

持続型G-CSF製剤
ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液
ジーラスタ[®]皮下注3.6mg
G-LASTA[®] Subcutaneous Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX01304
販売開始	2014年11月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又は他の顆粒コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
- 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[8.3、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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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

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

がん化学療法剤の投与開始14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。

8. 重要な基本的注意

- 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 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]
- 8.4 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]

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%)
肺炎炎、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、8.3参照]
 - 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。[8.4参照]
 - 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。

11.2 その他の副作用

	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)	

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¹⁾。

15.1.3 本剤の投与と抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現との関連性は不明である。

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。

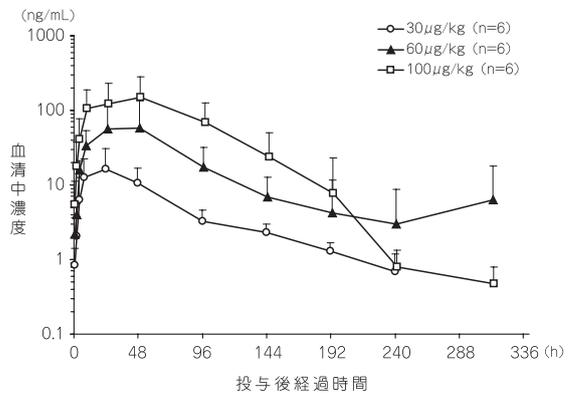
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 肺癌患者

がん化学療法施行後の肺癌患者に本剤30、60及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁽²⁾を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した²⁾。



肺癌患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

肺癌患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

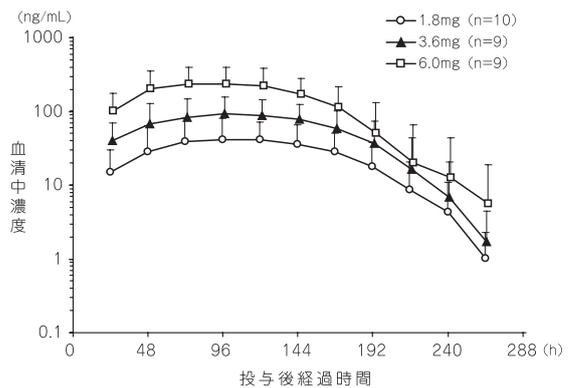
投与量	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	60 $\mu\text{g}/\text{kg}$	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
被験者数	6	6	6
t _{max} (h)	36.0 (8.0, 48.1)	47.6 (8.0, 263.1)	46.8 (24.0, 141.3)
C _{max} (ng/mL)	18.5±14.0	74.2±63.5	157.0±127.3
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1285±520	5497±4704 ^{a)}	13364±9187
t _{1/2} (h)	57.4±38.7	44.8±21.1 ^{a)}	38.4±10.5

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

a) n=5

(2) 悪性リンパ腫患者

がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者に本剤1.8、3.6及び6.0mg⁽²⁾を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した³⁾。



悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	1.8mg	3.6mg	6.0mg
被験者数	10	9	9
t _{max} (h)	110.9 (60.2, 134.8)	109.8 (61.5, 113.8)	64.3 (13.0, 110.6)
C _{max} (ng/mL)	47.7±40.5	96.8±64.8	249.2±163.6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	6177±5818	13393±9349	32501±24807
t _{1/2} (h)	16.9±4.4	29.3±13.5	27.5±7.4

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

16.1.2 反復投与

悪性リンパ腫患者に、本剤1.8、3.6及び6.0mg⁽²⁾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)未満であった⁴⁾。

注)本剤の承認用量は1回3.6mgである。

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

雄性ラットに¹²⁵I-ペグフィルグラスチム100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したとき、甲状腺に高い放射能が認められた。甲状腺を除き、全体として放射能の組織への移行性は低かった⁵⁾。

16.8 その他

本剤の消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現しているG-CSF受容体を介して本剤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る⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(悪性リンパ腫)

悪性リンパ腫患者^{注1)}109例を対象にフィルグラスチムを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2)}1サイクルあたり本剤3.6mgの1回皮下投与はフィルグラスチム50 μ g/m²連日皮下投与の好中球数減少抑制効果に劣らず、好中球数500/mm³未満の日数(平均値±標準偏差)は本剤投与群4.5±1.2日、フィルグラスチム群4.7±1.3日であった⁷⁾。

副作用発現頻度は63.0%(34/54例)であった。主な副作用は、背部痛20.4%(11/54例)、血中乳酸脱水素酵素増加14.8%(8/54例)、発熱及び血中ビリルビン増加 各5.6%(3/54例)、血小板数減少、血中Al-P増加、ALT増加、肝機能検査異常、関節痛、筋骨格痛及び紅斑 各3.7%(2/54例)であった。[5.1参照]

注1)化学療法開始前2週間以内の検査で、以下の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が1,000/ μ L以上
- ・血小板数が 7.5×10^4 / μ L以上
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
- ・クレアチニンが1.5mg/dL以下

注2)エトポシド100mg/m²をDay1から3に、デキサメタゾン40mgをDay1から3に、シクロホスファミド水和物1,200mg/m²をDay1に、シタラビン2,000mg/m²をDay2から3にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ(遺伝子組換え)(投与時期、用法及び用量は規定せず)を併用可能とされた。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(乳癌)

乳癌患者^{注1)}346例を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2)}1サイクルあたり本剤3.6mgの1回皮下投与はプラセボと比較して有意に発熱性好中球減少症の発症を抑制し(p値<0.001、 χ^2 検定)、発熱性好中球減少症の発症割合は本剤投与群1.2%(2/173例)、プラセボ群68.8%(119/173例)であった⁸⁾。副作用発現頻度は82.1%(142/173例)であった。主な副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加30.1%(52/173例)、関節痛27.7%(48/173例)、発熱22.0%(38/173例)、筋肉痛18.5%(32/173例)、倦怠感及び背部痛 各17.3%(30/173例)であった。[5.1参照]

注1)化学療法開始前2週間以内の検査で、以下の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が1,500/ μ L以上
- ・ヘモグロビン濃度が10g/dL以上
- ・血小板数が 1.0×10^5 / μ L以上
- ・AST及びALT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
- ・HBs抗原及びHBc抗体が陰性(化学療法第1サイクル施行前3ヵ月以内の検査でも可)
- ・クレアチニンが1.5mg/dL以下

注2)21日を1サイクルとして、ドセタキセル水和物75mg/m²、シクロホスファミド水和物600mg/m²をDay1にそれぞれ静脈内投与することとされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は骨髄中の好中球前駆細胞に存在するG-CSF受容体に結合し、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と推察される。

18.2 薬理作用

18.2.1 好中球前駆細胞の分化促進作用

*in vitro*コロニー形成試験において、ヒト由来のCD34陽性細胞及びマウス由来の骨髄細胞を本剤存在下で培養することにより、好中球前駆細胞の分化が促進された⁹⁾。

18.2.2 好中球減少に対する作用

シクロホスファミド投与により末梢血の好中球減少が誘導されたマウスに本剤を投与することにより、好中球減少が抑制された¹⁰⁾。

19. 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。

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

22. 包装

1シリンジ

23. 主要文献

- 1) 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>
- 2) 社内資料: 肺癌患者を対象とした第I相臨床薬理試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 社内資料: 悪性リンパ腫患者を対象とした用量設定試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.10)
- 4) 社内資料: 悪性リンパ腫患者を対象とした第II相試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 社内資料: ラットにおける組織中濃度(2014年9月26日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 6) Yang BB, et al.: Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 295-306
- 7) 社内資料: 悪性リンパ腫患者を対象とした第III相臨床試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.4)
- 8) 社内資料: 乳癌患者を対象とした第III相臨床試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.5)
- 9) 社内資料: 薬理試験(顆粒球・マクロファージ系コロニー形成試験)(2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 社内資料: 薬理試験(抗がん剤に起因する好中球減少改善試験)(2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 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

