した群で、ペグフィルグラスチム用媒体群の好中球数が最低値を示すDay 5において、ペグフィルグラスチム用媒体群に対して有意な好中球数の高値を示しました。

ペグフィルグラスチム単回皮下投与後の好中球数の推移（CPA惹起好中球減少マウス）



*P<0.05 **P<0.01（vs. 無処置群）Studentのt検定
#P<0.05 ##P<0.01（vs. ペグフィルグラスチム用媒体群）Dunnett検定
※：Day 0投与群のDay 1およびDay 3投与群のDay 5はn=5
※※：シクロホスファミド（CPA）200mg/kgを単回腹腔内投与（Day 0）して好中球減少を誘導した群（ペグフィルグラスチムは未投与）

方法：BALB/c雄性マウスにシクロホスファミド（CPA）200mg/kgを単回腹腔内投与（Day 0）して好中球減少を誘導した。CPA投与同日（Day 0）、投与1、2、3、4、5日後（Day 1、2、3、4、5）のいずれかの日にペグフィルグラスチム300μg/kgを単回皮下投与した。CPA投与前日（Day −1）、Day 1～7およびDay 10、13の末梢血中の好中球数を測定した。

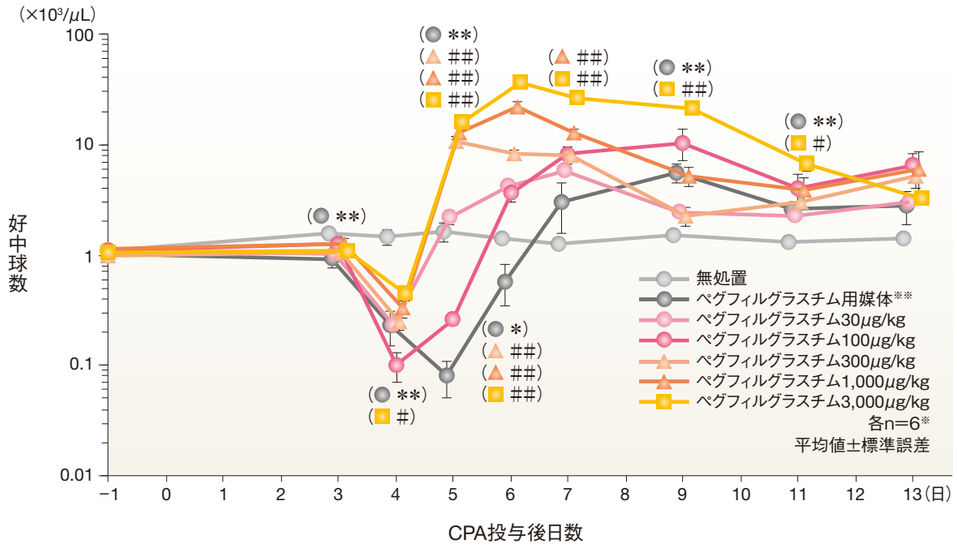
■ペグフィルグラスチム単回投与による好中球増加作用（CPA惹起好中球減少マウス）[29]

＜投与量の違いによる好中球増加作用＞

Day 3～6において、ペグフィルグラスチム用媒体群は無処置群と比較して好中球数が有意に低値を示しました。

ペグフィルグラスチム投与群は、300μg/kg以上の投与群で、ペグフィルグラスチム用媒体群の好中球数が最低値を示すDay 5 において、ペグフィルグラスチム用媒体群に対して有意な好中球数の高値を示しました。

ペグフィルグラスチム単回皮下投与後の好中球数の推移（CPA惹起好中球減少マウス）



*P<0.05 **P<0.01（vs. 無処置群）Studentのt検定
#P<0.05 ##P<0.01（vs. ペグフィルグラスチム用媒体群）Dunnett検定
※：無処置群のDay 4およびペグフィルグラスチム用媒体投与群のDay 5はn=5
※※：シクロホスファミド（CPA）200mg/kgを単回腹腔内投与（Day 0）して好中球減少を誘導した群（ペグフィルグラスチムは未投与）

方法：BALB/c雄性マウスにCPA200mg/kgを単回腹腔内投与（Day 0）して好中球減少を誘導した。CPA投与1日後（Day 1）にペグフィルグラスチム（30～3,000μg/kg）を単回皮下投与し、CPA投与前日（Day −1）、投与3～7、9、11、13日後（Day 3～7、9、11、13）の末梢血中の好中球数を測定した。

1. 安全性薬理試験（ラット、カニクイザル）[30]

試験項目	動物種（性：例数）	投与経路	投与量（μg/kg）	試験結果
中枢神経系への影響				
一般症状および行動（Irwin法）	SD系ラット（雄：6）	単回皮下	0、100、1,000、10,000	一般症状および行動に対する影響は認められなかった。
心血管系への影響				
血圧、心拍数、心電図	カニクイザル（雄：4）	単回皮下	0、100、1,000、10,000	血圧、心拍数および心電図に対する影響は認められなかった。
呼吸器系への影響				
呼吸数、換気量	SD系ラット（雄：6）	単回皮下	0、100、1,000、10,000	1回換気量ならびに1分間の呼吸数および換気量に対する影響は認められなかった。

2. 毒性試験[31]

単回投与毒性試験（ラット、カニクイザル）

動物種（性・例数）	投与経路	投与量（μg/kg）	概略の致死量（μg/kg）
SD系ラット（雄雌：各5）	静脈内	0、100、1,000、3,000、10,000	雄雌：＞10,000
カニクイザル（雄雌：各3）	皮下	0、100、1,000、3,000、10,000	雄雌：＞10,000

反復投与毒性試験（ラット、カニクイザル）

動物種（性・例数）	投与期間、頻度	休薬期間	投与経路	投与量（μg/kg/回）	試験結果
SD系ラット（雄雌：各10）	2週間、隔日	なし	皮下	0、50、100、500、1,000	・無毒性量：100μg/kg/回（350μg/kg/週） ・500μg/kg/回以上の投与群で、回復性がないと考えられる骨髄の線維化ならびに大腿骨および胸骨の骨過形成が認められた。
SD系ラット（雄雌：各10～15）	3および6ヵ月、1回/週	2ヵ月[a]	皮下	0、100、300、1,000	・無毒性量：＞1,000μg/kg/回（＞1,000μg/kg/週） ・毒性所見は認められなかった。
			静脈内	0、300	
カニクイザル（雄雌：各3～5）	1ヵ月、1回/週	1ヵ月	皮下	0、75、250、750	・無毒性量：＞750μg/kg/回（＞750μg/kg/週） ・毒性所見は認められなかった。

a）皮下投与の0、1,000μg/kg/回投与群ならびに静脈内投与の0および300μg/kg/回投与群の3ヵ月反復投与群

生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

動物種（性・例数）	投与期間	投与経路	投与量（μg/kg/回）	無毒性量（μg/kg/回）	毒性所見（μg/kg/回）
受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験					
SD系ラット（雄雌：各25）	週1回[a)]（雄：9～10回、雌：5～6回）	皮下	0、100、300、1,000	親動物の一般毒性：＞1,000※1 親動物の生殖：＞1,000※1 初期胚の発生：＞1,000※1	毒性所見は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験					
SD系ラット（妊娠雌：21～22）	妊娠6～18日に隔日（計7回）	皮下	0、100、300、1,000	母動物の一般毒性：＞1,000※2 母動物の生殖：＞1,000※2 胚・胎児発生：＞1,000※2	毒性所見は認められなかった。
NZW系ウサギ（妊娠雌：20～22）	妊娠6～18日に隔日（計7回）	皮下	0、10、50、200	母動物の一般毒性：10※3 母動物の生殖：10※3 胚・胎児発生：10※3	母動物の一般毒性：50※4（体重増加量および摂餌量の低値） 母動物の生殖：影響なし 胚・胎児発生：50※4（胎児体重の低値、着床後死亡率の高値および生存胎児数の低値）
再評価　NZW系ウサギ（妊娠雌：17～19）	妊娠6～10日に隔日（計3回）	皮下	0、10、30、100	母動物の一般毒性：＜10※5 母動物の生殖：＞100※6 胚・胎児発生：＞100※6	母動物の一般毒性：10※7（体重増加量および摂餌量の低値） 母動物の生殖、胚・胎児発生：影響なし
再評価　NZW系ウサギ（妊娠雌：16～20）	妊娠10～14日に隔日（計3回）	皮下		母動物の一般毒性：＜10※5 母動物の生殖：30※8 胚・胎児発生：30※8	母動物の一般毒性：10※7（体重増加量および摂餌量の低値） 100※9（肺の障害による死亡） 母動物の生殖：100※9（流産） 胚・胎児発生：100※9（胚死亡率の高値および胎児発育抑制）
再評価　NZW系ウサギ（妊娠雌：18～20）	妊娠14～18日に隔日（計3回）	皮下		母動物の一般毒性：＜10※5 母動物の生殖：10※7 胚・胎児発生：10※7	母動物の一般毒性：10※7（体重増加量および摂餌量の低値） 母動物の生殖：30※8（流産） 胚・胎児発生：30※8（胚死亡率の高値および胎児体重の低値）
出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験					
SD系ラット（妊娠雌：21～22）	妊娠6日～授乳18日に週1回（計6回）[b)]	皮下	0、100、300、1,000	母動物の一般毒性：＞1,000※1 母動物の生殖：＞1,000※1 F_1出生児の発育、生殖機能：＞1,000※1 F_2胎児の発達：＞1,000※1	毒性所見は認められなかった。

a）雄：交配前4週～交配後約5週まで　雌：交配前2週～妊娠14日まで
b）妊娠：6、13、20日、授乳：4、11、18日の計6回
※1：＞1,000μg/kg/週、※2：＞3,500μg/kg/週、※3：35μg/kg/週、※4：175μg/kg/週
※5：＜30μg/kg/週、※6：＞300μg/kg/週、※7：30μg/kg/週、※8：90μg/kg/週、※9：300μg/kg/週

その他の特殊毒性試験

■局所刺激性試験（ウサギ）

動物種（性：例数）	投与経路・措置	投与量	試験結果
日本白色種ウサギ（雄：9）	左右側腹部に単回皮下投与し、14日間観察	10mg/mL、投与部位あたり1mL	肉眼的観察：異常所見なし 病理組織学的検査：軽度な炎症性変化

■遺伝毒性試験（ラット）

ペグフィルグラスチムはバイオテクノロジー応用医薬品であり、一般的に遺伝毒性を惹起する懸念は低いと考えられるため、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（薬食審査 発0323第1号、平成24年3月23日）も考慮し、*in vitro* 遺伝毒性試験は実施しませんでした。

■がん原性試験（ラット）

ペグフィルグラスチムはバイオテクノロジー応用医薬品であることから、標準的ながん原性試験は実施していません。なお、ラットにおける3および6ヵ月間反復投与毒性試験で、がん原性を示唆する増殖性の変化は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

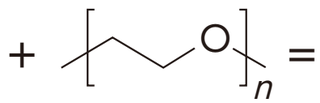
一般名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
Pegfilgrastim（Genetical Recombination）
分子量：約40,000
本　質：メトキシポリエチレングリコール（分子量：約20,000）1分子がフィルグラスチム（遺伝子組換え）のMet1のアミノ基に結合した修飾タンパク質である。

ペグフィルグラスチムの構造

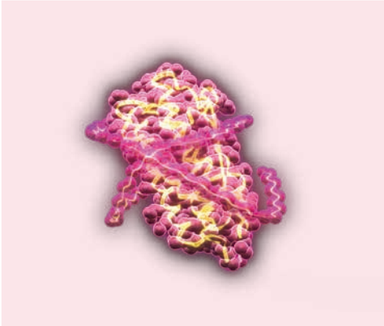
ペグフィルグラスチムは175個のアミノ酸残基からなるフィルグラスチムのN末端に、分子量約20,000のポリエチレングリコール（PEG）が共有結合した構造をもつ分子（分子量：約40,000）です。

フィルグラスチム
（グラン®：約19,000）

ポリエチレングリコール
（PEG）
（約20,000）



ペグフィルグラスチム
（ジーラスタ®：約40,000）



製剤の安定性 32)

製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	光	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	暗所	プラスチックシリンジ／フィルム包装／紙函包装	36箇月	規格内
加速試験	25℃	暗所	プラスチックシリンジ／フィルム包装／紙函包装	1、3、6箇月	3箇月以降にSDS-PAGE（CBB染色）で主泳動帯以外の泳動帯を認め規格外となった
苛酷試験	40℃	暗所	プラスチックシリンジ／フィルム包装／紙函包装	1、2箇月	1箇月以降に主ピークの低下等を認め規格外となった
光安定性試験	2～8℃	白色蛍光ランプ＋近紫外蛍光ランプ	プラスチックシリンジ	総照度として120万lx·h＋総近紫外放射エネルギーとして200W·h/m²	曝光後では主ピークの低下等を認め規格外であった
			プラスチックシリンジ／フィルム包装		規格内
			プラスチックシリンジ／フィルム包装／紙函包装		

試験項目：含量、性状、確認試験（SDS-PAGE（ウェスタンブロット））、pH、純度試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性、SDS-PAGE（CBB染色）等

取扱い上の注意

1. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。
2. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

規制区分：処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

包装

ジーラスタ®皮下注3.6mL：1シリンジ

関連情報

承　認　番　号：22600AMX01304
製造販売承認年月：2014年9月
薬価基準収載年月：2014年11月
販 売 開 始 年 月：2014年11月
効 能 追 加 年 月：2022年2月（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）
2024年5月（造血幹細胞の末梢血中への動員）
国 際 誕 生 年 月：2002年1月
再審査期間満了年月：［造血幹細胞の末梢血中への動員］
2026年2月（4年）
再審査結果公表年月：［がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制］
2023年12月
承　認　条　件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
［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］
国内での治験における被投与例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の被投与例に係るデータが集積されるまでの間は、全例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤被投与者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

主要文献

＜文献請求No.＞

1. Molineux G. Cancer Treat. Rev. 28(Suppl A): 13-16, 2002　025-353
2. 一般社団法人 日本癌治療学会 編. G-CSF適正使用ガイドライン 2022年10月改訂 第2版, 金原出版株式会社, 2022
3. Smith TJ. et al.: J. Clin. Oncol. 33: 3199-3212, 2015　025-165
4. Aapro MS. et al.: Eur. J. Cancer. 47: 8-32, 2011　023-491
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hematopoietic Growth Factors. Version 2. 2024
6. 承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験
7. 承認時評価資料：肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験
8. 承認時評価資料：悪性リンパ腫患者[CHASE(R)療法、ESHAP(R)療法]を対象とした第Ⅱ相用量設定試験
9. 承認時評価資料：悪性リンパ腫患者[CHASE(R)療法]を対象とした第Ⅱ相用量設定試験
10. 承認時評価資料：乳癌患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験
11. 承認時評価資料：乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験
12. 承認時評価資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験
13. 承認時評価資料：高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験
14. 承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験
15. 承認時評価資料：健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験
16. 承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験
17. 承認時評価資料：多発性骨髄腫および悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
18. 承認時評価資料：薬物動態試験：吸収
19. 承認時評価資料：薬物動態試験：分布
20. 承認時評価資料：薬物動態試験：排泄
21. Yang BB. et al.: J. Clin. Pharmacol. 48: 1025-1031, 2008　025-110
22. Yang BB. et al.: Clin. Pharmacokinet. 50: 295-306, 2011　025-109
23. 承認時評価資料：薬理試験(顆粒球・マクロファージ系コロニー形成試験)
24. グラン®の承認時評価資料：薬理作用：正常マウスにおける造血幹細胞の末梢血中への動員作用(マウス)
25. 北川誠一 ほか：Biotherapy. 6: 20, 1992
26. 社内資料：薬理試験(ヒトG-CSF受容体に対する結合試験)
27. Watanabe M. et al.: Analytical Biochem. 195: 38-44, 1991　017-904
28. 承認時評価資料：薬理試験(正常動物における好中球増加試験)
29. 承認時評価資料：薬理試験(抗がん剤に起因する好中球減少改善試験)
30. 承認時評価資料：安全性薬理試験
31. 承認時評価資料：毒性試験
32. 社内資料：製剤安定性

製造販売業者の名称および住所
(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

協和キリン株式会社

〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2

くすり相談窓口(文献請求先及び問い合わせ先)

0120-850-150

受付時間 9：00～17：30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

https://medical.kyowakirin.co.jp