



総合製品情報概要

持続型G-CSF製剤

処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

ジーラスト[®]皮下注 3.6mg

G-LASTA[®] Subcutaneous Injection

ベグフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈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〉

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療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末梢血幹細胞提供ドナー(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、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、8.11参照]

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

開発の経緯	1	薬物動態	54
1. 開発に至るまでの経緯	1	1. 吸収	54
2. ペグフィルグラスチムの開発	1	2. 分布	54
ジーラスタ®皮下注3.6mgの特徴	2	3. 代謝	54
製品情報	3	4. 排泄	54
1. 警告	3	5. その他	
2. 禁忌	3	①血清中濃度	55
3. 組成・性状	3	②消失	59
4. 効能又は効果	3	薬効薬理	60
5. 効能又は効果に関連する注意	3	1. 作用機序	60
6. 用法及び用量	3	2. 薬効薬理	61
7. 用法及び用量に関連する注意	4	安全性薬理試験および毒性試験	67
8. 重要な基本的注意	4	1. 安全性薬理試験	67
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	4	2. 毒性試験	67
11. 副作用	5	有効成分に関する理化学的知見	70
14. 適用上の注意	7	製剤学的事項	70
15. その他の注意	7	製剤の安定性	70
臨床成績	8	取扱い上の注意	71
1. 評価資料一覧表	8	包装	71
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉		関連情報	71
2. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験		主要文献	72
乳癌患者	10	製造販売業者の名称および住所	
3. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験		(文献請求先及び問い合わせ先を含む) ……	73
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		
〈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〉			
7. 国内第Ⅱ相用量反応試験			
健康成人	46		

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/ μ Lの日数)
DSN :	duration of severe neutropenia	高度好中球数減少期間 (ANC<500/ μ L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®の効果を持続性を期待して、「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) 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に対する臨床開発

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。

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
○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

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂につきましては十分ご注意ください。

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、 $P < 0.001$) (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/ μ Lの日数において、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 (P.16~22)。

2 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の動員を可能とした持続型G-CSF製剤です。

(効能又は効果：同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員)

1) 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/ μ Lを超えた被験者は23例中23例(100%)でした (P.46~53)。

2) 本剤の効能又は効果である「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」は本邦で2022年2月に承認されました。

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 (P.5)。

主な副作用は、LDH上昇、背部痛、発熱、関節痛、倦怠感、ALT上昇、ALP上昇、頭痛、筋肉痛、AST上昇、白血球増加、好中球増加、発疹、血小板減少、リンパ球減少等でした。

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。

1. 警告

2022年11月改訂(第3版)(BK版)の電子添文に基づき作成

〈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〉

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療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末梢血幹細胞提供ドナー(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、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、8.11参照]

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	18mg
	氷酢酸	0.216mg
	水酸化ナトリウム	適量
	ポリソルベート20	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

○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

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。

〈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〉

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。

〈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〉

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 1. 2022)]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。

〈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〉

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日目に施行する。

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]

〈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〉

8.5 ドナーからの末梢血幹細胞の動員・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。

8.6 本剤の投与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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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、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。

8.10 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、ドナーの状態に十分注意すること。

8.11 本剤投与によるドナーの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、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%)

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(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(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%)・脾破裂(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(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(頻度不明)

11.1.8 皮膚血管炎(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)(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に基づく。

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
筋・骨格		背部痛	関節痛
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	

■ 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($5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満)のリスクが増加したとの報告がある。

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, 100 µg/kgをがん化学療法剤投与終了後の翌日に単回皮下投与	30 µg/kg: 6例 60 µg/kg: 6例 100 µg/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: 50 µg/m ² /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: 50 µg/m ² 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: 50 µg/m ² 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。

【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】

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⁾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)

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

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
 - 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
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。
 - 〈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〉
 - 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。[17.1.3参照]
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。
 - 〈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〉
 - 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
 - 〈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。
 - 〈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〉
 - 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日目に施行する。
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。

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⁾

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

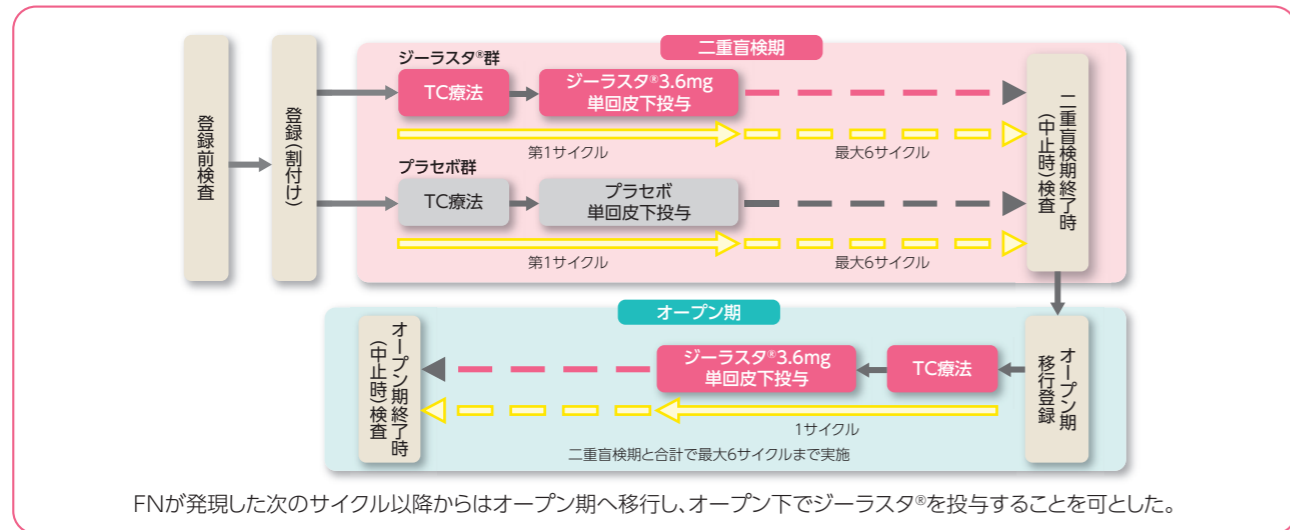
試験デザイン 多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験

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/m ²	静脈内投与	↓		
	シクロホスファミド	600mg/m ²	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



【シクロホスファミドの用法・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日間休業する。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) エピドキシソ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日間休業する。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) エピドキシソン塩酸塩、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日間休業する。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)(検証的解析)
 [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、χ²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(m ²)	平均値±標準偏差 1.55±0.13	1.54±0.11
ECOG PS	0 172 (99.4) 1 1 (0.6) 2 0	173 (100) 0 0
化学療法の種類	術前化学療法 24 (13.9) 術後化学療法 149 (86.1)	22 (12.7) 151 (87.3)
原疾患	浸潤性乳管癌 158 (91.3) 特殊型 12 (6.9) その他 3 (1.7)	153 (88.4) 19 (11.0) 1 (0.6)
病期	I 64 (37.0) IIA 64 (37.0) IIB 33 (19.1) IIIA 7 (4.0) IIIB 3 (1.7) IIIC 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(%)

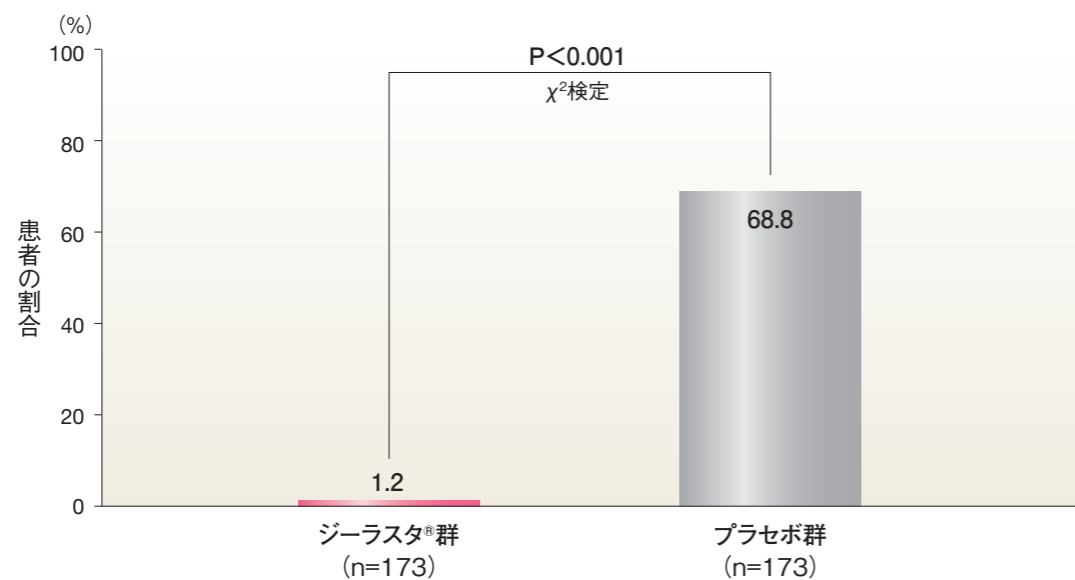
● 試験結果

■ 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) $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ かつGrade 4 (ANC $< 500/\mu\text{L}$)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。

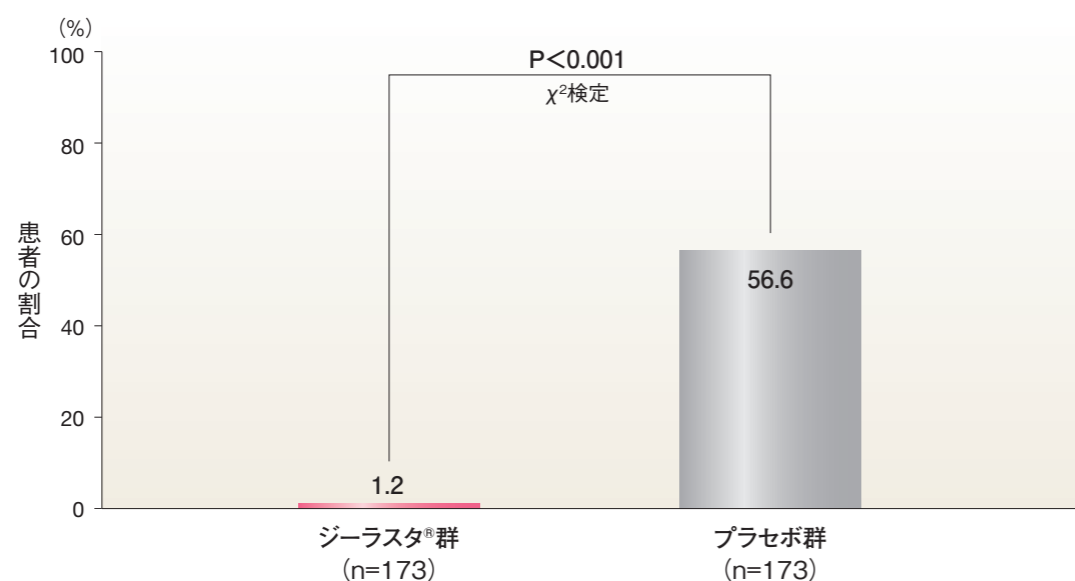
FNの発現割合(FAS)



■ FNの発現割合【探索的評価項目】(FAS)

【FN：体温(腋窩) $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ かつGrade 4 (ANC $< 500/\mu\text{L}$)の好中球数減少】

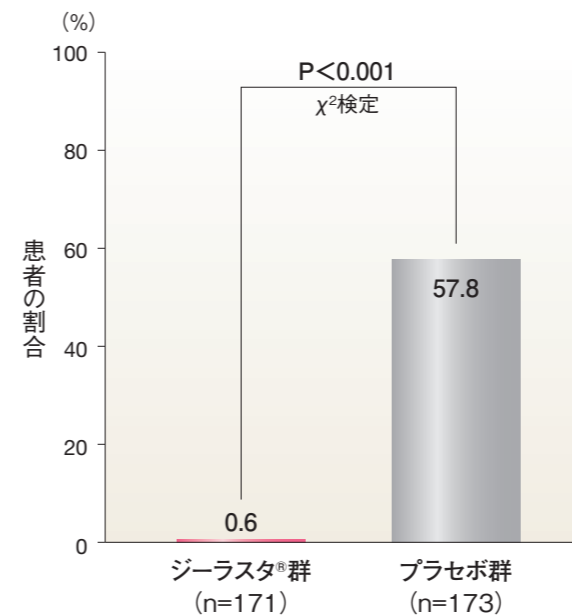
FNの発現割合(FAS)



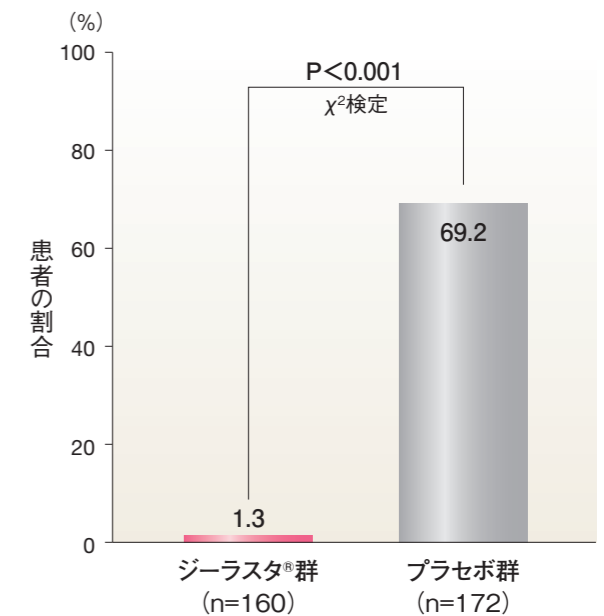
■ 第1サイクルおよび第4サイクルまでのFNの発現割合【副次評価項目】(FAS)

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。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。

第1サイクルのFNの発現割合(FAS)



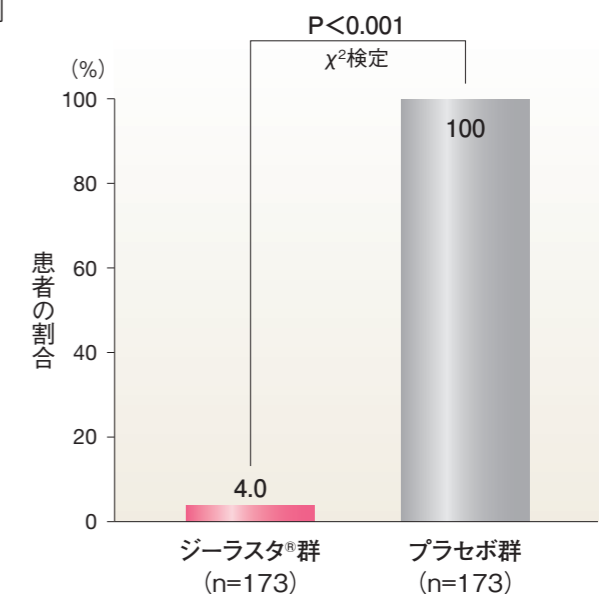
第4サイクルまでのFNの発現割合(FAS)



■ 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 $< 500/\mu\text{L}$)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。

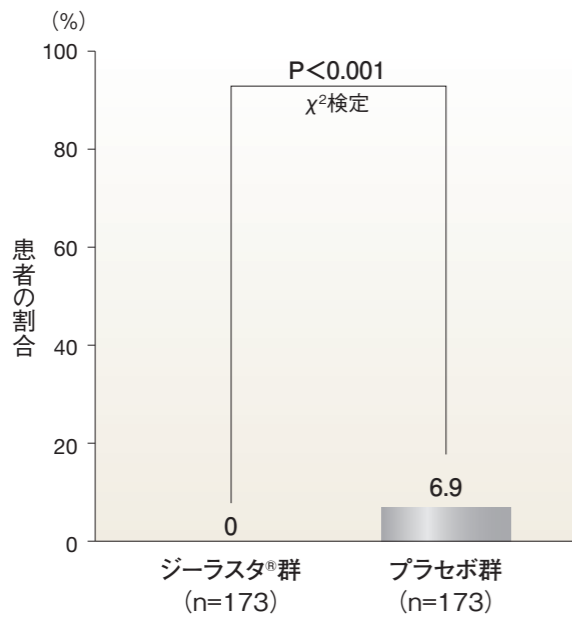
Grade 4の好中球数減少の発現割合(FAS)



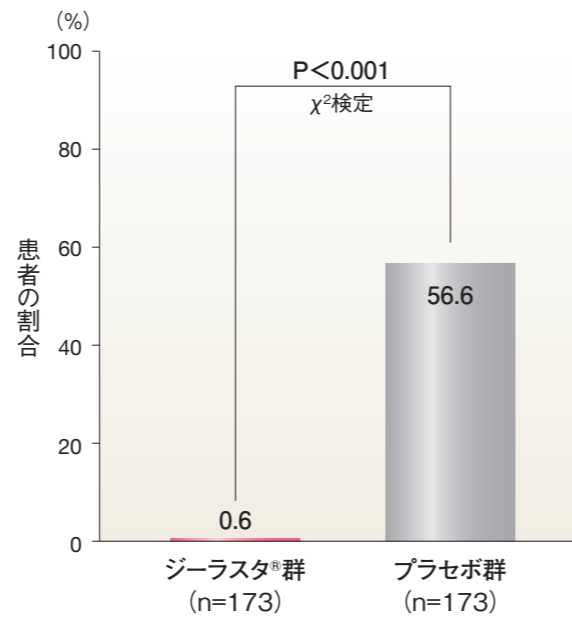
■【参考情報】FNによる入院および抗生剤の使用への影響(全サイクル)【副次評価項目】(FAS)

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。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。

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)



■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⁾

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ルスタ®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(ジールスタ®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 × 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

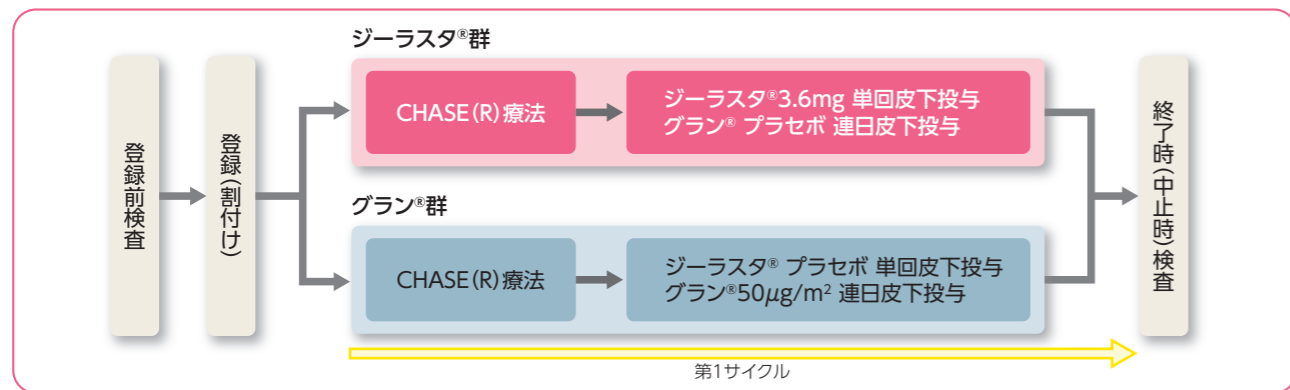
試験デザイン 多施設共同ランダム化実薬(グラン®)対照二重盲検比較試験

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	
ジールスタ®群	ジールスタ®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	ジールスタ® 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



5. 効能又は効果に関連する注意(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)
 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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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)
 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。
 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) (検証的解析)
 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：ジールスタ®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「ジールスタ®群のDSN ≥ グラン®群のDSN + 1」、対立仮説「ジールスタ®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。

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(治療投与後経過日数)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		ジールスタ®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
	マンツル細胞リンパ腫	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(%)

【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量】【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量に関する注意】
 6. 用法及び用量(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)
 6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん
 通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50μg/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100μg/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
 7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)
 7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。
 【シクロホスファミドの用法・用量】(抜粋)
 (自覚的並びに他覚的症狀の緩解)
 (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。
 【リツキシマブの用法及び用量】
 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。

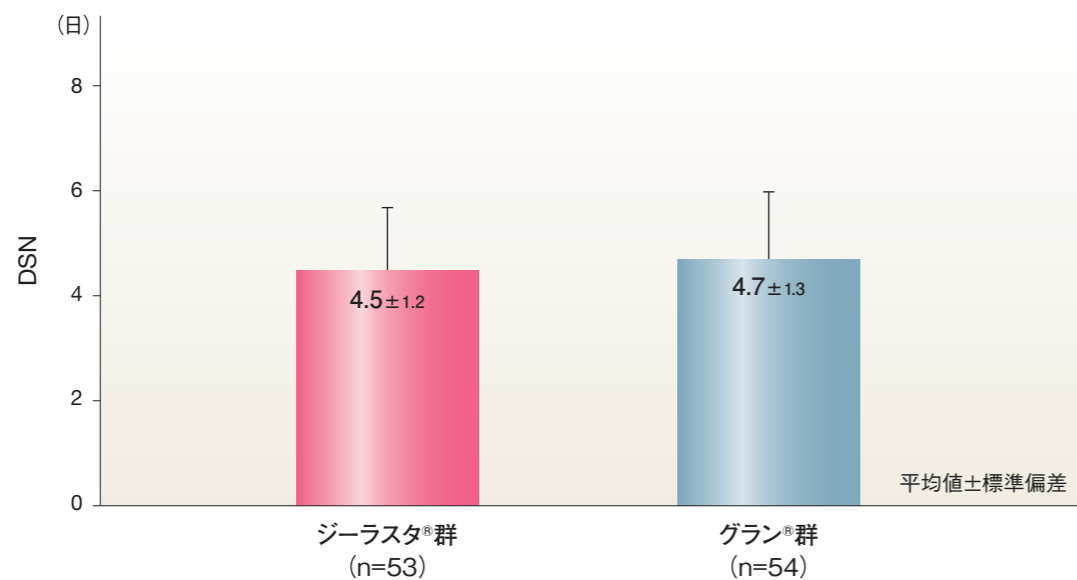
● 試験結果

■ ANC<500/ μ L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/ μ Lの日数(DSN)(PPS)



ANC<500/ μ L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	4.5±1.2	4.7±1.3
	中央値[最小値, 最大値]	4.0 [3, 9]	5.0 [1, 8]
	95%信頼区間	4.2~4.9	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。

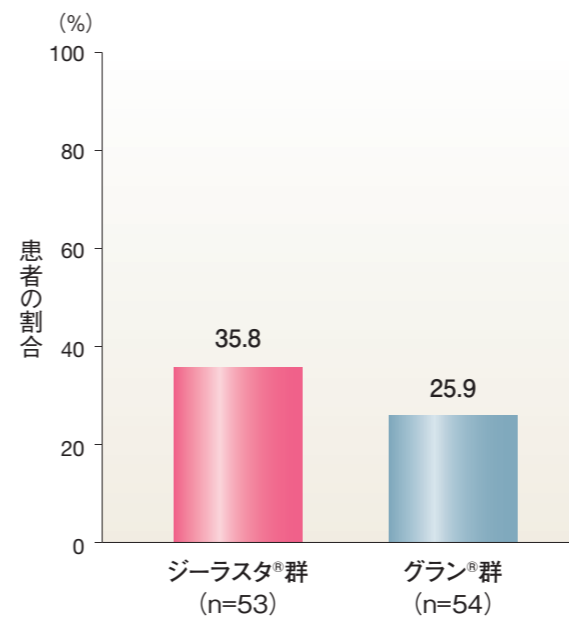
n数(%)

■ FNの発現割合【副次評価項目】(PPS)

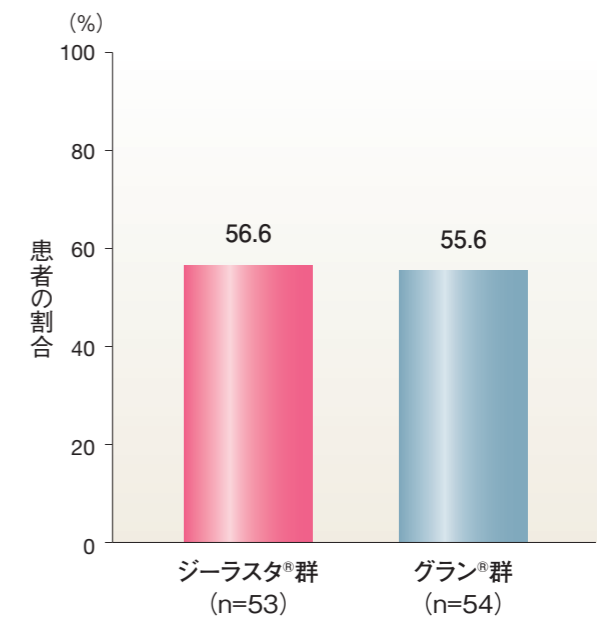
FN[体温(腋窩) \geq 38°CかつANC<500/ μ L]は、ジーラスタ®群で53例中19例(35.8%)およびグラン®群で54例中14例(25.9%)に発現しました。

FN[体温(腋窩) \geq 37.5°CかつANC<500/ μ L]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) \geq 38°CかつANC<500/ μ L】



FNの発現割合(PPS)
【体温(腋窩) \geq 37.5°CかつANC<500/ μ L】



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/ μ L
- Grade 2: <1,500-1,000/ μ L
- Grade 3: <1,000-500/ μ L
- Grade 4: <500/ μ L

- 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®)の用法及び用量】【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量に関連する注意】

6. 用法及び用量(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)

6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μ g/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)

7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

■ANC<1,000/ μ L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。

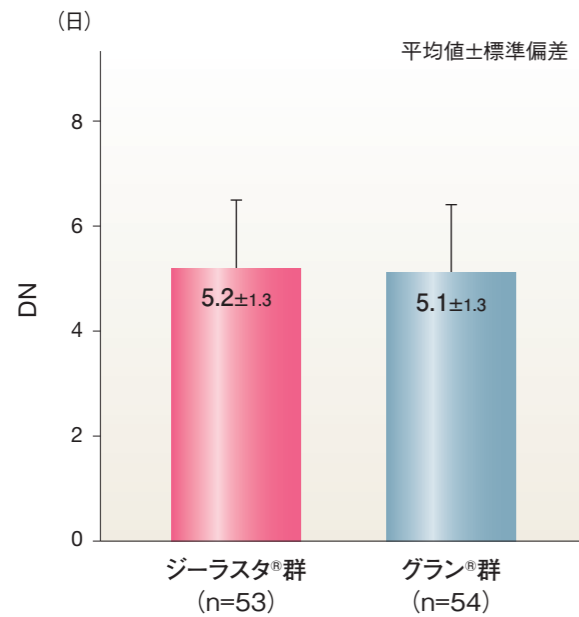
ANCのNadir値は、ジーラスタ®群が13.1±26.1/ μ L、グラン®群が17.5±55.2/ μ Lでした。Nadir値の差(ジーラスタ®群-グラン®群)は-4.4/ μ L[95%信頼区間: -21.0~12.2/ μ L]でした。

■ANC(平均値)の推移【探索的評価項目】(PPS)

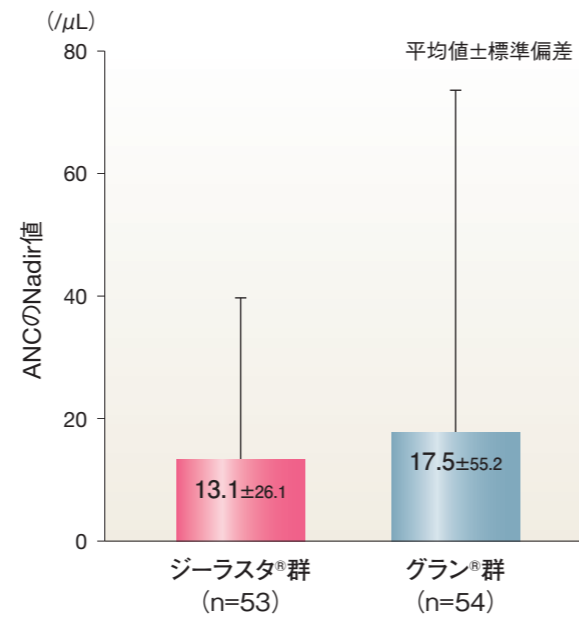
ANCは、いずれの群も試験薬投与翌日に最高値に達し、ジーラスタ®群は7日目に、グラン®群は8日目にNadirとなり、12日目のANC値はジーラスタ®群は8,283.7±6,297.2/ μ L、グラン®群は8,946.7±6,612.8/ μ Lでした。12日目以降は下記推移を示しました。

(ANCの試験薬投与前値: ジーラスタ®群 3,750.6±2,635.3/ μ L、グラン®群 3,761.2±2,095.9/ μ L)

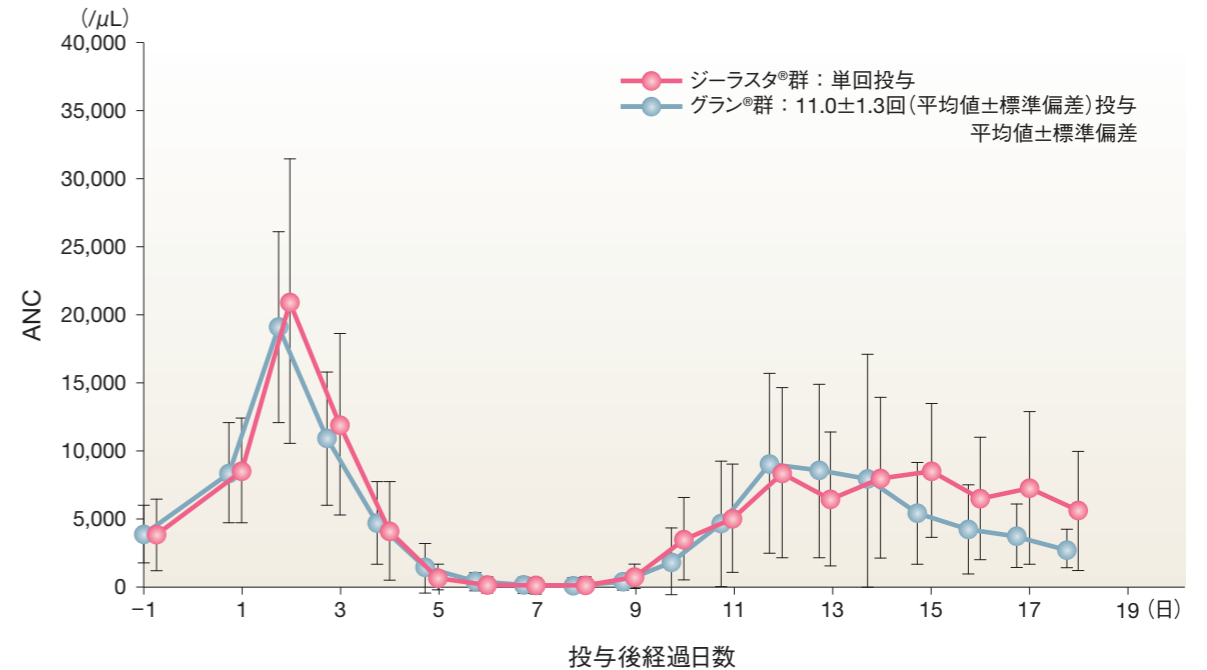
ANC<1,000/ μ Lの日数(DN)(PPS)



ANCのNadir値(PPS)



ANCの推移(PPS)



ANC<1,000/ μ L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	5.2±1.3	5.1±1.3
	中央値[最小値, 最大値]	5.0 [3, 10]	5.0 [2, 8]
	95%信頼区間	4.8~5.5	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(μ L)	平均値±標準偏差	13.1±26.1	17.5±55.2
	中央値[最小値, 最大値]	3.6 [0, 156]	2.5 [0, 396]
	95%信頼区間	6.0~20.3	2.5~32.6
群間差(μ L)	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	

【フィルグラステム(グラン®)の用法及び用量】**【フィルグラステム(グラン®)の用法及び用量に関連する注意】**
 6. 用法及び用量(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)
 6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん
 通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラステム(遺伝子組換え)50 μ g/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラステム(遺伝子組換え)100 μ g/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)
 7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

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)。

■安全性

本試験における副作用発現率は、ジーラスト®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、ジーラスト®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

	ジーラスト®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ト®群で肺炎1例 (0.2%) 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。

【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量】【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量に関連する注意】

6. 用法及び用量 (抜粋) (がん化学療法による好中球減少症)

6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍 (睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50µg/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100µg/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋) (がん化学療法による好中球減少症)

7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

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)。

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⁾

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

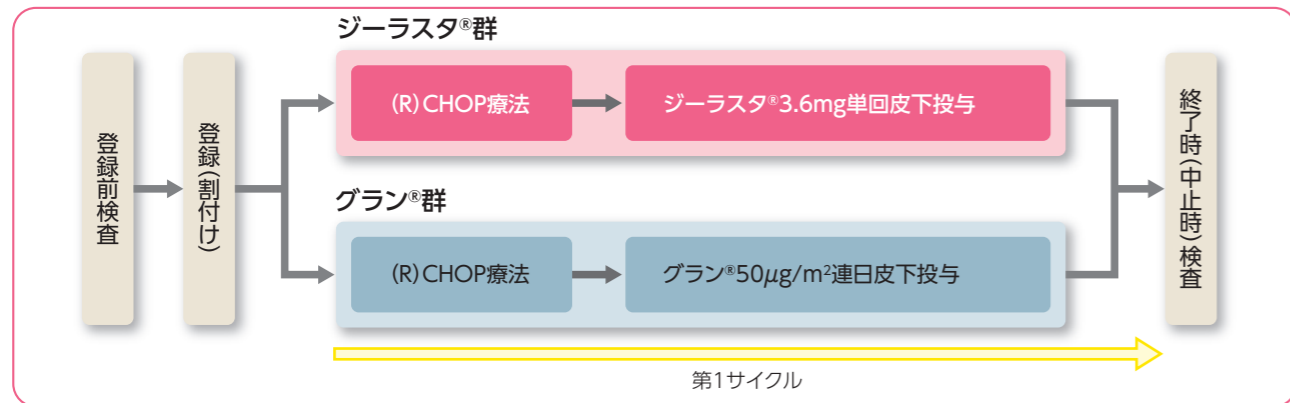
試験デザイン 多施設共同ランダム化実薬(グラン®)対照オープン比較試験

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/m ²	静脈内投与	↓				
	ドキシソリン塩酸塩	50mg/m ²	静脈内投与	↓				
	ピンクリスチン硫酸塩	1.4mg/m ²	静脈内投与(最大2.0mg/body)	↓				
	プレドニゾロン	40mg/m ²	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/m ² 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



5. 効能又は効果に関連する注意(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>
 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。
 7. 用法及び用量に関する注意(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>
 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。
 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)
 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。
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(m ²)	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(%)

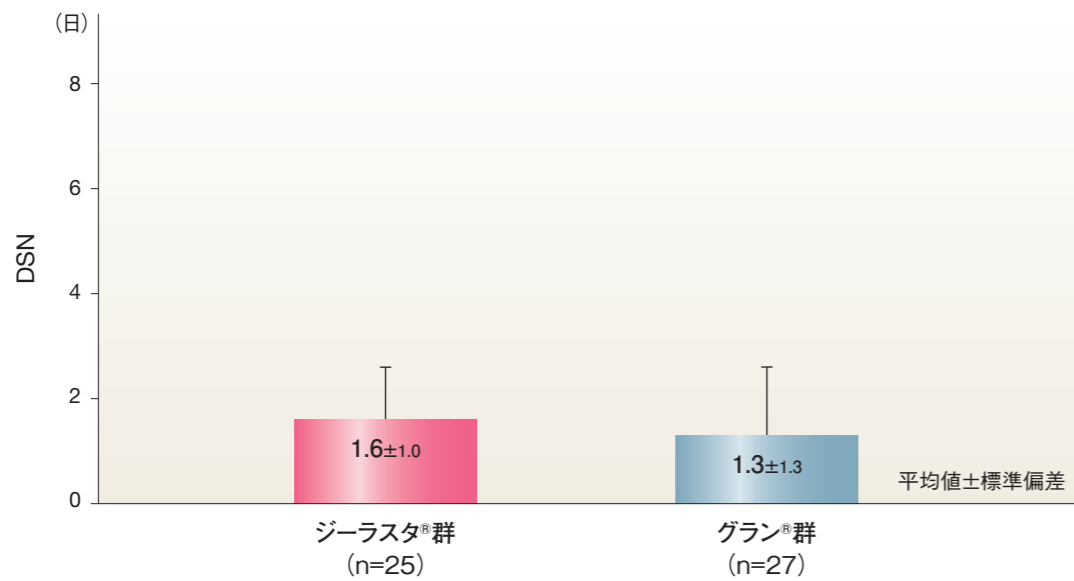
- 【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量】【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量に関する注意】
 6. 用法及び用量(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)
 6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん
 通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50μg/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100μg/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
 7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)
 7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。
- 【ピンクリスチン硫酸塩の用法・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、ピ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。
- 【リツキシマブの用法及び用量】
 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/ μ L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/ μ Lの日数(DSN) (FAS)



ANC<500/ μ L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	5 (20.0)	11 (40.7)
	あり	20 (80.0)	16 (59.3)
基本統計量(日)	平均値±標準偏差	1.6±1.0	1.3±1.3
	中央値[最小値, 最大値]	2.0 [0, 3]	1.0 [0, 4]
	95%信頼区間	1.2~2.0	0.8~1.8
群間差(日)	DSNの差(ジーラスタ®群-グラン®群)	0.3	
	DSNの差の95%信頼区間	-0.4~1.0	

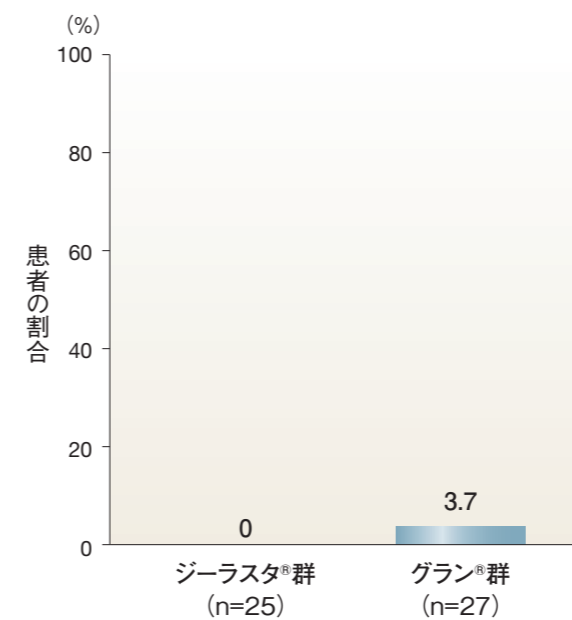
n数(%)

■ FNの発現割合(第1サイクル)【副次評価項目】(FAS)

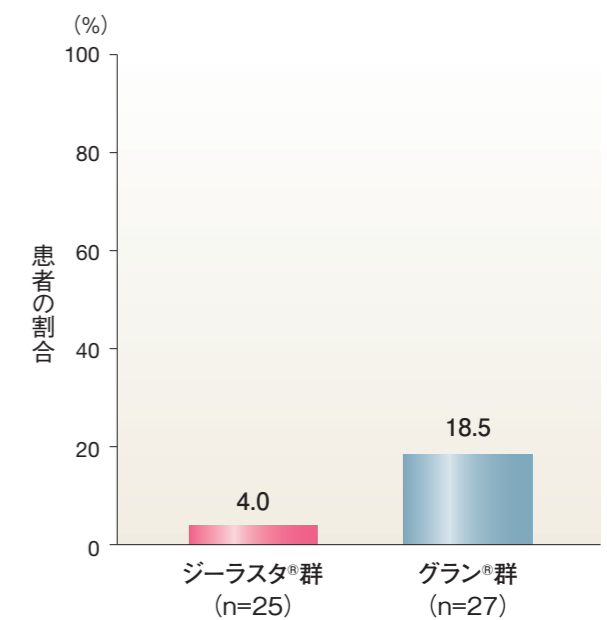
FN[体温(腋窩) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ かつANC<500/ μ L]は、ジーラスタ®群で0例およびグラン®群で1例(3.7%)に発現しました。

FN[体温(腋窩) $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ かつANC<500/ μ L]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) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ かつANC<500/ μ L】



FNの発現割合(FAS)
【体温(腋窩) $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ かつANC<500/ μ L】



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®)の用法及び用量】【フィルグラスチム(グラン®)の用法及び用量に関する注意】

6. 用法及び用量(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)

6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μ g/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

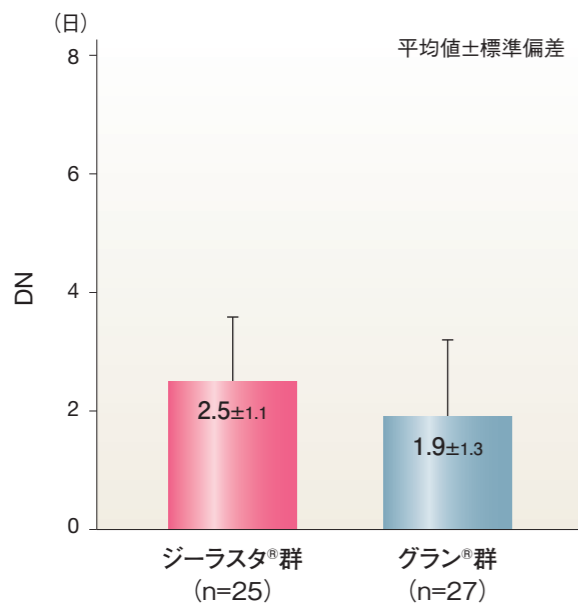
7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)(がん化学療法による好中球減少症)

7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

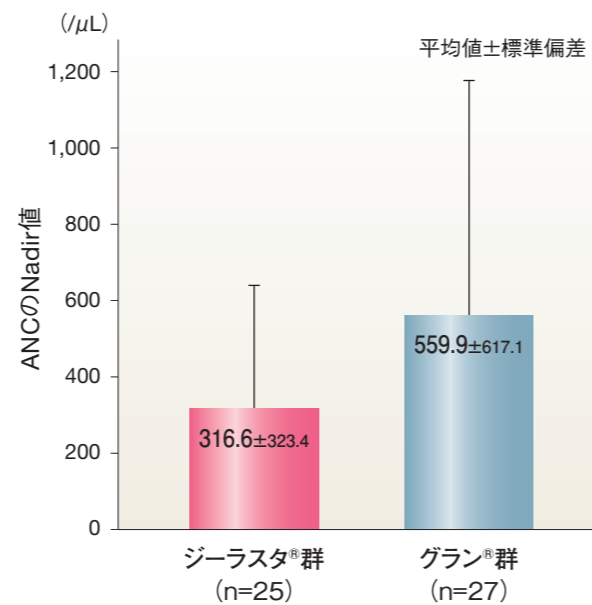
ANC<1,000/ μ Lの日数(DN)およびANCのNadir値【副次評価項目】(FAS)

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/ μ Lおよび560±617/ μ Lでした。

ANC<1,000/ μ Lの日数(DN) (FAS)



ANCのNadir値 (FAS)

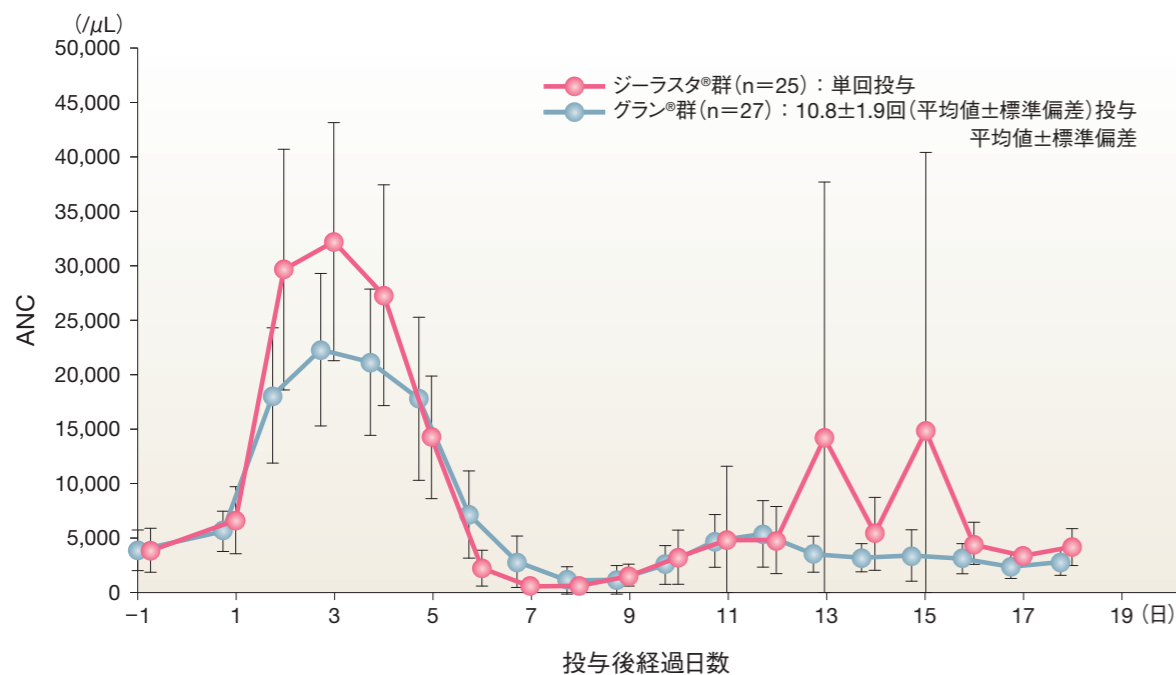


ANC (平均値) の推移【探索的評価項目】(FAS)

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/ μ L、グラン®群は4,571.8±2,424.1/ μ L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/ μ L、グラン®群 3,751.0±1,784.9/ μ L)

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。

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®) の用法及び用量】 【フィルグラスチム (グラン®) の用法及び用量に関する注意】

6. 用法及び用量 (抜粋) (がん化学療法による好中球減少症)

6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍 (睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後 (翌日以降) から、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 50 μ g/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 100 μ g/m²を1日1回静脈内投与 (点滴静注を含む) する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関する注意 (抜粋) (がん化学療法による好中球減少症)

7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

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 × 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またはクレアチンクリアランス ≥ 60mL/minの患者

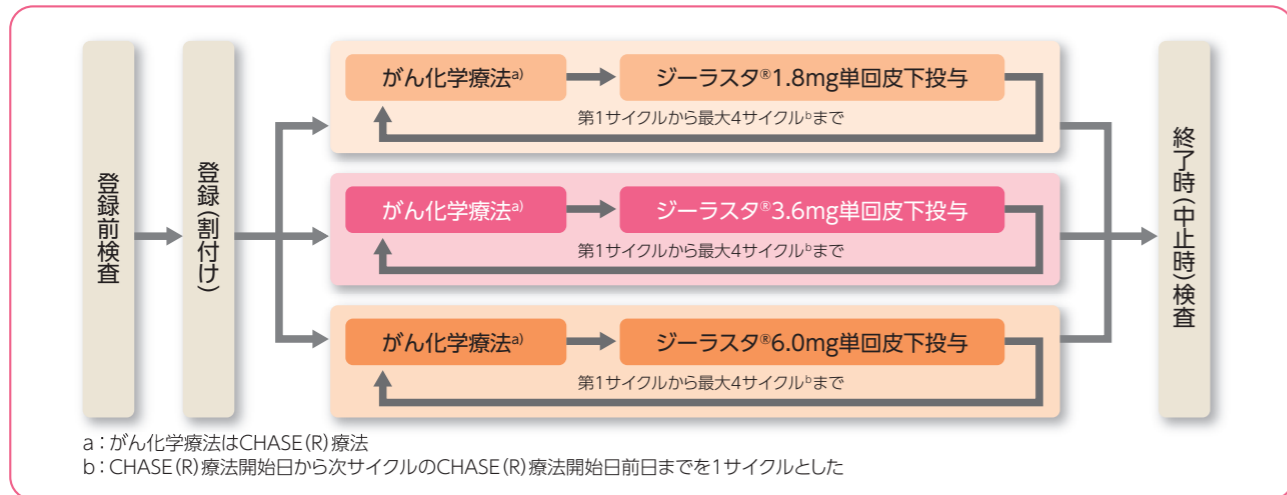
試験デザイン 多施設共同ランダム化オープン並行群間比較試験

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/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



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

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。

5. 効能又は効果に関連する注意(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>
 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。
 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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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>
 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。
 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)。

【シクロホスファミドの用法・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。
 【リツキシマブの用法及び用量】
 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。

患者背景 (PPS)

項目		ジーラスト®1.8mg群 (n=30)	ジーラスト®3.6mg群 (n=30)	ジーラスト®6.0mg群 (n=28)	
性別	男	18 (60.0)	21 (70.0)	16 (57.1)	
	女	12 (40.0)	9 (30.0)	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	24 (80.0)	23 (76.7)	22 (78.6)	
	1	4 (13.3)	7 (23.3)	4 (14.3)	
	2	2 (6.7)	0	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	5 (16.7)	3 (10.0)	3 (10.7)	
	II	8 (26.7)	6 (20.0)	8 (28.6)	
	III	7 (23.3)	12 (40.0)	4 (14.3)	
	IV	9 (30.0)	9 (30.0)	12 (42.9)	
	不明	1 (3.3)	0	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

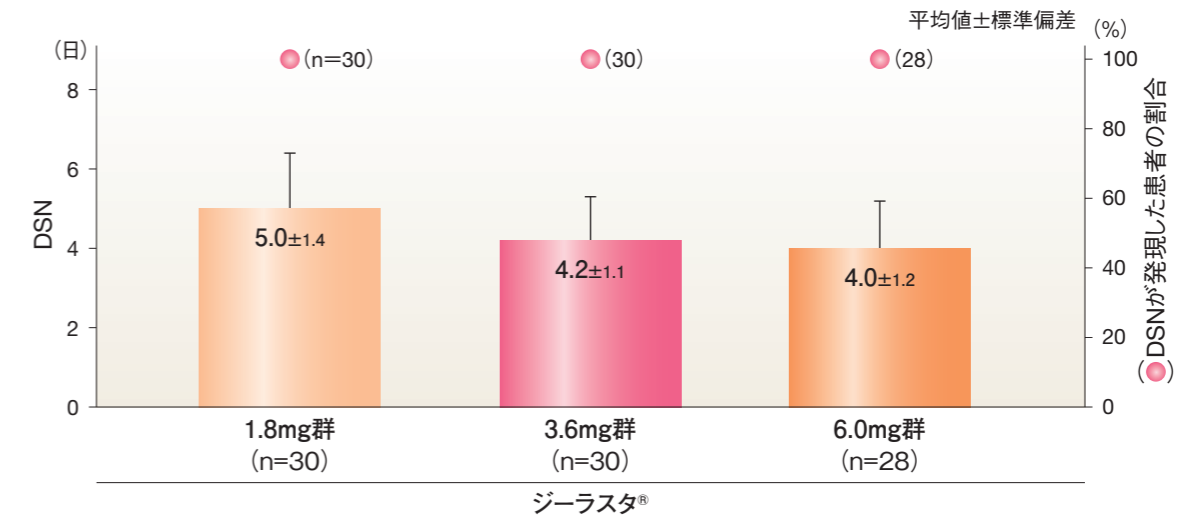
n数(%)

試験結果

ANC<500/ μ L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/ μ L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。

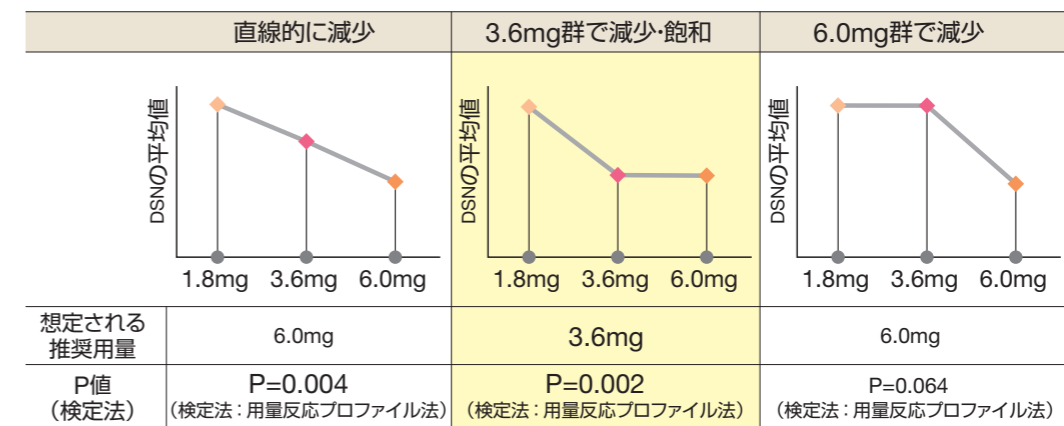
ANC<500/ μ Lの日数(DSN) (PPS)



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。



*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

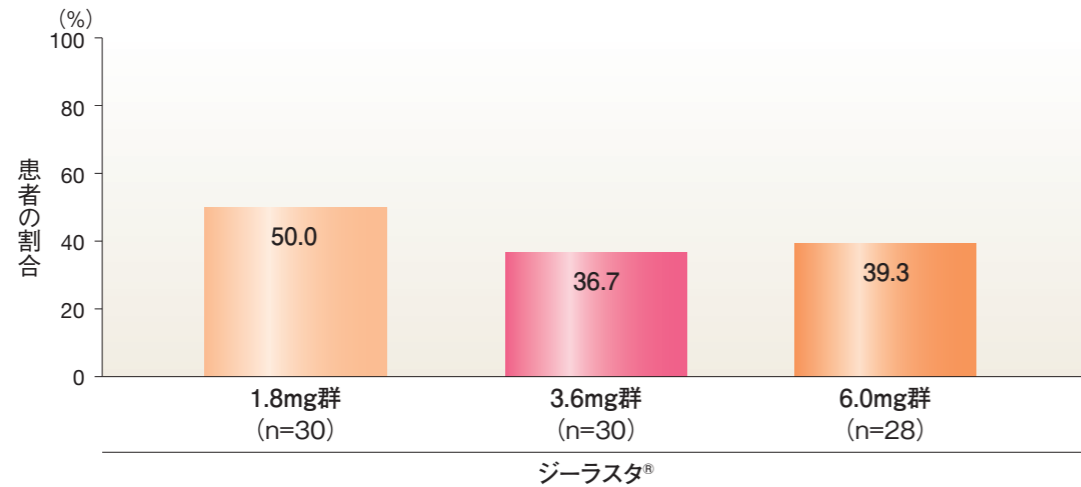
検定の多重性を調整するために、標本再抽出法 (permutation: 抽出回数=20,000回、乱数シード=125) を用いた。

5. 効能又は効果に関連する注意(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)
 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。
 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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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)
 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。
 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)。

■FNの発現割合(第1サイクル)【副次評価項目】(PPS)

FN[体温(腋窩) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ かつANC $< 500/\mu\text{L}$]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。

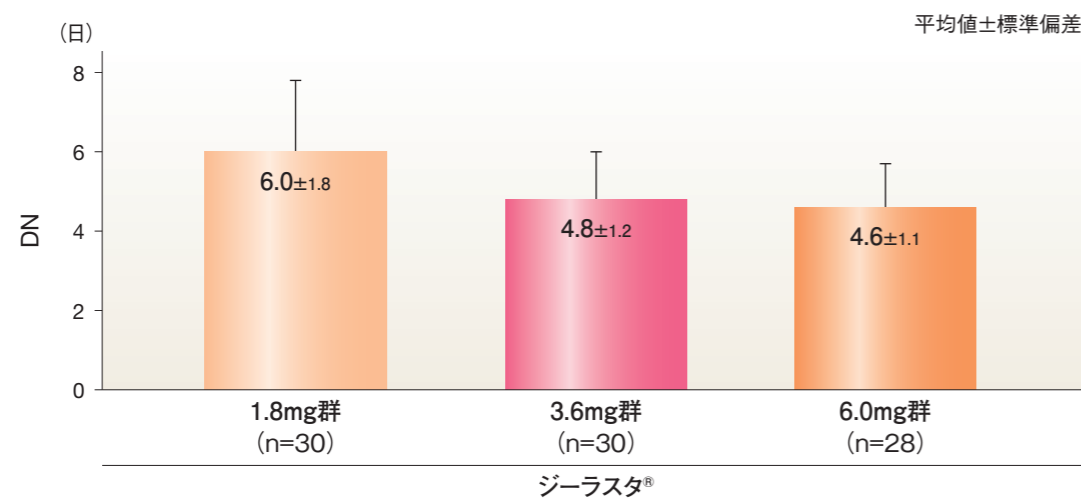
FNの発現割合[体温(腋窩) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ かつANC $< 500/\mu\text{L}$](PPS)



■ANC $< 1,000/\mu\text{L}$ 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 \pm 1.8日、3.6mg群が4.8 \pm 1.2日、6.0mg群が4.6 \pm 1.1日でした。

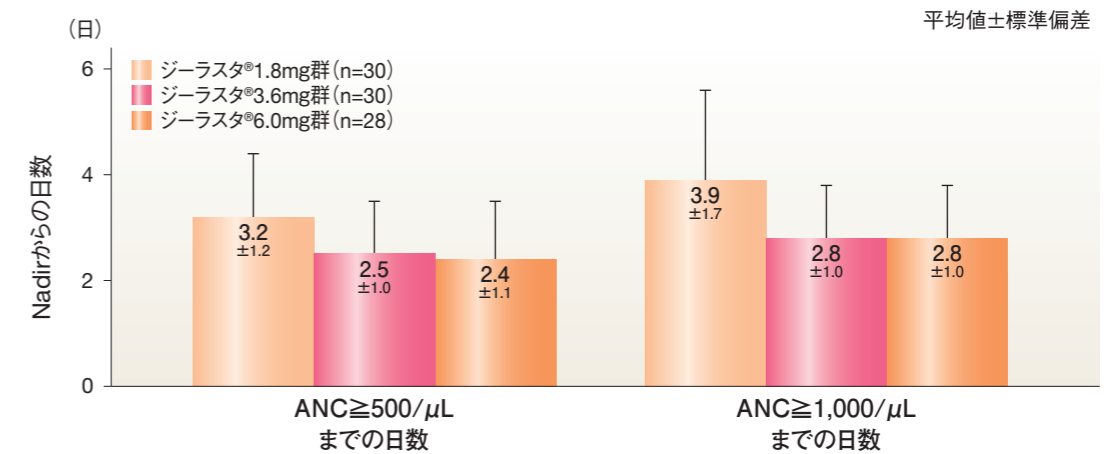
ANC $< 1,000/\mu\text{L}$ の日数(DN)(PPS)



■NadirからANC $\geq 500/\mu\text{L}$ または $\geq 1,000/\mu\text{L}$ 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 $\geq 500/\mu\text{L}$ またはANC $\geq 1,000/\mu\text{L}$ に回復するまでの日数は、1.8mg群3.2 \pm 1.2日、3.9 \pm 1.7日、3.6mg群2.5 \pm 1.0日、2.8 \pm 1.0日、6.0mg群2.4 \pm 1.1日、2.8 \pm 1.0日でした。

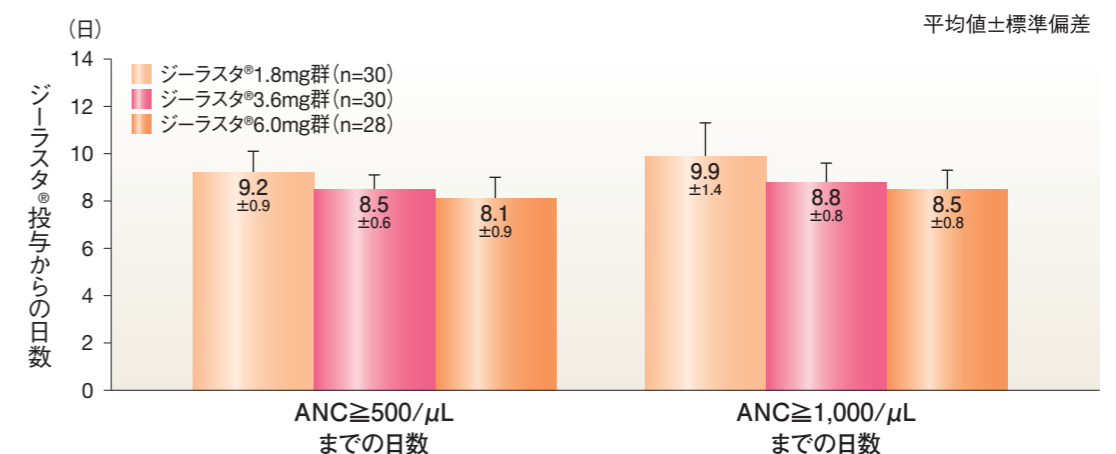
NadirからANC $\geq 500/\mu\text{L}$ または $\geq 1,000/\mu\text{L}$ に回復するまでの日数(PPS)



■ジールスタ®投与からANC $\geq 500/\mu\text{L}$ または $\geq 1,000/\mu\text{L}$ に回復するまでの日数(第1サイクル)【副次評価項目】(PPS)

ジールスタ®投与からANC $\geq 500/\mu\text{L}$ または1,000 μL に回復するまでの日数は、は1.8mg群9.2 \pm 0.9日、9.9 \pm 1.4日、3.6mg群8.5 \pm 0.6日、8.8 \pm 0.8日、6.0mg群8.1 \pm 0.9日、8.5 \pm 0.8日でした。

ジールスタ®投与からANC $\geq 500/\mu\text{L}$ または $\geq 1,000/\mu\text{L}$ に回復するまでの日数(PPS)

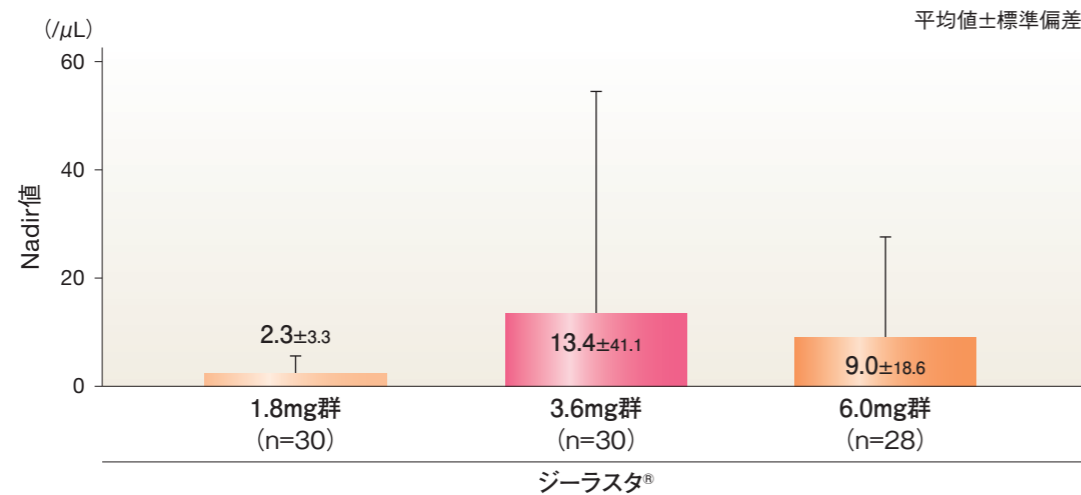


5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
 〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
 5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
 5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
 6. 用法及び用量(抜粋)
 〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
 通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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〉
 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。
 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)。

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。

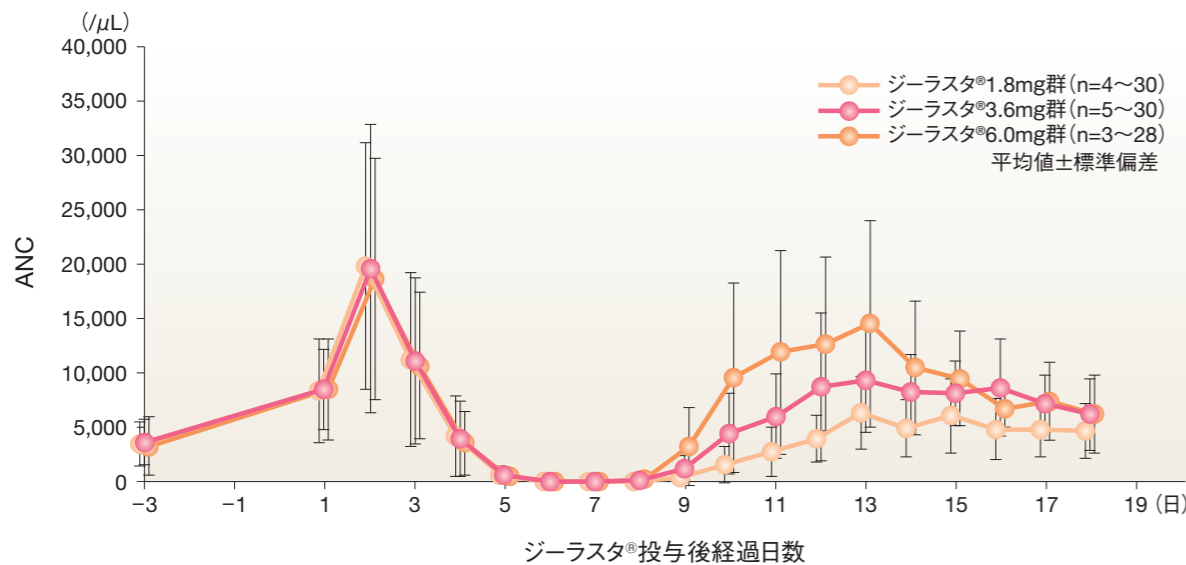
ANCのNadir値(PPS)



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ト®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	
ジーラスト®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、ジーラスト®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

	ジーラスト® 1.8mg群(n=30)	ジーラスト® 3.6mg群(n=30)	ジーラスト® 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。

- 5. 効能又は効果に関連する注意(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)
- 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。
- 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。
- 7. 用法及び用量に関連する注意(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)
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。
- 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)。

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/ μ L、血小板数≥ 10×10^4 / μ L、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

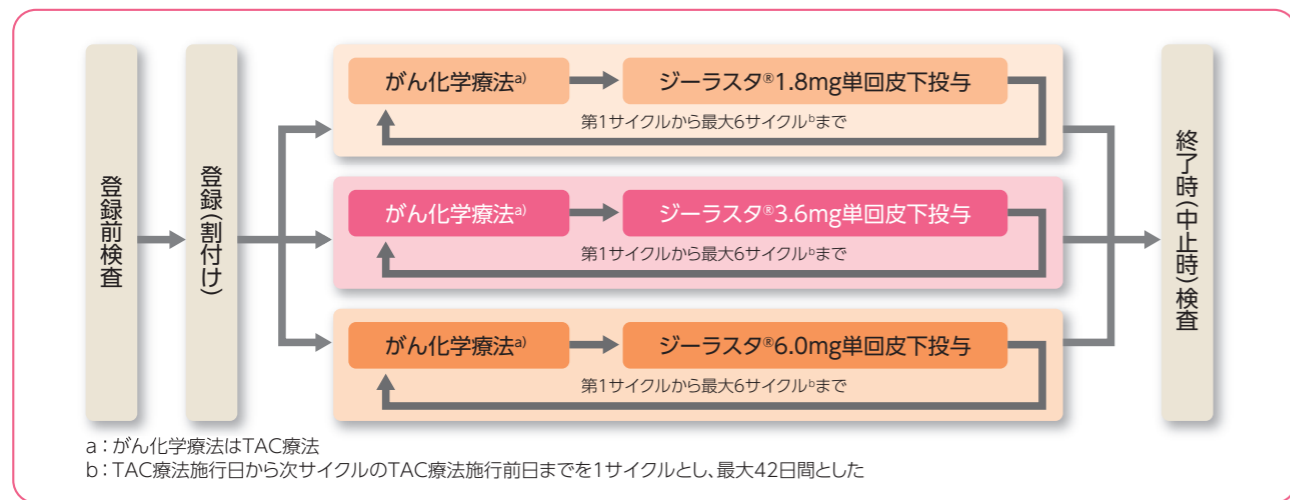
試験デザイン 多施設共同ランダム化オープン並行群間比較試験

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*	ドキシソルピシン	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



5. 効能又は効果に関連する注意(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>
 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。
 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回皮下投与とする。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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>
 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。

評価項目 **主要評価項目**：ANC<500/ μ Lの日数(DSN)(第1サイクル)
副次評価項目：ANC<1,000/ μ Lの日数(DN)(第1サイクル)
 NadirからANC≥500/ μ Lに回復するまでの日数(第1サイクル)
 NadirからANC≥1,000/ μ L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/ μ L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/ μ L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/ μ L、体温(腋窩)≥38℃かつANC<1,000/ μ L]
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/ μ L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

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/ μ L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/ μ L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/ μ L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/ μ L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/ μ L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。

臨床成績
 乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験

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	29 (100)	28 (96.6)	29 (100)
	1	0	1 (3.4)	0
	2	0	0	0
化学療法の種類	術前化学療法	14 (48.3)	15 (51.7)	15 (51.7)
	術後化学療法	15 (51.7)	14 (48.3)	14 (48.3)
原疾患	浸潤性乳管癌	28 (96.6)	27 (93.1)	26 (89.7)
	特殊型	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (10.3)
	その他	0	0	0
病期	IIA	10 (34.5)	10 (34.5)	12 (41.4)
	IIB	14 (48.3)	9 (31.0)	11 (37.9)
	IIIA	3 (10.3)	6 (20.7)	4 (13.8)
	IIIB	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)
	IIIC	1 (3.4)	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

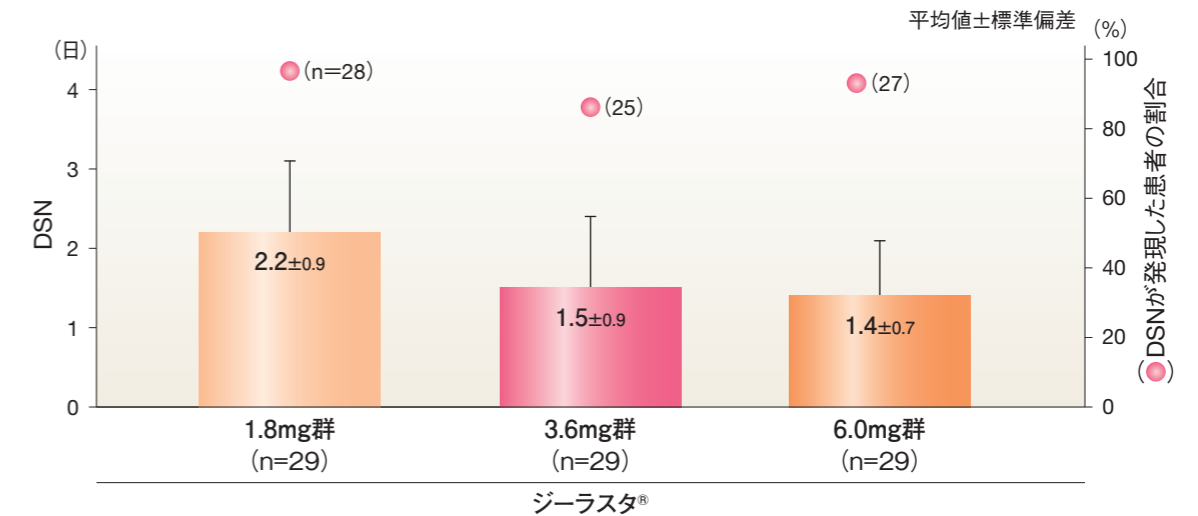
n数(%)

● 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。

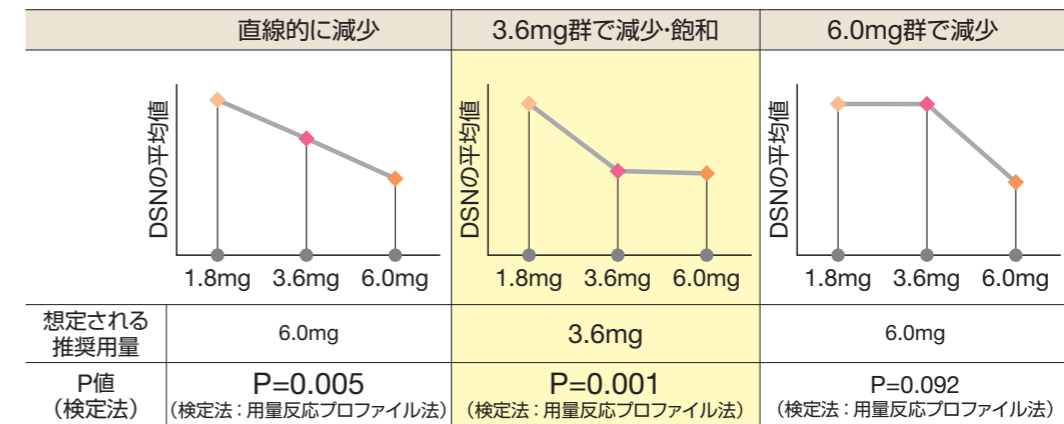
ANC<500/μLの日数(DSN) (PPS)



■ 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。



※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

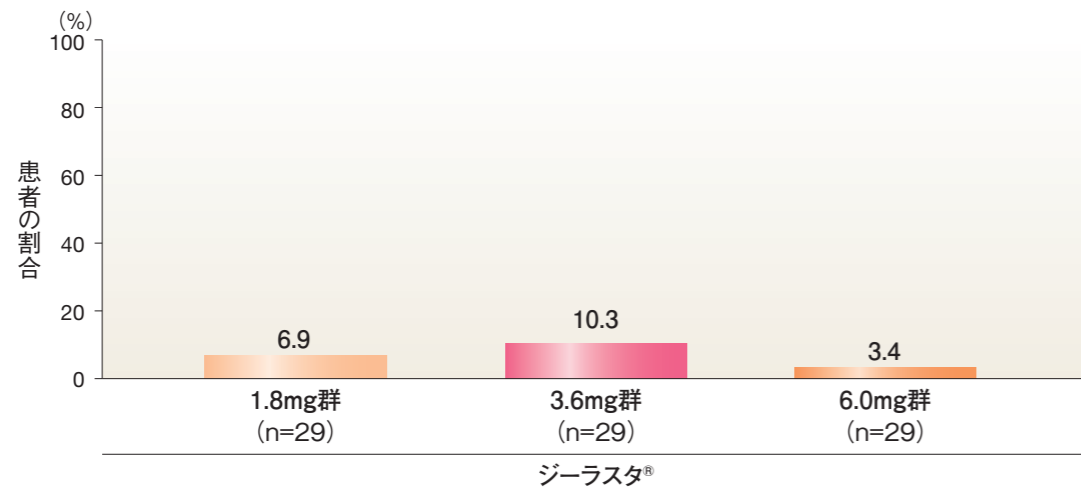
検定の多重性を調整するために、標本再抽出法 (permutation: 抽出回数=20,000回、乱数シード=125) を用いた。

5. 効能又は効果に関連する注意(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)
 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。
 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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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)
 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。

■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。

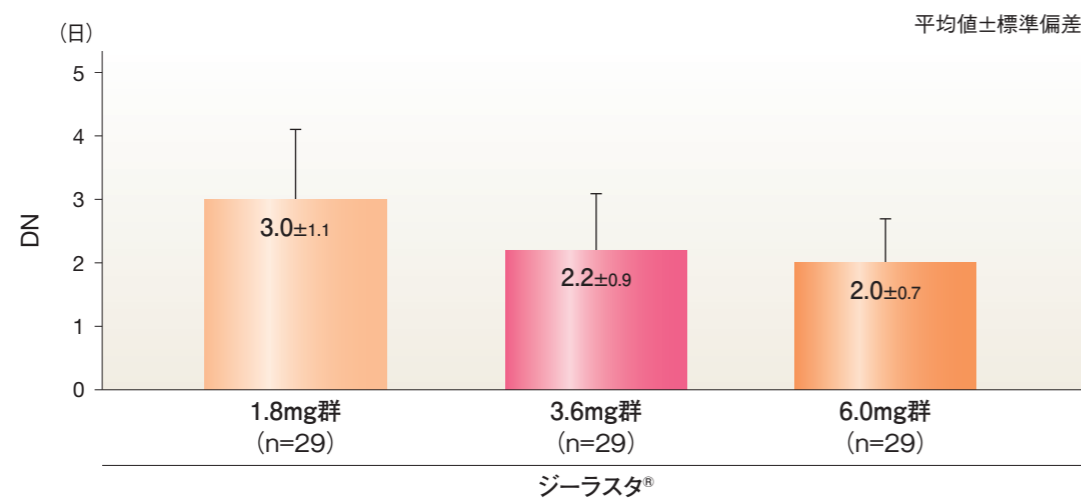
FNの発現割合[体温(腋窩) ≥ 38℃かつANC < 500/μL](PPS)



■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。

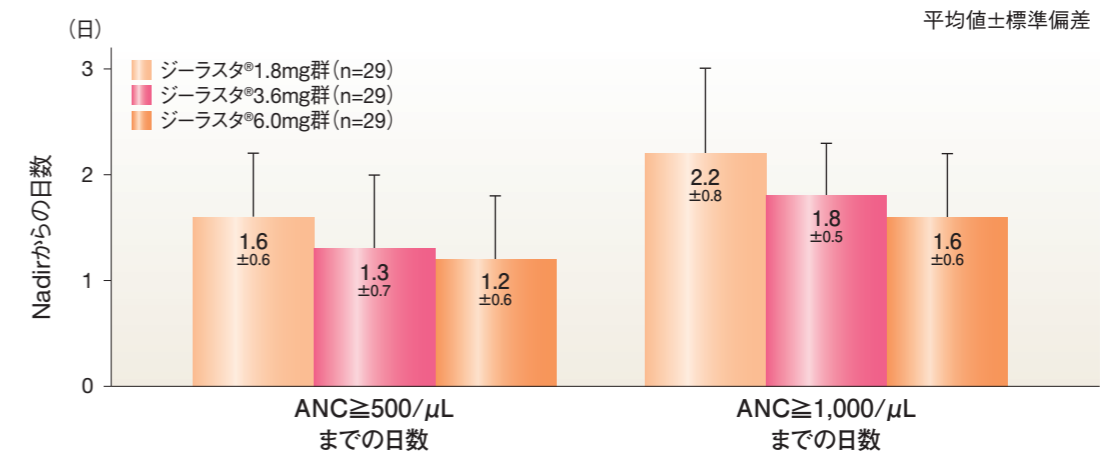
ANC < 1,000/μLの日数(DN)(PPS)



■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。

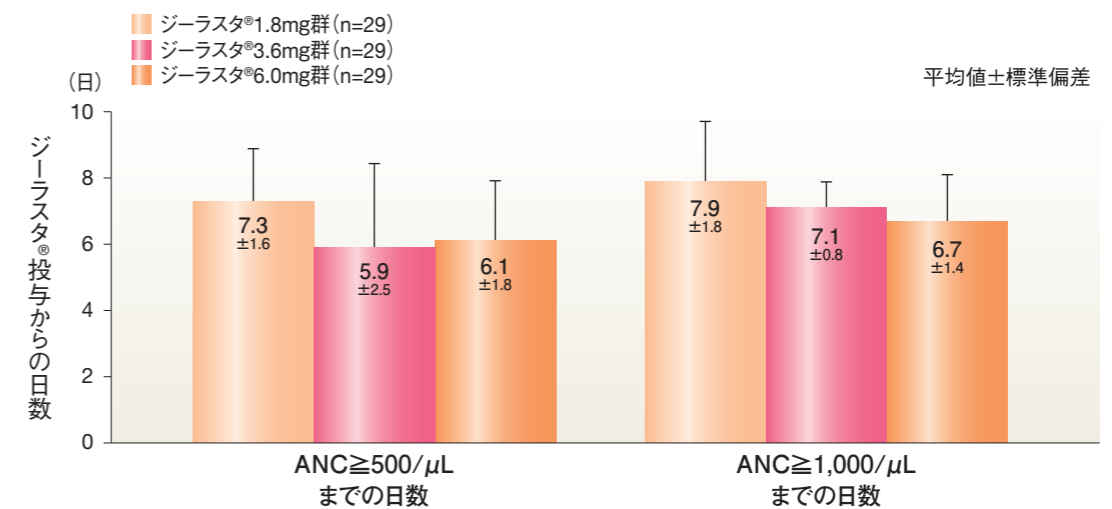
NadirからANC ≥ 500/μLまたは ≥ 1,000/μLに回復するまでの日数(PPS)



■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)

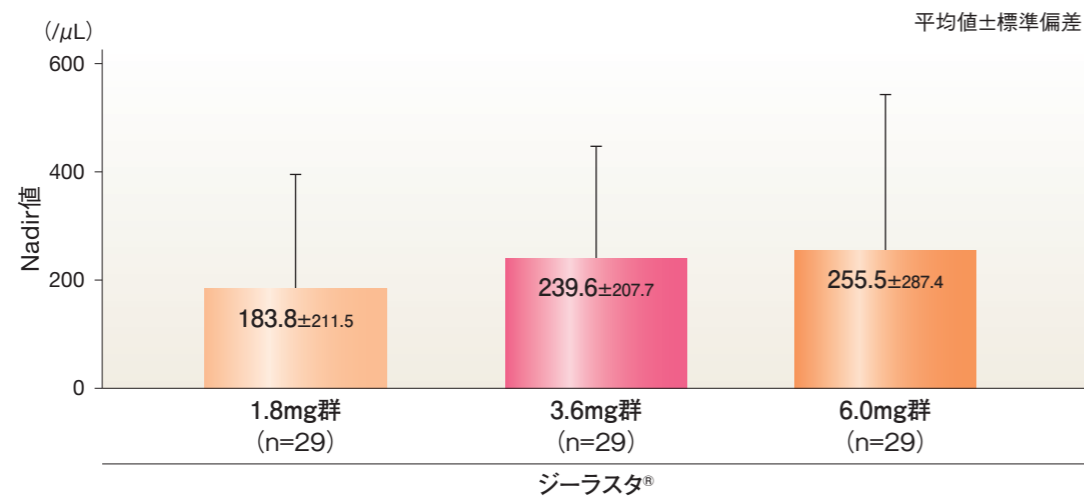


5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
 (がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制)
 5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
 5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
 6. 用法及び用量(抜粋)
 (がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制)
 通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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)
 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。

■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。

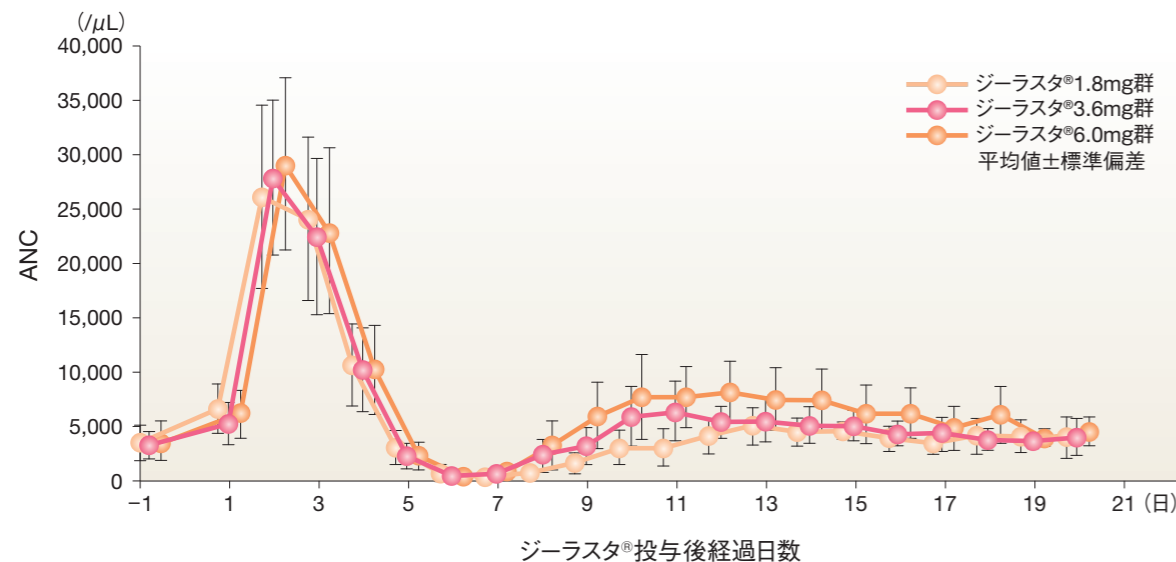
ANCのNadir値(PPS)



■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)



試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。

5. 効能又は効果に関連する注意(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〉
 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。
 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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(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〉
 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。

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⁾

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 健康成人にジールスタ®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、ジールスタ®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、健康成人にジールスタ®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(ジールスタ®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。

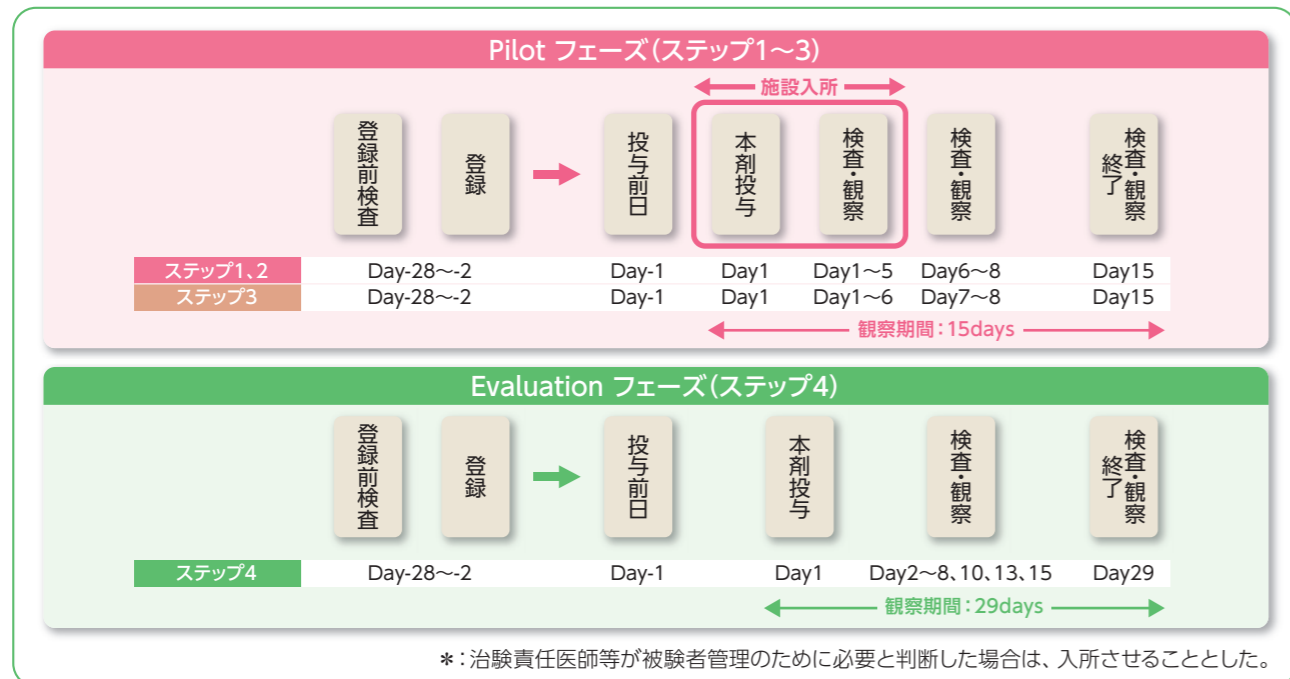
※ステップ1または2で安全性に問題がなく、有効性が十分に認められた場合。ステップ1~3で白血球数が100,000/ μ Lを超える被験者が複数名認められた場合。脾破裂の有害事象が1名以上に認められた場合。被験者の安全性に影響を及ぼすと判断された有害事象が発現した場合。

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例の被験者にジールスタ®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にジールスタ®3.6mg単回SC投与	Day 1にジールスタ®7.2mg単回SC投与	Day 1にジールスタ®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*



評価項目 **主要評価項目：** ベースライン(Day 1のジールスタ®投与直前)からDay 7までの、末梢血中CD34陽性細胞数20/ μ L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/ μ L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、他

安全性： 有害事象、臨床検査値、腹部超音波検査、他

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/ μ L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/ μ L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/ μ L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/ μ L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PTおよび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。

4. 効能又は効果(抜粋)
○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
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
<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>
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。
<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>
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)
<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>
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/m ²)	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のジールスタ®投与直前

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、ベ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。

〈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〉

通常、成人にはベ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)

〈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〉

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。

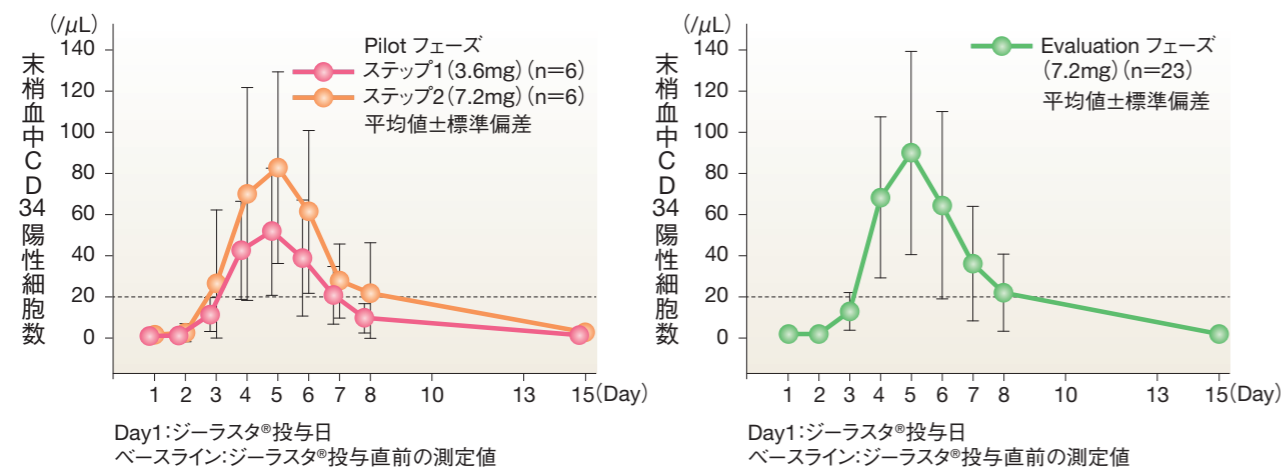
Evaluation フェーズ(ジーラスタ®7.2mg)では、中央値[最小値、最大値]は5.0日[4, 6日]、平均値±標準偏差は5.0±0.3日でした。

■ 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)

	n	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)		5	6	23
平均値±標準偏差		3.6±0.5	3.8±0.4	3.7±0.4
中央値[最小値, 最大値]		4.0[3, 4]	4.0[3, 4]	4.0[3, 4]
最大値に到達するまでの期間(Day)		6	6	23
平均値±標準偏差		4.8±0.4	4.7±0.5	5.0±0.3
中央値[最小値, 最大値]		5.0[4, 5]	5.0[4, 5]	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)

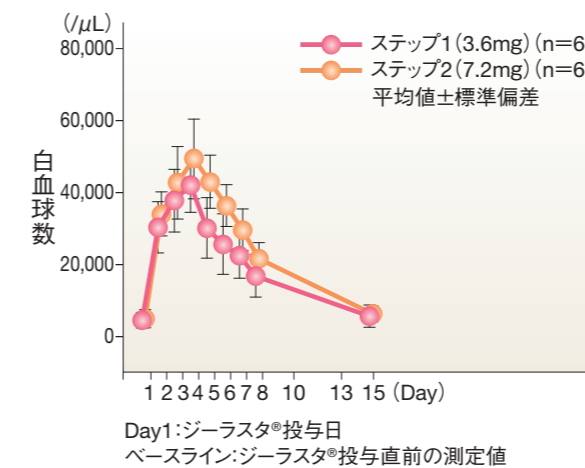


■ 白血球数および好中球数の推移【副次評価項目】(PPS)

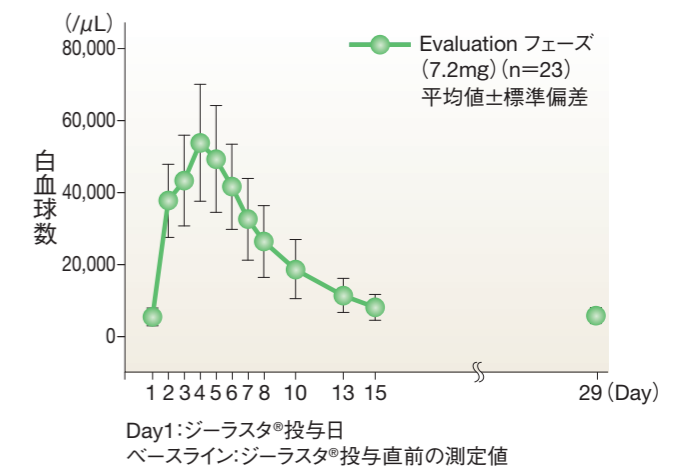
Pilot フェーズおよびEvaluationフェーズの白血球数および好中球数の数値は以下に示す通りでした。

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)

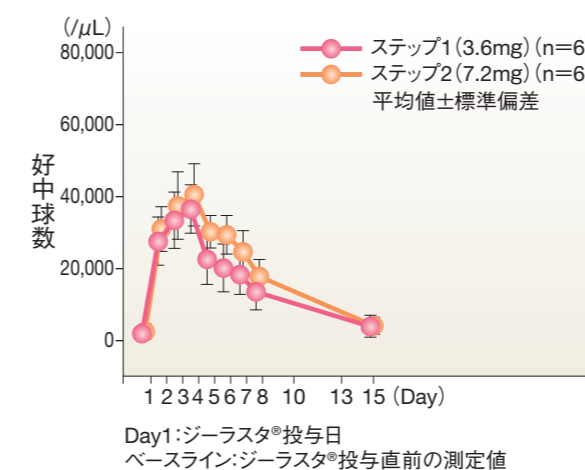


■ Evaluation フェーズにおける白血球数の推移【副次評価項目】(PPS)

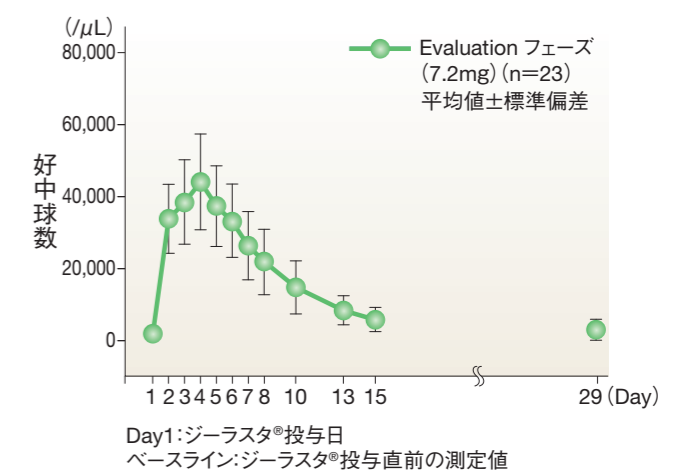


好中球数(/μL)	Pilot フェーズ				Evaluation フェーズ	
	ステップ1(3.6mg) n=6		ステップ2(7.2mg) n=6		(7.2mg) n=23	
	ベースライン	最大値	ベースライン	最大値	ベースライン	最大値
平均値±標準偏差	2,300±600	36,600±6,700	2,800±1,000	40,600±8,600	2,900±900	44,100±13,400
中央値	2,400	35,500	2,700	38,800	2,800	41,000

■ Pilot フェーズにおける好中球数の推移【副次評価項目】(PPS)



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



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。
 (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)
 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. 用法及び用量に関する注意(抜粋)
 (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)
 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、頸部痛、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

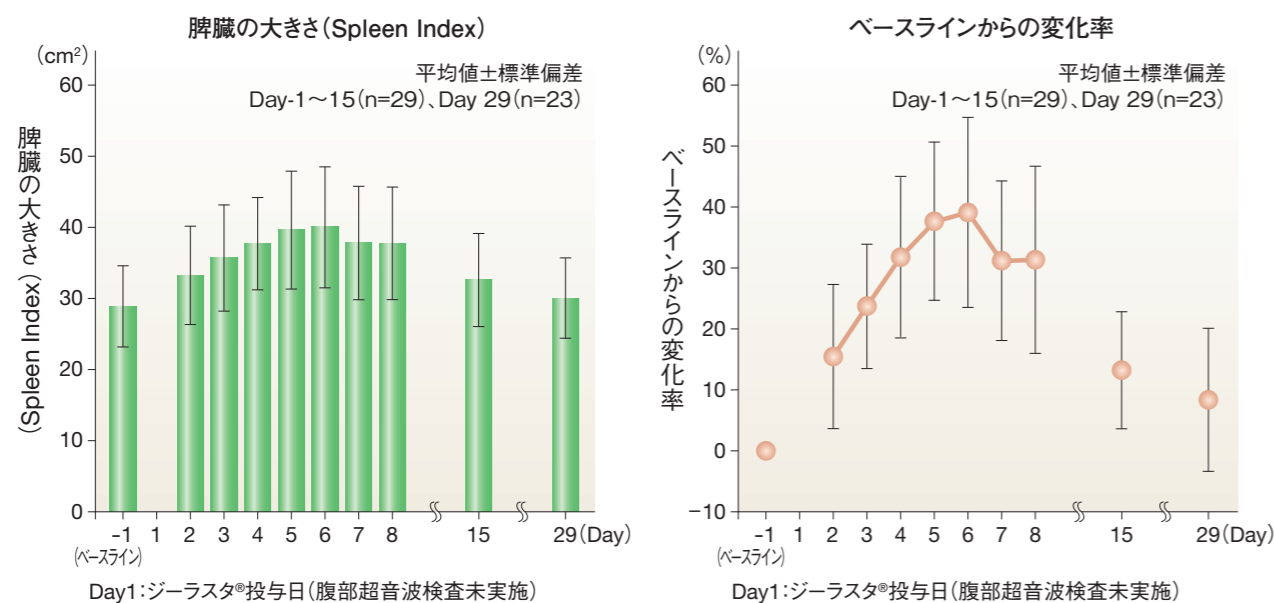
本試験では芽球の増加に関する有害事象は発現しませんでした。

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。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



*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、処置等なまたは他剤(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

ジューラスタ®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(ジューラスタ®3.6mg)、ステップ2(ジューラスタ®7.2mg)、Evaluation フェーズ(ジューラスタ®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、ジューラスタ®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。ジューラスタ®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
(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。
(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)
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. 用法及び用量に関する注意(抜粋)
(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)
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日目に施行する。
11. 副作用(抜粋)
11.1.5 脾腫(0.3%)・脾破裂(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]
15. その他の注意(抜粋)
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。

1. 吸収(マウス)¹⁷⁾

CD雄性マウスにペグフィルグラスチム(10、100、1,000 μg/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、2.23 mL/h/kgと投与量の増加に伴って低下し、AUC_{0-∞}の平均値は1,119.5、30,343.6、448,644.6 ng·h/mLと投与量比以上に増加しました。

2. 分布(ラット)¹⁸⁾

● 組織中放射能濃度

SD系雄性ラットに¹²⁵I標識ペグフィルグラスチム(100 μg/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¹²⁵I標識ペグフィルグラスチム(100 μg/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(1,000 μg/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-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)¹⁹⁾

SD系雄性ラットに¹²⁵I標識ペグフィルグラスチム(100 μg/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
 ○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
 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。
 (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)
 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。[17.1.3参照]
 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。
 (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)
 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
 (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。
 (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)
 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日目に施行する。

5. その他

① 血清中濃度

● 単回投与

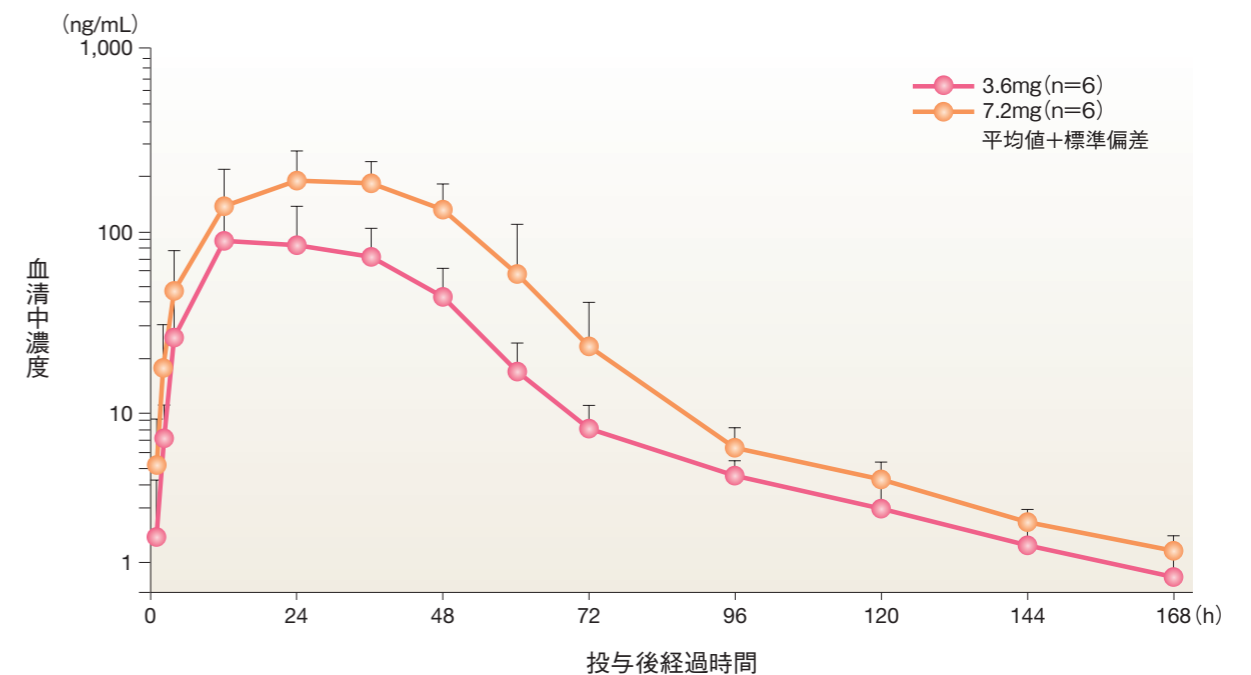
ジーラスタ®を単回皮下投与したときの薬物動態は、対象集団(健康成人、肺癌患者、悪性リンパ腫患者)により差異が認められました。これは、がん化学療法の有無および違いによりペグフィルグラスチムの細胞内分解に寄与する好中球の変動が異なることが原因と考えられました。

■ 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-t} (ng·h/mL) ^b	4,100±1,900	9,380±2,850
AUC _{0-∞} (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

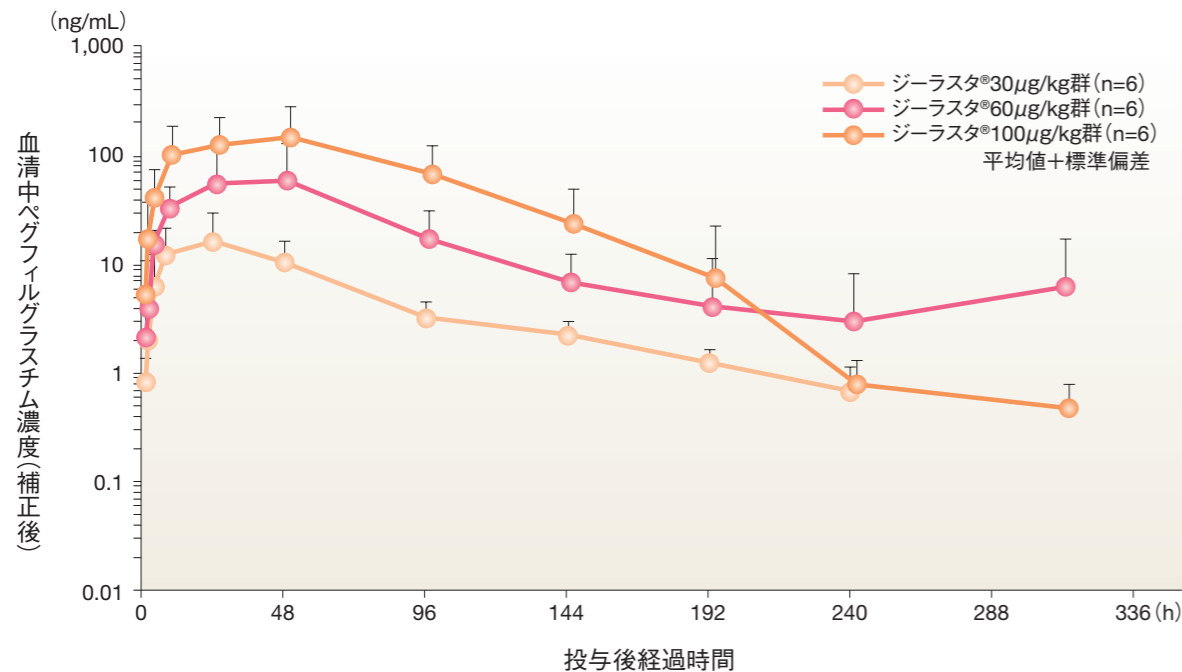
承認時評価資料：健康成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験

■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ト®30、60および100 μ g/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<500 μ L)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ト®30、60、100 μ g/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。ジーラスト®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)

	ジーラスト®30 μ g/kg群(n=6)	ジーラスト®60 μ g/kg群(n=6)	ジーラスト®100 μ g/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-∞} (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

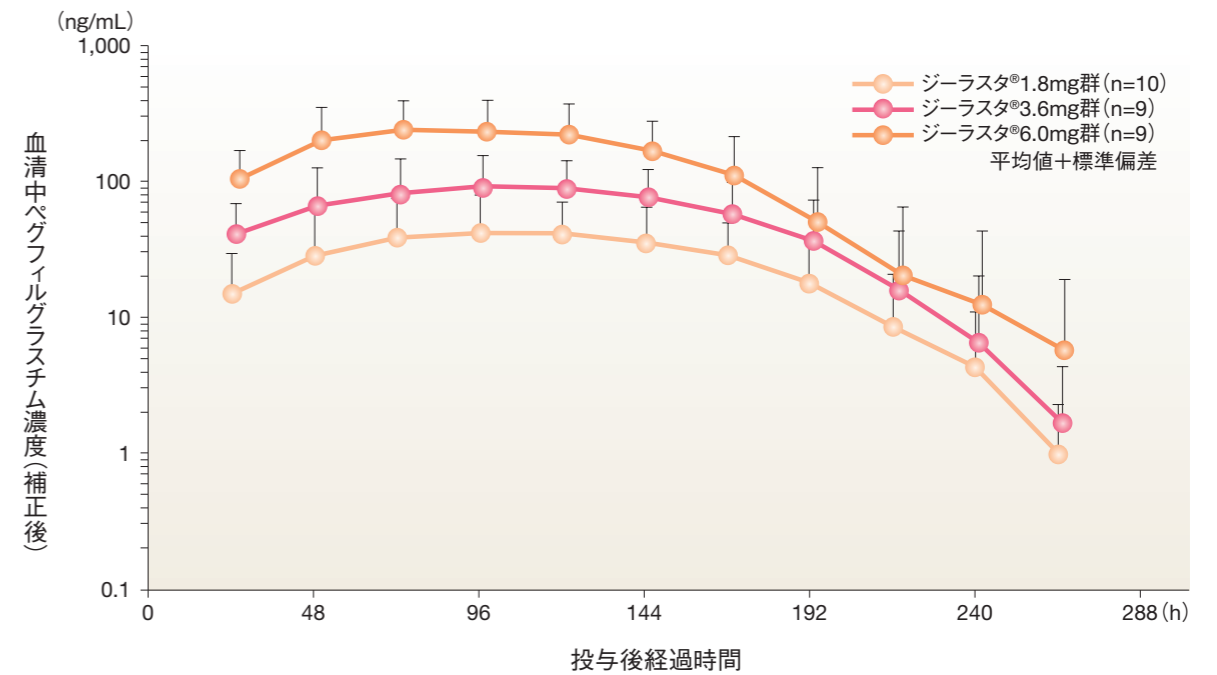
承認時評価資料: 肺癌患者を対象とした第1相臨床薬理試験

■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ト®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)

	ジーラスト®1.8mg群(n=10)	ジーラスト®3.6mg群(n=9)	ジーラスト®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-∞} (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

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
5. 効能又は効果に関連する注意(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)
 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。
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(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)
 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。
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)。

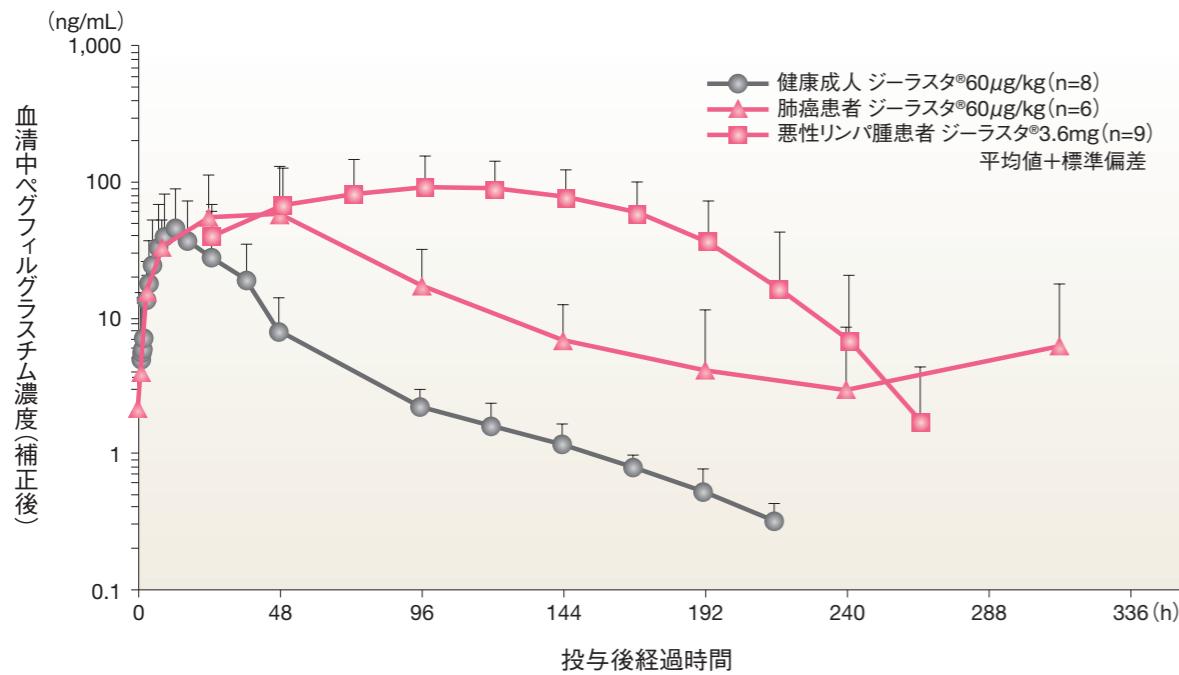
■対象集団別の血清中ペグフィルグラスチム濃度の推移(3.6mg相当投与例のみ)^{6, 7, 9)}

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1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1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

●反復投与

■悪性リンパ腫患者における血清中トラフ濃度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)²⁰⁾

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C_{max}およびAUC_{0~∞}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~∞}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)²¹⁾

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。

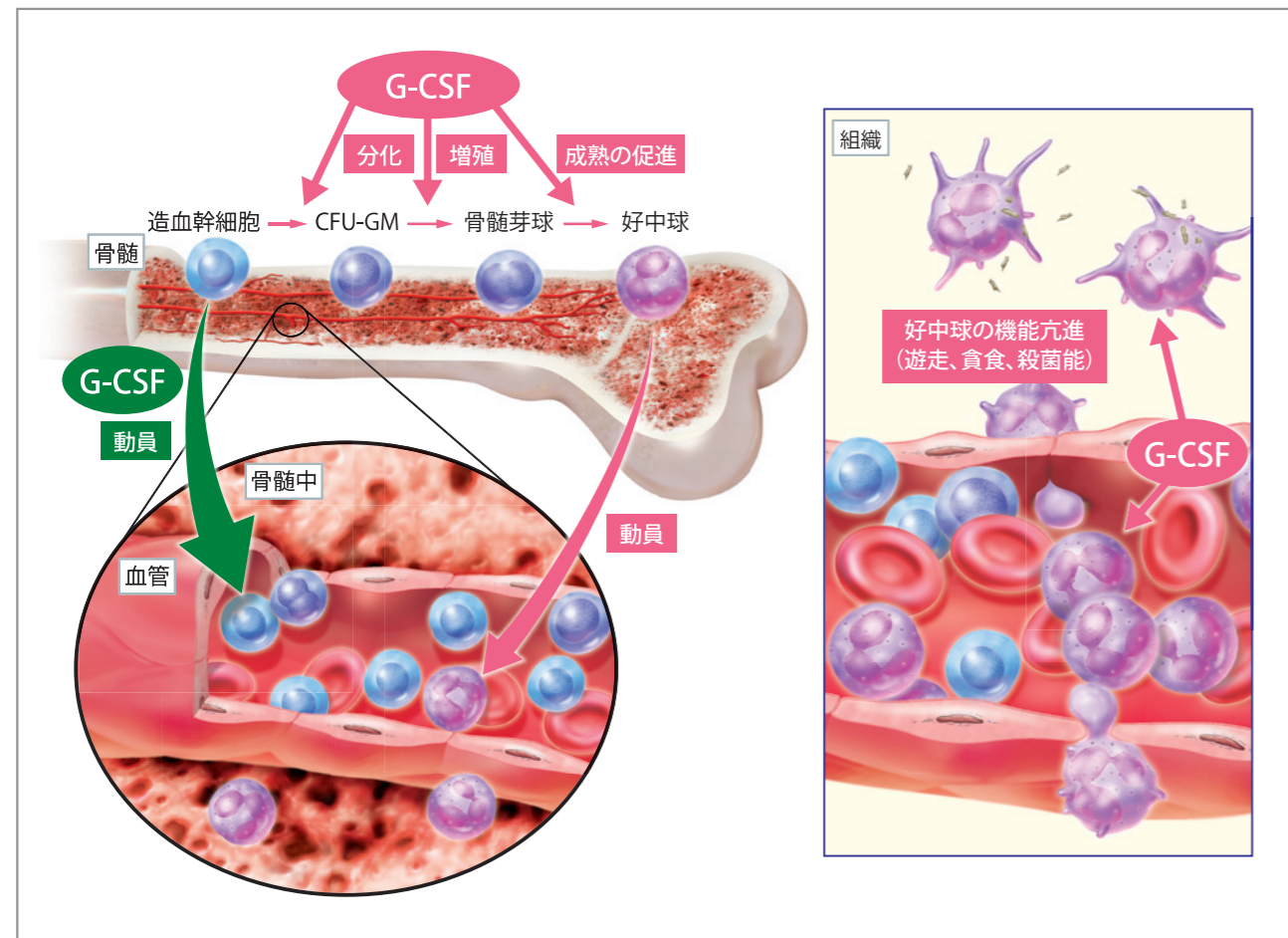
4. 効能又は効果(抜粋)
○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
6. 用法及び用量(抜粋)
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉
通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、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。
7. 用法及び用量に関連する注意(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〉
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。
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²²⁻²⁵⁾

● G-CSFの主な作用²²⁾

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、がん化学療法で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²³⁾。

G-CSFの主な作用



24) 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*)²⁵⁾

ペグフィルグラスチムは、¹²⁵I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。IC₅₀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、¹²⁵I標識YPY-G-CSFと15°C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²⁶⁾。

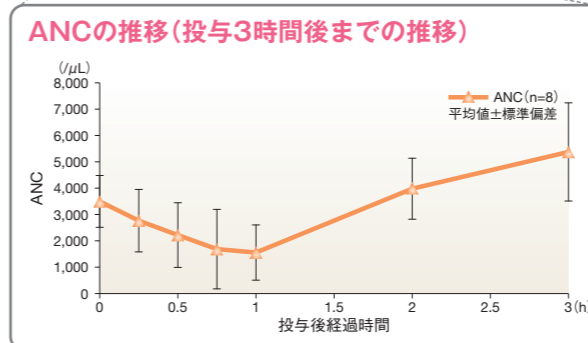
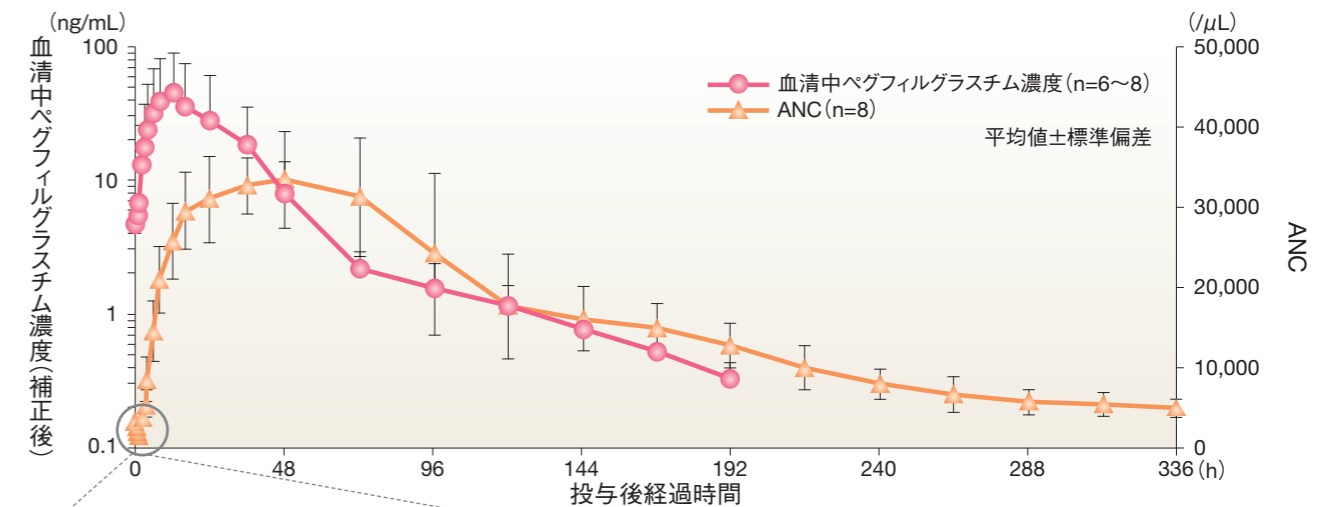
2. 薬効薬理^{6, 22, 27, 28)}

● 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[60 μg/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: ジーラスト®60 μg/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: ジーラスト®60 μg/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はジーラスト®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。

ジーラスト®60 μg/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)



薬物動態パラメータ(健康成人 単回皮下投与)

	ジーラスト®60 μg/kg群(n=8)
t _{max} (h) ^a	12.0 [0.25, 12]
C _{max} (ng/mL) ^b	46.5±42.8
AUC _{0-∞} (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1相臨床薬理試験

- 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
 - 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
- 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。
 - 〈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〉
 - 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。[17.1.1、17.1.3参照]
- 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。
 - 〈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〉
 - 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。
- 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。
 - 〈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〉
 - 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日目に施行する。

● 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*)²²⁾

■ 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EC₅₀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、EC₅₀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

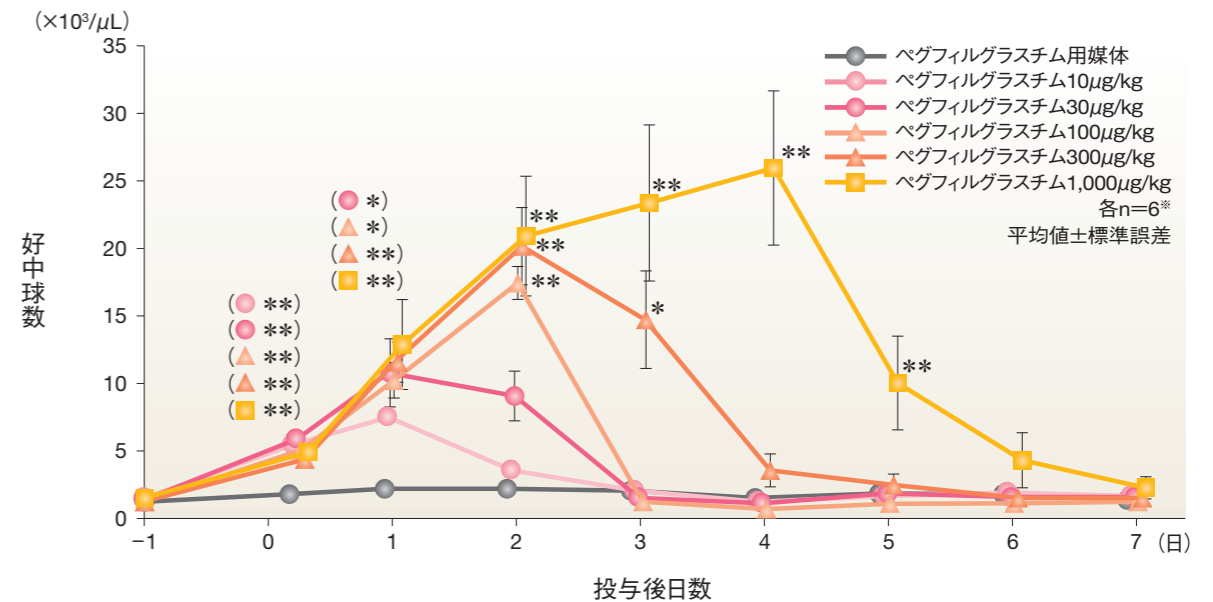
方法：BALB/c雄性マウス骨髄非付着性単核細胞を各濃度 (0.0049~5ng/mL) のペグフィルグラスチム存在下で培養し、培養5日目に形成されたコロニー数を計測した。

● 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)²⁷⁾

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 (10~1,000 μg : 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)



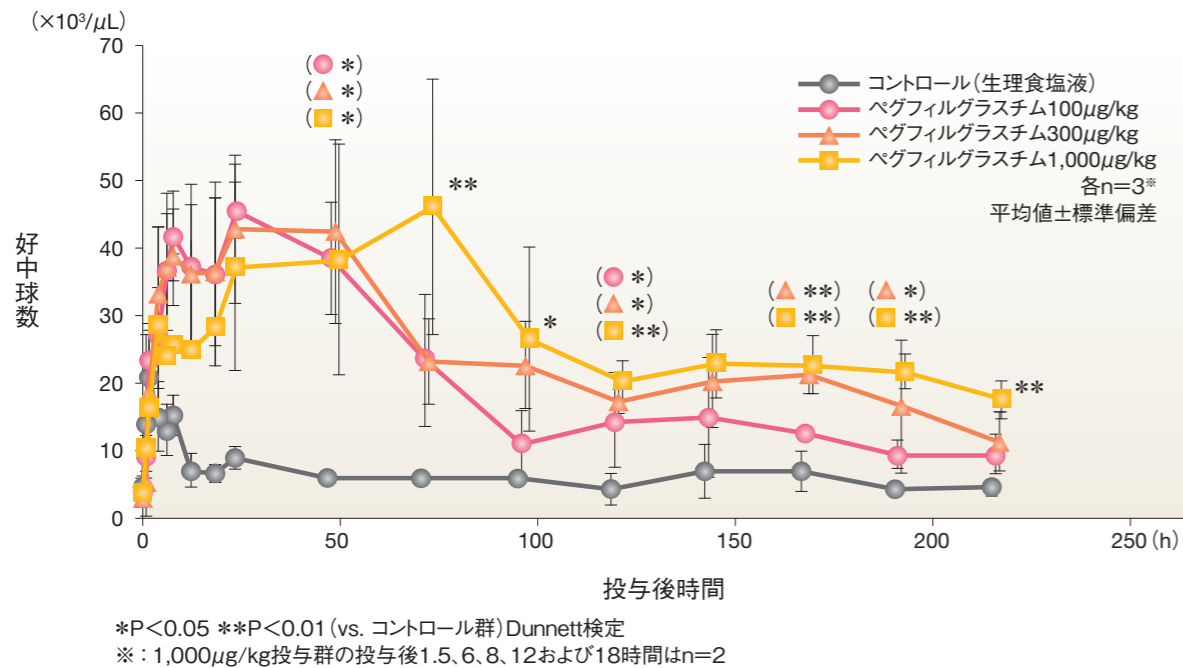
*P<0.05 **P<0.01 (vs. ペグフィルグラスチム用媒体群) Dunnett検定
※：10 μg/kg投与群のDay 6はn=5

方法：BALB/c雄性マウスにペグフィルグラスチム (10~1,000 μg/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)²⁷⁾

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100 μ g/kg群では投与後Day 2、5、300 μ g/kg群では投与後Day 2、5、7、8、1,000 μ g/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)



方法: カニクイザルにペグフィルグラスチム(100~1,000 μ g/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。

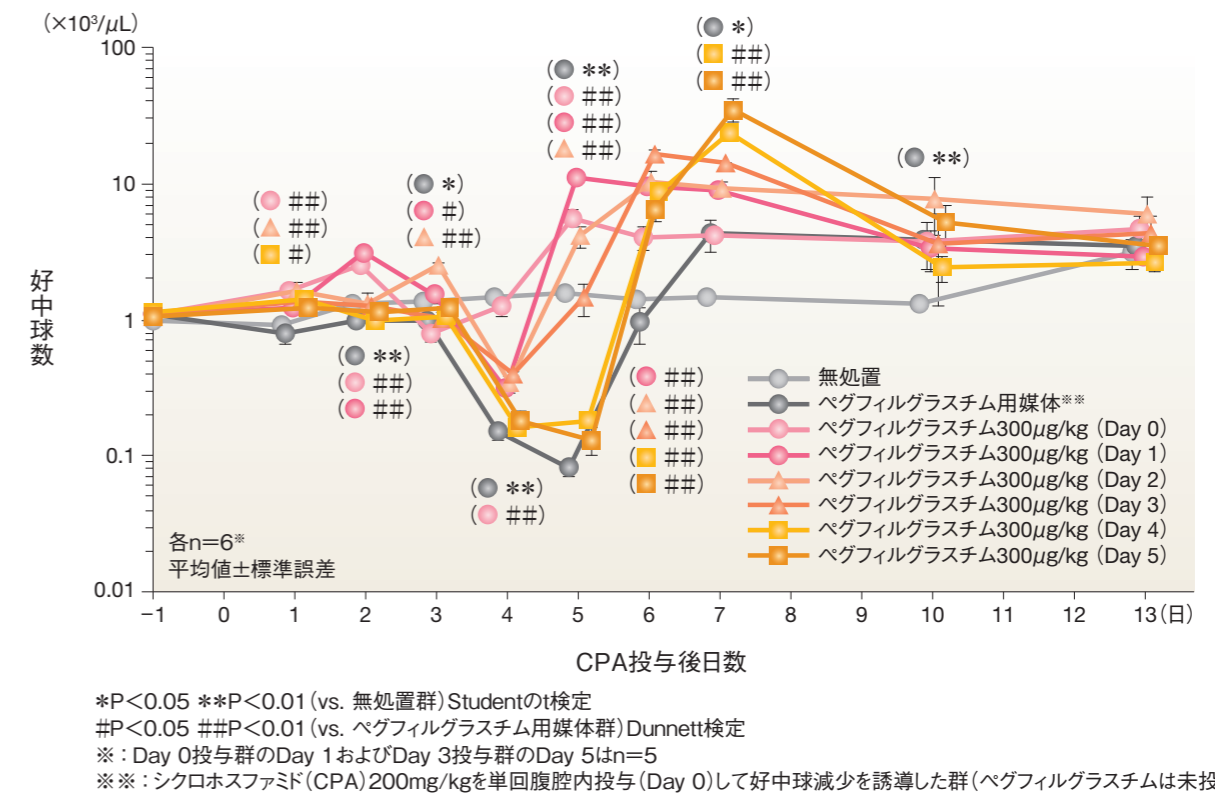
■ ペグフィルグラスチム単回投与による好中球増加作用(CPA惹起好中球減少マウス)²⁸⁾

<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)



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300 μ g/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。

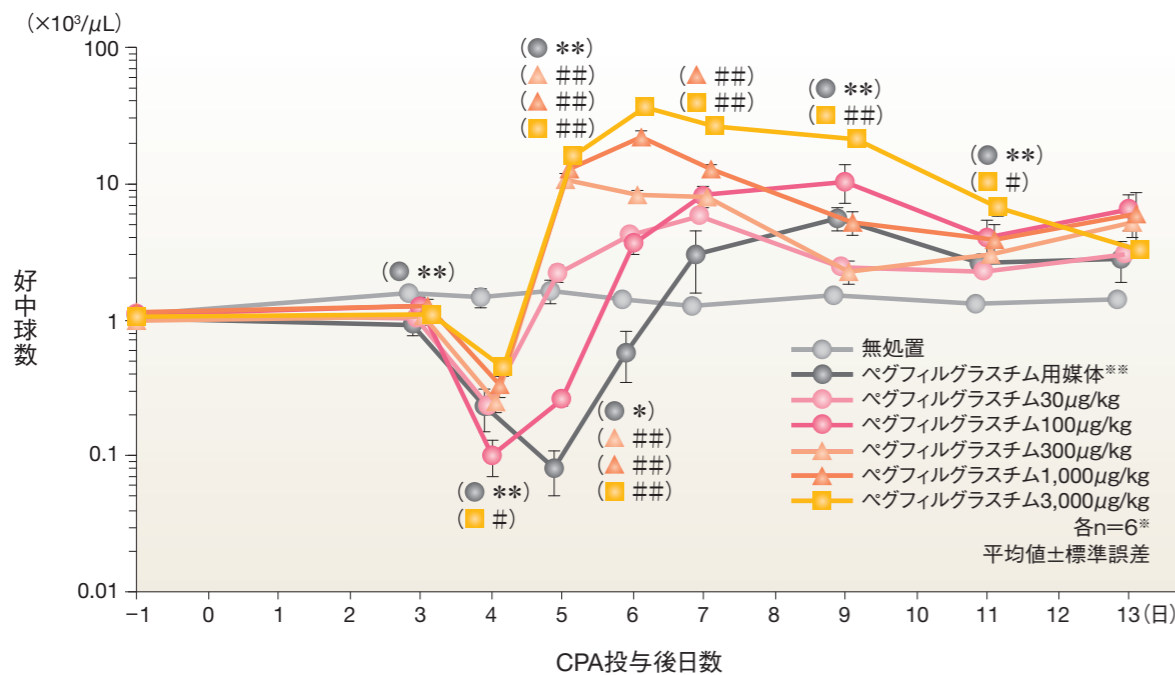
■ペグフィルグラスチム単回投与による好中球増加作用 (CPA惹起好中球減少マウス)²⁸⁾

<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、300 μg/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 (30~3,000 μg/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)²⁹⁾

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³⁰⁾

● 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：100 μg/kg/回 (350 μg/kg/週) ・500 μg/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 静脈内	0、100、300、1,000 0、300	・無毒性量：>1,000 μg/kg/回 (>1,000 μg/kg/週) ・毒性所見は認められなかった。
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：>750 μg/kg/回 (>750 μg/kg/週) ・毒性所見は認められなかった。

a) 皮下投与の0、1,000 μg/kg/回投与群ならびに静脈内投与の0および300 μg/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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	毒性所見 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)
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	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
	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)
	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：>1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*2：>3,500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*3：35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*4：175 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$

*5：<30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*6：>300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*7：30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*8：90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、*9：300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$

● 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)

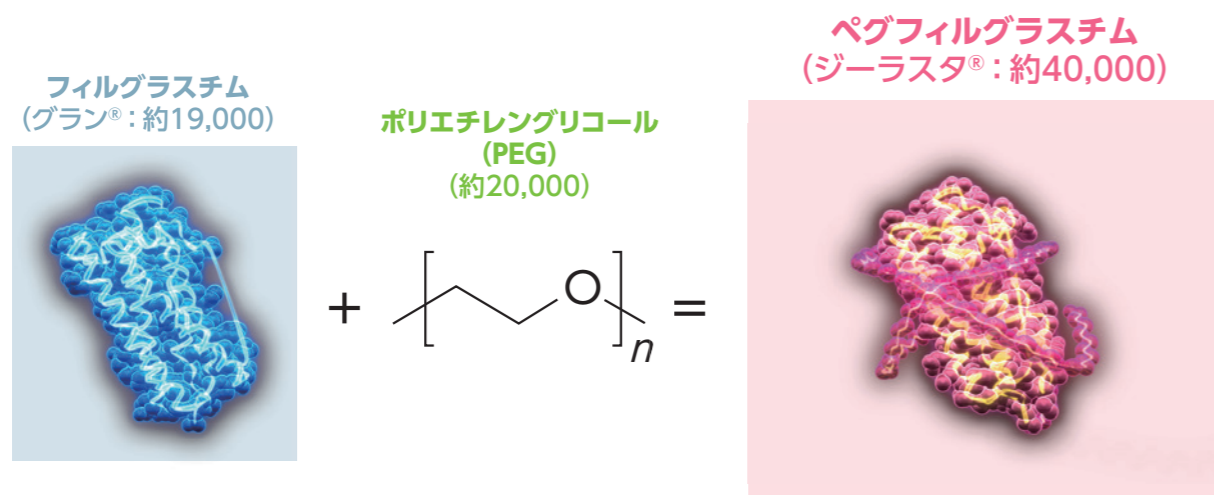
Pegfilgrastim (Genetical Recombination)

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。



製剤の安定性³¹⁾

● 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/m ²	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

- 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。
- 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

国際誕生年月：2002年1月

再審査期間：[がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制]

8年(2014年9月26日~2022年9月25日)

[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]

4年(2022年2月25日~2026年2月24日)

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。

	<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. Apro MS. et al.: Eur. J. Cancer. 47: 8-32, 2011	023-491
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hematopoietic Growth Factors. Version 1. 2022	
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：薬物動態試験：吸収	
18. 承認時評価資料：薬物動態試験：分布	
19. 承認時評価資料：薬物動態試験：排泄	
20. Yang BB. et al.: J. Clin. Pharmacol. 48: 1025-1031, 2008	025-110
21. Yang BB. et al.: Clin. Pharmacokinet. 50: 295-306, 2011	025-109
22. 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)	
23. 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)	
24. 北川誠一 ほか：Biotherapy. 6: 20, 1992	
25. 社内資料：薬理試験(ヒトG-CSF受容体に対する結合試験)	
26. Watanabe M. et al.: Analytical Biochem. 195: 38-44, 1991	017-904
27. 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)	
28. 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)	
29. 承認時評価資料：安全性薬理試験	
30. 承認時評価資料：毒性試験	
31. 社内資料：製剤安定性	

協和キリン株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

<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>