

ジーラスタ皮下注 3.6mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
協和発酵キリン株式会社にあります。

当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

協和発酵キリン株式会社

KRN125

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ANC	Absolute neutrophil count (好中球数)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)
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)
DPC	Diagnosis procedure combination (診断群分類別包括評価)
DSN	Duration of severe neutropenia (ANCが500/ μ L未満の日数)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (欧州癌研究機構)
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)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (全米総合がん情報ネットワーク)
PEG	Polyethylene glycol (ポリエチレングリコール)
RDI	Relative dose intensity (通常の単位時間あたりの抗がん剤投与量に対する、実際の投与量を割合で表した指標)
sc	Subcutaneous (injection) (皮下(投与))

用語の定義

用語	定義
^{125}I	放射性ヨウ素
^{125}I KRN125	^{125}I で標識されたKRN125
5-HT ₃	5-ヒドロキシトリプタミン3
AC followed by paclitaxel 療法	Doxorubicin/Cyclophosphamide (ドキシソルビシン、シクロホスファミド) 併用療法後に Paclitaxel (パクリタキセル) 投与
CHASE 療法	Cyclophosphamide/Cytarabine/Etoposide/Dexamethasone (シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン及びエトポシド) 併用療法
CHASE(R)療法	CHASE+ Rituximab (リツキシマブ) 併用療法
CHOP 療法	Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) 併用療法
(R)CHOP 療法	Rituximab (リツキシマブ) + CHOP 併用療法
ESHAP 療法	Etoposide/Methylprednisolone/Cytarabine/Cisplatin (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン及びシスプラチン) 併用療法
ESHAP(R)療法	ESHAP+ Rituximab (リツキシマブ) 併用療法
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
INN	医薬品国際的一般名
KRN125	KRN125 は pegfilgrastim (INN) の協和発酵キリン株式会社における治験成分記号であるが、本文書では Amgen Inc. (米国) が実施した海外臨床試験成績中の pegfilgrastim の表記も KRN125 としている。なお、Amgen Inc.での開発コードは Filgrastim-SD/01、商品名は Neulasta [®] である。
KRN8601	KRN8601 はフィルグラスチム (遺伝子組換え) (JAN) の協和発酵キリン株式会社における治験成分記号である。
Nadir	治験薬投与後の ANC の最小値
QOL	生活の質
TAC 療法	Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (ドセタキセル、ドキシソルビシン及びシクロホスファミド) 併用療法

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
目次.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.1 KRN125 について.....	4
1.5.1.2 がん化学療法による好中球減少症.....	5
1.5.1.3 G-CSF 製剤による治療実態と問題点.....	6
1.5.1.4 想定される KRN125 の治療上の位置づけ.....	7
1.5.2 開発の経緯.....	8
1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯.....	9
1.5.2.2 非臨床試験の経緯.....	10
1.5.2.3 臨床試験の経緯.....	11
1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ.....	12
1.5.3 KRN125 の特徴及び有用性.....	15
1.5.3.1 単回投与でフィルグラスチム連日投与と同等の有効性を示し FN の発現を抑制する.....	15
1.5.3.2 FN による入院のリスク及び抗生剤の使用割合を減少させる.....	15
1.5.3.3 高齢者に対しても有効であり、安全に使用できる.....	16
1.5.3.4 特徴及び有用性のまとめ.....	16
1.5.4 参考文献.....	17

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

好中球は血液中の白血球の半分以上を占める血球細胞で感染防御機構において重要な役割を果たしている。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 20000 の蛋白質であり、好中球減少症に対する治療に用いられる造血因子である。

ヒト G-CSF 遺伝子がクローニングされ、大腸菌を用いた組換え体の大量発現系が開発されたことにより、1990 年代以降、組換えヒト G-CSF 製剤の臨床使用が可能となった。G-CSF 製剤の一つであるフィルグラスチム（遺伝子組換え）（商品名グラン[®]）は 2012 年 7 月現在、本邦を含め世界の 117 の国と地域で、各種の好中球減少症の治療及び造血幹細胞の末梢血中への動員に対して承認されている。しかしながら既存の G-CSF 製剤は血中半減期が短く、がん化学療法の施行に伴い好中球減少症を発現した場合には、好中球数（ANC）が回復するまで連日投与する必要があり、患者及び医療従事者の負担も大きい。

この問題の改善を目的に、海外においては Amgen Inc.（米国）により、G-CSF 製剤の持続型製剤として血中消失半減期を延長させた KRN125（一般名ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え））が創製された。Amgen Inc.は、米国、欧州諸国、カナダ及びオーストラリアにおいて、KRN125 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又は発熱性好中球減少症（FN）に代表される感染症の発現頻度の減少」の適応で承認取得した。KRN125 は、2002 年 1 月に米国、2002 年 8 月に欧州で承認されて以来、2014 年 3 月 31 日現在、世界 107 の国と地域において承認されている。

本邦においても、がん化学療法の 1 サイクルごとに 1 回の投与で効果を発揮する KRN125 は、既存の G-CSF 製剤と比して医療上の有用性が期待されたため、麒麟麦酒株式会社（現、協和発酵キリン株式会社）は、2003 年に KRN125 の開発に着手した。

1.5.1.1 KRN125 について

KRN125 は、175 残基のアミノ酸からなるフィルグラスチムの N 末端に、分子量約 20000 のポリエチレングリコール（PEG）が共有結合した分子である。PEG は水溶性高分子であり、蛋白質を PEG 修飾することにより、腎臓におけるクリアランスが減少すると共に、プロテアーゼによる加水分解が遅延するため、血中半減期が延長することが知られている¹⁾。KRN125 のアミノ酸配列を [図 1.5.1.1-1](#) に示す。



図1.5.1.1-1 KRN125のアミノ酸配列

1.5.1.2 がん化学療法による好中球減少症

好中球は細菌、真菌に対する感染初期防御機構を担い、好中球減少時には感染のリスクが増大する。がん化学療法における抗がん剤の多くは標的腫瘍のみならず好中球の産生部位である骨髄の正常増殖細胞に対しても毒性を示すため、抗腫瘍効果の強いがん化学療法を受けたほとんどのがん患者で好中球減少症が発現する。この好中球減少症に発熱を伴う場合、FNと呼ばれ、急速に重症化して死に至る危険性が高くなる。また、好中球数の減少期間が長いほど、FNの発現リスクが高まることが示されている^{2,3)}。米国でがん化学療法を受けた患者約 30000 人を対象に実施された調査では、FNを発現した患者は、FNを発現しなかった患者と比較して初回がん化学療法中の入院リスクが 104%、死亡リスクが 35%、がん化学療法後のフォローアップ期間中の全死因死亡リスクが 15%上昇していたことが報告されている⁴⁾。更に、米国の 115 の医療機関において FNを併発して入院したがん患者（悪性リンパ腫、白血病及び固形がん）約 40000 人を対象に実施された調査では、このうち 11%の患者が入院中に死亡したことが示されている⁵⁾。

好中球減少症による FN や感染症のリスクを低減させるため、がん化学療法を受けている患者に好中球減少が認められた場合には、主に抗がん剤の減量や投与間隔の延長を行う必要がある。すなわち、治療レジメンの単位時間あたりの標準的な抗がん剤投与量に対する実際の投与量の割合 (RDI) が低下する。RDIの低下により十分な治療効果が得られないことで、生存率が低下することが報告されている^{6,7,8,9,10)}。

1.5.1.3 G-CSF 製剤による治療実態と問題点

発熱を伴う好中球減少症は FN と呼ばれ、生命を脅かす合併症である。

1990 年代になり、G-CSF 製剤が FN に対する有力な支持療法として広く臨床使用されるようになった。これまでに、がん化学療法後の G-CSF 製剤の有用性については、多数の論文で検証結果が報告されている^{10,11,12}が、特に FN の発現や FN に伴う入院発生リスクはがん化学療法の第 1 サイクル時が最も高いことが示されており、がん化学療法の第 1 サイクルから積極的に G-CSF 製剤の予防投与を行うことが推奨されている^{9,13,14,15,16}。

がん化学療法に伴う FN に対する支持療法については、国内外の様々なガイドライン上に記載がある。代表的なガイドラインとして、米国では 2006 年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドライン改訂版¹⁷及び 2010 年に全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドライン改訂版¹⁸、欧州では 2010 年に欧州癌研究機構 (EORTC) ガイドライン改訂版¹⁹がそれぞれ発行されている。いずれのガイドラインにおいても、がん化学療法が施行される患者の FN 発現リスクを評価した上で、G-CSF 製剤の予防投与の必要性を判断するよう勧告されている。ASCO のガイドラインにおいては、実施する予定のがん化学療法レジメンの FN 発現リスクを評価し、FN 発現リスクが 20%以上の場合には、G-CSF 製剤の予防投与が推奨されている。また、がん化学療法レジメンの FN 発現リスクが 20%未満であっても、患者リスク因子や治療目的を考慮したうえで、G-CSF 製剤の予防投与の必要性を判断するよう規定されている¹⁷。NCCN 及び EORTC ガイドラインにおいても ASCO ガイドラインと同様の投与方針が推奨されている。

国内における G-CSF 製剤の使用ガイドラインとしては、2001 年に当時の海外ガイドラインを参考に制定された「G-CSF 適正使用ガイドライン」²⁰の改訂作業が 2013 年 6 月現在進行中である。また、2012 年に日本臨床腫瘍学会が策定した FN 診療ガイドラインでは、海外の主要なガイドラインと同様に、がん化学療法後に FN の発症率が 20%以上 (高リスク) のがん化学療法を受ける患者に対しては、初回から G-CSF 製剤の予防投与を行うことが推奨されている。更に、FN の発症率が 10~20% (中間リスク) のがん化学療法を受ける患者に対しても、患者固有のリスク因子を評価し、一部の患者には G-CSF 製剤の予防投与を行うことが推奨されている²¹。

一方、本邦で既承認の G-CSF 製剤 (商品名グラン[®]、一般名フィルグラスチム (遺伝子組換え) 等) の承認用法・用量は、ガイドラインにより推奨される FN 発現リスクではなくがん腫に基づき定義されている。

従来から強力な骨髄抑制を有するがん化学療法レジメンが施行されていた悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍 (睾丸腫瘍、卵巣腫瘍等)、神経芽細胞腫、小児がん、急性白血病に対しては、G-CSF 製剤の予防投与が認められているものの、乳癌を含むその他のがん腫に対しては認められていない。しかし、グラン[®]承認以降、ドセタキセルやドキシソルビシン等、強力な骨髄抑制を有するがん化学療法剤を含むレジメンでより高い有効性が見出され^{22,23}、同時に抗がん剤の投与量の増量や投与間隔の短縮により RDI を高めることが生存の延長に寄与することが明らかとなってきた^{24,25}。こうしたエビデンスの蓄積により、日本では G-CSF 製剤の予防投与が認められないがん腫においても、海外では G-CSF 製剤を予防投与しながら強いがん化学療法が行われるようになった。

日本では G-CSF 製剤の予防投与が認められていないため、乳癌患者に対して適応される骨髄抑制の強い TAC 療法や Dose dense AC followed by paclitaxel 療法等は実施されていないのが現状である。更に、日本人を含むアジア人では、がん化学療法に起因する FN 等の骨髄抑制が発現しやすいことが、肺癌及び乳癌患者にがん化学療法を施行した臨床試験における、国内外の結

果比較から示されており^{26,27)}、本邦で乳癌等のがん腫に対して G-CSF 製剤の予防投与の適応がないことは、骨髄抑制の強いがん化学療法の実施を困難にする一因として課題となっている。

こうした背景から、関連学会からは G-CSF 製剤の予防投与の適応に対する要望書が提出されている^{28,28,30)}。

また、国内では従来がん化学療法を入院にて行うことが一般的であったが、外来でも投与可能ながん化学療法レジメンの開発、5-HT₃ 受容体拮抗剤や G-CSF 製剤の登場による副作用対策の向上、特定機能病院等への診断群分類別包括評価 (DPC) の導入、外来化学療法加算の導入等複数の要因により、外来がん化学療法が普及してきている³¹⁾。更に、近年はがん対策基本法の施行、がん対策推進基本計画の策定に伴い、外来がん化学療法に対応した医療機関が増加している^{32,33,34)}。これら周辺環境の整備により、近年本邦での外来化学療法の実施施設及び実施回数は着実に増加しているものの、既存の G-CSF 製剤の投与のために頻回の来院を必要とすることが、外来化学療法普及の障壁の一つとなっている。

1.5.1.4 想定される KRN125 の治療上の位置づけ

前述のとおり G-CSF 製剤の予防投与は、がん化学療法の RDI の維持や、骨髄抑制の強いがん化学療法の普及を実現し、治療効果の向上につながることを示唆されている。今回国内で実施した治験においても、KRN125 の予防投与により、骨髄抑制の強いがん化学療法を、RDI を維持し安全に実施できることが示されている。KRN125 の臨床使用に際しては、既存の G-CSF 製剤のようにがん腫ごとに投与の可否を判断するのではなく、国内外のガイドラインに従い、患者が一定以上の FN 発現リスクを有する場合に予防的に投与することが適切であると考えられる。

また KRN125 は、既存の G-CSF 製剤と比較して、注射のための来院頻度や投薬に伴う苦痛及び医療従事者の業務量を減らすことが期待されるため、特に外来がん化学療法実施時に最大のベネフィットを発揮する薬剤となると考えられる。国内検証試験の結果からも KRN125 の予防投与により、外来がん化学療法を安全に施行できることが示されている。

以上より KRN125 は、がん腫にかかわらず、FN 発現リスクが一定以上のがん化学療法を施行予定の患者に対して予防投与され、特に外来がん化学療法を施行予定の患者に対しては、既存の G-CSF 製剤と比して優先的に使用されるものと想定される。

1.5.2 開発の経緯

本申請における KRN125 の開発の経緯図を以下の図 1.5.2-1 に示す。

試験名	
1. 品質に関する試験	
(1) 物理的・化学的性質	
(2) 原薬	
1) 製造方法	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
(3) 製剤	
1) 製剤設計及び製造方法	
2) 規格及び試験方法	
3) 安定性試験	
2. 非臨床試験	
(1) 薬理試験	
1) 効力を表付ける試験 ^{*)}	
2) 安全性薬理試験	
(2) 薬物動態試験	
1) 吸収	
2) 分布	
3) 代謝	
4) その他の薬物動態試験	
(3) 毒性試験	
1) 単回投与毒性試験	
2) 反復投与毒性試験	
3) 遺伝毒性試験	
4) 生殖発生毒性試験	
5) 局所刺激性試験	
3. 臨床試験	
(1) 臨床薬物動態(PK)試験	
1) 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	
2) 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	
(2) 有効性及び安全性試験	
1) 申請する適応症に関する比較対照試験	
2) 非対照試験	

[品質に関する試験]

[非臨床試験]

[臨床試験]

図1.5.2-1 KRN125 の開発経緯図

1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

KRN125 の原薬及び製剤の開発は、[] 年より開始された。

KRN125 原薬の製造過程で使用する細胞基材は、本邦既承認製剤であるグラン[®]の原薬製造に使用する細胞基材と同一のものが用いられた。KRN125 原薬の製造工程は、培養工程及び精製工程から構成される。精製工程は、フィルグラスチム（遺伝子組換え）を取得するまでの工程と、それより更に下流の PEG 化を目的とした反応工程を含む工程からなり、KRN125 原薬及びグラン[®]原薬の製造工程の骨格を比較すると、培養工程からフィルグラスチム（遺伝子組換え）を取得するまでの精製工程は同一であり、反応工程を含む下流の精製工程のみが異なる。開発段階の KRN125 原薬製造は、培養工程及び精製工程のいずれも協和発酵キリン株式会社高崎工場及びバイオ生産技術研究所で実施しており、申請用安定性試験に用いる原薬についても同様に製造した。上市後の商業生産時には、[] 工程は引き続き協和発酵キリン株式会社高崎工場で行うが、[] 工程はスケールアップ後、[] にて実施する予定である。

KRN125 製剤は、注射用水に [] を溶解した溶解液に、[] [] を混合した調製液を無菌ろ過し、無菌的に充填することにより製造する。有効成分である KRN125 は [] []、滅菌方法として [] ではなく無菌操作法を採用した。開発期間を通じて処方変更は生じなかった。臨床試験には、[] を用いたが、上市製品には利便性の向上の観点からプラスチック製のシリンジ製剤を用いる予定である。開発段階で用いられた [] は、協和発酵キリン株式会社バイオ生産技術研究所で製造された。上市製品の製造場所は、[] へ変更するが、[] を除き、製造方法及び処方に変更はない。申請用安定性試験に用いる製剤は、シリンジ製剤として [] で製造した。

原薬及び製剤それぞれの品質管理に適切な規格及び試験方法を設定した。

原薬及び製剤ともに長期保存試験（原薬：15 ヶ月、製剤：21 ヶ月）、加速試験、苛酷試験及び光安定性試験を実施し、適切な保管条件での安定性を確認している。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

KRN125 の作用機序を含めた薬力学的特性を明らかにする目的で、効力を裏付ける試験を実施し、併せてフィルグラスチムと効力を比較した。*in vitro* の試験では、ヒト G-CSF 受容体への結合性、並びにヒト及びマウス顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞 (CFU-GM) コロニー形成に対する作用を検討した。*in vivo* の試験では、正常動物を用いた好中球の増加作用、及び病態モデル動物を用いた好中球減少に対する改善作用を検討した。副次的薬理試験は実施しなかった。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響を検討した。

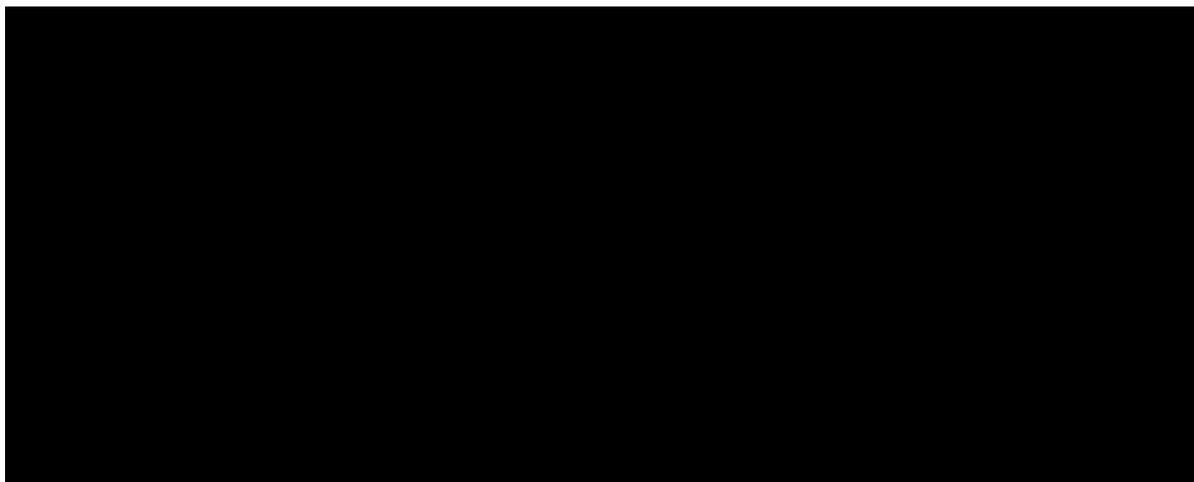
1.5.2.2.2 薬物動態試験

非標識体 (KRN125) 及び標識体 ($[^{125}\text{I}]$ KRN125) を用いて、ラットにおける、皮下及び静脈内投与後の血漿中濃度推移、組織分布、胎児移行性、*in vivo* 代謝、尿糞中排泄、並びにマウス、ウサギ及びカニクイザルにおける皮下及び静脈内投与後の血漿中濃度推移を検討した。また、血漿中濃度推移に関しては、正常動物に加えて両腎摘出ラット及び好中球減少ラットについても検討した。

1.5.2.2.3 毒性試験

KRN125は、大腸菌で産生された遺伝子組換え蛋白質であるフィルグラスチムのN末端にPEGが共有結合した分子であることから、「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)に基づき、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験 (*in vivo*)、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。がん原性試験は実施しなかった。

毒性試験の投与経路は、静脈内投与で実施したラットにおける単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験を除き、KRN125 の臨床投与経路である皮下投与を選択した。また、カニクイザルにおける反復投与毒性試験の中和抗体測定を除き、いずれの試験も GLP に準拠して実施した。



1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

第Ⅱ相試験終了後追加相談（#P [REDACTED]）（1.13.2-4） [REDACTED]

[REDACTED]、KRN125のフィルグラスチムに対する有効性における非劣性と同等の安全性、KRN125のプラセボ群に対する有効性での優越性と忍容可能な安全性、及び高齢患者においてもKRN125はフィルグラスチムと比較して有効性や安全性に大きな違いはないことを確認した。また、がん腫やがん化学療法レジメンの強度を問わずKRN125の効能・効果として一般化した表現を用いて申請することについては、以下の理由から可能であると判断した。

- 1) KRN125は骨髄中の顆粒球系前駆細胞に作用して分化・増殖を促進させ、好中球産生亢進作用を示す。KRN125は、がん化学療法後に投与することにより、好中球減少症を抑制し、好中球数の回復を促進することで、好中球数の減少期間を短縮させる。好中球減少の程度に影響を与えるのはがん腫ではなく、主にごん化学療法レジメンの骨髄抑制の強度であり、好中球減少期間が短縮すればFNの発現率は相対的に低下する³⁾。
- 2) 国内で実施したKRN125の第Ⅱ相用量設定試験において、造血器腫瘍・固形がんの違いを問わず、またレジメンの治療強度によらず、KRN125を3.6mgの固定用量で投与することにより、十分な薬効が期待されることが裏付けられた。更に、この用法・用量で実施したKRN125の第Ⅲ相検証試験において、フィルグラスチムに対する非劣性、及びプラセボに対する優越性が示された。

以上より、国内におけるKRN125の臨床データパッケージを表1.5.2.4-1のとおり8試験により構築し、以下に示す効能・効果及び用法・用量で、KRN125の申請を行うこととした。

予定される効能・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

予定される用法・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。

また、Amgen Inc.が海外で実施した第Ⅲ相試験は、国内における第Ⅲ相試験の投与量とは異なるものの、KRN125の評価に有用であると考え、参考資料として提出することとした。

表1.5.2.4-1 臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 実施国 (資料番号)	試験 デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間
KRN125/03-A01 第 I 相 日本 (5.3.3.1-1)	単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験	健康成人 男性	KRN125 30、60 又は 100 µg/kg 単回皮下投与	30 µg/kg : 8 名 60 µg/kg : 8 名 100 µg/kg : 8 名	単回投与
KRN125/04-A02 第 I 相 日本 (5.3.3.2-1)	多施設共同、オープン、群逐次増量試験	肺癌患者	KRN125 30、60 又は 100 µg/kg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与	30 µg/kg : 6 名 60 µg/kg : 6 名 100 µg/kg : 6 名	がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、 最大 4 サイクル
KRN125/05-A04 第 II 相 日本 (5.3.5.1-1)	多施設共同、オープン、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 群 : 1.8、3.6 又は 6.0 mg をがん化学療法施行終了の翌日に単回皮下投与 フィルグラスチム群 : 50 µg/m ² /day をがん化学療法施行終了の翌日から ANC が治験薬投与後の Nadir 経過後 5000/µL 以上に達するまで、又は次サイクルのがん化学療法開始予定日の 2 日前までのいずれか早い時点まで連日皮下投与	KRN125 1.8 mg : 25 名 3.6 mg : 25 名 6.0 mg : 27 名 フィルグラスチム : 25 名	がん化学療法 最大 4 サイクル
KRN125-007 第 III 相 日本 (5.3.5.1-2)	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 群 : 3.6 mg 及びフィルグラスチムプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与 その後は ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認されるまでフィルグラスチムプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与 フィルグラスチム群 : 50 µg/m ² 及び KRN125 プラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与 その後は ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認されるまでフィルグラスチム 50 µg/m ² を 1 日 1 回連日皮下投与	KRN125 : 54 名 フィルグラスチム : 55 名	がん化学療法 1 サイクル
KRN125-008 第 III 相 日本 (5.3.5.1-3)	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	二重盲検期 : KRN125 3.6 mg 又はプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与 オープン期 : オープン期用 KRN125 3.6 mg をがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与	KRN125 : 173 名 プラセボ : 173 名	二重盲検期 : がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、 4 サイクル以上最大 6 サイクル オープン期 : がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、 二重盲検期と合計で 4 サイクル以上最大 6 サイクル

試験番号 試験の種類 実施国 (資料番号)	試験 デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間
KRN125-009 第 III 相 日本 (5.3.5.1-4)	多施設共同、 オープン、 ランダム化、 実薬対照、 並行群間比較試験	高齢 (65 歳 以上) の非 ホジキン リンパ腫 患者	KRN125 群 : KRN125 3.6 mg をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与 フィルグラスチム群 : フィルグラスチム 50 µg/m ² をがん化学療法 施行終了後 24 時間以降に投与開始し、ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認される まで 1 日 1 回連日皮下投与	KRN125 : 25 名 フィルグラスチム : 27 名	がん化学療法 1 サイクル
KRN125-005 第 II 相 日本 (5.3.5.2-1)	多施設共同、 オープン、ランダム化、並行群間比較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与	1.8 mg : 30 名 3.6 mg : 30 名 6.0 mg : 29 名	がん化学療法 1 サイクルご とに 1 回投与、 最大 4 サイク ル
KRN125-006 第 II 相 日本 (5.3.5.2-2)	多施設共同、 オープン、ランダム化、並行群間比較試験	乳癌患者	KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与	1.8 mg : 29 名 3.6 mg : 29 名 6.0 mg : 29 名	がん化学療法 1 サイクルご とに 1 回投与、 最大 6 サイク ル
980226 第 III 相 米国、カナダ (参考 5.3.5.1-5)	多施設共同、 ランダム化、 実薬対照、二 重盲検比較 試験	乳癌患者	KRN125 群 : KRN125 100 µg/kg 及びフィルグラスチムプ ラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間 以降に単回皮下投与 その後、ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上 が確認されるまで又は最大 14 日間のいづ れか早い時点までフィルグラスチムプラセ ボを 1 日 1 回連日皮下投与 フィルグラスチム群 : 5 µg/kg 及び KRN125 プラセボをがん化学療 法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後 ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が 確認されるまで又は最大 14 日間のいづれ か早い時点まで 5 µg/kg を 1 日 1 回連日皮下 投与	KRN125 : 151 名 フィルグラスチム : 150 名	がん化学療法 最大 4 サイク ル
990749 第 III 相 米国、他 (参考 5.3.5.1-6)	多施設共同、 ランダム化、 実薬対照、二 重盲検比較 試験	乳癌患者	KRN125 群 : KRN125 6 mg/body 及びフィルグラスチム プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時 間以降に単回皮下投与 その後、ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上 が確認されるまで又は最大 14 日間のいづ れか早い時点までフィルグラスチムプラセ ボを 1 日 1 回連日皮下投与 フィルグラスチム群 : 5 µg/kg 及び KRN125 プラセボをがん化学療 法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後 ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が 確認されるまで又は最大 14 日間のいづれ か早い時点まで 5 µg/kg を 1 日 1 回連日皮下 投与	KRN125 : 78 名 フィルグラスチム : 77 名	がん化学療法 最大 4 サイク ル
20010144 第 III 相 米国、他 (参考 5.3.5.1-7)	多施設共同、 ランダム化、 プラセボ対 照、二重盲検 比較試験	乳癌患者	KRN125 6 mg/body 又はプラセボをがん化 学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下 投与	KRN125 : 463 名 プラセボ : 465 名	がん化学療法 最大 4 サイク ル

1.5.3 KRN125 の特徴及び有用性

1.5.3.1 単回投与でフィルグラスチム連日投与と同等の有効性を示し FN の発現を抑制する

フィルグラスチムを対照に実施された 007 試験の結果から、KRN125 のフィルグラスチムに対する非劣性が示されており、KRN125 のがん化学療法後 1 サイクルに 1 回の投薬は、フィルグラスチムの 11 回の投与に相当した (表 1.5.3.1-1)。この結果から、KRN125 はがん化学療法後 1 サイクルに 1 回の投薬でフィルグラスチムの連日皮下投与と同等の有効性が期待でき、安全性にも差がないことから、外来がん化学療法により適した薬剤となることが示されている。また、患者には来院回数減少及び注射時疼痛機会減少による QOL 向上をもたらし、医療従事者には業務負担の軽減、医療事故リスクの低減、医療廃棄物の削減等のベネフィットをもたらすことが期待される。

表1.5.3.1-1 KRN125-007 試験における治験薬投与回数の要約

	基本統計量	KRN8601群	KRN125群
		N=55	N=54
投与回数	平均値	11.0	1.0
	標準偏差	1.3	0.0
	最小値	9	1
	中央値	11.0	1.0
	最大値	14	1

a) KRN8601はフィルグラスチムの治験成分記号

プラセボ対照で実施された 008 試験の結果から、がん化学療法 1 サイクルに 1 回の KRN125 投与は、がん化学療法による好中球減少症の発現リスクを抑制し易感染状態を回避させ、それに伴う FN 発現リスクを低減させることが示されている。また、初発の FN の多くは第 1 サイクルに発現していることから、KRN125 を第 1 サイクルから使用し、FN 発現の抑制というメリットを最大化することにより、次サイクル以降の化学療法の減量や遅延を回避することが期待される。

1.5.3.2 FN による入院のリスク及び抗生剤の使用割合を減少させる

008 試験では外来がん化学療法における KRN125 の使用実績と有用性を確認するため、外来にて治験を実施した。治験期間中に、FN により入院した被験者の割合は、KRN125 群では 173 名中 0 名 (0.0%)、プラセボ群では 173 名中 12 名 (6.9%) であり、KRN125 を投与することでより安全に外来がん化学療法を遂行できることが示された ($p < 0.001$)。また、FN による抗生剤の使用割合は KRN125 群では 173 名中 1 名 (0.6%)、プラセボ群では 173 名中 98 名 (56.6%) であり ($p < 0.001$)、いずれも有意差が示された。

この結果から、KRN125 の投与により FN の発現が抑制されることで、外来でがん化学療法を実施する患者の FN による入院確率が減少することが示されている。これにより患者の身体的負担及び拘束時間を減少させ、QOL を向上させることが期待される。また、医療現場における入院ベッド数の制約の解消、規定外来院の減少、抗生剤の使用割合を低減させることによる耐性菌発現リスクの抑制等の便益が期待される。

1.5.3.3 高齢者に対しても有効であり、安全に使用できる

009 試験では、非ホジキンリンパ腫患者を対象に、FN の発現リスクが 10~20%とされるがん化学療法 ((R)CHOP 療法) を施行予定のうち、FN の発現リスクの高い高齢患者に限定して、KRN125 の単回皮下投与の有効性及び安全性を、フィルグラスチムの連日皮下投与を対照としたランダム化オープン並行群間比較試験にて検討した。

有効性の結果及び副作用の発現割合において、群間で明確な差は認められず、高齢の非ホジキンリンパ腫患者において、KRN125 の単回皮下投与はフィルグラスチムの連日皮下投与と比べて、有効性・安全性の点で顕著な差異はないことが確認されている。

1.5.3.4 特徴及び有用性のまとめ

G-CSF 製剤はがん化学療法後の好中球減少状態からの回復を促し、FN を含む死亡につながる危険性を持つ重篤な感染症リスクを低減することから、国内外で広く臨床使用されている。しかし、国内で承認されている G-CSF 製剤は血中消失半減期が短く、効果を発揮するためには連日の皮下投与が必要であったため、外来がん化学療法を施行する場合でも患者の来院に伴う負担や投薬に伴う苦痛、医療機関での投薬の対応が必要であった。KRN125 は、がん化学療法の 1 サイクルにつき 1 回の皮下投与でグラン®と同等の有効性を発揮し、プラセボに対し有意に FN の発現を抑制することから、投薬のための来院を回避させることができる。また、予防的に投与することで FN による入院や抗生剤の使用も減少させることができるため、安全に外来がん化学療法を遂行し、患者の QOL の向上や経費の削減、医療従事者に対しては業務の軽減と医療過誤の防止につながることを期待される。

安全性プロファイルは既に使用経験の豊富なグラン®と同様であり、新たなリスクは特定されていない。プラセボと比較すると、国内臨床試験で骨痛及び背部痛の発現頻度が高かったものの、その他に重大な懸念点は認められていない。

以上より、KRN125 による治療上のベネフィットは、リスクを上回るものと判断した。

1.5.4 参考文献

1. Molineux G. Pegylation: engineering improved pharmaceuticals for enhanced therapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2002;28(Suppl A):13-6.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328-40.
3. Blackwell S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In: Morstyn G and Dexter TM, eds. *Filgrastim (r-metHuG-CSF) in Clinical Practice*. 1994;103-16.
4. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
5. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 ;106(10):2258-66.
6. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. 2008;87(4):277-83.
7. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(3):479-84.
8. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(3):221-40.
9. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67.
10. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4302-11.
11. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;Issue 4.
12. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Issue 10.
13. Martín M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1205-12.
14. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1178-84.

15. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(9):1917-27.
16. Hirakawa T, Yamaguchi H, Yokose N, Gomi S, Inokuchi K, Dan K. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2010;89(9):897-904.
17. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205.
18. NCCN clinical practice guidelines in oncology - myeloid growth factors. 2013;Version 1.
19. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
20. 日本癌治療学会臨床試験委員会. G-CSF 適正使用ガイドライン. *Int J Clin Oncol*. 2001;6(Suppl): 1-24.
21. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012. p.47-9.
22. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2651-8.
23. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al.; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2302-13.
24. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2686-93.
25. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003 . 2003;21(8):1431-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2226.
26. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3540-6.
27. Han HS, Reis IM, Zhao W, Kuroi K, Toi M, Suzuki E, et al. Racial differences in acute toxicities of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2537-45.

28. 日本乳癌学会「G-CSF の予防投与が認められているがん腫に乳癌（根治的手術と併用）を適応追加することにおける早期承認要望書」（医政研収 第 0619001 号、平成 19 年 6 月 19 日）
29. 未承認薬・適応外薬の要望 II-187 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Mar 26 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-233.pdf>
30. 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 II-187 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Mar 26 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/kigyoudenkai-180.pdf>
31. 石岡千加史. 外来化学療法室紹介に当たって. 癌と化学療法. 2005;32(9):1354.
32. 中央社会保険医療協議会総会（第 172 回）議事次第資料（総-5-1）主な施設基準の届出状況等 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2010 May 26 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0526-6j.pdf>
33. 中央社会保険医療協議会総会（第 233 回）議事次第資料（総-3-1）主な施設基準の届出状況等 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Nov 14 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002nn9e-att/2r9852000002nndz.pdf>
34. がん対策推進基本計画 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2007 Jun. [cited 2013 Apr 11]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku03.pdf

KRN125

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

協和発酵キリン株式会社

目次

目次.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における許可及び使用状況.....	3
1.6.2 米国の Neulasta [®] (pegfilgrastim) 添付文書 (邦訳)	7
1.6.3 欧州における Neulasta [®] (pegfilgrastim) 添付文書 (邦訳)	16
添付資料 1 米国における Neulasta [®] 添付文書 (原文)	
添付資料 2 欧州における Neulasta [®] 添付文書 (原文)	
添付資料 3 PEGFILGRASTIM CORE DATA SHEET	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）は、米国、欧州諸国及びその他の各国で申請され、2014年3月31日現在、「細胞毒性を有する化学療法を受けている悪性腫瘍細胞患者における好中球減少症の発現期間の減少、発熱性好中球減少症の発現頻度及び発熱性好中球減少症に代表される感染症の発現頻度の減少」を主要な適応として計107の国と地域で承認されている。表1.6.1-1に申請及び承認取得状況を示す。

表1.6.1-1 ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の外国における申請及び承認取得状況

国名	販売名	承認日
アメリカ合衆国	Neulasta [®]	2002年1月31日
カナダ	Neulasta [®]	2004年3月12日
オーストラリア	Neulasta [®]	2002年9月5日
オーストリア	Neulasta [®]	2002年8月22日
ベルギー	Neulasta [®]	2002年8月22日
ブルガリア	Neulasta [®]	2007年1月1日
クロアチア	Neulastim [®]	2008年2月26日
キプロス	Neulasta [®]	2004年5月1日
チェコ共和国	Neulasta [®]	2004年5月1日
デンマーク	Neulasta [®]	2002年8月22日
エストニア	Neulasta [®]	2004年5月1日
フィンランド	Neulasta [®]	2002年8月22日
フランス	Neulasta [®]	2002年8月22日
ドイツ	Neulasta [®]	2002年8月22日
ギリシャ	Neulasta [®]	2002年8月22日
ハンガリー	Neulasta [®]	2004年5月1日
アイルランド	Neulasta [®]	2002年8月22日
イタリア	Neulasta [®]	2002年8月22日
ラトビア	Neulasta [®]	2004年5月1日
リトアニア	Neulasta [®]	2004年5月1日
ルクセンブルク	Neulasta [®]	2002年8月22日
マルタ	Neulasta [®]	2004年5月1日
オランダ	Neulasta [®]	2002年8月22日
ポーランド	Neulasta [®]	2004年5月1日
ポルトガル	Neulasta [®]	2002年8月22日
ルーマニア	Neulasta [®]	2007年1月1日
スロバキア	Neulasta [®]	2004年5月1日

表1.6.1-1 ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の外国における申請及び承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認日
スロベニア	Neulasta [®]	2004年5月1日
スペイン	Neulasta [®]	2002年8月22日
スウェーデン	Neulasta [®]	2002年8月22日
イギリス	Neulasta [®]	2002年8月22日
アイスランド	Neulasta [®]	2002年10月1日
ノルウェー	Neulasta [®]	2002年9月20日
スイス	Neulasta [®]	2003年9月1日
アルゼンチン	Neulastim [®]	2006年7月6日
アルバ	Neulastim [®]	2005年11月30日
アルメニア	Neulastim [®]	2008年4月10日
アゼルバイジャン	Neulastim [®]	2008年5月1日
バーレーン	Neulastim [®]	2006年1月24日
バングラデシュ	Neulastim [®]	2006年7月16日
ベラルーシ	Neulastim [®]	2006年10月30日
ボリビア	Neulastim [®]	2006年12月13日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	Neulastim [®]	2007年3月12日
ブラジル	Neulastim [®]	2006年7月24日
カンボジア	Neulastim [®]	2006年7月27日
チリ	Neulastim [®]	2006年4月17日
コロンビア	Neulastim [®]	2005年10月25日
コスタリカ	Neulastim [®]	2006年5月5日
キュラソー島/ オランダ領アンティル	Neulastim [®]	2006年3月21日
ドミニカ共和国	Neulastim [®]	2005年8月18日
エクアドル	Neulastim [®]	2006年1月23日
エジプト	Neulastim [®]	2011年1月27日
エルサルバドル	Neulastim [®]	2006年11月20日
グルジア	Neulastim [®]	2007年12月11日
グアテマラ	Neulastim [®]	2005年10月26日
ホンジュラス	Neulastim [®]	2006年11月27日
香港	Neulastim [®]	2006年10月31日
インド	Neulastim [®]	2006年10月12日
インドネシア	Neulastim [®]	2006年6月15日
イスラエル	Neulastim [®]	2005年12月25日

表1.6.1-1 ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の外国における申請及び承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認日
ジャマイカ	Neulastim [®]	2008年6月19日
ヨルダン	Neulastim [®]	2010年8月29日
カザフスタン	Neulastim [®]	2008年10月8日
ケニア	Neulastim [®]	2007年3月3日
韓国	Neulasta [®]	2012年5月3日
クウェート	Neulastim [®]	2006年5月2日
ラオス	Neulastim [®]	2009年5月8日
レバノン	Neulastim [®]	2009年8月5日
マケドニア	Neulastim [®]	2005年12月23日
マレーシア	Neulastim [®]	2007年5月24日
	Peglata [®]	2007年5月24日
モーリシャス	Neulastim [®]	2005年12月15日
メキシコ	Neulastim [®]	2006年3月31日
モルドバ	Neulastim [®]	2006年10月11日
モンテネグロ	Neulastim [®]	2010年5月10日
モロッコ	Neulastim [®]	2012年7月4日
ミャンマー	Neulastim [®]	2006年5月29日
ネパール	Neulastim [®]	2008年4月25日
ニカラグア	Neulastim [®]	2013年3月7日
ニュージーランド	Neulastim [®]	2007年6月7日
オマーン	Neulastim [®]	2006年12月26日
パキスタン	Neulastim [®]	2007年6月27日
パレスチナ	Neulastim [®]	2009年8月26日
パナマ	Neulastim [®]	2009年10月20日
パラグアイ	Neulastim [®]	2007年6月20日
ペルー	Neulastim [®]	2008年2月13日
フィリピン	Neulastyl [™]	2006年9月6日
	Peglata [®]	2007年4月13日
カタール	Neulastim [®]	2006年5月30日
ロシア	Neulastim [®]	2006年12月8日
サウジアラビア	Neulastim [®]	2006年2月13日
セルビア	Neulastim [®]	2010年5月10日

表1.6.1-1 ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の外国における申請及び承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認日
シンガポール	Neulastim [®]	2006年4月20日
	Peglasta [®]	2007年3月23日
南アフリカ	Neulastim [®]	2009年4月17日
スリランカ	Neulastim [®]	2008年2月14日
スイス ^{*1}	Neulastim [®]	2004年8月2日
シリア	Neulastim [®]	2012年2月14日
台湾	Neulasta [®]	2011年9月8日
タイ	Neulastim [®]	2007年2月2日
	Peglasta [®]	2008年2月18日
トリニダード・トバゴ	Neulastim [®]	2005年10月10日
トルコ	Neulastim [®]	2013年9月6日
トルクメニスタン	Neulastim [®]	2009年6月2日
ウクライナ	Neulastim [®]	2007年5月10日
アラブ首長国連邦	Neulastim [®]	2008年1月14日
ウルグアイ	Neulastim [®]	2006年9月21日
ウズベキスタン	Neulastim [®]	2009年1月16日
ベネズエラ	Neulastim [®]	2006年6月14日
ベトナム	Neulastim [®]	2008年8月18日
	Peglasta [®]	2012年6月22日
イエメン	Neulastim [®]	2008年7月21日

*1：輸出を目的とする製剤の製造承認のみ

1.6.2 米国の Neulasta[®] (pegfilgrastim) 添付文書 (邦訳)

1 適応

Neulasta[®]の適応は、次のような患者における感染（発熱性好中球減少症として認められる）発現頻度の減少である：臨床的に問題となる発現頻度で発熱性好中球減少症が認められる骨髄抑制作用がある抗癌剤の投与を受ける非骨髄性悪性腫瘍患者 [臨床試験 (14 項) 参照]。

造血幹細胞移植を目的とした末梢血前駆細胞 (PBPC) の動員の適応はない。

2 用法及び用量

Neulasta[®]の成人推奨用量は、化学療法 1 コースあたり 6 mg の単回皮下投与とする。Neulasta[®]は細胞毒性化学療法の開始 14 日前から開始後 24 時間までの期間には投与してはならない。

非経口製剤を投与する前には、溶液や容器の観察が可能な場合は変色や粒子の有無について必ず視認すること。変色や粒子が認められた場合には、Neulasta[®]を投与してはならない。

注意：単回使用のプレフィルドシリンジの針カバーは乾燥天然ゴム (ラテックス) を含有している。ラテックスアレルギーのある者へは本剤を投与してはならない。

3 剤形及び含量

単回使用のプレフィルドシリンジ中に 6 mg/0.6 mL

4 禁忌

Pegfilgrastim 又はフィルグラスチムに対する重篤なアレルギー反応歴のある患者に Neulasta[®]を投与してはならない。

5 警告及び使用上の注意

5.1 脾破裂

Neulasta[®]の投与後に死亡例を含む脾破裂が発現することがある。Neulasta[®]を投与した患者が左上腹部痛ないし肩痛を訴えた場合には、脾腫又は脾破裂の有無を検査・検討すること。

5.2 急性呼吸窮迫症候群

Neulasta[®]を投与した患者に急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) が発現することがある。Neulasta[®]を投与した患者に発熱、肺浸潤又は呼吸窮迫が生じた場合には、ARDS の可能性を検討すること。ARDS が発現した患者では Neulasta[®]の投与を中止しなければならない。

5.3 重篤なアレルギー反応

Neulasta[®]を投与した患者にアナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応が発現することがある。報告された事例の大部分は初回投与時に認められている。初回の抗アレルギー療法を終

了してから数日以内にアナフィラキシーなどのアレルギー反応の再発が認められることがある。重篤なアレルギー反応が認められる患者では Neulasta[®]の投与を中止し、再投与してはならない。Pegfilgrastim 又はフィルグラスチムに対する重篤なアレルギー反応歴がある患者に Neulasta[®]を投与してはならない。

5.4 鎌状赤血球症患者への使用

Neulasta[®]を投与した鎌状赤血球症患者に高度の鎌状赤血球クリーゼが発現することがある。Pegfilgrastim の親化合物であるフィルグラスチムを投与した鎌状赤血球症患者に、重度かつ時に致死的な鎌状赤血球クリーゼが発現することがある。

5.5 悪性腫瘍細胞に予想される腫瘍成長刺激作用

Pegfilgrastim 及びフィルグラスチムが結合する G-CSF 受容体が腫瘍細胞株において認められている。Pegfilgrastim の適応とならない悪性骨髄疾患及び骨髄異形成症候群を含め、腫瘍細胞に対して Pegfilgrastim が成長因子として作用しうる可能性は除外できない。

6 副作用

以下の重篤な副作用に関する詳細を別項に示す。

- 脾破裂 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- 急性呼吸窮迫症候群 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 重篤なアレルギー反応 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]
- 鎌状赤血球症患者への使用 [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 参照]
- 悪性腫瘍細胞に予想される腫瘍成長刺激作用 [警告及び使用上の注意 (5.5 項) 参照]

発現割合が 5%以上であり、かつ、プラセボ対照試験において pegfilgrastim 群における発現割合がプラセボ群と比較して 5%以上高かった最もよく認められた副作用は、骨痛と四肢痛である。

6.1 臨床試験からの知見

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、特定の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現割合は、他剤の臨床試験で認められた副作用発現割合と直接比較することはできず、実際の臨床における副作用発現割合を必ずしも反映するものではない。

Neulasta[®]の臨床試験の安全性データは、無作為化試験 7 試験で Neulasta[®]の投与を受けた 932 名のデータに基づいている。患者の年齢は 21 歳から 88 歳であり、92%が女性であった。患者の人種の内訳は、白人 75%、ヒスパニック 18%、黒人 5%、アジア人 1%であった。患者は乳癌 (823 名)、肺及び胸部癌 (53 名) 又はリンパ腫 (56 名) であり、骨髄非破壊的な細胞毒性化学療法後に Neulasta[®]の投与を受けた。ほとんどの患者は 4 サイクル以上で構成される化学療法 1 サイクルごとに 100 µg/kg (259 名) 又は 6 mg (546 名) の単回投与を受けた。

表 1 の副作用データは、転移性又は非転移性乳癌の患者に対して 21 日ごとにドセタキセル 100 mg/m² が投与された無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (試験 3) から得られたものである。計 928 名の患者が Neulasta[®] 6 mg (467 名) 又はプラセボ (461 名) 群に無作為に割り付け

られた。患者の年齢は 21 歳から 88 歳であり、99%が女性であった。患者の民族性の内訳は、白人 66%、ヒスパニック 31%、黒人 2%、アジア人、アメリカ先住民及びその他が 1%未満であった。

Neulasta[®]投与患者ではプラセボ投与患者と比較し、骨痛及び四肢痛の発現割合が高かった。

表 1 プラセボ投与患者と比較して Neulasta[®]投与患者での発現割合が 5%以上高い副作用 (試験 3)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=461)	Day 2にNeulasta [®] 6 mg 皮下投与 (N=467)
筋骨格系及び結合組織障害		
骨痛	26%	31%
四肢痛	4%	9%

白血球増加症

臨床試験では、Neulasta[®]の投与を受けた 932 名の非骨髄性悪性疾患患者のうち、白血球増加症 (白血球数 $>100 \times 10^9 / L$) が認められた患者は 1%未満であった。また、白血球増加症に起因する続発的な有害事象は報告されなかった。

6.2 免疫原性

すべての蛋白質製剤と同様に、免疫原性を有する可能性がある。Pegfilgrastim に対する結合抗体は BIAcore アッセイを用いて測定した。このアッセイの検出限界は約 500 ng/mL である。転移性乳癌患者の約 6% (51/849 名) で、投与前にすでに結合抗体が検出されている。本剤投与前に抗体陰性であった pegfilgrastim 投与患者 521 名中 4 名で、投与後に pegfilgrastim に対する結合抗体が検出された。これら 4 名の患者いずれにおいても、細胞バイオアッセイによって中和抗体は検出されなかった。

抗体発現の検出は測定法の感度及び特異性に大きく依存し、ある測定法で認められた抗体陽性率は、測定手法、試料の処理、試料採取時期、併用薬及び基礎疾患などの複数の因子に左右される可能性がある。このような理由から、抗 Neulasta[®]抗体発現割合を他の製品に対する抗体の発現割合と比較することは、誤解を招く恐れがある。

6.3 市販後の使用経験

以下の副作用が Neulasta[®]の市販後に報告されている。これらの副作用は規模が不明の集団から自発報告されたものであるため、その発現頻度を正確に評価すること又は薬剤曝露との因果関係を確定することが不可能な場合がある。通常これらの副作用を添付文書に記載するか否かは、次の因子のうち 1 つ以上に基づいて決定される： (1) 副作用の重篤性、 (2) 副作用の報告頻度、 (3) Neulasta[®]との因果関係の強さ。

胃腸障害：脾破裂 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]

血液及びリンパ系障害：鎌状赤血球クリーゼ [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 参照]

過敏症反応：アナフィラキシー、皮疹、蕁麻疹などのアレルギー反応/過敏症、全身紅斑及び潮紅 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：ARDS [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]

一般・全身障害及び投与局所様態：投与部位反応

皮膚及び皮下組織障害：スウィート症候群、皮膚血管炎

7 薬物相互作用

Neulasta[®]と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を評価する臨床試験は実施されていない。

成長因子に反応して骨髄の造血活性が亢進することにより、骨画像検査で一時的な陽性変化(描出)が認められることがあるため、骨画像検査結果の読影時にはこの点を考慮すること。

8 特別な患者集団への使用

8.1 妊娠

妊娠に対する影響：カテゴリC

妊婦を対象に比較対照を置き、適正に実施された試験はない。妊娠ウサギにヒト推奨用量の約4倍(体表面積に基づく)の pegfilgrastim を投与した試験では、胚毒性や流産の増加が認められた。同用量では母体毒性が認められた。妊娠中における Neulasta[®]の使用は、母親に見込まれる有益性が胎児に対する危険性を上回る場合に限定すべきである。

非臨床試験において、妊娠ウサギにヒト推奨用量の約4倍(体表面積に基づく)の pegfilgrastim を投与したところ、着床後死亡率及び流産の発現頻度の増加が認められた。ヒトの推奨用量とほぼ同等の用量(体表面積に基づく)では、母体毒性(体重/摂餌量の減少)及び胎児体重の減少が認められた。いずれの用量においても、催奇形性は認められなかった。妊娠ラットにヒト推奨用量の約10倍(体表面積に基づく)の pegfilgrastim を投与したところ、次世代の発生に対する影響は認められなかった [非臨床毒性 (13.3 項) 参照]。

患者が Neulasta[®]による治療中に妊娠した場合は、Amgen 妊娠監視プログラムへの登録が奨励される。患者又は医師が 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) に電話して、登録することが望ましい。

8.3 授乳中の使用

Pegfilgrastim がヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。他の遺伝子組換え G-CSF 製品の乳汁中への分泌量は少なく、新生児において G-CSF は経口吸収されない。Neulasta[®]を授乳婦に投与する際には注意する必要がある。

8.4 小児への使用

小児患者に対する Neulasta[®]の安全性及び有効性は確立されていない。37名の小児肉腫患者を対象とした臨床試験において、pegfilgrastim の副作用及び薬物動態が検討された。Neulasta[®]100 µg/kg を皮下投与後の平均±標準偏差全身暴露 (AUC_{0-∞}) は、6-11歳群 (n=10) において 22.0 (±13.1) µg·h/mL、12-21歳群 (n=13) において 29.3 (±23.2) µg·hr/mL、また、最も若い年齢群 (0-5歳、n=11) において 47.9 (±22.5) µg·hr/mL であった。消失相における消失半減期は、それぞれの群において 20.2 (±11.3) 時間、21.2 (±16.0) 時間、30.1 (±38.2) 時間であった。発現割合が最も高かった副作用は骨痛であった。

8.5 高齢者への使用

臨床試験で Neulasta® の投与を受けた 932 名のがん患者のうち、139 名（15%）が 65 歳以上、18 名（2%）が 75 歳以上であった。全体として、65 歳以上の患者群とより若年群との間に安全性や有効性に関する差は認められなかった。

8.6 腎機能障害

末期腎疾患患者を含む複数の重症度の腎機能障害患者 30 名を対象とした試験では、薬物動態に対する腎機能障害の影響は認められなかった。したがって、腎機能障害患者において用量調整を行う必要はない。[臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

10 過量投与

安全に単回又は反復投与できる Neulasta® の最大量は決定されていない。8 名の健常な被験者と 3 名の非小細胞性肺癌患者に 300 µg/kg が単回皮下投与されたが、重篤な副作用は認められなかった。これらの被験者の平均最高好中球数 (ANC) は $55 \times 10^9/L$ で、その時の平均最高白血球数は $67 \times 10^9/L$ であった。ANC の最高値は $96 \times 10^9/L$ 、その時の白血球数の最高値は $120 \times 10^9/L$ を示した。白血球増加症の持続期間は 6~13 日の範囲であった。Neulasta® による白血球増加症をきたした有症性の患者の管理における白血球アフェレーシスの有効性は検討されていない。

11 性状

Neulasta® (pegfilgrastim) は、遺伝子組換えヒトメチオニル G-CSF (フィルグラスチム) にモノメトキシポリエチレングリコールを共有結合させたものである。フィルグラスチムは、175 個のアミノ酸からなる水溶性蛋白質であり、その分子量は約 19 キロダルトン (kD) である。フィルグラスチムは、遺伝子工学的手法によりヒト G-CSF 遺伝子を含むプラスミドで形質転換された大腸菌株を培養することにより得られる。Pegfilgrastim の製造にあたっては、このフィルグラスチムの N-末端のメチオニン残基に 20 kD のモノメトキシポリエチレングリコール分子を共有結合させる。Pegfilgrastim の平均分子量は約 39 kD である。

Neulasta® は皮下注射用として 0.6 mL の薬液があらかじめシリンジに充填された状態で供給される。各シリンジは、6 mg の pegfilgrastim (蛋白質量に基づく) を含み、その媒体は、米国薬局方適合の注射用水に酢酸 (0.35 mg)、ソルビトール (30.0 mg)、ポリソルベート 20 (0.02 mg) 及びナトリウム (0.02 mg) を加えた無菌で無色澄明な防腐剤を含まない溶液 (pH 4.0) である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Pegfilgrastim は顆粒球コロニー形成刺激因子であり、顆粒球系前駆細胞表面上の G-CSF 受容体に結合することにより、増殖、分化及び分化の拘束を亢進する。また、好中球に作用して好中球の機能を亢進する。

12.3 薬物動態

Pegfilgrastim の薬物動態は 379 名のがん患者を対象とした臨床試験で検討された。Pegfilgrastim の薬物動態は非線形であり、クリアランスは投与量の増加に伴い減少した。Pegfilgrastim のクリアランスには、好中球に発現した受容体との結合が重要な役割を果たしており、血清クリアランスと好中球数は直接関連している。好中球に加えて、体重も pegfilgrastim のクリアランスに影響する要因であると考えられる。体重で補正した投与量では、体重が重い患者ほど全身曝露量が高かった。Pegfilgrastim の薬物動態は大きな個体差を示した。皮下投与後の消失半減期は 15~80 時間の範囲であった。

Pegfilgrastim の薬物動態には性差は認められず、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）の薬物動態に差は認められなかった [特別な患者集団への使用 (8.5 項) 参照]。小児肉腫患者を対象とした臨床試験において、pegfilgrastim の薬物動態が検討された [特別な患者集団への使用 (8.4 項) 参照]。Pegfilgrastim の薬物動態に対する腎機能障害の影響は認められなかった [特別な患者集団への使用 (8.6 項) 参照]。肝機能障害患者における薬物動態は評価されていない。

13 非臨床毒性

13.1 発癌性、変異原性、生殖能

Pegfilgrastim のがん原性及び変異原性試験は実施されていない。

雌雄のラットにヒト推奨用量の約 6~9 倍（体表面積に基づく）の pegfilgrastim を週 1 回投与したところ、生殖能、受胎能及び授精能に影響は認められなかった。

13.3 生殖発生毒性

妊娠ウサギに対して器官形成期に pegfilgrastim を隔日皮下投与した。ヒト推奨用量とほぼ同じ用量からその約 4 倍まで（体表面積に基づく）投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重減少、胎児体重の減少及び頭蓋骨の骨化遅延が認められたが、催奇形性は認められなかった。ヒト推奨用量の約 4 倍量投与した群では、着床後死亡率及び流産の発現頻度（半数以上の妊娠動物で発現）の増加が認められたが、これらはヒトの推奨用量と同量を投与した場合には認められなかった。

妊娠ラットに対して、器官形成期、交配から妊娠前半期、及び妊娠第 1 期から分娩を通して授乳まで、ヒト推奨用量の約 10 倍まで pegfilgrastim を投与する 3 試験が実施された。いずれの試験においても胎児死亡や催奇形性は認められなかった。ヒト推奨用量の約 3 及び 10 倍に相当する用量を投与した場合、妊娠期間終了時では胎児に波状肋骨が認められたが、授乳終了時には認められなかった。

14 臨床試験

Neulasta®は次の 3 つの無作為化二重盲検対照試験で評価された。試験 1 及び試験 2 は実薬対照試験であり、転移性の乳癌患者に 21 日毎にドキシソルビシン 60 mg/m² 及びドセタキセル 75 mg/m² が 4 サイクルまで投与された。試験 1 では一定用量の Neulasta®の有用性が評価され、試験 2 では体重で調整した用量が投与された。成長因子による支持療法なしの場合、同様のレジ

メンによる化学療法では患者の 100%で重度の好中球減少症 [好中球数 (ANC) $0.5 \times 10^9/L$ 未満] (平均持続期間 5~7 日) が、30~40%で発熱性好中球減少症が生じることが報告されている。フィルグラスチムの試験で認められた重度好中球減少症の持続期間と発熱性好中球減少症の発現割合との相関性から、両試験の主要エンドポイントとして重度好中球減少症の持続期間が設定された。重度好中球減少症の平均持続日数について、フィルグラスチムとの同等性が確認され、Neulasta®の有効性が検証された。

試験 1 では、157 名の患者が Neulasta® 6 mg を各化学療法サイクルの day 2 に単回皮下投与する群又はフィルグラスチム 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を各化学療法サイクルの day 2 から連日皮下投与する群に無作為に割り付けられた。試験 2 では、310 名の患者が Neulasta® 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を各化学療法サイクルの day 2 に単回皮下投与する群又はフィルグラスチム 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を各化学療法サイクルの day 2 から連日皮下投与する群に無作為に割り付けられた。

試験 1、2 のいずれにおいても、初回の化学療法サイクルで Neulasta®群の重度好中球減少症の平均持続日数がフィルグラスチム群の平均持続日数を 1 日以上上回らないことと定義された主要有効性エンドポイントが満たされた。試験 1 における初回サイクルの重度好中球減少症の平均持続日数は Neulasta®群で 1.8 日、フィルグラスチム群で 1.6 日 [平均値間の差 0.2 (95% CI : -0.2, 0.6)]、試験 2 では Neulasta®群で 1.7 日、フィルグラスチム群で 1.6 日 [平均値間の差 0.1 (95% CI : -0.2, 0.4)] であった。

両試験の副次エンドポイントとして、第 2~4 サイクルにおける重度好中球減少症の持続日数が含まれ、初回サイクルと同様の結果が得られた。

試験 3 は無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、転移性又は非転移性乳癌の治療にドセタキセル 100 mg/m^2 が 21 日ごとに 4 サイクルにわたって投与された。試験では、928 名の患者が Neulasta®6 mg 単回皮下投与群又はプラセボ群に無作為に割り付けられ、各化学療法サイクルの day 2 に投与を受けた。試験 3 において、Neulasta®投与患者ではプラセボ投与患者と比較して発熱性好中球減少症 (38.2°C 以上の発熱及び好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 以下と定義) の発現割合が低い (1%対 17%、 $p < 0.001$) ことと定義された主要エンドポイントが満たされた。発熱性好中球減少症の治療のための入院の必要 (1%対 14%) 及び静脈内投与抗生剤の使用 (2%対 10%) についても、Neulasta®投与患者ではプラセボ投与患者と比較し低いことが示された。

16 製品／保存及び取扱い

Neulasta®は、6 mg の pegfilgrastim を含有する単回投与用のシリンジとして供給される。シリンジには UltraSafe®ニードルガードが付属した 27 ゲージ、1/2 インチの注射針が接続されている。

プレフィルドシリンジの針カバーは乾燥天然ゴム (ラテックス誘導体) を含有している。

Neulasta®はシリンジ 1 本を含む包装で市販される (NDC55513-190-01) 。

Neulasta[®]は遮光のため箱に収めて 2~8°C (36~46°F) で冷蔵保存しなければならない。Neulasta[®]を振盪してはならない。48 時間超にわたり室温に置かれたシリンジは廃棄すること。凍結を避ける必要があるが、凍結した場合は投与前に冷蔵庫内で解凍しなければならない。2 回以上凍結したシリンジは廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

以下のリスクについて患者に情報を提供する。

- 脾破裂
- 急性呼吸窮迫症候群
- 重篤なアレルギー反応
- 鎌状赤血球クリーゼ

患者に対し、以下の症状が認められた場合は速やかに担当の医療従事者に連絡し、これを報告するよう指示すること。

- 左上腹部痛又は肩痛
- 息切れ
- 鎌状赤血球クリーゼの徴候又は症状
- 感染の徴候又は症状
- 潮紅、浮動性めまい又は発疹

AMGENNeulasta[®] (pegfilgrastim)

製造者 :

Amgen Inc.

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks, California 91320-1799

本品ならびにその製造及び／又は使用について、複数の米国特許（特許番号 5,824,784; 5,582,823; 5,580,755 を含む）に加え、申請中のものを含むその他の特許が適用される可能性がある。

©2002-2011 Amgen Inc. 著作権保有

www.neulasta.com

1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)

1xxxxx

第 13 版

1.6.3 欧州における Neulasta[®] (pegfilgrastim) 添付文書 (邦訳)

1 医薬品名

Neulasta 6 mg 注射液

2 成分・含量

Pegfilgrastim 6 mg*を含有する 0.6 mL の注射液が充填されたプレフィルドシリンジであり、蛋白質量のみに基づく濃度は 10 mg/mL である**。

*大腸菌株を用いて、遺伝子組み換え技術及びポリエチレングリコール (PEG) との結合により製造。

** PEG 部分を含めた場合の濃度は 20 mg/mL である。

本剤の効力を、同じ薬効分類の他のペグ化又は非ペグ化蛋白と比較しないこと。詳細な情報については 5.1 項を参照のこと。

添加物：

作用が確認されている添加物：ソルビトール E420、酢酸ナトリウム (4.4 項参照)。

全添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

注射液

本剤は無色澄明の注射液である。

4 臨床特性

4.1 適応症

悪性腫瘍 (慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群を除く) に対する細胞毒性を有する化学療法を受ける患者における好中球減少症の持続期間の短縮及び発熱性好中球減少症の発現頻度の低減

4.2 薬量学及び投与方法

本剤は腫瘍学及び/又は血液学における経験を有する医師が投与及び監視を行うこと。

化学療法の 1 サイクルごとに本剤 6 mg (プレフィルドシリンジ 1 本) を細胞毒性化学療法剤の投与から約 24 時間後に皮下注射として 1 回投与することが望ましい。

小児患者

小児への使用経験は少ない (4.8 項、5.1 項及び 5.2 項参照)。

腎機能障害

末期腎疾患患者を含む腎機能障害患者では用量調節を行わないことが望ましい。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又はいずれかの添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

初発の急性骨髄性白血病を有する患者における重度好中球減少症の回復までに要する期間短縮効果は Pegfilgrastim とフィルグラスチムで同程度であることが一部の臨床データから示唆されている（5.1 項参照）。しかし、急性骨髄性白血病患者における本剤の長期的効果は確立されていないため、この患者集団では慎重に投与すること。

顆粒球コロニー刺激因子は、*in vitro*において骨髄系細胞の増殖を促進し、一部の非骨髄系細胞に対しても *in vitro*において同様に作用する可能性がある。

骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病及び二次性急性骨髄性白血病（AML）を有する患者では本剤の安全性と有効性が検討されていないため、このような患者には投与しないこと。慢性骨髄性白血病における芽球の形質転換と急性骨髄性白血病との鑑別診断は特に慎重に行う必要がある。

細胞遺伝学的検査で t (15;17) 転座が認められた 55 歳未満の初発 AML 患者における本剤投与の安全性と有効性は確立されていない。

高用量化学療法を受けている患者における本剤の安全性と有効性は検討されていない。細胞毒性化学療法剤を確立されている投与レジメン以上まで増量する目的には本剤を使用しないこと。

G-CSF 投与後に低頻度（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）で肺関連の有害事象（特に間質性肺炎）が報告されている。肺浸潤又は肺炎の最近の既往がある患者は比較的リスクが高いと考えられる（4.8 項参照）。

肺浸潤の徴候を示す X 線所見に関連して咳嗽、発熱、呼吸困難などの肺徴候が発現し、好中球数増加を伴う肺機能低下が認められた場合は、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の前徴候である可能性がある。このような場合は、医師の判断により本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと（4.8 項参照）。

Pegfilgrastim 投与後に低頻度（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）ではあるが通常無症候性の脾腫及び低頻度（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）の脾臓破裂（死亡症例を含む）が報告されているため（4.8 項参照）、脾臓の大きさを慎重に観察すること（例：臨床検査、超音波検査）。左上腹部痛又は肩先の疼痛が患者から報告された場合は脾臓破裂の診断を考慮すること。

標準用量の骨髄抑制を有する化学療法が規定されたスケジュールで維持されるため、本剤の投与のみでは血小板減少症及び貧血の発現を抑制することはできない。血小板数及びヘマトクリット値の定期的なモニタリングが推奨される。重度の血小板減少症を引き起こすことが報告されている化学療法剤を単独又は併用で投与する場合は、特別な注意を払う必要がある。

鎌状赤血球症を有する患者において、Pegfilgrastim 投与による鎌状赤血球クリーゼが認められているため（4.8 項参照）、医師は鎌状赤血球症を有する患者に対しては本剤を慎重に投与し、適切な臨床パラメータと臨床検査値のモニタリングを行い、本剤と脾腫大及び血管閉塞クリーゼとの関連の可能性に注意すること。

$100 \times 10^9/L$ 以上の白血球数が本剤投与患者の 1%未満に認められている。この重症度の白血球増加症に直接起因すると考えられる有害事象は報告されていない。このような白血球の増加は一過性であり、通常は投与から 24~48 時間後に認められ、本剤の薬力学的作用と一致する。本剤の臨床効果及び白血球増加の可能性を考慮し、投与中は定期的に白血球数を測定すること。白血球数が予測される最低値に達した後に $50 \times 10^9/L$ 超まで増加した場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。

重篤なアレルギー反応が発現した場合には、適切な治療を行い、数日にわたって十分な経過観察を行うこと。患者に重篤なアレルギー反応が現れた場合は本剤の投与を中止し、再投与しないこと（4.8 項参照）。

造血前駆細胞の動員に関する本剤の安全性及び有効性は、患者と健康ドナーのいずれにおいても十分に評価されていない。

プレフィルドシリンジの針カバーは天然ゴム（ラテックス誘導体）を含有しているため、アレルギー反応を引き起こす可能性がある。

増殖因子療法後の骨髓造血作用の亢進と骨画像所見の一過性の異常との間に関連が認められている。骨画像検査結果の読影にあたってはこの点を考慮すること。

本剤はソルビトールを含有するため、フルクトース不耐性のまれな遺伝的障害を有する患者には本剤を使用しないこと。

本剤は投与量 6 mg あたりのナトリウム含有量が 1 mmol (23 mg) 未満であるため、基本的にナトリウム非含有と考えられる。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

急速に分裂する骨髓系細胞は細胞毒性化学療法に感受性を示す可能性があるため、本剤投与は細胞毒性化学療法剤の投与から約 24 時間後に行うこと。臨床試験では、化学療法の 14 日前に本剤を投与した場合の安全性が認められている。本剤と化学療法剤の併用については、患者を対象とした評価は行われていない。動物モデルでは、本剤と 5-フルオロウラシル (5-FU) 又はその他の代謝拮抗剤の併用による骨髓抑制の増強が認められている。

その他の造血成長因子及びサイトカインとの相互作用の可能性については、臨床試験での詳細な検討は行われていない。

好中球の放出を促進するリチウムとの相互作用の可能性については詳細な検討は行われていない。このような相互作用が有害となることを示す証拠はない。

骨髄抑制の遅延をもたらす化学療法（例：ニトロソウレア系薬剤）を受けている患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

相互作用又は代謝の検討を主目的とした試験は実施されていないが、臨床試験では本剤と他の製剤との相互作用は確認されていない。

4.6 妊娠及び授乳

妊婦への Pegfilgrastim 投与に関する十分なデータはない。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトでの潜在的リスクは不明である。

妊婦への本剤の投与は明らかに必要とされる場合にのみ行うこと。

授乳婦に対する本剤投与の臨床経験がないため、授乳中の女性への投与は避けること。

4.7 運転能力及び機械操作能への影響

運転能及び機械操作能への影響に関する試験は実施されていない。

4.8 望ましくない作用

a. 安全性プロファイルの要約

最も高頻度に報告された副作用は骨痛 [極めて高頻度 ($1 \geq 1/10$)] 及び筋骨格痛 [極めて高頻度 ($1 \geq 1/10$)] であった。骨痛は、その多くが軽度~中等度かつ一過性であり、ほとんどの患者が標準的な鎮痛剤でコントロール可能であった。

過敏症型反応（皮疹、蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難、紅斑、潮紅及び低血圧を含む）が本剤の初回又は二回目以降の投与時に認められている [低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)]。本剤を投与した患者にアナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応が発現する可能性がある [低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)]（4.4 項参照）。

脾腫はほとんどが無症候性で、低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) に認められた（4.4 項参照）。

Pegfilgrastim 投与後の脾臓破裂（死亡症例を含む）が低頻度に ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) 報告されている（4.4 項参照）。

肺関連の有害事象（間質性肺炎、肺水腫、肺浸潤及び肺線維症を含む）は低頻度に認められた ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)。呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に至った症例はまれであるが ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)、これらは死亡に至る可能性もある（4.4 項参照）。

鎌状赤血球症を有する患者において、鎌状赤血球クリーゼが孤発的に認められている [鎌状赤血球症患者において低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)]（4.4 項参照）。

b. 副作用の要約表

臨床試験から報告された副作用及び自発報告された副作用を下表に示す。頻度の分類ごとに望ましくない作用を重篤度の高い順に示した。

MedDRA 器官別大分類	副作用				
	極めて 高頻度 ($\geq 1/10$)	高頻度 ($\geq 1/100 \sim$ $< 1/10$)	低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)	まれ ($\geq 1/10,000 \sim$ $< 1/1000$)	極めてまれ ($< 10,000$)
血液及びリンパ系障害		血小板減少症 ¹	鎌状赤血球クリーゼ ² 白血球増加症 ¹		
免疫系障害			過敏症反応 アナフィラキシー		
代謝及び栄養障害			尿酸増加		
神経系障害	頭痛 ¹				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			急性呼吸窮迫症候群 ² 肺の副作用（間質性肺炎、肺水腫、肺浸潤及び肺線維症）		
胃腸障害	悪心 ¹		脾腫 ² 脾臓破裂 ²		
皮膚及び皮下組織障害			スウィート症候群 （急性熱性好中球性皮膚症） ^{1,2} 皮膚血管炎 ^{1,2}		
筋骨格系及び結合組織障害	骨痛 筋骨格痛（筋痛、関節痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、頸部痛）				
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応（注射部位疼痛を含む） ¹	非心臓性胸痛		
臨床検査			乳酸脱水素酵素増加及びアルカリホスファターゼ増加 ¹ 肝機能検査値（ALT又はAST）の一過性の上昇 ¹		

1 C項参照。

2 市販後調査で明らかとなったが、販売承認申請のための裏付けとなった無作為化対照臨床試験では認められなかった副作用。この頻度分類は、7本の無作為化臨床試験において本剤を投与した932名の患者に基づく統計的計算により推定した。

c. 特定の副作用に関する記述

スウィート症候群が低頻度に（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）報告されているが、一部の症例では原疾患である血液悪性腫瘍が関与した可能性がある。

本剤投与患者で皮膚血管炎が低頻度に ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) 報告されている。本剤投与患者における血管炎の発現機序は不明である。

注射部位疼痛及び注射部位紅斑を含む注射部位反応 [高頻度 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)] が本剤の初回投与時又は二回目以降の投与時に認められている。

白血球増加症 [白血球数 (WBC) $> 100 \times 10^9/L$] が低頻度に ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) 報告されている (4.4 項参照)。

臨床的影響を伴わない可逆性の軽度~中等度の尿酸及びアルカリホスファターゼ増加が低頻度に ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) 報告されている。臨床的影響を伴わない可逆性の軽度~中等度の乳酸脱水素酵素増加も細胞毒性化学療法後に本剤を投与した患者に低頻度に ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) 認められている。

悪心及び頭痛は、化学療法を受けている患者で極めて高頻度に認められている。

肝酵素検査値 (LFT) 上昇 [ALT (アラニン・アミノトランスフェラーゼ) 又は AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)] が、細胞毒性化学療法後に Pegfilgrastim を投与した患者で低頻度に ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$) 認められている。これらの上昇は一過性であり、投与前値まで回復した。

血小板減少症が高頻度に ($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 報告されている。

d. 小児への投与

小児への使用経験は少ない。0~5 歳の乳幼児における重篤な有害事象の発現頻度 (92%) は、6~11 歳群及び 12~21 歳群の小児 (それぞれ 80%及び 67%) ならびに成人と比較して高かった。最も高頻度に認められた副作用は骨痛であった (5.1 項及び 5.2 項参照)。

4.9 過量投与

ヒトにおける本剤の過量投与の経験はない。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：サイトカイン、ATC コード：L03AA13

ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は、骨髄における好中球の産生と放出を調節する糖蛋白である。Pegfilgrastim は、遺伝子組換えヒト G-CSF (r-metHuG-CSF) と分子量 20 kd のポリエチレングリコール (PEG) 1 分子の共有結合体である。Pegfilgrastim は、腎クリアランス低下によってフィルグラスチムの滞留時間を長くしたものである。Pegfilgrastim とフィルグラスチムは、投与 24 時間以内に末梢血中好中球を顕著に増加させる一方で、単球及び/又はリンパ球は軽微に増加させるという同一の作用機序を持つことが確認されている。フィルグラスチ

ムと同様に、Pegfilgrastim に反応して産生された好中球の機能が正常であるもしくは亢進することが、遊走能及び貪食能の検査により証明された。他の造血成長因子と同じく、G-CSF も *in vitro* においてヒト内皮細胞刺激作用を示した。G-CSF は、*in vitro* において悪性細胞を含む骨髓系細胞の増殖を促進し、一部の非骨髓系細胞に対しても *in vitro* において同様に作用する可能性がある。

ドキシソルピシンとドセタキセルによる骨髓抑制作用を有する化学療法を受けている II~IV 期のハイリスク乳癌患者を対象とした 2 件の主要な無作為化二重盲検試験において、Pegfilgrastim を 1 サイクルごとに単回投与したときに認められた好中球減少症の持続期間短縮及び発熱性好中球減少症の発現割合低下は、フィルグラスチムの連日投与（投与期間の中央値は 11 日間）で認められた結果と同様のものであった。成長因子の非存在下では、このレジメンによるグレード 4 の好中球減少症の平均持続期間は 5~7 日間、発熱性好中球減少症の発現割合は 30~40%であったことが報告された。6 mg の固定用量で Pegfilgrastim を投与した試験 (n=157) では、グレード 4 の好中球減少症の平均持続期間は、Pegfilgrastim 群 1.8 日間、フィルグラスチム群 1.6 日間であった（群間差 0.23 日間、95% CI : -0.15~0.63）。この試験全体での発熱性好中球減少症の発現割合は、Pegfilgrastim 群 13%、フィルグラスチム群 20%であった（群間差 7%、95% CI : -19~5%）。もう一方の試験 (n=310) では体重別用量（100 µg/kg）が用いられ、グレード 4 の好中球減少症の平均持続期間は、Pegfilgrastim 群 1.7 日間、フィルグラスチム群 1.8 日間であった（群間差 0.03 日間、95% CI : -0.36~0.30）。発熱性好中球減少症の総発現割合は、Pegfilgrastim 群 9%、フィルグラスチム群 18%であった（群間差 9%、95% CI : -16.8~-1.1%）。

乳癌患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験では、発熱性好中球減少症の頻度が 10~20%とされる化学療法（ドセタキセル 100 mg/m² の 3 週 1 回投与を 4 サイクル）の施行後に発熱性好中球減少症の発現割合に対する Pegfilgrastim の影響を評価した。928 名の患者を各サイクルの化学療法施行から約 24 時間後（day 2）に Pegfilgrastim 又はプラセボを単回投与する群に無作為に割り付けた。発熱性好中球減少症の発現割合は、Pegfilgrastim 群に無作為化された患者でプラセボ群の患者よりも低かった（1%対 17%、p<0.001）。発熱性好中球減少症の臨床診断による入院及び抗感染薬の静脈内投与の頻度は、Pegfilgrastim 群でプラセボ群よりも低かった（1%対 14%、p<0.001 及び 2%対 10%、p<0.001）。

初発の急性骨髓白血病のため化学療法を受けた患者を対象とした小規模な (n=83) 無作為化二重盲検試験では、導入化学療法期間中の Pegfilgrastim（6 mg 単回投与）とフィルグラスチムの投与を比較した。重度好中球減少症の回復までの期間の中央値は、両治療群で 22 日間と推定された。長期的な転帰は検討されなかった（4.4 項参照）。

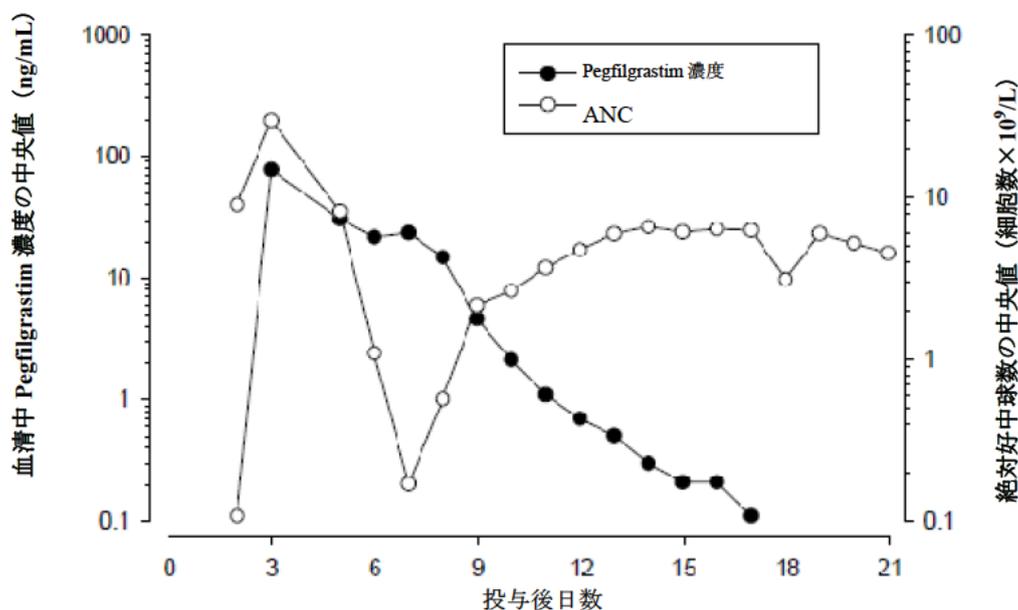
小児肉腫患者を対象とした多施設共同第 II 相 (n=37) 無作為化非盲検試験では、ビンクリスチン+ドキシソルピシン+シクロホスファミド（VAdriaC/IE）による化学療法の第 1 サイクル後に Pegfilgrastim 100 µg/kg を投与した結果、0~5 歳の乳幼児における重度の好中球減少症（好中球数<0.5×10⁹/L）の持続期間（8.9 日間）は、6~11 歳群及び 12~21 歳群の小児（それぞれ 6 日間及び 3.7 日間）ならびに成人に比べて長かった。さらに、発熱性好中球減少症の発現割合

は、0~5 歳群 (75%) が 6~11 歳群及び 12~21 歳群 (それぞれ 70%及び 33%) ならびに成人に比べて高かった (4.8 項及び 5.2 項)。

5.2 薬物動態学的特性

Pegfilgrastim 単回皮下投与時の Pegfilgrastim の血清中濃度は投与後 16~120 時間で最高値に達し、免疫抑制性化学療法後の好中球減少症の持続期間中維持される。Pegfilgrastim の消失は用量に対して非線形の変化を示し、Pegfilgrastim の血清クリアランスは投与量の増加に伴い減少する。Pegfilgrastim は主に好中球介在性クリアランスにより消失を受け、高用量で消失が飽和すると考えられる。自己調節クリアランス機構を裏付ける結果として、Pegfilgrastim の血清中濃度は好中球数が回復した時点で速やかに低下した (図 1 参照)。

図 1 6 mg 単回投与後に化学療法を受けた患者における血清中 Pegfilgrastim 濃度及び絶対好中球数 (ANC) の中央値のプロファイル



好中球介在性クリアランス機構により、Pegfilgrastim の薬物動態は腎又は肝機能障害による影響を受けないと考えられる。非盲検単回投与試験 (n=31) では、各病期の腎機能障害 (末期腎疾患を含む) のいずれも Pegfilgrastim の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

限られたデータからは、高齢者 (65 歳超) における Pegfilgrastim の薬物動態が成人と同程度であることが示されている。

小児患者

37 名の小児肉腫患者を対象として Pegfilgrastim の薬物動態を検討した。これらの患者に VAdriaC/IE 化学療法の終了後 Pegfilgrastim 100 µg/kg を投与した。最も若い年齢群 (0~5 歳) の Pegfilgrastim の平均曝露量 (AUC) (±標準偏差) (47.9±22.5 µg·hr/mL) は、6~11 歳群及び 12~21 歳群 (それぞれ 22.0±13.1 µg·hr/mL 及び 29.3±23.2 µg·hr/mL) よりも大きかった (5.1 項

参照)。最も若い年齢群 (0~5 歳) を除けば、小児患者における平均 AUC 値は、II~IV 期の乳癌 (ハイリスク) を有し、ドキソルビシン/ドセタキセルの投与終了後にフィルグラスチム 100 µg/kg を投与した成人患者と同程度であった (4.8 項及び 5.1 項参照)。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験における標準的な反復投与毒性試験において、予測される薬理作用、すなわち白血球数増加、骨髓過形成、髄外造血及び脾腫大が確認された。

Pegfilgrastim を皮下投与した妊娠ラットでは、次世代の発生に影響は認められなかったが、妊娠ウサギでは Pegfilgrastim が低用量で胚・胎児毒性 (胎児死亡) を引き起こした。ラットを用いた試験では、Pegfilgrastim が胎盤を通過する可能性が認められた。これらの所見のヒトへの関連性は不明である。

6 製剤に関する情報

6.1 添加物

酢酸ナトリウム*
ソルビトール (E420)
ポリソルベート 20
注射用水

*氷酢酸を水酸化ナトリウムで滴定し、酢酸ナトリウムとした。

6.2 配合禁忌

本剤は他の製剤、特に塩化ナトリウム溶液と混合しないこと。

6.3 使用期限

3年間

6.4 保存に関する注意事項

冷蔵庫 (2~8°C) で保存すること。

本剤は 1 回に最長 72 時間まで室温 (30°C 以下) に置くことができる。本剤を 72 時間超にわたり室温に置いた場合は廃棄すること。

本剤は冷凍しないこと。誤って凍結温度にさらした場合でも、曝露時間が 24 時間未満であれば、本剤の安定性に悪影響は及ばない。

遮光のため、容器を外箱から取り出さないこと。

6.5 容器の材質及び内容

ゴム栓を施し、ステンレススチール製針を装着したプレフィルドシリンジ（タイプ 1 のガラス製）に 0.6 mL の注射液として充填されている。梱包サイズは 1 本入りであり、プリスター包装（自動式針ガード付き／なし）又は非プリスター包装で供給される。本品は単回使用の製剤である。

プレフィルドシリンジの針カバーは天然ゴム（ラテックス誘導体）を含有している（4.4 項参照）。

一部の包装サイズは市販されていない場合がある。

6.6 使用上、取扱い上及び廃棄上の注意

投与前に本剤の溶液に粒子状物質がないことを視認しなければならない。無色澄明の溶液のみを投与すること。

過度に振盪すると Pegfilgrastim が凝集し、生物学的に不活性となる可能性がある。

投与前にプレフィルドシリンジを室温に戻すこと。

未使用の製剤又は廃棄物は、地域の規制要件に従って処分すること。

7 販売承認取得者

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

The Netherlands

8 販売承認番号

EU/1/02/227/001 1 パックプリスター包装シリンジ

EU/1/02/227/002 1 パック非プリスター包装シリンジ

EU/1/02/227/004 1 パック針ガード付きプリスター包装シリンジ

9 初回販売承認日／販売承認更新日

初回販売承認日：2002 年 8 月 22 日

前回の承認更新日：2007 年 7 月 16 日

10 本文の改訂日

本剤に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイトに掲載されている。

(<http://www.ema.europa.eu>)。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Neulasta safely and effectively. See [full prescribing information](#) for Neulasta.

Neulasta® (pegfilgrastim) injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2002

INDICATIONS AND USAGE

Neulasta is a leukocyte growth factor indicated to decrease the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia, in patients with non-myeloid malignancies receiving myelosuppressive anti-cancer drugs associated with a clinically significant incidence of febrile neutropenia. (1)

Neulasta is not indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells for hematopoietic stem cell transplantation.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 6 mg administered subcutaneously once per chemotherapy cycle. (2)
- Do not administer between 14 days before and 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

6 mg per 0.6 mL in single use prefilled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS

Do not administer Neulasta to patients with a history of serious allergic reactions to pegfilgrastim or filgrastim. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Fatal splenic rupture can occur. Evaluate for splenomegaly or splenic rupture in patients with left upper abdominal or shoulder pain. (5.1)

- Acute respiratory distress syndrome (ARDS) can occur. Evaluate for ARDS in patients who develop fever, lung infiltrates, or respiratory distress. Discontinue Neulasta in patients with ARDS. (5.2)
- Serious allergic reactions, including anaphylaxis, can occur. Permanently discontinue Neulasta in patients with serious allergic reactions. (5.3)
- Severe and sometimes fatal sickle cell crises can occur. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥ 5% difference in incidence) in placebo controlled clinical trials are bone pain and pain in extremity. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. Physicians are encouraged to enroll pregnant patients in Amgen’s Pregnancy Surveillance Program by calling 1-800-772-6436 (1-800-77-AMGEN). (8.1)
- Nursing Mothers: Caution should be exercised when administered to a nursing woman. (8.3)
- Pediatric Use: The safety and effectiveness of Neulasta have not been established. (8.4)
- Geriatric Use: No overall differences in safety or effectiveness were observed in patients age 65 and older. (8.5)
- Renal Impairment: No dose adjustment required. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 06/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Splenic Rupture
- 5.2 Acute Respiratory Distress Syndrome
- 5.3 Serious Allergic Reactions
- 5.4 Use in Patients with Sickle Cell Disorders
- 5.5 Potential for Tumor Growth Stimulatory Effects on Malignant Cells

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Neulasta is indicated to decrease the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia, in patients with non-myeloid malignancies receiving myelosuppressive anti-cancer drugs associated with a clinically significant incidence of febrile neutropenia [see *Clinical Studies (14)*].

Neulasta is not indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells for hematopoietic stem cell transplantation.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage of Neulasta is a single subcutaneous injection of 6 mg administered once per chemotherapy cycle in adults. Do not administer Neulasta between 14 days before and 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy.

Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not administer Neulasta if discoloration or particulates are observed.

NOTE: The needle cover on the single-use prefilled syringe contains dry natural rubber (latex); persons with latex allergies should not administer this product.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

6 mg per 0.6 mL in single use prefilled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer Neulasta to patients with a history of serious allergic reactions to pegfilgrastim or filgrastim.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Splenic Rupture

Splenic rupture, including fatal cases, can occur following the administration of Neulasta. Evaluate for an enlarged spleen or splenic rupture in patients who report left upper abdominal or shoulder pain after receiving Neulasta.

5.2 Acute Respiratory Distress Syndrome

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) can occur in patients receiving Neulasta. Evaluate patients who develop fever and lung infiltrates or respiratory distress after receiving Neulasta, for ARDS. Discontinue Neulasta in patients with ARDS.

5.3 Serious Allergic Reactions

Serious allergic reactions, including anaphylaxis, can occur in patients receiving Neulasta. The majority of reported events occurred upon initial exposure. Allergic reactions, including anaphylaxis, can recur within days after the discontinuation of initial anti-allergic treatment. Permanently discontinue Neulasta in patients with serious allergic reactions. Do not administer Neulasta to patients with a history of serious allergic reactions to pegfilgrastim or filgrastim.

5.4 Use in Patients With Sickle Cell Disorders

Severe sickle cell crises can occur in patients with sickle cell disorders receiving Neulasta. Severe and sometimes fatal sickle cell crises can occur in patients with sickle cell disorders receiving filgrastim, the parent compound of pegfilgrastim.

5.5 Potential for Tumor Growth Stimulatory Effects on Malignant Cells

The granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) receptor through which pegfilgrastim and filgrastim act has been found on tumor cell lines. The possibility that pegfilgrastim acts as a growth factor for any tumor type, including myeloid malignancies and myelodysplasia, diseases for which pegfilgrastim is not approved, cannot be excluded.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Splenic Rupture [See Warnings and Precautions (5.1)]
- Acute Respiratory Distress Syndrome [See Warnings and Precautions (5.2)]
- Serious Allergic Reactions [See Warnings and Precautions (5.3)]
- Use in Patients with Sickle Cell Disorders [See Warnings and Precautions (5.4)]
- Potential for Tumor Growth Stimulatory Effects on Malignant Cells [See Warnings and Precautions (5.5)]

The most common adverse reactions occurring in $\geq 5\%$ of patients and with a between-group difference of $\geq 5\%$ higher in the pegfilgrastim arm in placebo controlled clinical trials are bone pain and pain in extremity.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Neulasta clinical trials safety data are based upon 932 patients receiving Neulasta in seven randomized clinical trials. The population was 21 to 88 years of age and 92% female. The ethnicity was 75% Caucasian, 18% Hispanic, 5% Black, and 1% Asian. Patients with breast (n = 823), lung and thoracic tumors (n = 53) and lymphoma (n = 56) received Neulasta after nonmyeloablative cytotoxic chemotherapy. Most patients received a single 100 mcg/kg (n = 259) or a single 6 mg (n = 546) dose per chemotherapy cycle over 4 cycles.

The following adverse reaction data in Table 1 are from a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with metastatic or non-metastatic breast cancer receiving docetaxel 100 mg/m² every 21 days (Study 3). A total of 928 patients were randomized to receive either 6 mg Neulasta (n = 467) or placebo (n = 461). The patients were 21 to 88 years of age and 99% female. The ethnicity was 66% Caucasian, 31% Hispanic, 2% Black, and <1% Asian, Native American or other.

Bone pain and pain in extremity occurred at a higher incidence in Neulasta-treated patients as compared with placebo-treated patients.

Table 1. Adverse Reactions With $\geq 5\%$ Higher Incidence in Neulasta Patients Compared to Placebo in Study 3

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N= 461)	Neulasta 6 mg SC on Day 2 (N= 467)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Bone pain	26%	31%
Pain in extremity	4%	9%

Leukocytosis

In clinical studies, leukocytosis (WBC counts $> 100 \times 10^9/L$) was observed in less than 1% of 932 patients with non-myeloid malignancies receiving Neulasta. No complications attributable to leukocytosis were reported in clinical studies.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Binding antibodies to pegfilgrastim were detected using a BIAcore assay. The approximate limit of detection for this assay is 500 ng/mL. Pre-existing binding antibodies were detected in approximately 6% (51/849) of patients with metastatic breast cancer. Four of 521 pegfilgrastim-treated subjects who were negative at baseline developed binding antibodies to pegfilgrastim following treatment. None of these 4 patients had evidence of neutralizing antibodies detected using a cell-based bioassay.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay, and the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Neulasta with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Neulasta. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Decisions to include these reactions in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the reaction, (2) reported frequency of the reaction, or (3) strength of causal relationship to Neulasta.

Gastro-intestinal disorders: Splenic rupture [see Warnings and Precautions (5.1)]

Blood and lymphatic system disorder: Sickle cell crisis [see Warnings and Precautions (5.4)]

Hypersensitivity reactions: Allergic reactions/hypersensitivity, including anaphylaxis, skin rash, and urticaria, generalized erythema and flushing [see Warnings and Precautions (5.3)]

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorder: ARDS [see Warnings and Precautions (5.2)]

General disorders and administration site conditions: Injection site reactions

Skin and subcutaneous tissue disorders: Sweet's syndrome, Cutaneous vasculitis

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies between Neulasta and other drugs have been performed. Increased hematopoietic activity of the bone marrow in response to growth factor therapy may result in transiently positive bone-imaging changes. Consider these findings when interpreting bone-imaging results.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Pegfilgrastim was embryotoxic and increased pregnancy loss in pregnant rabbits that received cumulative doses approximately 4 times the recommended human dose (based on body surface area). Signs of maternal toxicity occurred at these doses. Neulasta should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

In animal reproduction studies, when pregnant rabbits received pegfilgrastim at cumulative doses approximately 4 times the recommended human dose (based on body surface area), increased embryoletality and spontaneous abortions occurred. Signs of maternal toxicity (reductions in body weight gain/food consumption) and decreased fetal weights occurred at maternal doses approximately equivalent to the recommended human dose (based on body surface area). There were no structural anomalies observed in rabbit offspring at any dose tested. No evidence of reproductive/developmental toxicity occurred in the offspring of pregnant rats that received cumulative doses of pegfilgrastim approximately 10 times the recommended human dose (based on body surface area) [see *Nonclinical Toxicology* (13.3)].

Women who become pregnant during Neulasta treatment are encouraged to enroll in Amgen's Pregnancy Surveillance Program. Patients or their physicians should call 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) to enroll.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether pegfilgrastim is secreted in human milk. Other recombinant G-CSF products are poorly secreted in breast milk and G-CSF is not orally absorbed by neonates. Caution should be exercised when administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Neulasta in pediatric patients have not been established. The adverse reaction profile and pharmacokinetics of pegfilgrastim were studied in 37 pediatric patients with sarcoma. The mean (\pm standard deviation [SD]) systemic exposure ($AUC_{0-\infty}$) of pegfilgrastim after subcutaneous administration at 100 mcg/kg was 22.0 (\pm 13.1) mcg·hr/mL in the 6 to 11 years age group (n = 10), 29.3 (\pm 23.2) mcg·hr/mL in the 12 to 21 years age group (n = 13), and 47.9 (\pm 22.5) mcg·hr/mL in the youngest age group (0 to 5 years, n = 11). The terminal elimination half-lives of the corresponding age groups were 20.2 (\pm 11.3) hours, 21.2 (\pm 16.0) hours, and 30.1 (\pm 38.2) hours, respectively. The most common adverse reaction was bone pain.

8.5 Geriatric Use

Of the 932 patients with cancer who received Neulasta in clinical studies, 139 (15%) were age 65 and over, and 18 (2%) were age 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients age 65 and older and younger patients.

8.6 Renal Impairment

In a study of 30 subjects with varying degrees of renal dysfunction, including end stage renal disease, renal dysfunction had no effect on the pharmacokinetics of pegfilgrastim. Therefore, pegfilgrastim dose adjustment in patients with renal dysfunction is not necessary [*Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

The maximum amount of Neulasta that can be safely administered in single or multiple doses has not been determined. Single subcutaneous doses of 300 mcg/kg have been administered to 8 healthy volunteers and 3 patients with non-small cell lung cancer without serious adverse effects. These patients experienced a mean maximum absolute neutrophil count (ANC) of $55 \times 10^9/L$, with a corresponding mean maximum WBC of $67 \times 10^9/L$. The absolute maximum ANC observed was $96 \times 10^9/L$ with a corresponding absolute maximum WBC observed of $120 \times 10^9/L$. The duration of leukocytosis ranged from 6 to 13 days. The effectiveness of leukapheresis in the management of symptomatic individuals with Neulasta-induced leukocytosis has not been studied.

11 DESCRIPTION

Neulasta (pegfilgrastim) is a covalent conjugate of recombinant methionyl human G-CSF (filgrastim) and monomethoxypolyethylene glycol. Filgrastim is a water-soluble 175 amino acid protein with a molecular weight of approximately 19 kilodaltons (kD). Filgrastim is obtained from the bacterial fermentation of a strain of *E coli* transformed with a genetically engineered plasmid containing the human G-CSF gene. To produce pegfilgrastim, a 20 kD monomethoxypolyethylene glycol molecule is covalently bound to the N-terminal methionyl residue of filgrastim. The average molecular weight of pegfilgrastim is approximately 39 kD.

Neulasta is supplied in 0.6 mL prefilled syringes for subcutaneous injection. Each syringe contains 6 mg pegfilgrastim (based on protein weight) in a sterile, clear, colorless, preservative-free solution (pH 4.0) containing acetate (0.35 mg), polysorbate 20 (0.02 mg), sodium (0.02 mg), and sorbitol (30 mg) in Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pegfilgrastim is a colony-stimulating factor that acts on hematopoietic cells by binding to specific cell surface receptors, thereby stimulating proliferation, differentiation, commitment, and end cell functional activation.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of pegfilgrastim were studied in 379 patients with cancer. The pharmacokinetics of pegfilgrastim were nonlinear and clearance decreased with increases in dose. Neutrophil receptor binding is an important component of the clearance of pegfilgrastim, and serum clearance is directly related to the number of neutrophils. In addition to numbers of neutrophils, body weight appeared to be a factor. Patients with higher body weights experienced higher systemic exposure to pegfilgrastim after receiving a dose normalized for body weight. A large variability in the pharmacokinetics of pegfilgrastim was observed. The half-life of Neulasta ranged from 15 to 80 hours after subcutaneous injection.

No gender-related differences were observed in the pharmacokinetics of pegfilgrastim, and no differences were observed in the pharmacokinetics of geriatric patients (≥ 65 years of age) compared with younger patients (< 65 years of age) [*see Use in Specific Populations (8.5)*]. The pharmacokinetics of pegfilgrastim were studied in pediatric patients with sarcoma [*see Use in Specific Populations (8.4)*]. Renal dysfunction had no effect on the pharmacokinetics of pegfilgrastim. [*see Use in Specific Populations (8.6)*]. The pharmacokinetic profile in patients with hepatic insufficiency has not been assessed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenesis studies have been performed with pegfilgrastim.

Pegfilgrastim did not affect reproductive performance or fertility in male or female rats at cumulative weekly doses approximately 6 to 9 times higher than the recommended human dose (based on body surface area).

13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

Pregnant rabbits were dosed with pegfilgrastim subcutaneously every other day during the period of organogenesis. At cumulative doses ranging from the approximate human dose to approximately 4 times the recommended human dose (based on body surface area), treated rabbits exhibited decreased maternal food consumption, maternal weight loss, as well as reduced fetal body weights and delayed ossification of the fetal skull; however, no structural anomalies were observed in the offspring from either study. Increased incidences of post-implantation losses and spontaneous abortions (more than half the pregnancies) were observed at cumulative doses approximately 4 times the recommended human dose, which were not seen when pregnant rabbits were exposed to the recommended human dose.

Three studies were conducted in pregnant rats dosed with pegfilgrastim at cumulative doses up to approximately 10 times the recommended human dose at the following stages of gestation: during the period of organogenesis, from mating through the first half of pregnancy, and from the first trimester through delivery and lactation. No evidence of fetal loss or structural malformations was observed in any study. Cumulative doses equivalent to approximately 3 and 10 times the recommended human dose resulted in transient evidence of wavy ribs in fetuses of treated mothers (detected at the end of gestation but no longer present in pups evaluated at the end of lactation).

14 CLINICAL STUDIES

Neulasta was evaluated in three randomized, double-blind, controlled studies. Studies 1 and 2 were active-controlled studies that employed doxorubicin 60 mg/m² and docetaxel 75 mg/m² administered every 21 days for up to 4 cycles for the treatment of metastatic breast cancer. Study 1 investigated the utility of a fixed dose of Neulasta. Study 2 employed a weight-adjusted dose. In the absence of growth factor support, similar chemotherapy regimens have been reported to result in a 100% incidence of severe neutropenia (ANC < 0.5 x 10⁹/L) with a mean duration of 5 to 7 days and a 30% to 40% incidence of febrile neutropenia. Based on the correlation between the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia found in studies with filgrastim, duration of severe neutropenia was chosen as the primary endpoint in both studies, and the efficacy of Neulasta was demonstrated by establishing comparability to filgrastim-treated patients in the mean days of severe neutropenia.

In Study 1, 157 patients were randomized to receive a single subcutaneous injection of Neulasta (6 mg) on day 2 of each chemotherapy cycle or daily subcutaneous filgrastim (5 mcg/kg/day) beginning on day 2 of each chemotherapy cycle. In Study 2, 310 patients were randomized to receive a single subcutaneous injection of Neulasta (100 mcg/kg) on day 2 or daily subcutaneous filgrastim (5 mcg/kg/day) beginning on day 2 of each chemotherapy cycle.

Both studies met the major efficacy outcome measure of demonstrating that the mean days of severe neutropenia of Neulasta-treated patients did not exceed that of filgrastim-treated patients by more than 1 day in cycle 1 of chemotherapy. The mean days of cycle 1 severe neutropenia in Study 1 were 1.8 days in the Neulasta arm compared to 1.6 days in the filgrastim arm [difference in means 0.2 (95% CI -0.2, 0.6)] and in Study 2 were 1.7 days in the Neulasta arm compared to 1.6 days in the Filgrastim arm [difference in means 0.1 (95% CI -0.2, 0.4)].

A secondary endpoint in both studies was days of severe neutropenia in cycles 2 through 4 with results similar to those for cycle 1.

Study 3 was a randomized, double-blind, placebo-controlled study that employed docetaxel 100 mg/m² administered every 21 days for up to 4 cycles for the treatment of metastatic or non-metastatic breast cancer. In this study, 928 patients were randomized to receive a single subcutaneous injection of Neulasta (6 mg) or placebo on day 2 of each chemotherapy cycle. Study 3 met the major trial outcome measure of demonstrating that the incidence of febrile neutropenia (defined as temperature $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ and ANC $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$) was lower for Neulasta-treated patients as compared to placebo-treated patients (1% versus 17%, respectively, $p < 0.001$). The incidence of hospitalizations (1% versus 14%) and IV anti-infective use (2% versus 10%) for the treatment of febrile neutropenia was also lower in the Neulasta-treated patients compared to the placebo-treated patients.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Neulasta is supplied in a prefilled single use syringe containing 6 mg pegfilgrastim, supplied with a 27-gauge, 1/2-inch needle with an UltraSafe[®] Needle Guard.

The needle cover of the prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex).

Neulasta is provided in a dispensing pack containing one syringe (NDC 55513-190-01).

Store refrigerated between 2° to 8°C (36° to 46°F) in the carton to protect from light. Do not shake. Discard syringes stored at room temperature for more than 48 hours. Avoid freezing; if frozen, thaw in the refrigerator before administration. Discard syringe if frozen more than once.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients of the following risks:

- Splenic rupture
- Acute Respiratory Distress Syndrome
- Serious allergic reactions
- Sickle cell crisis

Have patients immediately contact their healthcare provider and report:

- Left upper quadrant or shoulder pain
- Shortness of breath
- Signs or symptoms of sickle cell crisis
- Signs or symptoms of infection
- Flushing, dizziness, or rash



Neulasta® (pegfilgrastim)

Manufactured by:

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799

This product, its production, and/or its use may be covered by one or more US Patents, including US Patent Nos. 5,824,784; 5,582,823; 5,580,755, as well as other patents or patents pending.

© 2002-2011 Amgen Inc. All rights reserved.

www.neulasta.com

1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)

1xxxxx

v13

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Neulasta 6 mg solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 6 mg of pegfilgrastim* in 0.6 ml solution for injection. The concentration is 10 mg/ml based on protein**.

*Produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology followed by conjugation with polyethylene glycol (PEG).

** The concentration is 20 mg/ml if the PEG moiety is included.

The potency of this product should not be compared to the potency of another pegylated or non-pegylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1

Excipients:

Excipients known to have a recognised action: sorbitol E420, sodium acetate (see section 4.4).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).

4.2 Posology and method of administration

Neulasta therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in oncology and/or haematology.

One 6 mg dose (a single pre-filled syringe) of Neulasta is recommended for each chemotherapy cycle, administered as a subcutaneous injection approximately 24 hours following cytotoxic chemotherapy.

Paediatric patients

The experience in children is limited (see section 4.8, 5.1 and 5.2).

Renal impairment

No dose change is recommended in patients with renal impairment, including those with end stage renal disease.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Limited clinical data suggest a comparable effect on time to recovery of severe neutropenia for pegfilgrastim to filgrastim in patients with *de novo* acute myeloid leukaemia (see section 5.1). However, the long-term effects of Neulasta have not been established in acute myeloid leukaemia; therefore, it should be used with caution in this patient population.

Granulocyte-colony stimulating factor can promote growth of myeloid cells *in vitro* and similar effects may be seen on some non-myeloid cells *in vitro*.

The safety and efficacy of Neulasta have not been investigated in patients with myelodysplastic syndrome, chronic myelogenous leukaemia, and in patients with secondary Acute Myeloid Leukaemia (AML); therefore, it should not be used in such patients. Particular care should be taken to distinguish the diagnosis of blast transformation of chronic myeloid leukaemia from acute myeloid leukaemia.

The safety and efficacy of Neulasta administration in *de novo* AML patients aged < 55 years with cytogenetics t(15;17) have not been established.

The safety and efficacy of Neulasta have not been investigated in patients receiving high dose chemotherapy. Neulasta should not be used to increase the dose of cytotoxic chemotherapy beyond established dosage regimens.

Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) pulmonary adverse effects, in particular interstitial pneumonia, have been reported after G-CSF administration. Patients with a recent history of pulmonary infiltrates or pneumonia may be at higher risk (see section 4.8).

The onset of pulmonary signs such as cough, fever, and dyspnoea in association with radiological signs of pulmonary infiltrates, and deterioration in pulmonary function along with increased neutrophil count may be preliminary signs of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In such circumstances Neulasta should be discontinued at the discretion of the physician and the appropriate treatment given (see section 4.8).

Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) but generally asymptomatic cases of splenomegaly and uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) cases of splenic rupture, including some fatal cases, have been reported following administration of pegfilgrastim (see section 4.8). Therefore, spleen size should be carefully monitored (e.g. clinical examination, ultrasound). A diagnosis of splenic rupture should be considered in patients reporting left upper abdominal pain or shoulder tip pain.

Treatment with Neulasta alone does not preclude thrombocytopenia and anaemia because full dose myelosuppressive chemotherapy is maintained on the prescribed schedule. Regular monitoring of platelet count and haematocrit is recommended. Special care should be taken when administering single or combination chemotherapeutic agents which are known to cause severe thrombocytopenia.

Sickle cell crises have been associated with the use of pegfilgrastim in patients with sickle cell disease (see section 4.8). Therefore, physicians should exercise caution when administering Neulasta in patients with sickle cell disease, should monitor appropriate clinical parameters and laboratory status and be attentive to the possible association of Neulasta with splenic enlargement and vaso-occlusive crisis.

White blood cell (WBC) counts of $100 \times 10^9/l$ or greater have been observed in less than 1% of patients receiving Neulasta. No adverse events directly attributable to this degree of leukocytosis have been reported. Such elevation in white blood cells is transient, typically seen 24 to 48 hours after administration and is consistent with the pharmacodynamic effects of Neulasta. Consistent with the

clinical effects of Neulasta and the potential for leukocytosis, a WBC count should be performed at regular intervals during therapy. If leukocyte counts exceed $50 \times 10^9/l$ after the expected nadir, Neulasta should be discontinued immediately.

If a serious allergic reaction occurs, appropriate therapy should be administered, with close patient follow-up over several days. Neulasta should be permanently discontinued in patients who experience a serious allergic reaction (see section 4.8).

The safety and efficacy of Neulasta for the mobilisation of blood progenitor cells in patients or healthy donors has not been adequately evaluated.

The needle cover of the pre-filled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions.

Increased haematopoietic activity of the bone marrow in response to growth factor therapy has been associated with transient positive bone imaging findings. This should be considered when interpreting bone-imaging results.

Neulasta contains sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

Neulasta contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per 6 mg dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to the potential sensitivity of rapidly dividing myeloid cells to cytotoxic chemotherapy, Neulasta should be administered approximately 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy. In clinical studies, Neulasta has been safely administered 14 days before chemotherapy. Concomitant use of Neulasta with any chemotherapy agent has not been evaluated in patients. In animal models concomitant administration of Neulasta and 5-fluorouracil (5-FU) or other antimetabolites has been shown to potentiate myelosuppression.

Possible interactions with other haematopoietic growth factors and cytokines have not been specifically investigated in clinical studies.

The potential for interaction with lithium, which also promotes the release of neutrophils, has not been specifically investigated. There is no evidence that such an interaction would be harmful.

The safety and efficacy of Neulasta have not been evaluated in patients receiving chemotherapy associated with delayed myelosuppression e.g., nitrosoureas.

Specific interaction or metabolism studies have not been performed, however, clinical studies have not indicated an interaction of Neulasta with any other medicinal products.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of pegfilgrastim in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Neulasta should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

There is no clinical experience with breast-feeding women, therefore Neulasta should not be administered to women who are breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions were bone pain (very common [$\geq 1/10$]) and musculoskeletal pain (very common [$\geq 1/10$]). Bone pain was generally of mild to moderate severity, transient and could be controlled in most patients with standard analgesics.

Hypersensitivity-type reactions, including skin rash, urticaria, angioedema, dyspnoea, erythaema, flushing, and hypotension occurred on initial or subsequent treatment with Neulasta (uncommon [$\geq 1/1000$ to $< 1/100$]). Serious allergic reactions, including anaphylaxis can occur in patients receiving Neulasta (uncommon [$\geq 1/1000$ to $< 1/100$]) (see section 4.4).

Splenomegaly, generally asymptomatic, is uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) (see section 4.4).

Splenic rupture including some fatal cases is uncommonly ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) reported following administration of pegfilgrastim (see section 4.4).

Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) pulmonary adverse effects including interstitial pneumonia, pulmonary oedema, pulmonary infiltrates and pulmonary fibrosis have been reported. Uncommonly ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), cases have resulted in respiratory failure or Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), which may be fatal (see section 4.4).

Isolated cases of sickle cell crises have been reported in patients with sickle cell disease (uncommon [$\geq 1/1000$ to $< 1/100$] in sickle cell patients) (see section 4.4).

b. Tabulated summary of adverse reactions

The data in the table below describe adverse reactions reported from clinical trials and spontaneous reporting. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA system organ class	Adverse reactions				
	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)	Very rare ($< 1/10,000$)
Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytopenia ¹	Sickle cell crisis ² ; Leukocytosis ¹		
Immune system disorders			Hypersensitivity reactions; Anaphylaxis		
Metabolism and nutrition disorders			Elevations in uric acid		
Nervous system disorders	Headache ¹				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Adult Respiratory Distress Syndrome ² ; Pulmonary adverse effects (interstitial pneumonia, pulmonary oedema,		

MedDRA system organ class	Adverse reactions				
	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000)	Very rare (< 1/10,000)
			pulmonary infiltrates and pulmonary fibrosis)		
Gastrointestinal disorders	Nausea ¹		Splenomegaly ² ; Splenic rupture ² ;		
Skin and subcutaneous tissue disorders			Sweet's syndrome (acute febrile dermatosis) ^{1,2} ; Cutaneous vasculitis ^{1,2}		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bone pain Musculoskeletal pain (myalgia, arthralgia, pain in extremity, back pain, musculo-skeletal pain, neck pain)				
General disorders and administrative site conditions		Injection site reaction (including injection site pain) ¹	Non-cardiac chest pain		
Investigations			Elevations in lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase ¹ ; Transient elevations in LFT's for ALT or AST ¹		

¹ See Section C.

² This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance but not observed in randomised, controlled clinical trials in adults that supported the marketing authorisation. The frequency category was estimated from a statistical calculation based upon 932 patients receiving Neulasta in seven randomized clinical trials.

c. Description of selected adverse reactions

Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100) cases of Sweet's syndrome have been reported, although in some cases underlying haematological malignancies may play a role.

Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100) events of cutaneous vasculitis have been reported in patients treated with Neulasta. The mechanism of vasculitis in patients receiving Neulasta is unknown.

Injection site reactions, including injection site pain and injection site erythema (common (≥ 1/100 to < 1/10)) have occurred on initial or subsequent treatment with Neulasta.

Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100) cases of leukocytosis (White Blood Count [WBC] > 100 x 10⁹/l) have been reported (see section 4.4).

Reversible, mild to moderate elevations in uric acid and alkaline phosphatase, with no associated clinical effects, were uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); reversible, mild to moderate elevations in lactate dehydrogenase, with no associated clinical effects, were uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) in patients receiving Neulasta following cytotoxic chemotherapy.

Nausea and headaches were very commonly observed in patients receiving chemotherapy.

Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) elevations in liver function tests (LFTs) for ALT (alanine aminotransferase) or AST (aspartate aminotransferase), have been observed in patients after receiving pegfilgrastim following cytotoxic chemotherapy. These elevations are transient and return to baseline.

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) cases of thrombocytopenia have been reported.

d. Paediatric population

The experience in children is limited. A higher frequency of serious adverse events in younger children aged 0-5 years (92%) has been observed compared to older children aged 6-11 and 12-21 years respectively (80% and 67%) and adults. The most common adverse reaction reported was bone pain (see section 5.1 and 5.2).

4.9 Overdose

There is no experience with overdose of Neulasta in humans.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Cytokines, ATC Code: L03AA13

Human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) is a glycoprotein, which regulates the production and release of neutrophils from the bone marrow. Pegfilgrastim is a covalent conjugate of recombinant human G-CSF (r-metHuG-CSF) with a single 20 kd polyethylene glycol (PEG) molecule. Pegfilgrastim is a sustained duration form of filgrastim due to decreased renal clearance.

Pegfilgrastim and filgrastim have been shown to have identical modes of action, causing a marked increase in peripheral blood neutrophil counts within 24 hours, with minor increases in monocytes and/or lymphocytes. Similarly to filgrastim, neutrophils produced in response to pegfilgrastim show normal or enhanced function as demonstrated by tests of chemotactic and phagocytic function. As with other haematopoietic growth factors, G-CSF has shown *in vitro* stimulating properties on human endothelial cells. G-CSF can promote growth of myeloid cells, including malignant cells, *in vitro* and similar effects may be seen on some non-myeloid cells *in vitro*.

In two randomised, double-blind, pivotal studies in patients with high risk stage II-IV breast cancer undergoing myelosuppressive chemotherapy consisting of doxorubicin and docetaxel, use of pegfilgrastim, as a single once per cycle dose, reduced the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia similarly to that observed with daily administrations of filgrastim (a median of 11 daily administrations). In the absence of growth factor support, this regimen has been reported to result in a mean duration of grade 4 neutropenia of 5 to 7 days, and a 30-40% incidence of febrile neutropenia. In one study (n = 157), which used a 6mg fixed dose of pegfilgrastim the mean duration of grade 4 neutropenia for the pegfilgrastim group was 1.8 days compared with 1.6 days in the filgrastim group (difference 0.23 days, 95% CI -0.15, 0.63). Over the entire study, the rate of febrile neutropenia was 13% of pegfilgrastim-treated patients compared with 20% of filgrastim-treated patients (difference 7%, 95% CI of -19%, 5%). In a second study (n = 310), which used a weight-adjusted dose (100 micrograms/kg), the mean duration of grade 4 neutropenia for the pegfilgrastim group was 1.7 days, compared with 1.8 days in the filgrastim group (difference 0.03 days, 95% CI -

0.36, 0.30). The overall rate of febrile neutropenia was 9% of patients treated with pegfilgrastim and 18% of patients treated with filgrastim (difference 9%, 95% CI of -16.8%,-1.1%).

In a placebo-controlled, double blind study in patients with breast cancer the effect of pegfilgrastim on the incidence of febrile neutropenia was evaluated following administration of a chemotherapy regimen associated with a febrile neutropenia rate of 10-20% (docetaxel 100 mg/m² every 3 weeks for 4 cycles). Nine hundred and twenty eight patients were randomised to receive either a single dose of pegfilgrastim or placebo approximately 24 hours (Day 2) after chemotherapy in each cycle. The incidence of febrile neutropenia was lower for patients randomised to receive pegfilgrastim compared with placebo (1% versus 17%, p < 0.001). The incidence of hospitalisations and IV anti-infective use associated with a clinical diagnosis of febrile neutropenia was lower in the pegfilgrastim group compared with placebo (1% versus 14%, p < 0.001; and 2% versus 10%, p < 0.001).

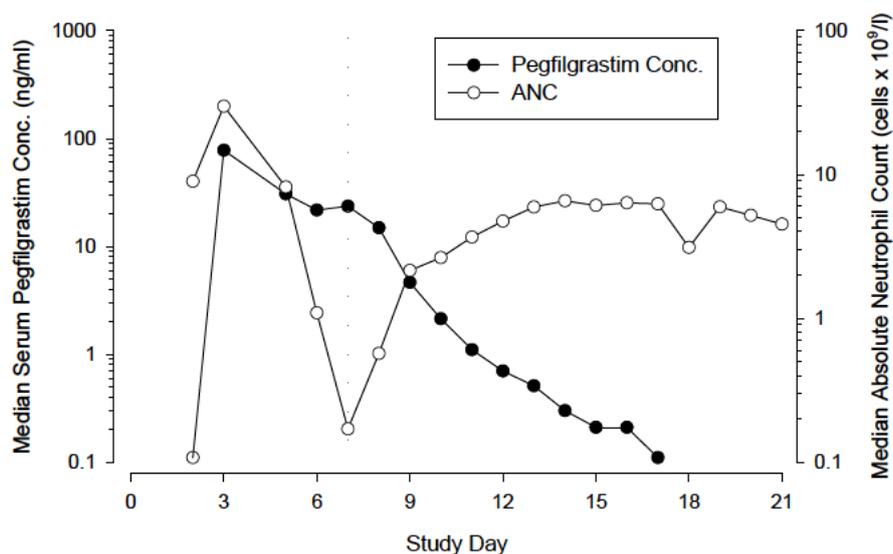
A small (n = 83), Phase II, randomised, double-blind study in patients receiving chemotherapy for *de novo* acute myeloid leukaemia compared pegfilgrastim (single dose of 6 mg) with filgrastim, administered during induction chemotherapy. Median time to recovery from severe neutropenia was estimated as 22 days in both treatment groups. Long term outcome was not studied (see section 4.4).

In a phase II (n = 37) multicentre, randomised, open-label study of paediatric sarcoma patients receiving 100 µg/kg pegfilgrastim following cycle 1 of vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide (VAdriaC/IE) chemotherapy, a longer duration of severe neutropenia (neutrophils < 0.5 x 10⁹) was observed in younger children aged 0-5 yrs (8.9 days) compared to older children aged 6-11 years and 12-21 years (6 days and 3.7 days, respectively) and adults. Additionally a higher incidence of febrile neutropenia was observed in younger children aged 0-5 yrs (75%) compared to older children aged 6-11 years and 12-21 years (70% and 33%, respectively) and adults (see sections 4.8 and 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

After a single subcutaneous dose of pegfilgrastim, the peak serum concentration of pegfilgrastim occurs at 16 to 120 hours after dosing and serum concentrations of pegfilgrastim are maintained during the period of neutropenia after myelosuppressive chemotherapy. The elimination of pegfilgrastim is non-linear with respect to dose; serum clearance of pegfilgrastim decreases with increasing dose. Pegfilgrastim appears to be mainly eliminated by neutrophil mediated clearance, which becomes saturated at higher doses. Consistent with a self-regulating clearance mechanism, the serum concentration of pegfilgrastim declines rapidly at the onset of neutrophil recovery (see figure 1).

Figure 1. Profile of Median Pegfilgrastim Serum Concentration and Absolute Neutrophil Count (ANC) in Chemotherapy Treated Patients after a Single 6 mg Injection



Due to the neutrophil-mediated clearance mechanism, the pharmacokinetics of pegfilgrastim is not expected to be affected by renal or hepatic impairment. In an open label, single dose study (n = 31) various stages of renal impairment, including end-stage renal disease, had no impact on the pharmacokinetics of pegfilgrastim.

Limited data indicate that the pharmacokinetics of pegfilgrastim in elderly subjects (> 65 years) is similar to that in adults.

Paediatric patients

The pharmacokinetics of pegfilgrastim were studied in 37 paediatric patients with sarcoma, who received 100 µg/kg pegfilgrastim after the completion of VAdriaC/IE chemotherapy. The youngest age group (0-5 years) had a higher mean exposure to pegfilgrastim (AUC) (\pm Standard Deviation) (47.9 ± 22.5 µg·hr/ml) than older children aged 6-11 years and 12-21 years (22.0 ± 13.1 µg·hr/ml and 29.3 ± 23.2 µg·hr/ml, respectively) (see section 5.1). With the exception of the youngest age group (0-5 years), the mean AUC in paediatric subjects appeared similar to that for adult patients with high-risk stage II-IV breast cancer and receiving 100 µg/kg pegfilgrastim after the completion of doxorubicin/docetaxel (see sections 4.8 and 5.1).

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data from conventional studies of repeated dose toxicity revealed the expected pharmacological effects including increases in leukocyte count, myeloid hyperplasia in bone marrow, extramedullary haematopoiesis and splenic enlargement.

There were no adverse effects observed in offspring from pregnant rats given pegfilgrastim subcutaneously, but in rabbits pegfilgrastim has been shown to cause embryo/foetal toxicity (embryo loss) at low subcutaneous doses. In rat studies, it was shown that pegfilgrastim may cross the placenta. The relevance of these findings for humans is not known.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium acetate*
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Water for injections

*Sodium acetate is formed by titrating glacial acetic acid with sodium hydroxide.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products, particularly with sodium chloride solutions.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Neulasta may be exposed to room temperature (not above 30°C) for a maximum single period of up to 72 hours. Neulasta left at room temperature for more than 72 hours should be discarded.

Do not freeze. Accidental exposure to freezing temperatures for a single period of less than 24 hours does not adversely affect the stability of Neulasta.

Keep the container in the outer carton, in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

0.6 ml of solution for injection in a pre-filled syringe (Type I glass), with a rubber stopper, and with a stainless steel needle. Pack size of one, in either blistered, with or without an automatic needle guard or non-blistered packaging. Single use only.

The needle cover of the pre-filled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex) (see section 4.4).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before administration, Neulasta solution should be inspected visually for particulate matter. Only a solution that is clear and colourless should be injected.

Excessive shaking may aggregate pegfilgrastim, rendering it biologically inactive.

Allow the pre-filled syringe to reach room temperature before injecting.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/227/001 1 pack blistered syringe
EU/1/02/227/002 1 pack unblistered syringe
EU/1/02/227/004 1 pack blistered syringe with needle guard

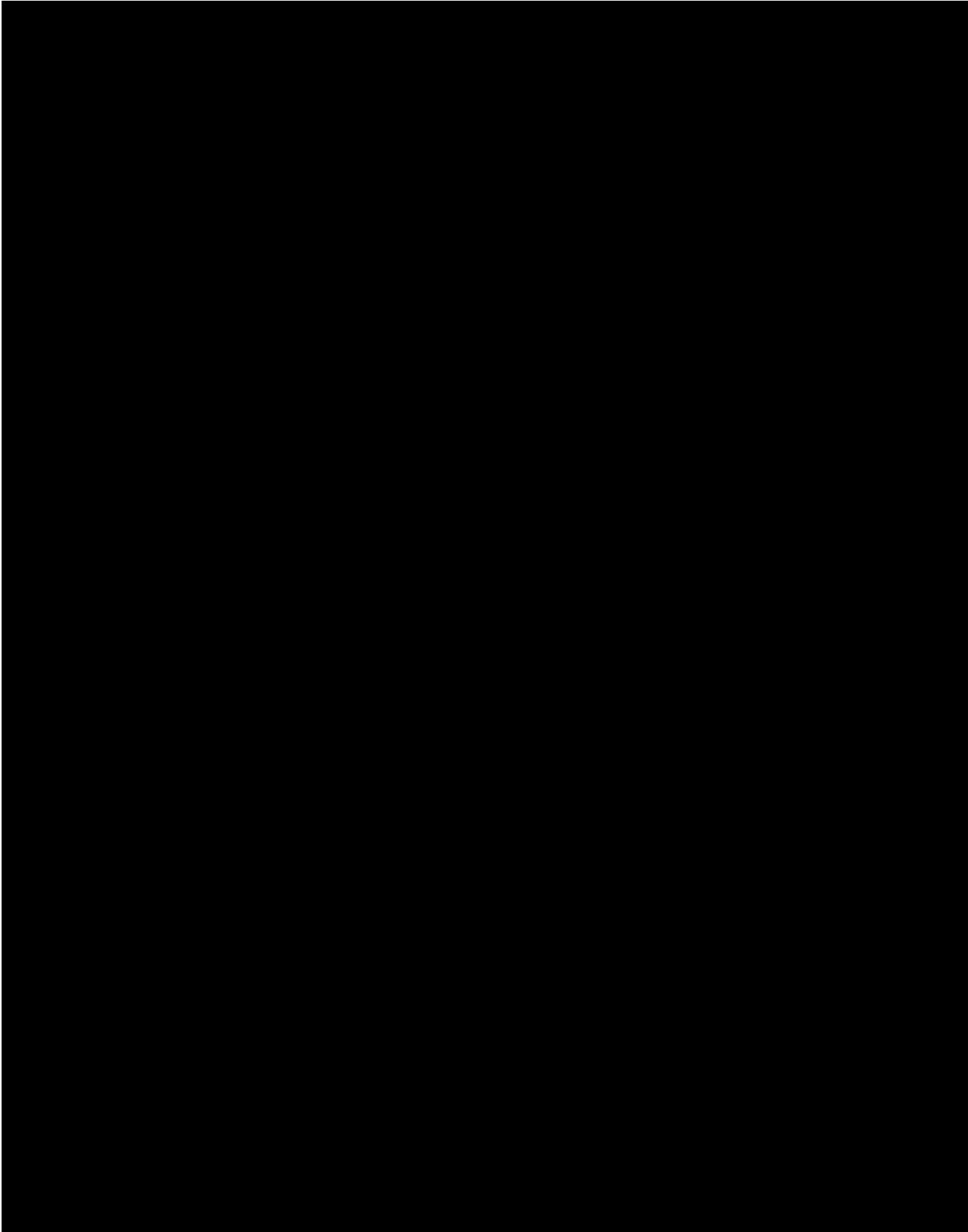
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 August 2002
Date of last renewal: 16 July 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

PEGFILGRASTIM CORE DATA SHEET



KRN125

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

協和発酵キリン株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同様の G-CSF 製剤で、がん化学療法による好中球減少症に使用される薬剤として、グラン®注射液／シリンジ、ノイアップ®注及びノイトロジン®注が本邦で承認されている。

本剤の添付文書（案）の内容を表 1.7-1 に、グラン®注射液／シリンジ、ノイアップ®注及びノイトロジン®注の添付文書の内容をそれぞれ表 1.7-2、表 1.7-3 及び表 1.7-4 に示す。

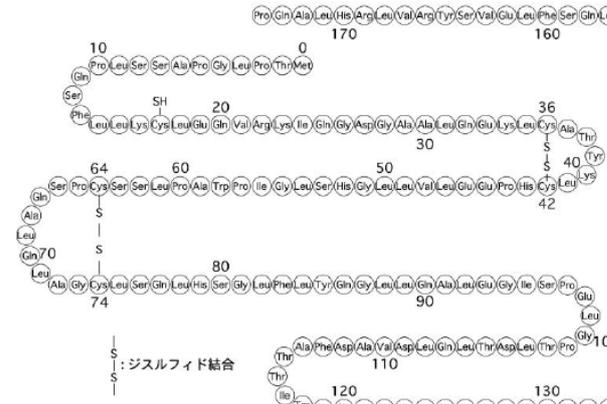
表1.7-1 同種同効品一覧（ジーラスタ皮下注）

一般的名称	pegfilgrastim (遺伝子組換え)
販売名	ジーラスタ®皮下注 3.6 mg
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月	—
規制区分	—
化学構造式	<p>アミノ酸配列を以下に示す。</p> <pre> 1 10 20 Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile 30 40 50 Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu [Cys] Ala Thr Tyr Lys Leu [Cys] His Pro Glu Glu Leu Val Leu 60 70 Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser [Cys] Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly [Cys] 80 90 100 Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu 110 120 Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu 130 140 150 Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly 160 170 Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro </pre> <p>Met¹ : PEG 結合位置 - : ジスルフィド結合 (Cys³⁷-Cys⁴³及び Cys⁶⁵-Cys⁷⁵)</p>
剤型・含量	1 シリンジ (0.36 mL) 中に、pegfilgrastim (遺伝子組換え) 3.6 mg を含有する注射剤
効能・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
用法・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、pegfilgrastim (遺伝子組換え) として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。
使用上の注意	<p>禁忌</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 [芽球が増加することがある] <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、「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。 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。 <p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 薬物過敏症の既往歴のある患者 アレルギー素因のある患者

一般的名称	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) ショック、アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような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。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。</p> <p>(2) 本剤投与により骨痛、背部痛等が起こることがあるので、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。</p> <p>(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い、芽球の増加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。</p> <p>副作用</p> <p>国内臨床試験の安全性評価対象例 632 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は 474 例（75.0%）であった。主な副作用（5.0%以上）は、LDH 上昇 162 例（25.6%）、背部痛 121 例（19.1%）、発熱 91 例（14.4%）、関節痛 90 例（14.2%）、倦怠感 65 例（10.3%）、ALT（GPT）上昇 61 例（9.7%）、Al-P 上昇 61 例（9.7%）、頭痛 53 例（8.4%）、筋肉痛 51 例（8.1%）、AST（GOT）上昇 45 例（7.1%）、白血球増加 45 例（7.1%）、好中球増加 41 例（6.5%）、発疹 37 例（5.9%）、リンパ球減少 35 例（5.5%）等であった。〔申請時〕</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明） ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>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ので、観察を十分に行い、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。</p> <p>3) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明） 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>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ので、観察を十分に行い、芽球の増加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。</p> <p>5) 脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明） 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い、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。</p> <p>6) 毛細血管漏出症候群（頻度不明） 毛細血管漏出症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>7) Sweet 症候群（頻度不明） Sweet 症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 皮膚血管炎（頻度不明） 皮膚血管炎が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）			
使用上の注意 （続き）	(2) その他の副作用			
		5%以上	1~5%未満	1%未満
	皮膚	発疹	蕁麻疹、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 (GPT) 上昇、AST (GOT) 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
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）	
	<p>高齢者への投与 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔高齢者では、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〕。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕。</p> <p>小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>適用上の注意 (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。 (2) 使用後の残液は確実に廃棄すること。</p> <p>その他の注意 (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）。 (2) 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 <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> で増殖促進傾向を示したとの報告がある。 (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。</p>			
添付文書 作成年月 備考	2014年7月作成			

表1.7-2 同種同効品一覧（グラン注射液、グランシリンジ）

一般的名称	フィルグラスチム（遺伝子組換え）										
販売名	グラン [®] 注射液 75・150・M300 グラン [®] シリンジ 75・150・M300										
会社名	協和発酵キリン株式会社										
承認年月	グラン注射液 75・150：1991年10月 グラン注射液 M300：2000年3月 グランシリンジ 75・150・M300：2002年3月										
規制区分	処方せん医薬品										
化学構造式	<p>アミノ酸配列を以下に示す。</p> 										
剤型・含量	<p>グラン注射液 75： 1 アンプル（0.3 mL）中に日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 75 µg 含有する注射剤</p> <p>グラン注射液 150： 1 アンプル（0.6 mL）中に日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 150 µg 含有する注射剤</p> <p>グラン注射液 M300： 1 アンプル（0.7 mL）中に日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 300 µg 含有する注射剤</p> <p>グランシリンジ 75： 1 シリンジ（0.3 mL）中に日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 75 µg 含有する注射剤</p> <p>グランシリンジ 150： 1 シリンジ（0.6 mL）中に日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 150 µg 含有する注射剤</p> <p>グランシリンジ M300： 1 シリンジ（0.7 mL）中に日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 300 µg 含有する注射剤</p>										
<p>効能・効果 及び 用法・用量</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="343 1489 510 1525">効能・効果</th> <th data-bbox="510 1489 742 1525">用法・用量</th> <th data-bbox="742 1489 1212 1525"></th> <th data-bbox="1212 1489 1430 1525"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="343 1525 510 1973">造血幹細胞の末梢血中への動員</td> <td data-bbox="510 1525 742 1973"> <p>同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員</p> <p>自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員</p> </td> <td data-bbox="742 1525 1212 1973"> <p>成人・小児</p> <p>通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4~6日目に施行する。</p> <p>成人・小児</p> <p>通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。</p> </td> <td data-bbox="1212 1525 1430 1973"> <p>ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。</p>			効能・効果	用法・用量			造血幹細胞の末梢血中への動員	<p>同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員</p> <p>自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員</p>	<p>成人・小児</p> <p>通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4~6日目に施行する。</p> <p>成人・小児</p> <p>通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。</p>	<p>ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。</p>
効能・効果	用法・用量										
造血幹細胞の末梢血中への動員	<p>同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員</p> <p>自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員</p>	<p>成人・小児</p> <p>通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4~6日目に施行する。</p> <p>成人・小児</p> <p>通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。</p>	<p>ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。</p>								

一般的名称			
フィルグラスチム（遺伝子組換え）			
効能・効果 及び 用法・用量 （続き）	効能・効果	用法・用量	
	造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし 5 日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え）300 µg/m ² を 1 日 1 回点滴静注する。 ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。
	なお、本剤投与の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。		
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 µg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を 1 日 1 回皮下投与する。 ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。
なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。			
効能・効果	用法・用量		
がん化学療法による好中球減少症	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児	通常、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 µg/m ² 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 µg/m ² 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/mm ³ に達した場合は投与を中止する。
	その他のがん腫	成人・小児	通常、がん化学療法により好中球数 1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² 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 µg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。また、がん化学療法により好中球数 1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/mm ³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 1,000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² 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 µg/m ² を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）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。			
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 µg/m ² を 1 日 1 回点滴静注する。	ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が 3,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 µg/m ² を 1 日 1 回点滴静注する。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を 1 日 1 回点滴静注する。	ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

一般的名称	フィルグラスチム（遺伝子組換え）			
効能・効果 及び 用法・用量 （続き）	再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
		小児	好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
	先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。	
		小児	好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。	
なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。				
使用上の注意	<p>禁忌</p> <p>(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</p> <p>(2) 骨髓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 [芽球が増加することがある]</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>がん化学療法による好中球減少症</p> <ol style="list-style-type: none"> 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。 その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。 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。 <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 薬物過敏症の既往歴のある患者 アレルギー素因のある患者 <p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 全ての効能・効果に対する注意 <ol style="list-style-type: none"> 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。 アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、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。また、末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により骨痛、腰痛等が高Ⅱ度起こることから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。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。 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意 <ol style="list-style-type: none"> 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。また、末梢血幹細胞の採取に伴い全身倦怠感、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 			

一般的名称	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) ドナーへの本剤の使用に際してはドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。 3) ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。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、慎重に投与すること。 4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前にHBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1、-2、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、何れも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。 5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照）。 6) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後 5,000 ～ 10,000/mm³ 以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。 7) 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十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、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) 末梢血幹細胞採取終了 1~2 週後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので十分注意すること。 <p>(3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。 2) 急性骨髄性白血病患者(がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合) では本剤の使用に先立ち、採取細胞について <i>in vitro</i> 試験により本剤刺激による白血球細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。 <p>(4) HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意</p> <p>ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は2週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも6週間を限度とする(本剤を6週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない)。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること(顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある)。また、本剤を1週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与により HIV が増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。</p> <p>(5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意</p> <p>骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について <i>in vitro</i> で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。</p> <p>(6) 先天性好中球減少症に対する注意</p> <p>本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

<p>一般的名称</p>	<p>フィルグラスチム（遺伝子組換え）</p>																																								
<p>使用上の注意 （続き）</p>	<p>副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む） 末梢血幹細胞の動員ドナー</p>																																								
<p>51 例中全例に副作用(臨床検査値異常変動を含む) が認められた。主な副作用は腰痛 24 件(47.1%)、頭痛 10 件(19.6%)、関節痛 8 件(15.7%)、発熱 6 件(11.8%)等であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 44 件(86.3%)、Al-P 上昇 35 件(68.6%)、白血球減少・好中球減少 15 件(29.4%)、尿酸上昇 12 件(23.5%)、血小板減少 7 件(13.7%)、CRP 上昇 6 件(11.8%)等であった。[グラン注射液効能追加時]</p>																																									
<p>好中球減少症の対象患者</p>																																									
<p>延べ 7,175 例中 935 例(13.0%) に副作用(臨床検査値異常変動を含む) が認められた。主な副作用は骨痛(胸部、腰部、骨盤部等)124 件(1.7%)、発熱 117 件(1.6%)、腰痛 108 件(1.5%)、肝機能異常 40 件(0.6%)等であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 348 件(4.9%)、Al-P 上昇 264 件(3.7%)、ALT (GPT) 上昇 89 件(1.2%)、AST (GOT) 上昇 68 件(0.9%)、CRP 上昇 45 件(0.6%)等であった。[再審査終了時]</p>																																									
<p>(1) 重大な副作用</p>																																									
<p>① ショック（頻度不明） ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>② 間質性肺炎（頻度不明） 間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、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、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>③ 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明） 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、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本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。</p> <p>④ 芽球の増加（頻度不明） 急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>⑤ 脾破裂（頻度不明） 造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、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い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。</p>																																									
<p>(2) その他の副作用 *頻度 5%以上</p>																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上又は頻度不明</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等)</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、発赤</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>骨痛、腰痛</td> <td></td> <td>胸痛、関節痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>悪心・嘔吐</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇</td> <td></td> <td>肝機能異常、AST (GOT) 上昇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>血小板減少</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>LDH 上昇*、脾腫、浮腫</td> <td>発熱、Al-P 上昇</td> <td></td> <td>頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇</td> </tr> </tbody> </table>						副作用の頻度			5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満	皮膚	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等)			発疹、発赤	筋・骨格		骨痛、腰痛		胸痛、関節痛	消化器				悪心・嘔吐	肝臓		ALT (GPT) 上昇		肝機能異常、AST (GOT) 上昇	血液	血小板減少				その他	LDH 上昇*、脾腫、浮腫	発熱、Al-P 上昇		頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇
		副作用の頻度																																							
		5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満																																					
皮膚	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等)			発疹、発赤																																					
筋・骨格		骨痛、腰痛		胸痛、関節痛																																					
消化器				悪心・嘔吐																																					
肝臓		ALT (GPT) 上昇		肝機能異常、AST (GOT) 上昇																																					
血液	血小板減少																																								
その他	LDH 上昇*、脾腫、浮腫	発熱、Al-P 上昇		頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇																																					
<p>高齢者への投与</p>																																									
<p>用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること [高齢者では、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]。</p>																																									

一般的名称	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。</p> <p>小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい（使用経験が少ない）。 (2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。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、慎重に投与すること。</p> <p>適用上の注意 〈注射液〉 (1) アンブルカット時：本剤はワンポイントカット(イージーカット) アンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。 (2) 調製時：点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。 (3) 投与時：静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。</p> <p>〈シリンジ〉 (1) グランシリンジ製剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。 (2) 調製時：点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。 (3) 投与時：静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。 (4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。</p> <p>その他の注意 (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。 (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常がみられたとの報告がある。 (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、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。 (4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、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。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎癌が有害事象として報告されている。 (5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。 (6) 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 <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> で増殖促進傾向を示したとの報告がある。</p>
添付文書 作成年月	2012年10月改訂版
備考	対照薬

表1.7-3 同種同効品一覧（ノイアップ）

一般的名称	ナルトグラスチム（遺伝子組換え）																				
販売名	ノイアップ [®] 注 25・50・100・250																				
会社名	株式会社ヤクルト本社																				
承認年月	ノイアップ注 50・100・250：1994年4月 ノイアップ注 25：1998年1月																				
規制区分	処方せん医薬品																				
化学構造式	<p>アミノ酸配列を以下に示す。</p> <p>構成アミノ酸の略号 A (Ala)：アラニン C (Cys)：システイン D (Asp)：アスパラギン酸 E (Glu)：グルタミン酸 F (Phe)：フェニルアラニン G (Gly)：グリシン H (His)：ヒスチジン I (Ile)：イソロイシン K (Lys)：リジン L (Leu)：ロイシン M (Met)：メチオニン P (Pro)：プロリン Q (Gln)：グルタミン R (Arg)：アルギニン S (Ser)：セリン T (Thr)：スレオニン V (Val)：バリン W (Trp)：トリプトファン Y (Tyr)：チロシン</p>																				
剤型・含量	ノイアップ注 25： 1 瓶中に日局ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 25 μg 含有する用時溶解して用いる注射剤 ノイアップ注 50： 1 瓶中に日局ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 50 μg 含有する用時溶解して用いる注射剤 ノイアップ注 100： 1 瓶中に日局ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 100 μg 含有する用時溶解して用いる注射剤 ノイアップ注 250： 1 瓶中に日局ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 250 μg 含有する用時溶解して用いる注射剤																				
効能・効果 及び 用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>用法・用量</th> <th>(投与中止時期)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">骨髄移植時の好中球数の増加促進</td> <td>成人</td> <td>通常、骨髄移植施行翌日ないし 5 日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 8 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</td> <td rowspan="2">好中球数が 5,000/mm³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>小児</td> <td>骨髄移植施行翌日ないし 5 日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 8 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">なお、本剤投与の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。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">がん化学療法による好中球減少症</td> <td>成人・小児</td> <td>急性リンパ性白血病 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合は 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。</td> <td rowspan="2">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。</td> </tr> <tr> <td>成人・小児</td> <td>悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 1 μg/kg 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 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。</td> </tr> </tbody> </table>			効能・効果	用法・用量	(投与中止時期)	骨髄移植時の好中球数の増加促進	成人	通常、骨髄移植施行翌日ないし 5 日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 8 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。	好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。	小児	骨髄移植施行翌日ないし 5 日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 8 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。	なお、本剤投与の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。			がん化学療法による好中球減少症	成人・小児	急性リンパ性白血病 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合は 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。	好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。	成人・小児	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 1 μg/kg 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 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
効能・効果	用法・用量	(投与中止時期)																			
骨髄移植時の好中球数の増加促進	成人	通常、骨髄移植施行翌日ないし 5 日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 8 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。	好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。																		
	小児	骨髄移植施行翌日ないし 5 日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 8 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。																			
なお、本剤投与の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。																					
がん化学療法による好中球減少症	成人・小児	急性リンパ性白血病 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合は 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。	好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。																		
	成人・小児	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 1 μg/kg 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 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。																			

<p>一般的名称</p>	<p>ナルトグラスチム（遺伝子組換え）</p>		
<p>効能・効果 及び 用法・用量 （続き）</p>	<p>成人・小児</p>	<p>その他のがん腫（急性骨髄性白血病は除く）</p>	<p>通常、がん化学療法剤投与終了後、好中球数 1,000/mm³未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/mm³未満が観察された時点から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 1 µg/kg 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 2 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。また、がん化学療法により好中球数 1,000/mm³未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/mm³未満が観察された症例で、引き続き同一がん化学療法を施行する場合、次回以降のがん化学療法において、好中球数 1,000/mm³未満が観察された時点からナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 1 µg/kg 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 2 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。</p>
<p>なお、本剤投与の開始時期およ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。</p>			
<p>なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。</p>			
<p>効能・効果</p>	<p>用法・用量</p>	<p>（投与中止時期）</p>	
<p>小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症</p>	<p>小児</p>	<p>通常、好中球数 1,000/mm³未満の状態を示した時点よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 4 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与または 8 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p>	<p>好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は症状を観察しながら減量あるいは投与を中止する。</p>
<p>先天性・特発性好中球減少症</p>	<p>成人</p>	<p>通常、好中球数 1,000/mm³未満の状態を示した時点よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与または 4 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p>	
	<p>小児</p>	<p>好中球数 1,000/mm³未満の状態を示した時点よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与または 4 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p>	
<p>なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。</p>			
<p>使用上の注意</p>	<p>禁忌</p> <p>(1) 本剤の成分また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</p> <p>(2) 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病患者および末梢血液中に芽球の認められる骨髄性白血病患者 [芽球が増加することがある。]</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>がん化学療法による好中球減少症</p> <p>(1) 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍等である。</p> <p>(2) その他のがん腫（急性骨髄性白血病は除く）に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類およびその用量も同一の化学療法レジメンである。</p> <p>(3) 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。</p>		

一般的名称	ナルトグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) アレルギー素因のある患者 (3) 肝・腎・心肺機能に高度な障害のある患者 [投与経験が少なく安全性が確立していない。] (4) 小児</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は好中球減少症患者に限定すること。 (2) 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上に好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬等の適切な処置をとること。 (3) アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。 (4) 骨髄移植症例のうち原疾患が骨髄性白血病の患者では本剤の使用に先立ち、採取細胞について <i>in vitro</i> 試験により、本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。 また、定期的に血液検査および骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。 (5) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内および投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。 (6) 本剤を小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症および先天性好中球減少症患者に対して自己投与させる場合、患者に投与方法および安全な廃棄方法の指導を行うこと。 ① 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。 ② 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針および注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。</p> <p>副作用</p> <p>承認時および 2000 年 3 月までの使用成績調査と特別調査^{注1)}において、4,597 例中、副作用および臨床検査値異常の発現例は 327 例（発現率 7.1%）で、536 件であった。 主な副作用は LDH 上昇 100 件（2.2%）、ALP 上昇 70 件（1.5%）、ALT (GPT) 上昇 39 件（0.8%）、AST (GOT) 上昇 38 件（0.8%）、腰痛 29 件（0.6%）、発熱 27 件（0.6%）、骨痛 14 件（0.3%）、背部痛 5 件（0.1%）等であった。使用成績調査および特別調査^{注1)}の 3,998 例のうち小児患者（15 歳未満）272 例中、副作用が報告されたのは 11 例（4.0%）で、主な副作用は LDH 上昇 3 件（1.1%）、骨痛 2 件（0.7%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>注 1) 本剤の効能・効果および用法・用量の一部変更承認に伴い実施した調査（調査期間：1999 年 10 月～2001 年 3 月）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>① ショック ショック（頻度不明）を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>② 間質性肺炎 間質性肺炎（0.1%）が発現または増悪することがあるので、観察を十分に行い、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、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>③ 急性呼吸窮迫症候群 急性呼吸窮迫症候群（0.02%）が発現することがあるので、観察を十分に行い、急速に</p>

一般的名称	ナルトグラスチム（遺伝子組換え）																																	
使用上の注意 （続き）	<p>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本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">種類</th> <th colspan="3">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>筋・骨格</td> <td>腰痛、骨痛、胸痛、背部痛</td> <td>筋肉痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>血圧低下</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害 〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン上昇等〕</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>痒痒感、紅斑</td> <td>好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群等）</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>食欲不振、悪心、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>LDH 上昇、ALP 上昇、発熱、クレアチニン上昇、CRP 上昇</td> <td>頭痛、全身倦怠感、咽頭痛</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>高齢者への投与</p> <p>高齢者では生理機能が低下していることが多いので、本剤の投与に際しては、好中球数（白血球数）の測定を頻回に行い、過剰の増加（目安として好中球数 5,000/mm³ 以上）を避けるよう必要により投与期間を適宜調節するなど、慎重に行うこと。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい。〔使用経験が少ない。〕</p> <p>(2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p> <p>適用上の注意</p> <p>(1) 投与時 静脈内投与の場合はできるだけ投与速度を遅くすること。</p> <p>(2) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。 ② 本剤の投与に際しては、添付の溶解液（日局生理食塩液または日局注射用水）で溶解して用いる。 ③ 添付溶解液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。 <p>(3) その他 使用後のバイアル中の薬剤残液は廃棄すること。</p> <p>その他の注意</p>			種類	副作用発現頻度			0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	筋・骨格	腰痛、骨痛、胸痛、背部痛	筋肉痛		循環器		血圧低下		肝臓	肝機能障害 〔AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン上昇等〕			皮膚	発疹	痒痒感、紅斑	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群等）	消化器		食欲不振、悪心、嘔吐		その他	LDH 上昇、ALP 上昇、発熱、クレアチニン上昇、CRP 上昇	頭痛、全身倦怠感、咽頭痛	
種類	副作用発現頻度																																	
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																															
筋・骨格	腰痛、骨痛、胸痛、背部痛	筋肉痛																																
循環器		血圧低下																																
肝臓	肝機能障害 〔AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン上昇等〕																																	
皮膚	発疹	痒痒感、紅斑	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群等）																															
消化器		食欲不振、悪心、嘔吐																																
その他	LDH 上昇、ALP 上昇、発熱、クレアチニン上昇、CRP 上昇	頭痛、全身倦怠感、咽頭痛																																

一般的名称	ナルトグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （ 続 き ）	(1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血および先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群または急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。 (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群および先天性好中球減少症患者において、染色体異常が認められたとの報告がある。 (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌細胞株およびヒト骨肉腫細胞株に対し <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> で増殖促進傾向を示したとの報告がある。
添付文書 作成年月	2013年9月改訂版
備 考	

表1.7-4 同種同効品一覧（ノイトロジン）

一般の名称	レノグラスチム（遺伝子組換え）																			
販売名	ノイトロジン [®] 注 50 μ g・100 μ g・250 μ g																			
会社名	中外製薬株式会社																			
承認年月	ノイトロジン注 50 μ g・100 μ g・250 μ g：1991年10月																			
規制区分	処方せん医薬品																			
化学構造式	<p>アミノ酸配列を以下に示す。</p> <pre> 1 10 20 Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln 30 40 Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys └──┘ Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro 50 60 Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser └──┘ 70 80 Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly 90 100 Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln 110 120 Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe 130 * 140 Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe 150 160 Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro 170 </pre> <p>レノグラスチムのアミノ酸配列 *：O-グリコシド型糖鎖結合位置 └┘：S-S結合</p>																			
剤型・含量	<p>ノイトロジン注 50μg： 1バイアル中にレノグラスチム（遺伝子組換え）として 50 μg 含有する凍結乾燥注射剤</p> <p>ノイトロジン注 100μg： 1バイアル中にレノグラスチム（遺伝子組換え）として 100 μg 含有する凍結乾燥注射剤</p> <p>ノイトロジン注 250μg： 1バイアル中にレノグラスチム（遺伝子組換え）として 250 μg 含有する凍結乾燥注射剤</p>																			
効能・効果 及び 用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">効能・効果</th> <th colspan="3">用法・用量（レノグラスチム（遺伝子組換え）として）</th> </tr> <tr> <th colspan="2">投与開始時期（投与時期）・経路及び用量</th> <th>投与中止時期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">造血幹細胞の末梢血中への動員</td> <td>がん化学療法終了後の動員</td> <td>成人・小児</td> <td>通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、1日量 5 μg/kg を 1日 1回又は 2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を 10 μg/kg とする。なお、状態に応じて適宜減量する。</td> <td rowspan="3">アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000/mm³以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独による動員</td> <td>成人・小児</td> <td>通常、1日量 10 μg/kg を 1日 1回又は 2回に分けて 4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。</td> </tr> <tr> <td>末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員</td> <td>成人</td> <td>通常、成人には1日量 10 μg/kg を 1日 1回又は 2回に分けて 4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。</td> </tr> </tbody> </table>		効能・効果	用法・用量（レノグラスチム（遺伝子組換え）として）			投与開始時期（投与時期）・経路及び用量		投与中止時期	造血幹細胞の末梢血中への動員	がん化学療法終了後の動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、1日量 5 μ g/kg を 1日 1回又は 2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を 10 μ g/kg とする。なお、状態に応じて適宜減量する。	アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。	自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独による動員	成人・小児	通常、1日量 10 μ g/kg を 1日 1回又は 2回に分けて 4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。	末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員	成人	通常、成人には1日量 10 μ g/kg を 1日 1回又は 2回に分けて 4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。
効能・効果	用法・用量（レノグラスチム（遺伝子組換え）として）																			
	投与開始時期（投与時期）・経路及び用量		投与中止時期																	
造血幹細胞の末梢血中への動員	がん化学療法終了後の動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、1日量 5 μ g/kg を 1日 1回又は 2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を 10 μ g/kg とする。なお、状態に応じて適宜減量する。	アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000/mm ³ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。																
	自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独による動員	成人・小児	通常、1日量 10 μ g/kg を 1日 1回又は 2回に分けて 4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。																	
	末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員	成人	通常、成人には1日量 10 μ g/kg を 1日 1回又は 2回に分けて 4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。																	

<p>一般的名称</p>	<p>レノグラスチム（遺伝子組換え）</p>			
<p>効能・効果 及び 用法・用量 （続き）</p>	<p>効能・効果</p>			
		<p>用法・用量（レノグラスチム（遺伝子組換え）として）</p>		
		<p>投与開始時期</p>	<p>経路及び用量</p>	<p>投与中止時期</p>
<p>造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</p>	<p>成人</p>	<p>通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より</p>	<p>点滴静注 5 µg/kg 日1回</p>	<p>好中球数が 5,000/mm³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。</p>
	<p>小児</p>	<p>造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より</p>		
<p>なお、本剤投与の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。</p>				
<p>なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。</p>				
<p>効能・効果</p>		<p>用法・用量（レノグラスチム（遺伝子組換え）として）</p>		
		<p>投与開始時期</p>	<p>経路及び用量</p>	<p>投与中止時期</p>
<p>がん化学療法による好中球減少症</p>	<p>急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病</p>	<p>成人・小児</p>	<p>通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から</p>	<p>好中球数が最低値を示す時期を經過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。</p>
	<p>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</p>	<p>成人・小児</p>	<p>通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から</p>	
	<p>その他のがん腫</p>	<p>成人・小児</p>	<p>通常、がん化学療法により好中球数 1,000/mm³ 未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/mm³ 未満が観察された時点から また、がん化学療法により好中球数 1,000/mm³ 未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/mm³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 1,000/mm³ 未満が観察された時点から</p>	
<p>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。</p>				

一般的名称	レノグラステム（遺伝子組換え）				
効能・効果 及び 用法・用量 （続き）	骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	静脈内投与 5 µg/kg1 日 1 回	好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	静脈内投与 5 µg/kg1 日 1 回	
		小児	好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	皮下投与又は静脈内投与 5 µg/kg1 日 1 回	
	先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	皮下投与又は静脈内投与 2 µg/kg1 日 1 回	投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が 3,000/mm ³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より			
	ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	静脈内投与 5 µg/kg1 日 1 回	
	小児	好中球数 1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より			
免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数 1,500/mm ³ （白血球数 3,000/mm ³ ）未満の状態を示した時点より	皮下投与 2 µg/kg1 日 1 回		
	小児	好中球数 1,500/mm ³ （白血球数 3,000/mm ³ ）未満の状態を示した時点より			
使用上の注意	<p>禁忌</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤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 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病患者及び末梢血液中に芽球の認められる骨髄性白血病患者 [芽球が増加することがある。] <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>○造血幹細胞の末梢血中への動員</p> <ol style="list-style-type: none"> 自家末梢血幹細胞移植を目的としてがん患者に使用する場合は、対象患者は化学療法や放射線療法に感受性のある悪性腫瘍の患者であること。 <p>○がん化学療法による好中球減少症</p> <ol style="list-style-type: none"> 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。 その他のがん腫に対する用法・用量における、同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。 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。 <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 薬剤過敏症の既往歴のある患者 アレルギー素因のある患者 肝・腎・心肺機能に高度な障害のある患者 [使用経験が少なく安全性が確立していない。] <p>なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。</p>				

一般的名称	レノグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 全ての効能・効果に対する注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の投与は好中球減少症患者又は造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とする対象に限定すること。 2) 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上に好中球数（白血球数）が増加しないように十分注意すること。 必要以上に増加が認められた場合は、減量、休薬するなど適切な処置を取ること。 3) アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。 <p>(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) がん化学療法終了後の本剤の使用により末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、白血球数が最低値を示す時期に達した後の回復期に 1～3 日間連続して施行することを目安とし、末梢血中の CD34+細胞数を確認して行うことが望ましい。 2) 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、本剤投与開始 5 日目から 1～3 日間連続して施行することを目安とし、末梢血中の CD34+細胞数を確認して行うことが望ましい。 3) 造血幹細胞の末梢血中への動員を目的として本剤を投与した際に、末梢血幹細胞採取が不良な場合は、その後の治療計画の変更を考慮すること。 4) アフエレーシスは適切なガイドラインに基づいて行うこと。アフエレーシス中には心停止などの重篤な有害事象が認められることがあるので、血圧など全身状態の推移には十分な注意を払い、有害事象発生時には直ちに適切な処置を行うこと。 5) 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、以下の点に留意すること。 <ol style="list-style-type: none"> i) ドナーへの本剤の使用に際しては、ドナー又はドナーに十分な同意能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないこと、並びにそのため科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。 ii) ドナーへの本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前に HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、レシピエントへの感染の危険性がないことを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。 iii) ドナーへの本剤の使用に際しては、諸検査で異常のみられない健康人を対象とすることを原則とし、脾腫、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症、自己免疫性疾患の合併又は既往を有する対象は避けることが望ましい。 iv) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「重大な副作用」5）脾破裂の項参照）。 v) 本剤の使用に際しては、血液学的検査値が正常であることを確認し、臨床所見を観察しながら投与するとともに、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。 vi) 副作用として、骨痛、発熱、頭痛、倦怠感、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇がみられることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与し、用量・投与期間を適宜調節すること。 vii) 本剤の使用による骨痛、頭痛等の発現に対しては、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。ただし、アフエレーシス施行により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。 viii) 本剤投与終了後及びアフエレーシス後には、白血球減少、血小板減少がみられることがあるので、血液学的検査値の推移に留意し、高度な血小板減少がみられた際には、さらなるアフエレーシスは中止するとともに、アフエレーシスにより得られた自己血による血小板輸血を考慮すること。 <p>(3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 造血幹細胞移植症例のうち原疾患が骨髄性白血病の患者では本剤の使用に先立ち、採取細胞

一般的名称	レノグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>について <i>in vitro</i> 試験により、本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。</p> <p>2) 急性骨髄性白血病患者では、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には本剤の投与を中止すること。また、本剤の使用に先立ち、採取細胞について <i>in vitro</i> 試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。</p> <p>3) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。</p> <p>(4) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意 骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について <i>in vitro</i> で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。</p> <p>(5) HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者への投与に際しては、投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする（本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない）。投与期間中は観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう慎重に投与すること（顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある）。また、本剤を 1 週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合は投与を中止し、適切な処置を取ること。なお、本剤投与により HIV が増殖する可能性は否定できないので原疾患に対する観察を十分に行うこと。</p> <p>(6) 免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症に対する注意 免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症患者に投与する場合には、観察を十分に行い、好中球数 2,500/mm³（白血球数 5,000/mm³）以上を維持するように投与量を調節すること。</p> <p>(7) 再生不良性貧血に伴う好中球減少症及び先天性好中球減少症に対する注意 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。</p> <p>1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。</p> <p>2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。</p> <p>副作用 一変承認時（2001 年 12 月）までの臨床試験における総症例 1,776 例中 170 例（9.6%）322 件に副作用が認められた。その主な副作用は、発熱 40 例（2.3%）、背部痛 24 例（1.4%）、頭痛 21 例（1.2%）、骨痛 18 例（1.0%）、芽球増加（急性骨髄性白血病患者の場合）17 例（1.0%）、発疹 10 例（0.6%）、肝機能異常 7 例（0.4%）、血小板減少 7 例（0.4%）、倦怠感 7 例（0.4%）、胸痛 6 例（0.4%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、LDH 上昇 5.6%（96/1,729）、Al-P 上昇 5.4%（91/1,696）、ALT（GPT）上昇 2.2%（39/1,742）、AST（GOT）上昇 1.4%（24/1,742）等であった。（一変承認時：2001 年 12 月） 発売から 1997 年までの使用成績調査における安全性評価対象例 6,000 例中 569 例（9.5%）839 件に副作用が認められた。 その主な副作用は、LDH 上昇 216 件（3.6%）、Al-P 上昇 123 件（2.1%）、ALT（GPT）上昇 66 件（1.1%）、発熱 54 件（0.9%）、AST（GOT）上昇 39 件（0.7%）、肝機能異常 35 件（0.6%）、背部痛 34 件（0.6%）等であった。（再審査結果時：2006 年 9 月） 2000 年から 2004 年までの使用成績調査（造血幹細胞の末梢血中への動員及び造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進）における安全性評価対象例 1,309 例中 485 例（37.1%）931 件に副作用が認められた。その主な副作用は、LDH 上昇 333 件（25.4%）、Al-P 上昇 150 件（11.5%）、背部痛 92 件（7.0%）、発熱 57 件（4.4%）、ALT（GPT）上昇 46 件（3.5%）、AST（GOT）上昇 40 件（3.1%）、骨痛 39 件（3.0%）等であった。（再審査結果時：2006 年 12 月）</p>

<p>一般的名称</p>	<p>レノグラスタム（遺伝子組換え）</p>			
<p>使用上の注意 （続き）</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、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、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 芽球の増加（頻度不明）：急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>4) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、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本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 脾破裂（頻度不明）：造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、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脾臓への影響を観察し、脾腫が認められた場合は、必要に応じて本剤の減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。</p>			
		<p>頻度不明</p>	<p>2%以上</p>	<p>2%未満</p>
	<p>皮膚</p>	<p>好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群等）</p>		<p>皮疹・発疹、蕁麻疹、痒感</p>
	<p>肝臓</p>			<p>肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇</p>
	<p>消化器</p>			<p>嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛*</p>
	<p>筋・骨格系</p>			<p>背部痛、骨痛、関節痛、胸痛</p>
	<p>呼吸器</p>	<p>胸水</p>		<p>肺水腫、呼吸困難、低酸素血症</p>
	<p>血液</p>			<p>血小板減少</p>
	<p>その他</p>	<p>動悸</p>	<p>LDH 上昇、Al-P 上昇</p>	<p>発熱、CRP の上昇、尿酸上昇、頭痛、倦怠感、浮腫</p>
	<p>・発売から 2004 年までの使用成績調査で報告された副作用頻度を記載。 ・※は一変承認時（2001 年 12 月）までの臨床試験で報告された副作用頻度を記載。 ・自発報告による副作用は頻度不明として記載。</p>			
	<p>高齢者への投与</p> <p>本剤の投与に際しては、好中球数（白血球数）の測定を頻回に行い、過剰の増加（目安として好中球数 5,000/mm³ 以上）を避けるよう必要により投与期間を適宜調節するなど、慎重に行うこと。 [一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。]</p>			
	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p>			
	<p>小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望まし</p>			

一般的名称	レノグラスチム（遺伝子組換え）
使用上の注意 （続き）	<p>い。（使用経験が少ない）。</p> <p>(2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p> <p>(3) 小児の末梢血幹細胞移植ドナーに対しては、本剤の使用経験は少なく安全性は確立していない。</p> <p>適用上の注意</p> <p>(1) 調製方法</p> <p>1) 本剤は投与に際して、1バイアル当り添付の溶解液（注射用水 1 mL）に溶解して用いる。</p> <p>2) 点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等に混和する。</p> <p>(2) 調製時</p> <p>1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。</p> <p>2) 使用後のバイアル中の薬剤残液は廃棄すること。</p> <p>3) 添付溶解液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。</p> <p>(3) 投与速度</p> <p>静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。</p> <p>その他の注意</p> <p>(1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。</p> <p>(2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞移植ドナーにおいて、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。</p> <p>(4) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌細胞株及びヒト骨肉腫細胞株に対し <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> で増殖促進傾向を示したとの報告がある。</p> <p>(5) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞移植ドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、心停止、虹彩炎、アナフィラキシー様症状、痛風性関節炎、非ホジキンリンパ腫がみられたとの報告がある。</p>
添付文書 作成年月	2010年6月改訂版
備考	

KRN125

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 設定根拠	9
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠	9
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠	11
1.8.2.3 「禁忌」、「使用上の注意」及びその設定根拠	12
1.8.2.4 引用文献	19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

※当該添付文書（案）は審査段階のものであり、確認に際しては最新の添付文書を参照すること。

(案)

2014年7月(第1版案)

貯法: 遮光下、2~8℃に保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

873399

処方箋医薬品*

持続型 G-CSF 製剤

ジーラスタ®皮下注 3.6 mg

G-LASTA® Subcutaneous Injection

ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002年1月

*注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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
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[芽球が増加することがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

【組成・性状】

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

【効能・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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、「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(「臨床成績」の項参照)。
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。

【用法・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、3.6 mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) **ショック、アナフィラキシー等**が起こることがあるので、このような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。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。
- (2) 本剤投与により**骨痛、背部痛等**が起こることがあるので、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。
- (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い、芽球の増加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。

3. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象例 632 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)の発現例は 474 例(75.0%)であった。主な副作用(5.0%以上)は、LDH 上昇 162 例(25.6%)、背部痛 121 例(19.1%)、発熱 91 例(14.4%)、関節痛 90 例(14.2%)、倦怠感 65 例(10.3%)、ALT (GPT) 上昇 61 例(9.7%)、Al-P 上昇 61 例(9.7%)、頭痛 53 例(8.4%)、筋肉痛 51 例(8.1%)、AST (GOT) 上昇 45 例(7.1%)、白血球増加 45 例(7.1%)、好中球増加 41 例(6.5%)、発疹 37 例(5.9%)、リンパ球減少 35 例(5.5%)等であった。[申請時]

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明)** ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観

察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 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ので、観察を十分に行い、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。
- 3) **急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）** 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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。
- 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ので、観察を十分に行い、芽球の増加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。
- 5) **脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明）** 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い、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。
- 6) **毛細血管漏出症候群（頻度不明）** 毛細血管漏出症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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。
- 7) **Sweet 症候群（頻度不明）** Sweet 症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚血管炎（頻度不明）** 皮膚血管炎が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
皮膚	発疹	蕁麻疹、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 (GPT) 上昇、AST (GOT) 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
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）

4. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔高齢者では、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〕。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

- (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。
- (2) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (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)。
- (2) 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。
- (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。

【薬物動態】

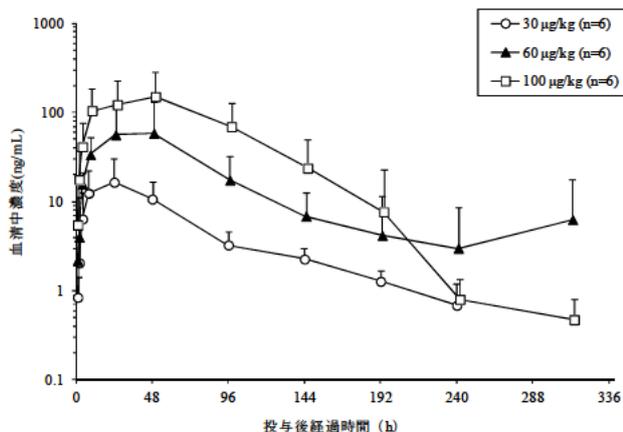
1. 血清中濃度

- (1) 単回投与¹⁾

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (注) 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を以下に示す。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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。

血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)



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 \pm 14.0	74.2 \pm 63.5	157.0 \pm 127.3
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng \cdot h/mL)	1285 \pm 520	5497 \pm 4704*	13364 \pm 9187
$t_{1/2}$ (h)	57.4 \pm 38.7	44.8 \pm 21.1*	38.4 \pm 10.5

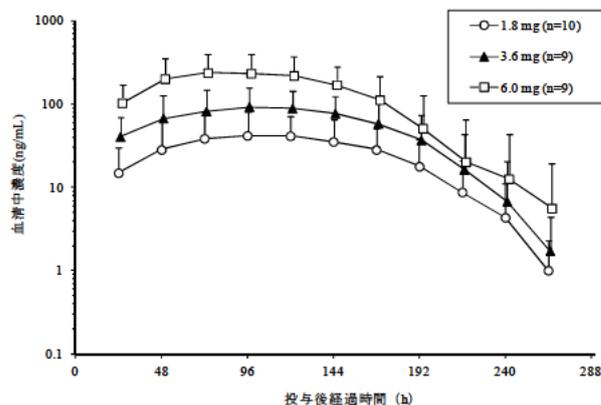
平均値 \pm 標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

* : 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 6.0 mg (注) 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を以下に示す。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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。

血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)



薬物動態パラメータ

投与量	1.8 mg	3.6 mg	6.0 mg
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 \pm 40.5	96.8 \pm 64.8	249.2 \pm 163.6
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng \cdot h/mL)	6177 \pm 5818	13393 \pm 9349	32501 \pm 24807
$t_{1/2}$ (h)	16.9 \pm 4.4	29.3 \pm 13.5	27.5 \pm 7.4

平均値 \pm 標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

(2) 反復投与²⁾

悪性リンパ腫患者に、本剤 1.8、3.6 及び 6.0 mg (注) 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 (0.2 ng/mL) 未満であった。

注) 本剤の承認用量は1回 3.6 mgである(「用法・用量」の項参照)。

2. 消失³⁾

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。

3. 腎機能低下患者における薬物動態(外国人データ⁴⁾)

健康成人又は腎機能低下患者(軽度、中程度、重度、末期腎不全)に対して本剤 6 mg^{注)}を単回皮下投与したとき、本剤の薬物動態パラメータと腎機能の程度に関連は認められなかった。

注) 本剤の承認用量は1回 3.6 mgである(「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 国内第III相試験(悪性リンパ腫)⁵⁾

悪性リンパ腫患者^{注1)} 109名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 3.6 mgの1回皮下投与はフィルグラスチム 50 µg/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。

注1) 化学療法開始前2週間以内の検査で、下記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/µL以上
- ・血小板数が 7.5×10^4 /µL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1.5 mg/dL以下

注2) エトポシド 100 mg/m²をDay 1から3に、デキサメタゾン 40mgをDay 1から3に、シクロホスファミド水和物 1,200 mg/m²をDay 1に、シタラビン 2,000 mg/m²をDay 2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。

2. 国内第III相試験(乳癌)⁶⁾

乳癌患者^{注1)} 346名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 3.6 mg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% (173名中2名)、プラセボ群 68.8% (173名中119名)であった。

注1) 化学療法開始前2週間以内の検査で、下記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/µL以上
- ・ヘモグロビン濃度が10 g/dL以上
- ・血小板数が 1.0×10^5 /µL以上
- ・AST (GOT) 及びALT (GPT) 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
- ・クレアチニンが1.5 mg/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 75 mg/m²、シクロホスファミド水和物 600 mg/m²をDay 1にそれぞれ静脈内投与することとされた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 好中球前駆細胞の分化促進作用⁷⁾

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。

(2) 好中球減少に対する作用⁸⁾

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。

2. 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。

【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。

【取扱い上の注意】

1. 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。
2. 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。

3. 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。

【包装】

ジーラスタ皮下注 3.6mg 1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 社内資料：肺癌患者を対象とした第 I 相臨床薬理試験
- 2) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした用量設定試験
- 3) Yang, B.B. ほか：Clin Pharmacokinet 50(5),295(2011)
- 4) Yang, B.B. ほか：J Clin Pharmacol 48,1025(2008)
- 5) 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
- 6) 社内資料：乳癌患者を対象とした第 III 相臨床試験
- 7) 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）
- 8) 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）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-6-1

1.8.2 設定根拠

KRN125は、販売名称を「ジーラスタ[®]皮下注3.6mg」とし、PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）を有効成分とする皮下注射用製剤である。PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）は、顆粒球系前駆細胞表面上のG-CSF受容体に結合することにより、細胞の分化、増殖を促進する。

今般、国内臨床試験結果より KRN125 の有効性及び安全性が認められたため、「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・効果として製造販売承認申請を行うこととした。

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【効能・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤は発熱性好中球減少症（Febrile Neutropenia：FN）の発現リスクが高い患者に対して使用する。
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。

【設定根拠】

第III相臨床試験として、フィルグラスチムが予防投与の適応を有する悪性リンパ腫を選択し、CHASE(R)療法を施行予定の患者を対象として、フィルグラスチムを対照とした二重盲検比較試験である KRN125-007 試験（以下、007 試験）を実施した。007 試験において、DSN（Duration of severe neutropenia：ANCが500/ μ L未満の日数）は、KRN125群で4.5 \pm 1.2日、フィルグラスチム群で4.7 \pm 1.3日、95%CIはそれぞれ4.2~4.9日、4.4~5.1日、DSNの差（KRN125群-フィルグラスチム群）は-0.2日であった。このことから、悪性リンパ腫のCHASE(R)療法による好中球減少症に対するKRN125単回皮下投与のフィルグラスチム連日皮下投与に対する非劣性が検証された。

また、TC療法を施行予定の乳癌患者を対象として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験である KRN125-008 試験（以下、008 試験）を実施した。008 試験では、FN（体温37.5 $^{\circ}$ C以上かつANC500/ μ L未満）の発現割合を主要評価項目とした。008 試験の二重盲検比較期において、FN（体温37.5 $^{\circ}$ C以上かつANC500/ μ L未満）を発現した被験者は、KRN125群で173名中2名（1.2%）、プラセボ群で173名中119名（68.8%）であり、FN発現割合の差（プラセボ群-KRN125群）は67.6%であった。このことから、FNの発現割合を指標としたときの、プラセボ群に対するKRN125群の優越性が検証された。

海外^{1),2),3)}及び本邦⁴⁾におけるガイドラインでG-CSFの予防投与が推奨されているFN発現リスクが10~20%のがん化学療法が施行され、かつFN発現リスクを高める因子（患者リスク因子）を有する患者に対するKRN125の有効性を評価するため、(R)CHOP療法を施行予定の65歳以上の非ホジキンリンパ腫患者を対象として、フィルグラスチムを対照としたオープン比較試験である KRN125-009 試験（以下、009 試験）を実施した。009 試験において、DSNは、KRN125群で1.6 \pm 1.0日、フィルグラスチム群で1.3 \pm 1.3日、95%CIはそれぞれ1.2~2.0日、0.8~1.8日、DSNの差（KRN125群-フィルグラスチム群）は0.3日であった。このことから、高齢の非ホジキンリンパ腫患者における(R)CHOP療法による好中球減少症に対するKRN125単回皮下投与の有効性は、フィルグラスチム連日皮下投与と同様であることが示された。

国内で実施した 007、008 試験の結果から、がん化学療法が施行された悪性リンパ腫患者及び乳癌患者における KRN125 の有効性が示された。また 009 試験の結果から、65 歳以上の悪性リンパ腫患者における KRN125 の有効性が示された。

国内臨床試験で発現した有害事象から確認される KRN125 の安全性プロファイルは、既に使用経験の豊富なグラン[®]と同様であり、新たなリスクは特定されなかった。プラセボと比較すると、国内臨床試験で骨痛及び背部痛の発現頻度が高かったものの、その他に重大な安全性上の懸念は認められなかった。

以上、第 III 相臨床試験の結果から、がん腫によらずがん化学療法による好中球減少症に対する KRN125 の有効性及び安全性が示された。

KRN125 の薬理作用は、骨髄中の顆粒球系前駆細胞に作用して分化・増殖を促進させ、好中球産生亢進作用を示すことである。KRN125 をがん化学療法後に投与することにより、好中球減少症を抑制し、好中球数の回復が促進され、好中球数の減少期間が短縮するが、その効果にはがん腫によらず好中球減少症の程度が影響している。更に、がん化学療法後の好中球減少症の程度は、がん化学療法レジメンの骨髄抑制の程度に相関している。このように、薬理学的作用機序から、KRN125 の効果はがん腫に影響されるものではないと考える。

急性骨髄性白血病 (AML) 患者においては、G-CSF 受容体が白血病細胞に発現しており、G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されている。しかしながら国内のグラン[®]の AML 患者に対する臨床実績及び米国で AML 患者を対象に実施された KRN125 の臨床試験⁵⁾及び臨床研究等^{6),7),8)}から、AML 患者に対する G-CSF 製剤の有効性は確認されており、安全性の観点からも、適切なリスク管理を行うことで効能・効果として設定することは可能と考える。

以上より、がん腫によらず FN 発現リスクが高い患者に対する KRN125 の有効性及び安全性は示されていると考え、効能・効果を「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」とし、効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤は発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia : FN) の発現リスクが高い患者に対して使用する」旨を設定した。また、FN 発現リスクが高い患者の定義については、今後のがん化学療法レジメンの開発やエビデンスの蓄積により変更が生じると考え、常に最新のガイドラインが参照可能となるよう、同じく効能・効果に関連する使用上の注意に「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」を設定した。

上記の設定にて承認申請後、審査の結果を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意 1. については「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、「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」に修正し、注意喚起を行うこととした。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【用法・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、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

【設定根拠】

第 II 相用量設定試験として、フィルグラスチムが予防投与の適応を有する悪性リンパ腫を選択し、CHASE(R)療法後の好中球減少症に対する KRN125 の推奨用量を設定する KRN125-005 試験（以下、005 試験）を実施した。005 試験では、DSN は、1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群でそれぞれ 5.0 ± 1.4 日、 4.2 ± 1.1 日、 4.0 ± 1.2 日であり、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」及び「3.6 mg で減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mg で減少し飽和」で p 値が最も小さかった。

また、固形がんの代表として乳癌を選択し、TAC 療法後の好中球減少症に対する KRN125 の推奨用量を設定する KRN125-006 試験（以下、006 試験）を実施した。006 試験では、DSN は、1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群でそれぞれ 2.2 ± 0.9 日、 1.5 ± 0.9 日、 1.4 ± 0.7 日であり、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」及び「3.6 mg で減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mg で減少し飽和」で p 値が最も小さかった。

005 試験及び 006 試験結果から、がん腫にかかわらず化学療法が施行された患者における好中球減少症に対する KRN125 の推奨用量を 3.6 mg と設定し、その有効性については、1.8.2.1 項に示したとおり第 III 相臨床試験で検証した。

また、患者を対象に実施した国内臨床試験において、本剤投与は「がん化学療法剤投与終了後の翌日（以降）化学療法 1 サイクルあたり 1 回」で実施されており、用法については同一とした。

以上より、KRN125 の用法・用量を「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、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する」と設定した。

上記の設定にて承認申請後、審査の結果を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意として、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 KRN125 を投与した場合の安全性は確立していない旨を追記し、注意喚起を行うこととした。

1.8.2.3 「禁忌」、「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	
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	本剤の成分に対し過敏症のある患者には、安全確保の観点から本剤を投与すべきでないと考え設定した。また他の G-CSF 製剤に過敏症のある患者は、本剤に対しても過敏症を呈する可能性が高いと考え設定した。 なお、国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても添付文書上で同一の注意喚起を行っている。
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 [芽球が増加することがある]	G-CSF 受容体は白血病細胞に発現しており、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、急性骨髄性白血病患者への使用に対して、注意喚起を行う必要があると考え設定した。 なお、国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても、急性骨髄性白血病患者での使用に対して添付文書上で同一の注意喚起を行っている。

記載案	設定根拠
【使用上の注意】	
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	
(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として、既存の G-CSF 製剤の記載と同一に設定した。
(2) アレルギー素因のある患者	蛋白質製剤の一般的な注意事項として、既存の G-CSF 製剤の記載と同一に設定した。
2. 重要な基本的注意	
(1) ショック、アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような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。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。	海外で本剤の製造販売後に発現が認められており、米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤においても本事象の発現が認められており、添付文書の重要な基本的注意の項に記載し注意喚起されている。以上より、本剤についても同様の注意喚起が必要と考え設定した。
(2) 本剤投与により骨痛、背部痛等が起こることがあるので、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。	本剤の国内臨床試験（008 試験）において、プラセボ対照群と比較して本事象の発現割合が高く（第 1 サイクル 骨痛 本剤：11 例/173 例、6.4%、プラセボ：4 例/173 例、2.3%/背部痛 本剤：33 例/173 例、19.1%、プラセボ：26 例/173 例、15.0%）、国内臨床試験において発現頻度が高い副作用で

記載案	設定根拠
	<p>ある（国内臨床試験併合解析において、骨痛 29 例/632 例、4.6%/背部痛 121 例/632 例、19.1%）ため、注意喚起が必要と考え設定した。</p> <p>なお、本事象は海外で製造販売後の本剤及び国内で製造販売されている G-CSF 製剤においても認められており、各国添付文書にて注意喚起されている。</p>
<p>(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い、芽球の増加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。</p>	<p>【禁忌】(2)の設定根拠として記載したとおり、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、急性骨髄性白血病患者への使用に対して、定期的な検査を行い、注意喚起を行う必要があると考え設定した。</p>
<p>3. 副作用</p>	
<p>副作用の概要</p>	
<p>国内臨床試験の安全性評価対象例 632 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は 474 例（75.0%）であった。主な副作用（5.0%以上）は、LDH 上昇 162 例（25.6%）、背部痛 121 例（19.1%）、発熱 91 例（14.4%）、関節痛 90 例（14.2%）、倦怠感 65 例（10.3%）、ALT（GPT）上昇 61 例（9.7%）、ALP 上昇 61 例（9.7%）、頭痛 53 例（8.4%）、筋肉痛 51 例（8.1%）、AST（GOT）上昇 45 例（7.1%）、白血球増加 45 例（7.1%）、好中球増加 41 例（6.5%）、発疹 37 例（5.9%）、リンパ球減少 35 例（5.5%）等であった。〔申請時〕</p>	<p>国内の臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。</p>
<p>(1) 重大な副作用</p>	
<p>1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明） ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p>	<p>海外で本剤の製造販売後に発現が認められており、米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤においても本事象の発現が認められており、添付文書の重大な副作用の項に記載し注意喚起されている。以上より、本剤についても同様の注意喚起が必要と考え設定した。</p>
<p>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ので、観察を十分に行い、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。</p>	<p>本剤の国内臨床試験で「肺臓炎」の発現が認められている。海外製造販売後においても同様の報告があり、本剤の欧州添付文書において注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤においても同様に発現が認められており、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている。</p> <p>以上より、本剤についても添付文書上に注意喚起が必要と考え設定した。</p>

記載案	設定根拠
<p>3) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明） 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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。</p>	<p>本剤の海外製造販売後において報告があり、米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤においても本事象の発現が認められており、添付文書の重大な副作用の項に記載し、注意喚起している。 以上より、本剤についても添付文書上に注意喚起が必要と考え設定した。</p>
<p>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ので、観察を十分に行い、芽球の増加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。</p>	<p>【禁忌】（2）及び【使用上の注意】2.重要な基本的注意 の設定根拠として記載したとおり、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、注意喚起を行う必要があると考え設定した。</p>
<p>5) 脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明） 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い、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。</p>	<p>本剤の海外製造販売後において、がん化学療法後に「脾破裂」及び「脾腫」の報告があり、米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。 本剤の国内臨床試験において、「脾破裂」は発現していないが、A04 試験及び 005 試験において各 1 例「脾腫」が発現している。非臨床試験において、脾臓腫大及び脾臓重量増加が認められており、本剤の薬理学的作用から発症が予測される事象である。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤においても「脾腫」の発現が認められており、「脾腫」をその他の副作用に記載し、注意喚起している。 以上より、本剤についても添付文書上に注意喚起が必要と考え設定した。</p>
<p>6) 毛細血管漏出症候群（頻度不明） 毛細血管漏出症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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。</p>	<p>海外製造販売後において報告があり、欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。 また、国内で製造販売している G-CSF 製剤において発現が認められており、添付文書の重大な副作用の項に記載し、注意喚起されている。 以上より、本剤についても添付文書上に注意喚起が必要と考え設定した。</p>
<p>7) Sweet 症候群（頻度不明） Sweet 症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p>	<p>海外製造販売後において報告があり、Amgen 社の CCDS “4.4 Special warnings and precautions for use” の項に記載がある。米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。 また、国内で製造販売している G-CSF 製剤において発現が認められており、添付文書のその他の副作用の項に記載し、注意喚起されている。</p>

記載案	設定根拠
	以上より、本剤についても添付文書上に注意喚起が必要と考え設定した。
8) 皮膚血管炎（頻度不明） 皮膚血管炎が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	海外製造販売後において報告があり、Amgen社のCCDS“4.4 Special warnings and precautions for use”の項に記載がある。米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起されている。 以上より、本剤についても添付文書上に注意喚起が必要と考え設定した。

記載案				設定根拠
(2) その他の副作用				国内の臨床試験において発現した副作用及び外国の添付文書の記載に基づき設定した。
	5%以上	1~5%未満	1%未満	
皮膚	発疹	蕁麻疹、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 (GPT) 上昇、AST (GOT) 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	
その他	LDH 上昇、発熱、倦怠感、ALP 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）	

記載案	設定根拠
<p>4. 高齢者への投与</p> <p>患者の状態を観察しながら慎重に投与すること [高齢者では、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]。</p>	<p>009 試験における安全性プロファイルからは、65歳以上の高齢者において具体的な注意喚起が必要と考えられる事象はみられなかったが、医薬品共通の一般的な注意事項として設定した。</p>
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること [授乳中の投与に関する安全性は確立していない]。</p>	<p>妊婦に対する安全性が確立していないことに加え、妊娠ウサギに KRN125 を投与した非臨床試験で胚毒性や流産の増加が認められ、妊娠ラットに KRN125 を投与した非臨床試験ではわずかながら羊水及び胎児血漿中に KRN125 が移行した。また、KRN125 がヒト乳汁中に分泌されるか不明である。</p> <p>以上より、妊婦及び胎児の安全性を考慮し、既存の G-CSF 製剤の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。</p>
<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。</p> <p>(2) 使用後の残液は確実に廃棄すること。</p>	<p>本剤の剤形を考慮し、適用時に必要な注意喚起として、他のプレフィルドシリンジ製剤の記載を参考に設定した。</p> <p>細菌汚染を避けるため、適用時に必要な注意喚起として、他のプレフィルドシリンジ製剤の記載を参考に設定した。</p>
<p>8. その他の注意</p> <p>(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）。</p> <p>(2) 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 <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> で増殖促進傾向を示したとの報告がある。</p>	<p>本剤の国内臨床試験（05-A04 試験）で化学療法後に本剤が投与された悪性リンパ腫患者において、骨髄異形成症候群の発現が認められている。また本剤の米国添付文書で「悪性骨髄疾患及び骨髄異形成症候群を含め、腫瘍細胞に対してペグフィルグラスチムが成長因子として作用しうる可能性は除外できない」と記載されており、注意喚起の必要があると考え設定した。</p> <p>腫瘍及び腫瘍細胞株に G-CSF 受容体を認める場合があり、本剤が腫瘍増殖に影響を与える可能性は否定できない。また、本剤の欧州添付文書で「顆粒球コロニー刺激因子は、<i>in vitro</i> において骨髄系細胞の増殖を促進し、一部の非骨髄系細胞に対しても <i>in vitro</i> において同様に作用する可能性がある」と記載されており、注意喚起の必要があると考え設定した。</p> <p>なお、国内で製造販売している G-CSF 製剤において、添付文書その他の注意として同</p>

	一の注意喚起を行っている。
(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。	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測定結果に検体中のKRN125が及ぼす影響が不明であることから、注意喚起の必要があると考え設定した。

1.8.2.4 引用文献

1. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-205.
2. NCCN clinical practice guidelines in oncology - myeloid growth factors. 2013;Version 1.
3. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
4. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012. p.47-9.
5. Sierra J, Szer J, Kassis J, Herrmann R, Lazzarino M, Thomas X, et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2008;8(195):1-10.
6. Braess J, Spiekermann K, Staib P, Grüneisen A, Wörmann B, Ludwig WD, et al. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. *Blood.* 2009;113:3903-10.
7. Derbel O, Cannas G, Le QH, Elhamri M, Chelghoum Y, Virelizier EN, et al. A single dose pegfilgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for high-risk acute myeloid leukemia by the EMA 2000 schedule. *Hematology.* 2010;15(3):125-31.
8. Bradley AM, Deal AM, Buie LW, van Deventer H. Neutropenia-Associated Outcomes in Adults with Acute Myeloid Leukemia Receiving Cytarabine Consolidation Chemotherapy with or without Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Pharmacotherapy.* 2012;32(12):1070-7.

KRN125

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

協和発酵キリン株式会社

目次

目次	2
1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 国内の一般的名称 (JAN)	3
1.9.2 国際一般名 (INN)	3
1.9.3 CAS 登録番号	3

1.9 一般的名称に係る文書

KRN125 の一般的名称等を以下に示す。

1.9.1 国内の一般的名称 (JAN)

KRN125 の国内の一般的名称は、平成 25 年 7 月 25 日付薬食審査発 0725 第 1 号により JAN が通知されている。

1) JAN

[日本名] ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)

[英名] Pegfilgrastim (Genetical Recombination)

2) 本質記載

[日本名] ペグフィルグラスチムは、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 (分子量: 約 40,000) である。

[英名] Pegfilgrastim is a modified protein (molecular weight: ca. 40,000) consisting of a methoxy polyethylene glycol molecule (molecular weight: ca. 20,000) attached to an amino group of Met1 of Filgrastim (Genetical Recombination).

1.9.2 国際一般名 (INN)

KRN125 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.16, No. 1, 2002 List 47, p.102」に r-INN が掲載されている。

1) r-INN

pegfilgrastim

1.9.3 CAS 登録番号

208265-92-3

KRN125

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

協和発酵キリン株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<p>ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）及びその製剤</p> <p>ペグフィルグラスチムは、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（分子量：約40,000）である。</p>
構造式	<p>$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$</p> <p>1 10 20 Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile</p> <p>30 40 50 Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu</p> <p>60 70 Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys</p> <p>80 90 100 Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu</p> <p>110 120 Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu</p> <p>130 140 150 Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly</p> <p>160 170 Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro</p> <p>Met¹ : PEG 結合位置 - : ジスルフィド結合 (Cys³⁷-Cys⁴³ 及び Cys⁶⁵-Cys⁷⁵)</p>
効能・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
用法・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、3.6 mg を化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）</p> <p>製剤：ジーラスタ[®]皮下注 3.6 mg （1 シリンジ中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）を 3.6 mg 含有）</p>

毒 性	単回投与毒性					
	動物種	性別	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	概略の致死量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	ラット	♂♀	静脈内	0, 100, 1000, 3000, 10000	10000を超える	
	カニクイザル	♂♀	皮下	0, 100, 1000, 3000, 10000	10000を超える	
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	主な所見
	ラット	2週間 (隔日)	皮下	0, 175, 350, 1750, 3500	350	骨髄線維化、骨過形成など
	ラット	3, 6ヵ月 (1回/週)	皮下	0, 100, 300, 1000	1000を超える	なし
			静脈内	0, 300		
	カニクイザル	1ヵ月 (1回/週)	皮下	0, 75, 250, 750	750を超える	なし
副作用	国内臨床試験の安全性評価対象例632例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は474例（75.0%）であった。主な副作用（5.0%以上）は、LDH上昇162例（25.6%）、背部痛121例（19.1%）、発熱91例（14.4%）、関節痛90例（14.2%）、倦怠感65例（10.3%）、ALT（GPT）上昇61例（9.7%）、Al-P上昇61例（9.7%）、頭痛53例（8.4%）、筋肉痛51例（8.1%）、AST（GOT）上昇45例（7.1%）、白血球増加45例（7.1%）、好中球増加41例（6.5%）、発疹37例（5.9%）、リンパ球減少35例（5.5%）等であった。					
会社	協和発酵キリン株式会社（製造販売元）					

第3部 品質に関する文書

3.2 データまたは報告書

3.2.S 原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1.1	名称 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.1	製造業者 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法) (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.S.5	標準品又は標準物質 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社 XXXXXXXXXX	国内	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、 XXXXXXXXXX)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1	KRN125 原薬の長期保存試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	KRN125 原薬の加速試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	KRN125 原薬の苛酷試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	KRN125 原薬の光安定性試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.1	製剤及び処方 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1	製剤成分 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社 XXXXXXXXXX	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社 XXXXXXXXXX	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (KRN125製剤、注射剤)	XXXXXXXXXX	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法) (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法) (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (KRN125製剤、注射剤)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	KRN125 製剤の長期保存試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	KRN125 製剤の加速試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	KRN125 製剤の苛酷試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	KRN125 製剤の光安定性試験	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.A その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1-1	製造施設及び設備 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.1-2	製造施設及び設備 (KRN125原薬、[REDACTED])	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.1-3	製造施設及び設備 (KRN125製剤、[REDACTED])	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価 (KRN125原薬、協和発酵キリン株式会社、[REDACTED])	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考 の別
------	------	--------	-----	----------	-------------

該当資料なし

3.3 参考文献

2.3項で引用した文献を添付した。

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-1	Competitive Displacement Binding Studies of SD/01 and G-CSF on Isolated Human Neutrophils (■■-237)	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	ヒト顆粒球・マクロファージ系コロニー形成に対するKRN125及びフィルグラスチムの作用 (125-8)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	マウス顆粒球・マクロファージ系コロニー形成に対するKRN125およびフィルグラスチムの作用の検討 (125-1)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	正常マウスにおけるKRN125及びフィルグラスチムの単回皮下投与後の好中球増加作用 (125-2)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	正常マウスにおけるKRN125単回投与とフィルグラスチム5日間連日投与後の好中球増加作用 (125-3)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	シクロホスファミド投与マウスの好中球減少改善作用に対するKRN125単回皮下投与タイミングの比較 (125-5)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-7	シクロホスファミド投与マウスにおけるKRN125単回投与による好中球減少改善作用 (125-4)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価

「Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dose Ranging Study of Filgrastim SD/01 in Male Sprague Dawley Rats (PK■■005)」は、共通資料として、4.2.2.2-2に添付した。

「Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Different Pegylated Forms of Filgrastim After Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys (■■0135)」は、共通資料として、4.2.2.2-3に添付した。

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし					

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.3-1	KRN125の安全性薬理試験 - ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響- (■■1643)	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	KRN125の安全性薬理試験 - 覚醒サルの心血管系に及ぼす影響- (■■1645)	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	KRN125の安全性薬理試験 - 無麻酔ラットの呼吸機能に及ぼす影響- (■■1644)	■■■■■	国内	社内資料	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-1	Analytical Method Validation 100145, Quantikine Enzyme Immunoassay For Filgrastim-SD/01 In Rat Plasma (100145)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Validation of an ELISA Assay to Quantify Filgrastim-SD/01 in Pregnant and Non Pregnant Rat Plasma (■■■■-192)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	ELISAによるラット血漿中KRN125定量法のバリデーション (PK0303)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Filgrastim-SD/01 in Cyno Monkey Plasma (100302)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	KRN125のカニクイザルおよびウサギ血漿中濃度測定法バリデーション (■■■■1170)	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Biacore3000における抗KRN125抗体測定バリデーション試験 (H1616A)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	参考

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Dose-Ranging Study of Single Intravenous Doses of 20KD Pegylated, Granulocyte Colony Stimulating Factor (PEG-GCSF) in Male CD-1 Mice (PK■■■■010)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dose Ranging Study of Filgrastim SD/01 in Male Sprague Dawley Rats (PK■■■■005)	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Different Pegylated Forms of Filgrastim After Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys (■■■■0135)	■■■■■	海外	社内資料	評価

「KRN125のカニクイザルを用いた皮下投与による単回投与毒性試験 (■■■■1660)」は、共通資料として、4.2.3.1-2に添付した。

「3/6-Month Subcutaneous/Intravenous Toxicity Study of Filgrastim-SD/01 in Rats with Recovery (100062)」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。

「KRN125の妊娠ウサギを用いた器官形成期投与によるトキシコキネティクス試験 (■■■■1661)」は、共通資料として、4.2.3.5.2-4に添付した。

「KRN125のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 -妊娠6日から10日までの投与- (■■■■0519)」は、共通資料として、4.2.3.5.2-5に添付した。

「KRN125のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 -妊娠10日から14日までの投与- (■■■■0611)」は、共通資料として、4.2.3.5.2-6に添付した。

「KRN125のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 -妊娠14日から18日までの投与- (■■■■0751)」は、共通資料として、4.2.3.5.2-7に添付した。

「A One-Month Repeat-Dose Subcutaneous Toxicity Study of Filgrastim-SD/01 in Cynomolgus Monkeys with a One-month Recovery Period (100298)」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.3-1	ラットにおける ^[125I] KRN125 単回皮下投与時の吸収、分布及び排泄 (4722)		国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Placental Transfer of r-metHuG-CSF-SD/01 in Pregnant and Nonpregnant Rats via Subcutaneous Administration (100338)		海外	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.4-1	Molecular Form of ^[125I] KRN125 in Rat Serum After Single Subcutaneous Administration (6836)		国内	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

「ラットにおける^[125I]KRN125 単回皮下投与時の吸収、分布及び排泄 (4722)」は、共通資料として、4.2.2.3-1に添付した。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.7-1	A Pharmacokinetic Study of Filgrastim and Filgrastim-SD/01 Following Intravenous Administration in Bilateral Nephrectomized Male Sprague-Dawley Rats (100626)		海外	社内資料	評価
4.2.2.7-2	好中球減少モデルラットにおけるKRN125の血漿中濃度推移 (PK0402)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1-1	Single Dose Intravenous Two Week Toxicity Study of Filgrastim-SD/01 in Rats (100965)		海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	KRN125のカニクイザルを用いた皮下投与による単回投与毒性試験 (1660)		国内	社内資料	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2-1	A 2-Week Subcutaneous Toxicity Study of G-20K in the Rat (0002)		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	3/6-Month Subcutaneous/Intravenous Toxicity Study of Filgrastim-SD/01 in Rats with Recovery (100062)		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	A One-Month Repeat-Dose Subcutaneous Toxicity Study of Filgrastim-SD/01 in Cynomolgus Monkeys with a One-month Recovery Period (100298)		海外	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.3.2-1	KRN125のラットを用いる小核試験 (1662)		国内	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.5.1-1	A Study of the Effects of Filgrastim-SD/01 Administered Subcutaneously on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats (100782)		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-1	A Study of the Effects of Filgrastim-SD/01 Administered Subcutaneously on Embryo/Fetal Development in Rats (100168)		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	A Range-Finding Developmental Toxicity Study in Rabbits with Filgrastim-SD/01 via Subcutaneous Administration (100199)		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	The Effects on Embryo-Fetal Development of Subcutaneous Administration of Filgrastim-SD/01 to Rabbits (100297)		海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	KRN125の妊娠ウサギを用いた器官形成期投与によるトキシコキネティクス試験 (1661)		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	KRN125のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 -妊娠6日から10日までの投与- (0519)		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-6	KRN125のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 -妊娠10日から14日までの投与- (0611)		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-7	KRN125のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験 -妊娠14日から18日までの投与- (0751)		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	A Study of the Effects of Filgrastim-SD/01 Administered Subcutaneously on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in the Rat (100439)		海外	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.6-1	KRN125製剤のウサギを用いた皮下投与による局所刺激性試験 (0009)		国内	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし					

4.3 参考文献

2.4及び2.6項で引用した文献を添付した。

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.1.4-1	最終報告書 ELISAによるヒト血清中KRN125定量法のバリデーション ()		国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	最終報告書 Biacore3000を用いたヒト血清中抗SD/01（PEG-G-CSF）及びG-CSF抗体価測定法のValidation Study ()		国内	社内資料	評価
5.3.1.4-3	最終報告書 ヒト血清中抗KRN125抗体の保存安定性試験 ()		国内	社内資料	評価
5.3.1.4-4	最終報告書 Biacore3000を用いたヒト血清中抗KRN125及びフィルグラスチム抗体価測定法の追加Validation Study ()		国内	社内資料	評価
5.3.1.4-5	最終報告書 ヒト血清中抗SD/01（PEG-G-CSF）及びG-CSF中和抗体測定法のValidation Study ()		国内	社内資料	評価
5.3.1.4-6	最終報告書 ヒト血清中抗SD/01（PEG-G-CSF）及びG-CSF中和抗体測定法：測定機器変更に伴うPartial Validation Study ()		国内	社内資料	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
------	------	--------	-----	----------	---------

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.1-1	KRN125 の健常人を対象とした第 I 相臨床試験 (KRN125/03-A01)	麒麟麦酒株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	最終報告書「KRN125 の健常人を対象とした第I相臨床試験」におけるKRN125濃度測定 ()		国内	社内資料	評価
5.3.3.1-3	最終報告書「KRN125 の健常人を対象とした第I相臨床試験」における抗KRN125抗体測定 ()		国内	社内資料	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.2-1	がん化学療法による好中球減少症に対するKRN125 の臨床薬理試験 (KRN125/04-A02)	キリンファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.2-2	最終報告書「がん化学療法による好中球減少症に対するKRN125 の臨床薬理試験」におけるヒト血清中KRN125濃度測定試験 ()		国内	社内資料	評価
5.3.3.2-3	最終報告書「がん化学療法による好中球減少症に対するKRN125 の臨床薬理試験」における抗KRN125/フィルグラスチム抗体測定 ()		国内	社内資料	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.3-1	臨床薬理学的解析報告書 KRN125の臨床薬理学的特性の検討	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし					

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし					

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし					

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし					

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.1-1	KRN125第II相臨床試験 －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KRN125の用量設定試験－ (KRN125/05-A04)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	KRN125第III相二重盲検比較試験 (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KRN8601を対照とした KRN125の二重盲検比較試験) (KRN125-007)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.5.1-3	KRN125第III相二重盲検比較試験 (乳癌のがん化学療法による好中球減少症に対するプラセボを対照としたKRN125の二重盲検比較試験) (KRN125-008)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-4	KRN125第III相一般臨床試験 (高齢の非ホジキンリンパ腫におけるがん化学療法による好中球減少症に対するKRN8601を対照としたKRN125の一般臨床試験) (KRN125-009)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-5	A Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Filgrastim-SD/01 per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Subjects With High-risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer (980226)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-6	A Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Fixed Dose Single Administration Filgrastim-SD/01 per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Subjects With High-risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer (990749)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-7	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Prophylactic Use of Pegfilgrastim on the Incidence of Febrile Neutropenia in Subjects with Breast Cancer Treated with Docetaxell (20010144)	Amgen Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-8	最終報告書「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KRN125の用量設定試験」における血清中KRN125濃度測定 ()		国内	社内資料	評価
5.3.5.1-9	最終報告書「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KRN125の用量設定試験」における抗KRN125/KRN8601抗体測定 ()		国内	社内資料	評価
5.3.5.1-10	最終報告書「KRN125第III相二重盲検比較試験(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KRN8601を対照としたKRN125の二重盲検比較試験 治験実施計画書番号: KRN125-007)」における抗KRN125/KRN8601抗体の測定 ()		国内	社内資料	評価
5.3.5.1-11	最終報告書「KRN125第III相二重盲検比較試験(乳癌のがん化学療法による好中球減少症に対するプラセボを対照としたKRN125の二重盲検比較試験 治験実施計画書番号: KRN125-008)」における抗KRN125/フィルグラスチム抗体の測定 ()		国内	社内資料	評価
5.3.5.1-12	最終報告書「KRN125第III相一般臨床試験(高齢の非ホジキンリンパ腫におけるがん化学療法による好中球減少症に対するKRN8601を対照としたKRN125の一般臨床試験 治験実施計画書番号: KRN125-009)」における抗KRN125/KRN8601抗体の測定 ()		国内	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.2-1	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KRN125の用量設定試験 (KRN125-005)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	KRN125 第II 相臨床試験 (乳癌のがん化学療法による好中球減少症に対するKRN125の用量設定試験) (KRN125-006)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	最終報告書「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KRN125の用量設定試験」における血清中KRN125濃度測定 ()		国内	社内資料	評価

5.3.5.2-4	最終報告書「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KRN125の用量設定試験」における抗KRN125/フィルグラスチム抗体の測定 ()		国内	社内資料	評価
5.3.5.2-5	最終報告書「KRN125 第II 相臨床試験（乳癌のがん化学療法による好中球減少症に対するKRN125の用量設定試験）」における抗KRN125/フィルグラスチム抗体の測定 ()		国内	社内資料	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.3-1	併合解析報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.6-1	Pegfilgrastim PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER)/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)		海外	社内資料	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。