

衛研発 第 2698 号
平成 12 年 7 月 19 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記の通り報告する。

記

販売名 ノイトロジン注 50 μ g、同 100 μ g、同 250 μ g

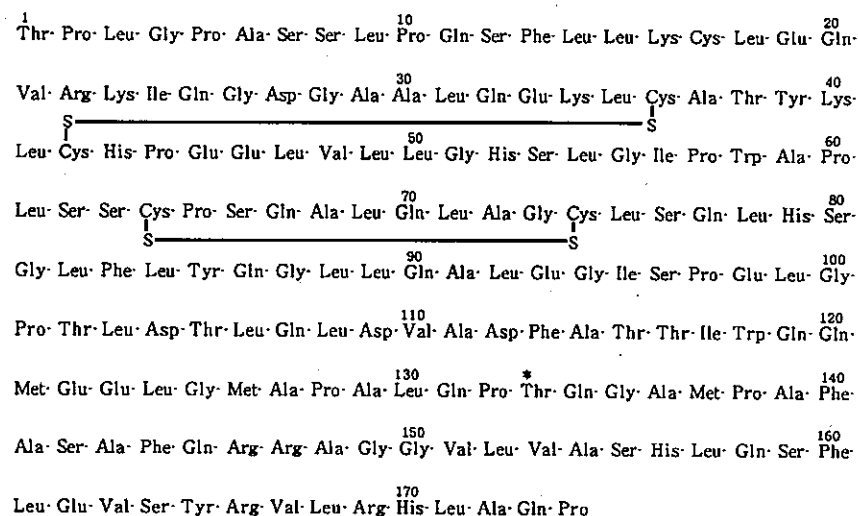
一般名 レノグラスチム (遺伝子組換え)

申請者名 中外製薬株式会社

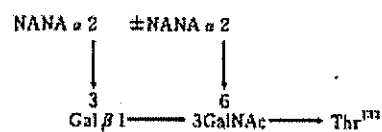
申請年月日 平成 11 年 10 月 20 日

申請区分 1 (4)、(6) 新効能、新用量医薬品

化学構造



* O-グリコシド型糖鎖結合位置



O-グリコシド型糖鎖構造

特記事項 優先審査医薬品 (指定年月日: 平成 11 年 12 月 1 日)

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 7 月 19 日作成

販 売 名 ノイトロジン注 50 μ g、同 100 μ g、同 250 μ g
一 般 名 レノグラスチム（遺伝子組換え）
申 請 者 中外製薬株式会社
申請年月日 平成 11 年 10 月 20 日
 （優先審査医薬品指定年月日：平成 11 年 12 月 1 日）

審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

効能・効果 （下線部今回変更または追加）

- 造血幹細胞の末梢血中への動員
- 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- 先天性・特発性好中球減少症
- 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
- 免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

用法・用量 （下線部今回変更または追加）

○造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、レノグラスチム(遺伝子組換え)として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。ただし、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。

(2) 自家末梢血幹細胞移植を目的として本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人、小児ともに、レノグラスチム(遺伝子組換え)として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。ただし、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。

(3) 末梢血幹細胞移植ドナーに対して本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人にはレノグラスチム(遺伝子組換え)として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。ただし、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。

○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人には造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム(遺伝子組換え)として5 μg/kg を1日1回点滴静注する。小児には、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム(遺伝子組換え)として5 μg/kg を1日1回点滴静注する。ただし、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。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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)で骨髓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、レノグラスチム(遺伝子組換え)として5 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2 μg/kg 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/mm³ に達した場合は投与を中止する。

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

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、レノグラスチム(遺伝子組換え)として2 μg/kg を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は5 μg/kg を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、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、レノグラスチム(遺伝子組換え)として2 μg/kg を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は5 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、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、レノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ 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 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。小児には、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与又は静脈内投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与又は皮下投与する。小児には、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与又は静脈内投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○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

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。小児には、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ （白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ ）未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与する。小児には、

好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ (白血球数 $3,000/\text{mm}^3$) 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム(遺伝子組換え)として $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 12 年 5 月 28 日作成

1. 申請品目

[販 売 名] ノイトロジン注 50 μ g、同 100 μ g、同 250 μ g

[一 般 名] レノグラスチム (遺伝子組換え)

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 11 年 10 月 20 日

[申請時の効能・効果] (下線部今回申請時変更又は追加)

- 造血細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- 末梢血幹細胞動員
- 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- 先天性・特発性好中球減少症
- 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
- 免疫抑制療法 (腎移植) に伴う好中球減少症

[申請時の用法・用量] (下線部今回申請時変更又は追加)

○造血細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人には造血細胞移植施行翌日ないし 5 日後よりレノグラスチム (遺伝子組換え) として 5 μ g/kg を 1 日 1 回点滴静注する。小児には、造血細胞移植施行翌日ないし 5 日後よりレノグラスチム (遺伝子組換え) として 5 μ g/kg 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

(1) 急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後 (翌日以降) で骨髓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、レノグラスチム (遺伝子組換え) として 5 μ g/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 2 μ g/kg 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。

(2) 悪性リンパ腫, 小細胞肺癌, 胚細胞腫瘍 (睾丸腫瘍, 卵巣腫瘍など), 神経芽細胞腫,

小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ 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 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ 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 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 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 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ 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 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

○末梢血幹細胞動員

(1) がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を動員する場合

通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与する。ただし、アフエレーシスが終了した時点で投与を中止する。

(2) 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、アフエレーシス施行予定日の 4 日前から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日量 $10\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回又は 2 回に分けて皮下投与する。ただし、アフエレーシスが終了した時点で投与を中止する。

○骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。小児には、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$

未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与又は静脈内投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。

○先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与又は皮下投与する。小児には、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与又は静脈内投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。

○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

通常、成人には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。小児には、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与する。ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 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。

○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ （白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ ）未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与する。小児には、好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ （白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ ）未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回皮下投与する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、組換え DNA 技術を応用して製造されるヒト顆粒球コロニー形成刺激因子（Granulocyte Colony-Stimulating Factor：G-CSF）であり、骨髄中の顆粒球・マクロファージ系造血前駆細胞（CFU-GM）に作用し、好中球への分化・増殖を特異的に促進する造血因子である。

本剤は中外製薬㈱で純化されたヒト G-CSF をもとに、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用い量産された G-CSF 製剤であり、アミノ酸 174 個のポリペプチド 1 本鎖と 4% の O-グリコシド型糖鎖で構成される分子量約 20,000 の糖蛋白質である。好中球減少症の治療薬として、平成 3 年 10 月 4 日に承認され、その後の効能・効果の追加も含めて、現在までに以下の効能・効果が承認されている。

平成 3 年 10 月 4 日（承認年月日）

- ・骨髄移植時の好中球数の増加促進
- ・悪性リンパ腫、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫におけるがん化学療法による好中球減少症
- ・骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
- ・再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- ・先天性・特発性好中球減少症

平成 5 年 11 月 30 日

- ・急性リンパ性白血病におけるがん化学療法による好中球減少症

平成 8 年 11 月 22 日

- ・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
- ・免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

平成 9 年 12 月 9 日

- ・急性骨髄性白血病、尿路上皮癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）、頭頸部癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）におけるがん化学療法による好中球減少症

平成 10 年 2 月 20 日

- ・乳癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）におけるがん化学療法による好中球減少症

平成 10 年 11 月 10 日

- ・がん化学療法による好中球減少症
（効能・効果にがん腫を規定せず、がん化学療法による好中球減少症として承認）

末梢血幹細胞移植は、骨髄移植に比べ、造血回復が早期に認められ、また造血幹細胞採取時に全身麻酔の必要性がないことより、急速に普及している。最近では、同種末梢血幹細胞移植が臨床導入された。これにより造血幹細胞提供者（健常ドナー）に全身麻酔を行うことなく、造血幹細胞を採取することが可能となった。

今回、「同種及び自家末梢血幹細胞採取時の造血幹細胞の末梢血中への動員」及び「自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与後の造血幹細胞の末梢血中への動員」並びに「造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」に対する新効能・用量医薬品としての承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤は、平成 11 年 12 月 1 日に優先審査品目に指定されている。なお、海外では、「自家末梢血幹細胞採取時の造血幹細胞の末梢血中への動員」に対して、スイス（1996 年 12 月）をはじめ欧州 18 カ国（EU15 カ国、EU 非加盟国（EFTA）3 カ国）を含む 43 カ国で承認されている。また、健常ドナーを対象とした「同種末梢血幹細胞移植時の造血幹細胞の末梢血中への動員」に対して、タイ（1998 年 2 月）及び英国（1998 年 6 月）をはじめ EU/EFTA の 17

カ国を含めた 25 カ国で承認されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

審査センターは、同種末梢血幹細胞動員について、健常人に本剤を投与することから、初回申請時の毒性データから臨床用量 $10 \mu\text{g/kg}$ のヒトでの安全性について申請者に見解を求めた。

ラット、イヌ及びサルを用いて種々の反復投与毒性試験(1991 年 10 月 4 日承認)を実施したところ、無影響量はラット及びイヌで $10 \mu\text{g/kg}$ 、サルで $100 \mu\text{g/kg}$ であった。本薬の作用は造血器系に対する特異性が高く、予測困難な毒性変化を惹起する可能性は低いと考えられ、血液所見を含め観察、検査を適切に行うことで健常人に対する用法・用量は非臨床試験結果から安全性に支障ないと考えられるとの申請者の回答を審査センターは了承した。さらに、本剤の高用量を健常人に投与した際、投与後長期的な観点から危惧されている副作用として、白血病等の血液疾患発症の可能性については明らかでないが、否定することもできないと考えられる。しかし、これまでの報告では白血病等の発症は血液疾患患者にほぼ限定されていることから、血液学的に異常のない健常人への短期間の投与に起因した白血病等の血液疾患が発症する可能性は極めて低いと思われるとの回答が申請者より得られ、審査センターはこれを了承した。

小児に対しての用量が成人と同様であることから、この用量の妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は幼若動物を用いた安全性試験は特に実施していないが、初回申請時の毒性試験及び週齢の異なるラットでの試験から本薬の作用は週齢(年齢)を問わず造血器系に対する特異性が高く、予測困難な毒性変化を惹起する可能性の低い薬剤と判断した。また、小児への投与に関しても成人と同様に血液所見を含め適切な観察、検査を行うことで $10 \mu\text{g/kg}$ の安全性は確保できるものとする。但し、新生児及び乳児を対象とすることは、他の適応と同様に避けた方が望ましいと考える。また、長期安全性の情報についてはほとんどないことから成人の場合と同様に十分な追跡調査が必要と考えるとの回答が得られた。

しかしながら、審査センターは、非臨床安全性試験において幼若動物を用いた試験も実施されておらず小児の安全性を担保するデータがないこと、さらに臨床試験で小児健常ドナーに対する本剤の使用成績がほとんどないことから、現時点では小児健常ドナーに対す

る本剤の安全性を担保することは難しいと判断した。

白血球数による中止減量基準の妥当性について申請者に質したところ、本剤の用法・用量において投与中止時期を“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。”へ変更する旨の回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

なお、初回申請時の毒性要約、一覧表並びに試験成績表さらにヒトへの安全性についての考察を提出資料中に追記させた。

ホ. 薬理作用に関する資料

正常マウスに本薬 0、10 又は 100 μ g/kg/日を 4、8、12 又は 15 あるいは 16 日間連日皮下投与した結果、10 μ g/kg/日の用量ではいずれの投与回数においても末梢血液中の CFU-GM 数の増加を認めたものの、本薬の投与回数による末梢血中 CFU-GM 数の増加効果の差は認めなかった。一方、100 μ g/kg/日の用量では投与回数に応じた CFU-GM 数の増加を認めた。また、正常マウスに本薬 0、0.1、1、10 又は 100 μ g/kg/日を 4 日間連日皮下投与した結果、末梢血液中の CFU-GM 数は本薬の用量に依存して増加した。

シクロホスファミド(CPA) 200mg/kg を腹腔内投与し、その翌日から対照溶液もしくは本薬 10 μ g/kg/日を 4、6、又は 8 日間連日皮下投与して、最終投与後の末梢血液中の CFU-GM 数を測定した結果、対照溶液投与群 (0.01w/v% Tween20 含有 20mmol/L リン酸緩衝液、pH6.5) では CPA 投与後 6 日目を最大とする増加を認めた。一方、本薬投与群では CPA 投与後 4、6 又は 8 日目のいずれにおいても対照溶液投与群に比べ有意な増加 ($p<0.05$ 又は $p<0.001$) を認めた。また、本薬の用量依存性を検討するため、CPA 投与の翌日から本薬 0、0.1、1、10 又は 100 μ g/kg/日を 6 日間連日皮下投与したところ、末梢血液中の CFU-GM 数は本薬の用量に依存して増加し、10 μ g/kg/日以上用量で対照溶液投与群に比べ有意な差 ($p<0.001$) を認めた。

CPA 200mg/kg を腹腔内投与し、その翌日から本薬 10 μ g/kg/日を 6 日間連日皮下投与し、末梢血液中の CD34 抗原陽性細胞、分化抗原陰性・c-kit 抗原陽性・Sca-1 抗原陽性細胞、あるいは長期造血能を有するとされる分化抗原陰性・c-kit 抗原陽性・Sca-1 抗原陽性・CD34 抗原陰性細胞の比率を測定し、末梢血単核球数に乗じて細胞数を算出した結果、いずれの細胞においても対照溶液投与群に比べ本薬投与群では有意な増加 ($p<0.01$ 又は $p<0.001$) を認めた。

審査センターは、薬理作用の検討で用いた本薬の投与量の合理性について、臨床データと比較し考察するよう申請者に求めた。

薬効薬理試験を開始する時点で、臨床において本薬の末梢血幹細胞動員における有効な用量が 10 μ g/kg であったことから (Bone Marrow Transplant18: 19, 1996)、10 μ g/kg を中心として、正常マウスに、0~100 μ g/kg/日の本薬を連日投与し用量依存性の検討を行い、本薬は末梢血 CFU-GM 数を用量に依存して増加させ、0.1 μ g/kg 以上では対照群に対して有

意な差を認めたとされた。また、マウスとヒトで末梢血幹細胞動員効果を CFU-GM 数で比較すると、投与前/投与後の CFU-GM 数に違いがあり、さらに個体間のバラツキも大きいため、マウスとヒトでの本剤の末梢血幹細胞動員効果を厳密に比較することは困難と考えられるが、マウスでの薬効薬理試験は用量-反応性が認められる用量範囲での試験結果であり、臨床における本剤の末梢血幹細胞動員効果を十分に示唆するものである。審査センターは、この回答を了承した。

ヒトにおける本剤の投与量と末梢血中への造血前駆細胞動員効果及び血漿中濃度推移との相関について申請者に説明を求めた。

本剤の投与量と末梢血中への造血前駆細胞動員効果との相関について、国内健康成人がランティアを対象とした用量設定試験の成績（臨床血液 41:198, 2000）では、末梢血中の CD34 陽性細胞数の最大値は、2、5、10 $\mu\text{g/kg/day}$ 群で各々中央値 16.3、53.9、96.6/ μL と用量依存的な増加を示し、同種末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞（CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ ）を 1 回のアフエーシスで採取するために必要な末梢血中の CD34 陽性細胞数を 50/ μL と推定し、末梢血 CD34 陽性細胞数の最大値が 50/ μL 以上であった症例の割合は、2、5、10 $\mu\text{g/kg/day}$ 群で各々 0%（0/6 例）、66.7%（4/6 例）、83.3%（5/6 例）であることが示された。また、本剤の血漿中濃度推移に関しては、国内健康成人に本剤 2、5、10 $\mu\text{g/kg/day}$ を 1 日 2 分割にて計 9 回皮下投与した場合、初回投与時では 10 $\mu\text{g/kg/day}$ 投与群において 6～12 時間後の血漿中濃度推移から算出した半減期に延長がみられているが、最終投与後 24～72 時間後（初回投与後 120～168 時間後）の半減期は各投与量でほぼ同様であることが示された。更に、連続投与による本剤の血漿中濃度推移への影響については、連続投与によりクリアランスが経目的に増加し、その上昇速度は投与量が大きいほど速いことが示唆されること、その理由としては、顆粒球系細胞には幼若系から成熟系まで広範囲に G-CSF レセプターの存在が確認されており、用量依存的に増加した大量の顆粒球系細胞のレセプターに本剤が結合し代謝されることから、クリアランスが上昇し、本剤の消失速度が上昇した結果と考えられ、臨床的には投与された本剤の作用に基づく用量依存的な顆粒球系細胞の増加を反映したものと考えられる。審査センターは、これらの回答を了承した。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ト。臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

今回の承認事項一部変更申請に際し、本剤による自家末梢血幹細胞動員を検討するために癌患者を対象とした 4 試験（国内 1 試験、海外 3 試験）及び同種末梢血幹細胞移植の際の幹細胞動員目的にて健康人を対象とした 3 試験（国内 1 試験、海外 2 試験）が評価資料

として提出された。

〔がん患者を対象とした臨床試験〕

癌患者を対象とし、自家末梢血幹細胞動員を検討した試験は、国内では、①非ホジキンリンパ腫患者 43 例を対象とした用量設定試験、及び海外では、②乳癌患者 22 例、③慢性骨髄性白血病患者 59 例、④悪性リンパ腫患者 95 例をそれぞれ対象とした計 3 つの単一用量オープン試験が行われた。なお、試験①と④において造血細胞移植時の好中球数の増加促進が検討された。

①非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験は、 年 月より行われた (

Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr)。International index による high 及び high-intermediate risk group の非ホジキンリンパ腫患者で、自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法施行予定患者 43 例を対象とした。”bi-weekly CHOP 療法”(CPA/ドキシソルピシン(DOX)/ビンクリスチン/プレドニゾン)を 2 週間間隔で 4~6 コース施行した。CHOP 療法 1 及び 2 コース目に本剤 $2\mu\text{g/kg}$ 、1 日 1 回連日皮下投与を行い、3~6 コース目に、本剤 2、5、 $10\mu\text{g/kg}$ (1 日 1 回連日皮下投与、各 8 例)による末梢血幹細胞動員を目的とした用量検討が行われた。なお、本剤の投与期間は 1 及び 2 コース目では化学療法施行 3 日目より 11 日間であり、3~6 コース目では化学療法施行 3 日目より白血球数が Nadir 経過後、 $10,000/\mu\text{L}$ を越え末梢血幹細胞採取が終了する日までであった。本剤の用量検討では、末梢血中の幹細胞数(CD34 陽性細胞数)の推移から判断すると $2\mu\text{g/kg}$ と比較して 5 及び $10\mu\text{g/kg}$ で高い幹細胞動員効果が示されていたことから $5\mu\text{g/kg}$ が臨床推奨用量とされた。さらに、本用量で 19 例の追加検討がなされた($5\mu\text{g/kg}$ 投与追加群)。1 回のアフエレーシスにより自家末梢幹細胞移植に必要な幹細胞(CD34 陽性細胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$)が採取可能な症例の割合は 2、5、 $10\mu\text{g/kg}$ 投与群、 $5\mu\text{g/kg}$ 投与追加群で各々 75.0%(6/8)、100%(8/8)、75.0%(6/8)、81.3%(13/16)であった。

総登録例数 43 例中 33 例で既述の bi-weekly CHOP 療法の際得られた末梢血幹細胞を使用する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(カルボプラチン/エトポシド(VP-16)/CPA/デキサメタゾン)が施行された。自家末梢血幹細胞移植を行った。造血幹細胞移植翌日より本剤 $5\mu\text{g/kg}$ を点滴静注にて連日投与した結果、好中球が $500/\mu\text{L}$ または $1000/\mu\text{L}$ 以上への回復日の中央値(範囲)は各々 10 日(9~14)、10 日(9~21)であった(造血幹細胞移植日を 0 日とする。)

②転移性乳癌患者 22 例を対象とした試験は 年 月より行われた (中

外製薬社内資料)。本試験は本剤投与下で 2 週間間隔投与の FAC 療法(5-フルオロウラシル(5-FU)/DOX/CPA)を行ない、その際の末梢血動員効果を検討した。本剤の用法・用量は、 $150\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($5\mu\text{g/kg}$ に相当) 1 日 1 回皮下投与であり、FAC 療法施行前の定常状態で 6 日間投与、及び同一症例で FAC 療法施行翌日から本剤を 10~12 日間投与した。FAC 療法は 6 コース行われた。本剤による末梢血幹細胞動員効果は FAC 療法施行前の定常状態及び FAC 療法併用 1、4、6 コース目において検討された。定常状態における評価可能 21 症例

中の末梢血 CD34 陽性細胞数の最大値の中央値(範囲)は $32.0/\mu\text{L}$ ($10.0\sim139.6$) であり、また末梢血 CD34 陽性細胞数が最大となった日(中央値(範囲))は本剤投与開始 6 日目 (4~7) であった。FAC 療法併用では、以下の 3 群で本剤による末梢血幹細胞動員効果を検討した (第 1 群; 全コースで本剤を使用した 7 例中 5 例、第 2 群; 全コースで本剤を使用し、1 コース目に採取した末梢血幹細胞を 5 分割して 2~6 コースの FAC 療法施行翌日に移植した 6 例、及び第 3 群; 全コースで本剤を使用し、1 コース目は定常状態で採取した血液 450mL を、2~6 コースでは各々の FAC 療法の前コースで採取した末梢血幹細胞を FAC 療法施行翌日に移植した 6 例中 5 例)。これら 3 群の末梢血 CD34 陽性細胞数の 1 コース目の最大値(中央値(範囲))は、第 1 群から第 3 群で各々 $370/\mu\text{L}$ ($110\sim500$)、 $140/\mu\text{L}$ ($44\sim380$)、及び $160/\mu\text{L}$ ($94\sim410$) であり、また末梢血 CD34 陽性細胞数が最大となる日(中央値(範囲))は、FAC 療法開始日より各々 14 日目 ($12\sim14$)、14 日目 ($13\sim14$)、13 日目 ($12\sim14$) であった。定常状態と比較し FAC 療法併用時の方がいずれの群でも末梢血 CD34 陽性細胞数が高く、幹細胞動員効果が高かった。また、1 コース目と比較し 4、6 コース目では FAC 療法の繰り返しの伴いいずれの群も幹細胞動員効果の低下が認められた。

- ③慢性骨髄性白血病患者 59 例を対象として、本剤投与によるフィラデルフィア染色体(Ph)陰性の自家末梢血幹細胞採取の可能性を検討した試験は、 年 月より行われた (

Br J Haematol 101:111, 1998、Br J Haematol 102:639, 1998)。本剤の用法・用量は、 $150\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($5\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当) 1 日 1 回皮下投与又は点滴静注であった。インターフェロン α (IFN α) に対して低反応性又は不耐性の症例 (NR 群) ではアンスラサイクリン系抗癌剤を含む化学療法施行後翌日より本剤投与を行った。また、IFN α に対して高反応性の症例 (R 群) に対しては、本剤単独投与が行われた。NR 群 (32 例) 及び R 群 (23 例) の本剤の投与期間(中央値(範囲))は、それぞれ 24 日 ($13\sim39$) 及び 9 日 ($6\sim12$) であった。末梢血幹細胞採取のためのアフエレーシスの施行回数は 1 症例あたり NR 群では 2~7 回(中央値 4)、R 群では 2~6 回(中央値 3)であった。採取された幹細胞が、CD34 陽性細胞数として $1 \times 10^6/\text{kg}$ 以上あるいは CFU-GM 数 $1 \times 10^4/\text{kg}$ 以上となった症例は、NR 群; 24/29 例 (82.8%) 及び R 群; 22/23 例 (95.7%) であった。アフエレーシス毎の幹細胞の Ph 陽性率が 0% であった割合は、NR 群; 評価可能 74 回中 22 回 (30%) 及び R 群; 評価可能 47 回中 25 回 (53%) であった。

- ④悪性リンパ腫患者 95 例を対象として、高用量 CPA による化学療法施行後に本剤を投与し、自家末梢血幹細胞動員効果を検討した試験は、 年 月より行われた (

Br J Haematol 99:933, 1997)。本剤の用法・用量は、 $263\mu\text{g}/\text{body}$ ($5\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 1 日 1 回皮下投与であった。化学療法施行翌日より 9 日間本剤を投与し、原則として化学療法施行後 10、11 日目にアフエレーシスを行った。末梢血幹細胞動員効果は 87 例で検討された (登録総数 95 例のうち不適格例 5 例及び有害事象発現による中止のため幹細胞採取が行われなかった 3 例の計 8 例を除く)。1 及び 2 回のアフエレーシスで移植に必要な末梢血幹細胞 (単核細胞数 $2 \times 10^8/\text{kg}$ 以上又は CD34 陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上) が採取

された症例は 77.0%(67/87 例) であった。

62 例で大量化学療法(BEAM 療法 (カルムスチン(BCNU)/VP-16/シタラビン/メルファラン(L-PAM)))を施行し、自家末梢血幹細胞移植後翌日より、本剤投与を行い好中球増加促進作用を検討した。登録時に無作為に割り付けられた本剤投与群 34 例と非投与群 28 例が比較された。本剤は $263 \mu\text{g/body}$ ($5 \mu\text{g/kg}$ 相当)を皮下投与され、好中球数 $> 1,000/\mu\text{L}$ への回復、または $> 500/\mu\text{L}$ が 3 日連続で確認された場合に本剤の投与を終了した。移植日を 0 日とした際の生着日(好中球数 $> 1,000/\mu\text{L}$ の回復、または $> 500/\mu\text{L}$ が 3 日連続で確認された状態)の中央値は、投与群 9 日、非投与群 13 日であり、本剤投与群で有意に生着日が早かった ($p<0.001$, logrank test)。なお、両群の感染症の発現頻度(投与群;34/34 例、及び非投与群;25/28 例)及び抗菌剤・抗真菌剤の使用日数の平均値(範囲)(投与群;7.74 日(0~22)及び非投与群;9.54 日(0~21))に有意差は認められなかった。

[健常人を対象とした臨床試験]

同種末梢血幹細胞移植の際の幹細胞動員のために健常人を対象とした試験は、国内では、①健常成人ボランティア 18 例の用量設定試験、及び海外では、②健常成人ボランティア 32 例での本剤とフィルグラスチムのクロスオーバー比較試験、③ドナー/レシピエント 62 組での末梢血幹細胞動員効果の並びに同種造血幹細胞移植後の経過を検討した試験の 3 試験が行われた。

①健常成人男子ボランティア 18 例を対象とした用量設定試験は、 年 月より行われた (臨床血液 41:198, 2000)。本剤の用法・用量は各々、1 日 2、5、10 $\mu\text{g/kg}$ 、12 時間毎の 2 分割皮下投与、5 日間 (5 日目は 1 回投与のため計 9 回) であった。それぞれの投与群各 6 例ずつで末梢血幹細胞動員効果が検討された。末梢血 CD34 陽性細胞数の最大値が $50/\mu\text{L}$ 以上になった症例は 2、5、10 $\mu\text{g/kg/日}$ 投与群で各々、0/6、4/6、5/6 例であり、CD34 陽性細胞数は本剤の用量に依存して増加した。有害事象は全例 18 例に 90 件認められ (2、5、10 $\mu\text{g/kg/日}$ 投与群で各々 12 件、33 件、45 件)、本剤の用量に依存して高くなる傾向が認められた。アレルギー症状は 5 $\mu\text{g/kg/日}$ 投与群で蕁麻疹 1 例が発現した。また、重篤な有害事象は認められなかった。本試験より、健常人に本剤単独で末梢血幹細胞を動員する際の臨床推奨用量は 10 $\mu\text{g/kg/日}$ 、12 時間毎 2 分割、皮下投与と考えられた。

②健常成人ボランティア 32 例を対象とし、本剤とフィルグラスチムの末梢血幹細胞動員効果を検討した無作為割付クロスオーバー比較試験は 年 月より行われた (

Eur J Haematol 59:177, 1997)。両剤とも 10 $\mu\text{g/kg}$ 、1 日 1 回皮下投与、5 日間連日投与であった。薬剤の投与順序は、A 群;本剤 (I 期) → フィルグラスチム (II 期) 16 例、及び B 群;フィルグラスチム (I 期) → 本剤 (II 期) 16 例であり、I 期と II 期の間に 4 週間の wash-out 期間が設定された。I 期及び II 期における末梢血 CD34 陽性細胞数最大値の中央値(範囲)は本剤群 30 例で 97.5/ μL (39.0~181.0/ μL)、フィルグラスチム群で 80.0/ μL (29.0~165.0) であり、本剤群の方がフィルグラスチム群に比べて高か

った ($p < 0.001$ 、分散分析)。また、末梢血 CD34 陽性細胞が最大となる時期の中央値は、両薬剤とも投与開始より 6 日目であった(範囲は本剤群;5~6 日目、及びフィルグラスチム群;5~7 日目)。I 期から II 期に移行する際に末梢血中白血球数、好中球数の最大値は有意な持ち越し効果が認められたため、第 I 期のみ(各々 15 例)で比較された。I 期での白血球数及び好中球数の最大値は両薬剤で差は認められなかった。A 群 6 例で I 期及び II 期の薬剤投与開始 6 日目にアフェレーシスが行われた。採取された末梢血 CD34 陽性細胞数及び CFU-GM 数の中央値(範囲)はそれぞれ、本剤群; $5.5 \times 10^6/\text{kg}$ (3.8~7.3)、及び $3.19 \times 10^5/\text{kg}$ (2.58~9.26)、フィルグラスチム群; $4.2 \times 10^6/\text{kg}$ (3.2~5.2)、及び $3.06 \times 10^5/\text{kg}$ (1.95~8.66)であり、両薬剤による末梢血幹細胞の採取量に明らかな差は認められなかった。有害事象は全例 32 例、169 件認められた。本剤群 89 件、フィルグラスチム群 80 件であり、両薬剤で有害事象の内容及び程度に明らかな差は認められなかった。有害事象による薬剤投与中止例は A、B 群とも本薬投与群において各々 1 例計 2 例(GPT 上昇 1 例、アレルギー反応 1 例)が認められた。

- ③造血器悪性腫瘍に対する同種末梢血幹細胞移植の血縁者ドナー及びレシピエント 62 組を対象とした試験が、 年 月より行われた (Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)。健常ドナーにおける本剤の末梢血幹細胞動員効果、及び採取された幹細胞をレシピエントへ移植した際の生着効果が検討された。健常ドナーには本剤 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 日 1 回皮下投与 5 日間が行われた。末梢血 CD34 陽性細胞数が最大となった時期の中央値は本剤投与 5 日目であった。健常ドナーから採取された末梢血幹細胞数(CD34 陽性細胞数)の中央値(範囲)は、レシピエント体重あたり $10.5 \times 10^6/\text{kg}$ (3.4~29.0)であった。同種末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞数(CD34 陽性細胞数 $\geq 6 \times 10^6/\text{kg}$ (レシピエント体重あたり))を採取可能であった症例は 62 例中 52 例であった。CD34 陽性細胞数 $\geq 6 \times 10^6/\text{kg}$ (レシピエント体重あたり)を採取するために必要としたアフェレーシスの回数は、1 回 32/62 例(52%)、2 回 17/62 例(27%)、及び 3 回 3/62 例(5%)であった。健常ドナーの有害事象は 62 例中 22 例 39 件認められたが重篤なものはなく、主な有害事象は、骨痛 (12/62 例)、無力症 (8/62 例)であった。

レシピエントに対して前処置(大量化学療法及び放射線全身照射)の後に同種末梢血幹細胞移植が行われた。幹細胞移植日を 0 日とした際の好中球数が 500 及び $1,000/\mu\text{L}$ 以上への回復日の中央値は、移植 15 日及び 18 日であった。移植 24 日に好中球数が $500/\mu\text{L}$ 以上であったのは 50/62 例であった。また、血小板数が 2.5 及び $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の回復日の中央値は各々、移植 18 日及び 27 日であった。移植後の免疫抑制療法にはシクロスポリン及びメトトレキサートが主に用いられた。急性移植片対宿主病(GVHD)は 62 例中 46 例に認められた。また、慢性 GVHD は評価可能 43 例中 28 例に認められた。移植日からの生存期間及び無病生存期間の中央値は各々、48 週及び 35 週であった。

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【同種末梢血幹細胞移植の健常ドナーに対する本剤の安全性について】

(1) 短期安全性について

(2) 長期安全性について

(3) 採取された末梢血幹細胞の「血液製剤」としての安全性について

【同種末梢血幹細胞移植の健常小児ドナーに対する本剤の安全性について】

【同種末梢血幹細胞動員時の本剤の用法・用量について】

【がん化学療法終了後の本剤による自家末梢血幹細胞動員について】

【本剤単独による自家末梢血幹細胞動員について】

【造血幹細胞移植時の好中球増加促進について】

【その他の指摘事項】

(1) 同種末梢血幹細胞移植における慢性 GVHD について

(2) 健常ドナーの末梢血幹細胞動員時の骨痛に対する鎮痛剤の使用について

(3) poor mobilization について

国内では、同種末梢血幹細胞移植（血縁者間）実施例数が 1994 年 2 例から 1997 年 96 例（同種移植の 11%）へと増加しており（日本造血細胞移植学会：平成 10 年度全国調査報告書、p25, 1999）、EBMT では同種末梢血幹細胞移植と同種骨髄移植の実施比率が、1994 年 5%対 95%から 1997 年 30%(1440 例)対 70%(3311 例)へ（Bone Marrow Transplant 24:231, 1999）、IBMT(International Bone Marrow Transplant Registry)では、1995 年 13%対 87%から 1996 年 22%対 78%(Int J Hematol 67:7, 1998)と、末梢血幹細胞移植の同種移植全体に占める割合が急速に増加していることから、現在、同種末梢血幹細胞移植の臨床導入は世界的に急速に進んでいると審査センターは判断している。

本品目審査においては、「同種末梢血幹細胞採取時の造血幹細胞の末梢血中への動員」に係わる資料のうちの健常ドナー（血縁者・非血縁者）における安全性の判断が審査の焦点であると考えている。

【同種末梢血幹細胞移植の健常ドナーに対する本剤の安全性について】

同種末梢血幹細胞移植の際、本剤は幹細胞動員目的にて健常ドナーに投与されるため、①本剤を健常ドナーに投与した際の長期安全性が現状の科学水準でどこまで担保できるのか、②国内外における健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員を目的とした G-CSF 製剤投与における短期および長期安全性に関する諸種報告をまとめ、その内容を評価し、使用上の注意等への反映を考慮すること、③国内外における健常ドナーに対する末梢血幹細胞採取後の長期フォローアップ体制整備の進捗状況及び予定、④小児健常ドナーに対する安全性について、申請者に説明及び検討を求めた。

(1) 短期安全性について

審査センターは、本剤の健常ドナーに対する短期安全性について、本剤は欧州において

既に今回申請の効能・効果、用法・用量と同様の承認を得ていることから、①今回の申請資料における短期安全性、②今までに報告された健常ドナーに対する G-CSF 製剤投与時の重篤な有害事象、③欧州での健常ドナーに対する本剤の使用状況、④健常ドナー年齢の上限設定の必要性、及び⑤短期安全性に関する使用上の注意への記載の必要性、について申請者に尋ねた。

(i) 申請者の回答

① 今回の申請資料成績における短期安全性

健常ドナーを対象とした国内での用量設定試験(臨床血液 41:198, 2000)では、有害事象は全 18 例、97 件に認められ、本剤の 1 日投与量 2、5、10 μ g/kg 群で各々 16 件、35 件、46 件であった。高頻度に認められた事象は、ALP 上昇(16/18 例; 88.9%)、骨痛(12/18 例; 66.7%)、LDH 上昇(11/18 例; 61.1%)、発熱(10/18 例; 55.6%)であり、これらに加え GOT/ GPT 上昇、白血球減少、血小板減少、頭痛、倦怠感が用量の増加に伴い高頻度に出現した。有害事象の程度については、Grade 2(Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の副作用判定基準)以上のものは、白血球減少 2 例(2 μ g/kg 群、10 μ g/kg 群各 1 例(共に Grade 2))、発熱 1 例(5 μ g/kg 群(Grade 2))、GOT/GPT 上昇 1 例(10 μ g/kg 群(GOT; Grade 2, GPT; Grade 3))であり、その他はいずれも Grade 1 の事象であった。なお、いずれの有害事象も無処置にて軽快、消失し、本剤の投与を中止したものはなかった。有害事象の発現時期については、ほとんどが本剤投与期間中に出現し、投与中あるいは投与終了後速やかに消失したが、GOT/GPT 上昇は投与終了 3~5 日後に出現、7~35 日後に回復した。

海外の臨床試験(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では、本剤 1 日量 10 μ g/kg の投与において健常ドナー 62 例中 22 例 39 件に有害事象が認められた。その内容は、骨痛(12/62 例; 19.4%)、無力症(9/62 例; 14.5%)であり、高度(無力感を伴い就労したり日常生活を送ることが不可能な程度)の有害事象は、骨痛 4 件、無力症 2 件、背部痛及び結膜炎が各 1 件であったが、有害事象による本剤の投与中止例はなかった。

白血球減少は、国内臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)では、本剤 1 日投与量 2 μ g/kg 群で 1/6 例、10 μ g/kg 群で 3/6 例に認められ、その程度は Grade 1(JCOG の副作用判定基準)が 2 例、Grade 2 が 2 例であった。その発現期間は投与終了 6~12 日後で、8~28 日後に回復した。海外臨床試験(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では、10/62 例に白血球減少が認められ、Grade 2(WHO の副作用判定基準)が 1 例で、その他は Grade 1 の減少であった。発現期間は投与終了 5 日後以降であった。国内及び海外の臨床試験で認められた白血球減少の発現頻度及び程度はほぼ同様であり、重篤なものは認められず、一過性であったことから、臨床上大きな問題とはならないと考えられる。但し、その発現期間は本剤の投与終了 1~2 週後であり、測定ポイントが多かった国内試験の結果を考慮すれば、白血球減少の有無及び回復を確認するためには、投与終了 4 週間程度まで定期的な検査を行うことが望ましいと考えられる。

血小板減少は、国内臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)では、本剤 1 日投与量 $5 \mu\text{g/kg}$ 群で 1/6 例、 $10 \mu\text{g/kg}$ 群で 3/6 例に認められたが、いずれも軽度の減少であった(最低値 11.5、9.7、11.0、 $11.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$)。その発現時期は投与終了 3~5 日後で、7~12 日後には回復した。海外臨床試験(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では、28/62 例に Grade 1 以上(WHO の副作用判定基準)の血小板減少がみられ、このうち 6 例が Grade 3、1 例が Grade 4 であった。その発現時期は本剤投与終了後及びアフエレーシス終了後よりみられ、Grade 1 以上の減少はアフエレーシス終了後、約 1 週間の間に観察された。これらの試験で認められた血小板減少はいずれも一過性のもので、特にアフエレーシス施行後に顕著にみられた。血小板減少に伴って出血等の出現、並びにアフエレーシスに支障を来さなかったが、血小板数が一過性に $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下となる高度な減少例も散見されたことから、血小板数の経時的な観察と血小板減少時の慎重な対応が必要と考えられる。

国内及び海外の臨床試験で高頻度に認められた有害事象の内容は、国内外共に、骨痛、頭痛、倦怠感(疲労、無力感)であった。国内の臨床試験では ALP 上昇、LDH 上昇、発熱も高頻度に認められたのに対し、海外ではほとんど認められなかった。これは、海外では軽度の臨床検査値異常については臨床上問題とせず有害事象として取り扱わなかったためと考えられる。

以上より、今回の本剤による健常ドナーを対象とした臨床試験成績から、高用量の本剤投与時の短期安全性については以下のように要約できると考えられる。

- (1)骨痛、頭痛、倦怠感(疲労、無力感)が国内外を通じて高頻度に認められた。(2)国内臨床試験では、ALP 上昇、LDH 上昇、発熱も程度は軽いものの高頻度に認められた。(3)認められた有害事象の大半は、いずれも本剤投与中に発現し、投与終了に伴い速やかに回復した。(4)本剤投与終了後に認められた有害事象は、GOT/GPT 上昇、白血球減少、血小板減少であったが、その後回復した。
- ② 今までに報告された健常ドナーに対する G-CSF 製剤投与時に認められた重篤な有害事象について

健常ドナーに対して G-CSF 製剤を投与した際の重篤な有害事象としてこれまでに脾臓破裂(Biol Blood Marrow Transplant 3:45, 1997、Lancet 353:555, 1999)、脳血管障害(Blood 90:903, 1997)、心筋梗塞(Blood 90:903, 1997、Stem Cell 14:90, 1996)、心停止(HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: 421, 2nd edition, Blackwell Science Inc, 1999)、虹彩炎(Bone Marrow Transplant 17:433, 1996)、アナフィラキシー様症状(J Clin Oncol 16:812, 1998)、痛風性関節炎(Bone Marrow Transplant 21:966, 1998)が報告されている。脾臓破裂の 1 例(Lancet 353:555, 1999)は本剤投与例の報告である。

健常ドナーに対する G-CSF 製剤投与による脾臓への影響について、Watanabe ら(Int J Hematol 69:213, 1999 (Suppl 1), abstr)は、健常ドナー(17~50 歳)6 例にナルトグラスチム(1 日量 5 又は $8 \mu\text{g/kg}$)を 4 日間皮下投与した際、投与前後で腹部エコーにて脾臓

を計測した結果、3/6 例に脾腫を認め、脾腫を来した症例は末梢血中の白血球数、CD34 陽性細胞数が脾腫を来さなかった症例より高かったと報告している。今のところ、G-CSF 製剤投与に伴う脾臓の腫大は、造血幹細胞の末梢血中への動員に伴う髄外造血に起因することが示唆されている (Ann Intern Med 118:954, 1993, Blood 80:1914, 1992)。健常ドナーに認められた脾臓破裂は、末梢血幹細胞動員の急激な亢進により発現した可能性が考えられる。本剤の末梢血幹細胞動員効果には大きな個体差が認められ、稀に脾臓破裂に繋がる可能性は否定できない。従って、健常ドナーに本剤を使用するに当たっては、投与中に腹部超音波検査により脾臓への影響を観察することが望ましいと考える。

G-CSF 製剤投与により認められた脳血管障害、心筋梗塞については G-CSF 製剤との因果関係は明らかでない。しかし、G-CSF 製剤の凝固系への影響として血小板凝集能の亢進が報告 (Lancet 341:633, 1993, J Haematol 5:63, 1996) されており、これに起因した可能性もあると考えられる。心停止 (HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: 421, 2nd edition, Blackwell Science Inc, 1999) を起こした症例は 60 歳で冠動脈疾患及び高血圧を有しており、アフエレーシス実施中に狭心症発作を起こしたため中止、その 2 日後に心停止を起こした。また、国内でフィルグラスチムを血縁者間同種末梢血幹細胞移植のドナー (60 歳男性、既往:高血圧、前立腺がん、脂肪肝) に対して投与後 (600 μ g/body を 2 日、その後 450 μ g/body を 2 日投与)、アフエレーシス中に心停止を来し、蘇生にて回復したが、軽度の記名力障害が残存した症例が報告されている (平成 12 年 3 月 31 日、日本造血細胞移植学会発表)。原因として、アフエレーシスに伴うものが疑われ、フィルグラスチムとの関連性は否定的である。これら心停止を来した 2 例は基礎疾患として心循環器系の異常を来しており、むしろそのような背景を有する対象をドナーとすることが問題と思われる。

従って、現状ではこれらの有害事象発現に G-CSF 製剤投与が影響したか否かは明らかでないものの、本適応の対象が健常ドナーであり、健常人ドナー本人に直接的な利益は何らないことを考慮すると、血小板凝集能亢進に伴い重篤な有害事象発現のリスクが高いと考えられる場合、すなわち、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症の合併又は既往を有する場合は同種末梢血幹細胞移植のドナーとしては避けることが望ましいと考えられる。

G-CSF 製剤投与後の自己免疫疾患の悪化については、周期性好中球減少症の症例において、合併症である強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎の悪化が報告されている (Am J Hematol 43:139, 1993)。従って、詳細な機序は明らかでないが、本適応の対象が健常人であるという観点から、自己免疫性疾患の合併又は既往を有する場合は同種末梢血幹細胞移植のドナーとしては避けることが望ましいと考えられる。

③ 欧州における健常ドナーへの本剤の使用について

欧州の同種末梢血幹細胞移植の健常ドナーに対する本剤投与の成績について、ドイツ (健常ドナー 36 例 (年齢 17~69 歳); 本剤 1 日量 8、11、15 μ g/kg (ともに 1 日 2 分割投与))

× 4～5 日間、Bone Marrow Transplant 25:371, 2000)、フランス(同種移植における末梢血幹細胞と骨髄移植の無作為化比較試験(健常ドナー111 例)、Bone Marrow Transplant 25:S2, 2000(suppl 1), abstr)、イギリス(①同種移植における末梢血幹細胞と骨髄移植の無作為化二重盲検比較試験(健常ドナー39 例;本剤1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg} \times 5$ 日間、Bone Marrow Transplant 25:S30, 2000(suppl 1), abstr)、②健常ドナー13 例;本剤1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg} \times 5$ 日間、Bone Marrow Transplant 25:S255, 2000(suppl 1), abstr、③健常ドナー20 例(本剤1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg} \times 4$ 日間、Bone Marrow Transplant 25:S305, 2000(suppl 1), abstr)、ポーランド(健常ドナー46 例(年齢中央値(範囲)33 歳(17～53)、本剤12 例、フィルグラスチム34 例)、本剤1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg} \times 5 \sim 6$ 日間、Bone Marrow Transplant 25:S146, 2000(suppl 1), abstr)、及びアルゼンチン(健常ドナー16 例(年齢中央値(範囲)29 歳(13～56);本剤1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg} \times 5 \sim 7$ 日間、Bone Marrow Transplant 25:S160, 2000(suppl 1), abstr)が報告されている。これらの報告では、健常ドナーに関して特に重篤な有害事象は認められていない。

欧州における本剤及びその他の G-CSF 製剤の健常ドナーに対する短期安全性を確保するための対策として、本剤の SPC(Summary of Product Characteristics)の使用上の注意において、健常成人ドナーの項目を設け、健常人に対して本剤を用いて末梢血幹細胞動員、採取を行う場合の留意点を記載している。また、EBMT(European Group for Blood and Marrow Transplantation)と ESH(European School of Haematology)の共同による“The EBMT Handbook～Blood and Marrow Transplantation, p89, 1998”では、同種末梢血幹細胞移植ドナーに対する留意点(G-CSF の短期安全性、至適用量と投与スケジュール、アフエレーシス、アフエレーシス後の血球減少、G-CSF 製剤投与の対象除外例について)が記載されており、関連する医療担当者への啓蒙を行っている。また、欧州では造血幹細胞移植の実施は専門の医療機関にほぼ限定されている。

④ 健常ドナー年齢の上限設定の必要性について

海外での健常ドナーに対する臨床試験(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)での最高年齢は 63 歳(全 62 例の年齢中央値(範囲)は 39 歳(18～63))であった。その他、Basara ら(Bone Marrow Transplant 25:371, 2000)の本剤投与による 36 例のドナーの報告での最高年齢は 69 歳(年齢中央値(範囲)39 歳(17～69))であった。現在のところ、同種末梢血幹細胞移植の際の本剤投与による健常ドナーで 60 歳以上の使用例はほとんど文献的に報告されていない。

本剤以外の G-CSF 製剤(フィルグラスチム、ナルトグラスチム)が用いられている文献報告での健常ドナーの最高年齢は、79 歳であった(Majolino ら(76 例(年齢中央値 37.5 歳(範囲;6～67))、Haematologica 82:47, 1997)、Anderlini ら(350 例(年齢中央値 41 歳(範囲;4～79)、55 歳以上:61 例)、Transfusion 39:555, 1999)、de la Rubia ら(466 例(年齢中央値 34.8 歳(範囲;1～71)、60 歳以上:18 例)、Bone Marrow Transplant 24:723, 1999)、Murata ら(94 例(年齢中央値 36 歳(範囲;3～70))、Bone Marrow Transplant 25:1065,

1999))。これらの報告によれば高齢者で特に有害事象の発現頻度が高かったとは記載されていない。

血縁者間の同種末梢血幹細胞移植の際には高齢者が対象となることが予想されるため、重篤な有害事象の発現リスクが高いと考えられるような対象を除き、ドナーとしての適格性を十分に考慮することを前提とすれば、ドナーの年齢の上限を使用上の注意で敢えて設定する必要がないと考えられる。

⑤ 短期安全性に関する使用上の注意への記載について

骨痛は G-CSF 製剤特有の症状であり、発現機序は明らかにされていないが骨髓機能の亢進が関与していると考えられており、高用量の G-CSF 製剤を骨髓機能が正常な健常人に投与することにより顕著に認められたものと考えられる。その他、頭痛、倦怠感(疲労、無力感)、発熱、ALP 上昇、LDH 上昇は、いずれも G-CSF の薬効薬理作用に起因したもので、G-CSF による末梢血幹細胞動員効果を期待するには不可避な事象と考えられる。これらの事象は、大半は本剤投与中にみられ、投与終了後には速やかに回復しており、本剤の投与期間が短期間であること、並びに高頻度にみられた骨痛、頭痛等に対してはアセトアミノフェンを主体とした鎮痛剤によりコントロール可能で G-CSF 製剤の投与中止を要した症例は認められなかったため、一般的には許容し得るものと考えられる。しかし、投与対象が健常人であることから、致死的な疾患であるレシピエントの救命的治療を目的としていることを考慮しても、安全性への対応はより慎重に考えなければならない。また、健常ドナーに対して G-CSF 製剤による末梢血幹細胞動員時、重篤な有害事象が稀に認められることより、今回高頻度に認められた有害事象の程度が高度であった場合には重篤な有害事象発現の前兆である可能性も否定できないと思われる。従って、本剤の健常人に対する使用にあたっては、有害事象が発現する可能性が高いことを前提として、観察を十分に行い、必要に応じて用量・投与期間を適宜調節することが必要と考える。

使用上の注意、2. 重要な基本的注意の項に、本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合の健常ドナーへの本剤の使用に際しての留意点に関する項目を設け健常ドナーに本剤を投与する際の注意喚起を行う。

使用上の注意、2. 重要な基本的注意の項に、“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。”、及び“副作用として、骨痛、発熱、頭痛、倦怠感、ALP 上昇、LDH 上昇、GPT 上昇、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。”の記載を追加する。

本剤投与終了後及びアフエレーシス終了後の一定期間は白血球数、血小板数の推移を観察すべきであり、これについて欧米では、アフエレーシス後に血小板数が $7 \sim 8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満に減少した場合は、更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小板の輸血を考慮すべきことが提案されている (HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: 421, 2nd edition, Blackwell Science Inc, 1999, Blood 90:903,

1997)。このため、使用上の注意、2. 重要な基本的注意の項に、“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。”の記載を追加する。

また、健常ドナーに本剤を初めとする G-CSF 製剤投与した際の重篤な有害事象に対して、それらの重篤な有害事象が発現する素因を有すると考えられる対象は、同種末梢血幹細胞移植のために G-CSF 製剤を投与して幹細胞を動員するドナーとしては望ましくないことを喚起すべきと考える。このため、使用上の注意、2. 重要な基本的注意の項に、末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、“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。”の記載を追加する。

健常ドナーに対する G-CSF 製剤投与にて認められた重篤な有害事象の最近の報告内容に基づき、使用上の注意、8. その他の注意“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、脾破裂、脳血管障害、心筋梗塞、心停止が認められたとの報告がある。”を“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、脾破裂、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、痛風性関節炎がみられたとの報告がある。”へ変更する。

また、脾臓破裂に関して本剤の投与に当たって腹部超音波検査により脾臓の腫大を観察し、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が必要であると考えられる。このため、使用上の注意、3. 副作用、(1) 重大な副作用に“脾破裂；末梢血幹細胞移植ドナーに本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い稀に脾破裂が発現する可能性があるので、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。”の記載を追加する。

以上、同種末梢血幹細胞移植の健常ドナーに対する本剤投与の短期安全性について申請者は回答した。

(ii) 審査センターの健常ドナーに対する本剤投与の短期安全性に対する見解について

本剤投与により末梢血幹細胞採取を行う際の健常ドナーにおける短期安全性について、

- ① 本剤投与による有害事象は一過性で、重篤なものは極めて稀であること。また、有害事象のため本剤の投与を中断した症例は少ない(アレルギー反応による投与中止 1 例(

Eur J Haematol 59:177, 1997))。さらに、本剤投与に伴い高頻度に認められる骨痛に対しても適切な鎮痛剤にてコントロール可能であったこと。

- ② 海外および国内での本剤の 1 日投与量が $10 \mu\text{g/kg}$ までの健常ドナーにおける有害事象の内容は国内と海外で同様であったこと。

- ③ 海外で G-CSF 製剤投与により健常ドナーに認められた重篤な有害事象は基礎疾患に由来

するものが多く、申請者の提示するような基礎疾患を有する症例をドナーから排除して本剤を使用すれば、本剤によって引き起こされると考えられる重篤な有害事象のうちかなりのものは回避可能と判断され、さらに海外でもドナーの不適格条件が提示されている (Blood 90:903, 1997) こと。また、脾臓破裂も本剤投与中に超音波等により脾臓の腫大についての評価を行い、本剤投与継続等の判断を行えば、脾破裂の発症はおそらくは回避可能であろうという申請者の見解に同意したこと。

- ④ 国内では既になんがん大量化学療法と併用した自家末梢血幹細胞移植が行われており、幹細胞採取手技に対して十分な経験があり、造血幹細胞移植を専門としている施設で採取が行われるのであれば、末梢血幹細胞採取の安全性は確保できると審査センターは考えていること。

以上より、短期の安全性については現時点で確保されていると審査センターは判断した。ただし、ドナーの適格・除外条件の添付文書への記載について、同種末梢血幹細胞移植のドナー（血縁及び非血縁者）は基本的に健常人を対象としており、また非血縁ドナーについては骨髓移植推進財団が現在ドナーの適格性条件 ([http:// www. jmdp. or. jp/](http://www.jmdp.or.jp/)) を設定しているため、血縁及び非血縁の末梢血幹細胞採取ドナー特異的な適格・除外条件の追加設定及びドナーに対する情報提示について十分な情報伝達が医療機関になされるのであれば、同種末梢血幹細胞移植ドナー（血縁及び非血縁者）の適格・除外条件を添付文書に記載する必要は現時点ではないと審査センターは判断している。ただし、同種末梢血幹細胞移植のドナーは原則的に健常人を対象とすることを徹底すべきと考える。

同種末梢血幹細胞移植ドナーの年齢の上限設定に関して、現在国内の非血縁間の同種骨髓移植のドナーは骨髓移植推進財団により 50 歳を上限としており、高齢者が同種末梢血幹細胞移植のドナーとなるのは血縁者に限られることより、ドナーの適格・除外条件を満たすならば、同種末梢血幹細胞移植ドナーの年齢上限を設定する必要はないと審査センターは判断している。なお、国内血縁ドナー（60歳）の重篤な有害事象が報告されたが、G-CSF 製剤であるフィルグラスチムと有害事象の関連性が否定的であり、既往歴がアフレーシスに伴う有害事象の誘因となった可能性が指摘されているため、ドナーの適格・除外条件の徹底がなされるのであれば、やはり血縁ドナーの年齢制限を設定する必要はないと審査センターは判断している。

(2) 長期安全性について

審査センターは、本剤の健常ドナーに対する長期安全性について、①健常人への G-CSF 製剤投与後の長期追跡の報告、②健常ドナーに対する G-CSF 製剤の長期安全性についての申請者の見解、③健常ドナーの長期フォローアップ体制、④長期安全性に関する使用上の注意への記載について申請者に尋ねた。

(i) 申請者の回答

① 健常人に対する G-CSF 製剤投与後の長期追跡の報告について

国内の用量設定試験(臨床血液 41:198, 2000)に参加した健常成人 18

例の追跡調査において、健康診断を行った最終日の中央値(範囲)は本剤投与開始日より49日(16~1029)であった。また、最終健康診断以降に健康状態を確認できたのは12例(1日投与量 $2\mu\text{g/kg}$ 群3例、 $5\mu\text{g/kg}$ 群4例、 $10\mu\text{g/kg}$ 群5例)であり(本剤投与開始日より最終確認日の中央値1121日(範囲:1099~1151))、本試験に参加した健常成人18例中12例で本剤投与3年以上経過後の確認が行われているが、いずれにおいても異常は認められていない。

本剤の1日量 $10\mu\text{g/kg}$ を5日間投与した健常ドナーの試験(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では、62例中20例で追跡調査(治験開始より最終調査日の中央値16ヶ月(範囲:9~25))が行われ、1例に甲状腺機能低下(幹細胞採取後22ヶ月)が見られ、さらに、その後の調査で1例に悪性リンパ腫(採取時年齢40歳、幹細胞採取後50ヶ月)を認めた。その他、本剤を1日量 $2.5\sim 5\mu\text{g/kg}$ 10日間投与した3例を5年間追跡調査したが異常は認められなかったことが報告されている(Lancet 346:1432, 1995)。

本剤以外のG-CSF製剤(主にフィルグラスチム)を健常ドナーに投与した試験の報告には、Miffinら(9例、調査期間;最長3年間、特に異常なし、Br J Haematol 95:345, 1996)、Majolinoら(20例、調査期間中央値(範囲);16ヶ月(6~28)、特に異常なし、Haematologica 82:47, 1997)、Anderliniら(13例、調査期間中央値(範囲);5ヶ月(1~13)、特に異常なし、Br J Haematol 96:415, 1997)、Stroncekら(19例、調査期間中央値(範囲);14.5ヶ月(12.2~20.7)、特に異常なし、Transfusion 37:304, 1997)、Murataら(20例、調査期間;6~12ヶ月、1例胃癌(採取時年齢40歳、採取後2年)、Bone Marrow Transplant 24:1065, 1999)、及びCavallaroら(95例、調査期間中央値(範囲);43.1ヶ月(35.2~73.8)、1例乳癌(採取時年齢40歳、採取後70ヶ月)、1例前立腺癌(採取時年齢50歳、採取後15ヶ月)、Bone Marrow Transplant 25:85, 2000)によるものがある。健常ドナーがG-CSF製剤投与後に甲状腺機能低下、あるいは悪性腫瘍を発症したことが今までに報告されているが、これらの疾患とG-CSF製剤との関連について否定的な見解がなされている。

② 健常ドナーに対するG-CSF製剤の長期安全性に対する見解について

高用量のG-CSF製剤を健常人に投与した際、長期的な観点から危惧されている副作用として、白血病等の血液疾患発症の可能性が考えられている。再生不良性貧血症例にG-CSF製剤を長期投与した際、骨髄異形性症候群(MDS)へ移行した症例の報告(Blood 90:1009, 1997(国内小児に関する報告)、Br J Haematol 103:297, 1998(国内成人に関する報告))がなされている。しかし、G-CSF製剤投与後の白血病等発症の報告は、再生不良性貧血、MDS等の血液疾患(自然経過においても白血病等の移行の可能性はある)にほぼ限定されており、健常ドナーへのG-CSF製剤投与による白血病の発症の報告はこれまでのところみられていない。

G-CSF製剤の健常ドナーに対する投与の長期安全性について未だ明らかではないが、今のところ、健常人において白血病等の発症を促進することを示唆する報告はなされてい

ない。その危険性の有無を確認するためには、白血病等の発症率を G-CSF 製剤未投与の健常人の 10 倍と仮定した場合、2,000 例以上のドナーにおいて 10 年以上の追跡が必要となると見積もられている (Bone Marrow Transplant 17:S28, 1996(suppl 2))。

G-CSF 製剤の健常ドナーへの投与についての長期安全性は、情報の蓄積が未だ十分でないものの、白血病発症の危険性を検証するためには、膨大な症例数と期間が必要であることを考慮すると、長期安全性のフォローアップを進めることを前提として、G-CSF 製剤の健常ドナーへの使用は現在のところ許容し得ると考えられる。

③ 健常ドナーの長期フォローアップ体制について

米国では、NMDP (National Marrow Donor Program) が非血縁ドナーに対して定期的な血液検査を含む長期追跡調査を設定し、その情報を収集する予定である。欧州では、スイスで 10 年間を目処にドナーの長期追跡調査を行うことが取り決められているが、その他には国レベルでの調査体制は現時点で整備されていない。EBMT では、同種造血幹細胞移植に関する臨床試験毎で長期追跡調査を行っている。現在のところ NMDP 及び EBMT はドナーのフォローアップ期間を明確に設定していない。

国内のドナーの長期フォローアップ体制については、これまでに厚生省がん研究助成金「非血縁者間移植を中心とした同種造血幹細胞移植によるがん根治療法システムの確立と普及に関する研究」班において血縁者間の同種末梢血幹細胞移植ドナーの予後調査が行われている。

1999 年 12 月 16, 17 日に開催された日本造血細胞移植学会理事会において、血縁及び非血縁者を含めた国内の同種末梢血幹細胞移植ドナーの登録・長期フォローアップを学会側にて一括して管理・運営することが了承された。その後検討が重ねられ、2000 年 2 月 27 日には学会側と国内 G-CSF 製剤開発・販売会社担当者間でその具体化に向けての打ち合わせが行われ、学会側が主管となってドナーのフォローアップ体制を構築し、これに対して会社側が費用的な面を含めて支援するとともに、学会側で集積されたデータについて会社側と共有することが確認された。ドナーのフォローアップ体制について、現在のところ、以下の骨子が提案されている。

- ・新たに末梢血幹細胞移植ドナーの登録窓口を設置し、今後の国内における同種末梢血幹細胞移植の実施に当たっては、ドナー登録の徹底を目指す。
- ・ドナーの適格性に関しては、G-CSF 製剤の添付文書とは別に、詳細な内容を規定したものを作成し、各医療機関に対してその徹底を促す。
- ・ドナーのフォローアップは、短期的な安全性の確認後、1、3、5 年後の長期的な安全性の確認を行う。
- ・登録ドナーの安全性データの収集は、登録窓口を通じて各医療機関側に指示し、学会側がそのデータを蓄積する。
- ・蓄積されたデータは定期的に評価を行う。
- ・当面は、同種末梢血幹細胞移植は血縁ドナーを主体として進め、安全性情報が集積さ

れた段階で、現在同種骨髄移植非血縁ドナーのフォローアップを行っている日本骨髄移植推進財団と協調して、非血縁ドナーに対する同種末梢血幹細胞移植への拡大を考慮する。

今後、ドナーのフォローアップ体制について日本造血細胞移植学会及び会社間でさらに協議を重ねて早急に具体化する予定であり、申請者は、国内の他の G-CSF 製剤開発・販売会社との協議下に、上記体制を支援し、安全性情報の集積に協力するとともに、集積されたデータ、並びに国内外の G-CSF 製剤を投与したドナーの安全性に関する成績を、医療機関に随時提供し、G-CSF 製剤の同種末梢血幹細胞移植ドナーへの適正な使用を図って行きたいと考えている。また、ドナーへの同意説明事項、並びに骨髄バンクへのドナー登録に当たっての説明事項に、それら安全性に関する情報が反映されるよう、日本造血細胞移植学会、日本骨髄移植推進財団に支援して行く予定である。

④ 健常ドナーに対する長期安全性に関する使用上の注意への記載について

健常ドナーに対する長期安全性に関して、使用上の注意、2. 重要な基本的注意に“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。”を追加する。

(ii) 審査センターの健常ドナーに対する本剤投与の長期安全性に対する見解について

審査センターは、本剤投与により末梢血幹細胞採取を行う際のドナーにおける長期安全性について、

- ①国内において同種末梢血幹細胞移植が非血縁者ドナーにも行われるようになれば、現在の非血縁者間移植を想定した骨髄移植推進財団におけるドナー登録で発生しているドナーとレシピエントの需給関係の逼迫が解消できる可能性があると考えられること、
- ②十分なインフォームドコンセント（説明と同意）のもとで骨髄採取あるいは末梢血幹細胞採取という2つの選択肢をドナーが手にすることは有益と考えられること、
- ③末梢血幹細胞動員における本剤投与の長期安全性に関する情報の集積が完璧になるのを待ってから本剤適応を認めることも検討したが、ドナーの長期フォローアップ体制が国内でも整備されつつあること、
- ④本剤は健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員の効能以欧州において既に承認されていること、

以上の事項を踏まえた上で、本剤を用いた健常人ドナーに対する末梢血幹細胞採取の長期安全性についての情報集積は十分とは言えないが、申請者が、① 健常ドナー（血縁者および非血縁者）に対して本剤投与に伴う短期および長期安全性について現時点で得られている十分な情報提示を行うこと、② 国内においてドナー（血縁および非血縁）の長期安全性についての長期フォローアップを行う体制に十分に協力すれば、健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員の効能に関して本剤は承認可能であると判断した。

日本造血細胞移植学会を主体として行われる予定の国内長期フォローアップ体制では、健常ドナーのフォローアップ期間は最高 5 年までと示されている。アルキル系抗がん剤投与後に発症する治療関連白血病は前治療終了 2~10 年後に認められ(J Clin Oncol 4:325, 1986)、またホジキンリンパ腫の治療後の 2 次発癌発症の検討では前治療終了 5 年以上経過後に固形癌を発症した症例が認められている(J Clin Oncol 18:498, 2000)。本剤の健常ドナーに対する影響について白血病をはじめとする造血器腫瘍発症を促進する可能性が懸念されていること、及びスイスでは健常ドナーに対する長期フォローアップは 10 年を目処に行われるとの取り決めがなされていることより、審査センターは、国内での健常ドナーに対する長期フォローアップ期間は 10 年程度とすることが望ましいと判断している。特に、血縁者間移植の際の小児ドナーに対してはできるだけ長期のフォローアップが望ましいと考えられる。

(3) 採取された末梢血幹細胞の「血液製剤」としての安全性について

同種末梢血幹細胞移植の場合、本剤投与にて採取された造血細胞は一種の「血液製剤」と考えられるため、同種移植に使用する際には特に血液製剤に準じた安全性の確保が必要であると考えられた。このため、レシピエントへのウイルス感染等に対する安全性の確保について審査センターは申請者に尋ねた。

同種造血幹細胞移植の非血縁ドナーに対して、現在、国内の骨髓移植推進財団がドナー登録の際、HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、ATL、サイトメガロウイルス (CMV)、および梅毒検査を行っている。同様に米国 (NMDP)、及び欧州 (EBMT) でもドナーに対する抗原・抗体検査による検査項目が設定されている。核酸増幅検査 (NAT) については、日本赤十字社血液センターは平成 11 年 10 月より血液製剤に導入している (平成 12 年全国厚生関連部局長会議資料、医薬安全局 血液事業について)。しかし、現在のところ同種末梢血幹細胞移植ドナーに対して NAT 検査を導入している国は報告されていない。従って、ドナーに対して本剤の使用上の注意で NAT に関する記載を設けることは、現段階では時期尚早と考えられる。

レシピエントの安全を図るために同種末梢血幹細胞移植ドナーとしての適格性の判断時にウイルス検査を行うことが必要であり、さらに CMV 及びヘルペスウイルスについても検査することが望ましいと考え、使用上の注意、2. 重要な基本的注意に“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、HBs 抗体、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、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。”の記載を追加すると回答した。審査センターは、現時点でドナーに対する NAT の導入について世界的に見解が定まっていないことより、現時点で本剤の使用上の注意においてドナーに対する NAT に関する記載を設けないとする申請者の見解、及び回答を了承した。

【同種末梢血幹細胞移植の健常小児ドナーに対する本剤の安全性について】

同種末梢血幹細胞移植の血縁ドナーからの移植に際して、小児をドナーとする場合も想定されるため、審査センターは小児健常ドナーにおける本剤投与の短期および長期安全性について申請者に尋ねた。

(i) 申請者の回答

国内では、同種末梢血幹細胞移植の際の小児健常ドナーに本剤を投与した8例(年齢中央値7歳(範囲:3~18))がKawanoら(Cancer Res 59:3321, 1999、Blood 92:3123, 1998)により報告されている。本剤の1日投与量は $10\mu\text{g/kg}$ 、投与期間は5日間であった。採取されたCD34陽性細胞数の中央値(範囲)は $109 \times 10^6/\text{body}$ (61~707)であり、移植に必要な量が採取された。有害事象は2/8例に倦怠感、軽度腰痛、軽度頭痛が認められた。また、長期安全性に関する報告はなされていない。

欧州では、現時点で小児健常ドナーに対して本剤を投与した報告はなされていない。小児健常ドナーに対する本剤以外のG-CSF製剤(フィルグラスチム)が用いられている文献報告には、海外ではKorblingら(5例(年齢中央値5歳(範囲:4~13))、Bone Marrow Transplant 18:855, 1996)、Diazら(3例(年齢□カ月, 1□, 1□歳各1例)、Br J Haematol 96:161, 1997)、Liら(9例(年齢中央値12.5歳(範囲:10カ月~19歳)、Med Ped Oncol 30:147, 1998)、Gonzalezら(5例(年齢中央値6歳(範囲:7カ月~16歳)、Bone Marrow Transplant 23:631, 1999)が報告されている。本剤、及び本剤以外のG-CSF製剤(フィルグラスチム及びナルトグラスチム)による文献報告は、国内のKawanoら(19例(年齢中央値10歳(範囲:2~16)、Cancer Res 59:3321, 1999)及びMurataら(18例(10歳未満9例、10~19歳9例)、Bone Marrow Transplant 24:1065, 1999)による報告がある。これらにおいて、小児ドナーの有害事象の内容は成人と同様で、特に発現頻度が高いとする記述は認められていない。

本剤の既承認の効能についての市販後調査(年 月 ~ 年 月 (15歳未満152例、15~64歳1593例、65歳以上1060例)、 年 月 ~ 年 月 (15歳未満176例、15~64歳1788例、65歳以上1162例))における年齢別の副作用発現率はほぼ同様であった。小児における副作用の内訳は、 年 月 ~ 年 月の調査では、LDH上昇8件、骨痛2件、及びALP上昇2件、 年 月 ~ 年 月では、LDH上昇15件、肝機能異常6件、背部痛4件で、内容は成人と同様の傾向で小児に特有な副作用はなかった。これらの小児における国内使用経験は、いずれも今回の申請用量よりも低用量であるが、既承認用量では、成人と同用量での小児に対する安全性は特に問題がなかったと考えられる。

本剤による同種末梢血幹細胞移植の際の小児健常ドナーに対する使用経験はわずかである。しかし、本剤の安全性は小児と成人でほぼ同様であり、また成人と同一用量にて十分な末梢血幹細胞を採取可能であることが示唆されている。さらに本剤と同様のG-CSF製剤であるフィルグラスチムによる報告では、成人ドナーと小児ドナーで安全性にほとんど相違は認められていない(Cancer Res 59:3321, 1999)。本剤による同種末梢血幹細胞移植のドナーに小児を対象とすることは可能であると考えられる。なお、長期安全性についての情報はほとんどないため、成人と同様に十分な追跡調査が必要と考えられる。

小児ドナーの年齢の下限については、小児ドナーに対する同種末梢血幹細胞移植の実施は未だ限られており、適応の特殊性を加味すると明確な年齢制限を設定することは好ましくないと考えられる。

小児ドナーへの本剤の使用に当たっては、より一層の注意を喚起する必要があると考えられるため、使用上の注意、6. 小児等への投与に“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。”を追加すると申請者は回答した。

(ii) 審査センターの小児健常ドナーの本剤の安全性に対する見解

審査センターは、①小児ドナーに対する本剤の使用成績がほとんどないこと、②同一の用法・用量において本剤はフィルグラスチムよりも末梢血幹細胞動員効果が高いことが示唆されており、小児ドナーに対するフィルグラスチムの使用成績をもって本剤の小児ドナーにおける安全性を担保する事は困難であると考えられること、③本剤の英国における SPC の健常ドナーの項には、“Based on some local regulation and lack of studies, minor donors should not be considered.”と記載されており、未成年者ドナーへの使用は基本的に推奨されていないこと、より現時点では小児ドナーに対する本剤の安全性を担保する事は困難であると判断した。このため、本剤の小児健常ドナーへの使用に関して審査センターは、使用上の注意に“小児ドナーに対する本剤の使用経験は少ないため、小児ドナーに対する本剤の安全性は確立していない。”を記載し、小児ドナーに対する本剤の臨床推奨用量に関する検討等の情報が集積されるまで、小児ドナーに対する使用を制限する必要があると判断している。

【同種末梢血幹細胞動員時の本剤の用法・用量について】

(1) 投与の減量・中止基準について

本剤単独による末梢血幹細胞動員の用法・用量に関連する使用上の注意において、“本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合は、白血球数を経時的に検査し、 $75,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、臨床所見を観察しながら用量の変更を考慮すること。”と設定されていた。

健常人を対象とした国内用量設定試験(臨床血液 41:198, 2000)では、本剤 1 日投与量 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の場合、白血球数最高値の中央値(範囲)は $56,400/\text{mm}^3$ ($45,100 \sim 66,700$)であり、2つの海外臨床試験(Eur J Haematol 59:177, 1997、

Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では、それぞれ、 $47,900/\text{mm}^3$ ($31,500 \sim 59,900$)及び $48,800/\text{mm}^3$ ($18,900 \sim 80,500$)と、白血球数の最高値(中央値)はおおよそ $50,000/\text{mm}^3$ であった。本剤投与による有害事象の発現を考慮すると、必要以上に白血球数を上昇させないことが好ましいと考えられ、本剤単独による末梢血幹細胞動員の用法・用量の変更基準の再検討について審査センターは、申請者に再検討を求めた。

(臨床血液 41:198, 2000) 及び (Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) での健常人を対象とした各臨床試験において、末梢血中 CD34

陽性細胞数の最大値及び CD34 陽性細胞採取量を白血球数の最大値別に検討した結果、白血球数が 50,000/ μ L 以上に増加する場合は、増加しない場合に比べ各指標は高値を示し、ほぼ十分な末梢血幹細胞動員効果が期待できると考えられた(臨床血液 41:198, 2000 (本剤 1 日投与量 2、5、10 μ g/kg);白血球数最大値 $\geq$ 50,000/ mm^3 (7 例)の末梢血中 CD34 陽性細胞数最大値の中央値 96.6/ μ L(範囲;41.0~150.0)、Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998 (本剤 1 日投与量 10 μ g/kg);白血球数最大値 $\geq$ 50,000/ mm^3 (28 例)の末梢血中 CD34 陽性細胞数最大値の中央値 106.4/ μ L(範囲;3.7~762.3);CD34 陽性細胞採取量中央値 9.6×10^6 /kg(範囲;4.6~25.3))。また、これら 2 つの試験において白血球数の最大値が 75,000/ mm^3 以上であった症例は各 1 例であった。

これらの結果より白血球数増加に伴う本剤の投与中止基準について 75,000/ mm^3 とし、減量基準は 50,000/ mm^3 とすることが適切と考えられる。しかし、安全性が許容し得る範囲で可能な限り移植に必要な末梢血幹細胞の採取を最小限のアフェレーシスで達成することを目指す観点から、末梢血中の CD34 陽性細胞数等のモニターにより動員状態を把握し、それらの推移を含め、臨床所見を考慮した上で判断することが望ましいと考える。

また、がん化学療法終了後の末梢血幹細胞動員について、がん化学療法後、白血球数が最低値に達する以前に異常増加がみられる可能性があることから、上述の本剤の減量・中止基準を健常ドナー及びがん患者の末梢血幹細胞動員を目的とする本剤投与時の共通事項として設定することが適当と考える。

従って、使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意、末梢血幹細胞動員の“本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合は、白血球数を経時的に検査し、75,000/ mm^3 以上に増加した場合は、臨床所見を観察しながら用量の変更を考慮すること。”を削除し、末梢血幹細胞動員の用法・用量の“アフェレーシスが終了した時点で投与を中止する。”を“アフェ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。”へ変更すると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答及び本剤の減量・中止基準の変更について了承した。

(2) 投与方法について

同種末梢血幹細胞移植の健常ドナーに対する幹細胞動員時の本剤の投与方法について、(臨床血液 41:198, 2000) では 1 日 2 分割皮下投与、(Eur J Haematol 59:177, 1997) 及び (Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) では 1 日 1 回皮下投与と投与方法が異なっていた。このため、本剤の投与方法は 1 日 1 回または 2 分割皮下投与のいずれが適切か、審査センターは申請者に尋ねた。

今回の申請資料による成績では、1 日 2 回投与の国内臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)と 1 日 1 回投与の海外臨床試験(Eur J Haematol 59:177, 1997、Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)における幹細胞の動員効果及び安全性はほぼ同様であった。国内で健常ドナーに対してフィルグラスチムの 1 日 1 回と 2 回投与の比較試験が報告されており、それによれば幹細胞動員効果と安全性はほぼ同等と

考えられている(Int J Hematol 66:169, 1997)。海外では、健常ドナーに対して G-CSF 製剤は 1 日 1 回又は 2 分割投与の両方が用いられている(Blood 90:903, 1997)。以上のように、1 日 1 回投与と 2 分割投与の有効性及び安全性は同程度と考えられることから、健常ドナーが外来通院することも想定すると、1 日 1 回投与の方が実施し易いと考えられる。しかし、高用量の G-CSF 製剤の投与に当たっては、1 日 2 分割投与の方が用量を適宜調節し易く、より安全性をはかることができる可能性もある。このため、1 日 1 回と 2 分割投与について、一長一短があると思われ、どちらか一方に限定するよりは、選択の幅を設けておくことが、望ましいと考えられる。従って、本剤単独の末梢血幹細胞動員時の投与方法については、“1 日量 $10 \mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回又は 2 回に分けて投与”とすることが適切であると考えられると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答を了承した。

(3) 投与期間について

本剤の投与期間について健常人を対象とした海外臨床試験(Eur J Haematol 59:177, 1997)では 1 日 1 回、5 日間投与、及び(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では 1 日 1 回、5~6 日投与であった。しかし、国内臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)では、1 日 2 回、9 回投与であった。申請者は、本剤単独で末梢血幹細胞動員する場合の用法を“通常、アフェレーシス施行予定日の 4 日前から”本剤を投与すると設定していた。このため、審査センターは健常ドナーに対する本剤の投与期間を設定した根拠を申請者に尋ねた。

本剤の投与期間の設定について再検討したところ、国内の臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)では、4.5 日間、海外臨床試験(Eur J Haematol 59:177, 1997)では 5 日間、(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では 5~6 日間、及び(Bone Marrow Transplant 18:19, 1996)では 6 日間であったため、本剤の投与期間を 4~6 日間とした。従って、同種末梢血幹細胞移植の際、本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合の用法・用量を“通常、アフェレーシス施行予定日の 4 日前から投与する”を“通常、4~6 日間投与する”へ変更すると申請者は回答した。

本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、末梢血中の CD34 陽性細胞数等のモニターにより動員状況を把握しながら、本剤の投与を行うのであれば、本剤の投与期間を 4~6 日間とした申請者の用法・用量の変更は妥当であると審査センターは判断した。

(4) 用量幅の設定について

海外の健常成人を対象とした本剤とフィルグラスチムの同一用法・用量(1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg}$ 、5 日間投与)での末梢血幹細胞動員効果の無作為化比較試験(Eur J Haematol 59:177, 1997)では、末梢血中の幹細胞最大値は本剤の方がフィルグラスチムより高かった。フィルグラスチムの同種末梢血幹細胞採取時の用量(平成 12 年 3 月 10 日承認)は 1 回投与量 $400 \mu\text{g/m}^2$ ($10 \mu\text{g/kg}$ に相当)を状態に応じて適宜減量する旨の記載である。同一の用法・用量で本剤はフィルグラスチムよりも末梢血幹細胞動員効果が高いことが示唆されていることより、今回の健常ドナーに対する本剤の用量について用量幅の設定の必

要性について審査センターは申請者に尋ねた。

健常人に対する本剤とフィルグラスチムの末梢血幹細胞動員効果(末梢血中の CD34 陽性細胞数最大値及び本剤投与開始 6 日目の CFU-GM 数、各薬剤をクロスオーバーして投与した各群 30 例での検討(Eur J Haematol 59:177, 1997))は、両パラメーターともに、本剤投与群の方が統計学的に有意に高かった。しかし、各パラメーターの平均±標準偏差、中央値、範囲(CD34 陽性細胞数最大値(/ μ L)、本剤; 103.6±38.2、97.5、39.0~181.0、及びフィルグラスチム; 82.2±35.2、80.0、29.0~165.0、CFU-GM 数(/ μ L)、本剤; 14.6±8.4、12.9、4.8~41.3、及びフィルグラスチム; 10.2±4.6、9.6、3.2~21.0)の各々の値でみた場合、本剤の効果が特に際だっている訳ではない。末梢血幹細胞採取量の検討でも、1~2 回のアフエレーシスで、両薬剤とも移植に必要な量(CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6$ /kg)を採取可能と考えられ、同種末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞の確保という観点からの臨床的意義についてほぼ同等と考えられる。有害事象の頻度についても、本剤 89 件 32 例、及びフィルグラスチム 80 件 31 例で、また有害事象の内容及び程度はほぼ同様であった。さらに、(Eur J Haematol 59:177, 1997) では、本剤とフィルグラスチムの血中薬物動態について比較検討されているが、初回投与時の Cmax、AUC(area under concentration curve)に差は認められず、最終投与後の血中薬物濃度推移も両剤で同様であり、薬物動態において両薬剤で差は明らかでなかった(Pharmacokinetic report,

Eur J Haematol 59:177, 1997)。国内の健常ドナーを対象とした臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)では、1 回のアフエレーシスで移植に必要な幹細胞(CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6$ /kg)を採取することが可能と予想される症例は、本剤 1 日投与量 5 μ g/kg で、66.7%(4/6)、10 μ g/kg で 83.3%(5/6)であった。また、海外で行われた同様の用量設定試験(Bone Marrow Transplant 18:19, 1996)では、1 回のアフエレーシスで CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6$ /kg が採取可能であった症例は、本剤 1 日投与量 5 μ g/kg で 3/6 例、7.5 μ g/kg で 3/6 例、及び 10 μ g/kg で 5/6 例であった。いずれの試験においても健常ドナーに対して本剤の 1 日投与量 10 μ g/kg で十分な幹細胞動員効果があると考えられた。海外及び国内の検討では、本剤 1 日投与量 10 μ g/kg 未満での幹細胞動員効果は 10 μ g/kg と比較して低いことが示唆されているため、現時点で健常ドナーに対する本剤の用量幅を設定することは適切でないと考える。但し、本剤投与開始後には、安全性に留意しつつ、用量及び投与期間を調節することが必要と考えられる。これに関して、白血球数の異常増加に伴う減量・中止基準、副作用発現時における用量及び投与期間を適宜調節することの必要性、及び動員効果が不良な場合の治療計画変更の考慮についての記載がなされていると申請者は回答した。

(Eur J Haematol 59:177, 1997) のフィルグラスチムと本剤投与の比較で、末梢血中 CD34 陽性細胞数最大値、及び薬剤投与 6 日目の末梢血中 CFU-GM 数は両薬剤で明らかに差があると考えられる。また、本剤投与終了後 4 週間経過してフィルグラスチムを投与し、それぞれの薬剤投与時にアフエレーシスを行った 6 例における幹細胞採取量

の比較では、CD34 陽性細胞数（中央値（範囲））、及び CFU-GM 数（中央値（範囲））、本剤； 5.5×10^6 /kg (3.8~7.3) 及び 3.19×10^5 /kg (2.58~9.26)、フィルグラスチム； 4.2×10^6 /kg (3.2~5.2) 及び 3.06×10^5 /kg (1.95~8.66) であった。先に投与された本剤が動員効果に影響を及ぼす可能性が否定できないが、フィルグラスチム投与時の幹細胞採取量は本剤投与時よりも少なかった。このため、本試験結果より同一の用法・用量において本剤はフィルグラスチムよりも健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員効果が高い事が示唆されると審査センターは判断している。健常ドナーに対して本剤の 1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg}$ 未満での幹細胞動員効果に関する検討は少ないため、本剤の用量幅を設定することは適切でないと考えられる。申請時の同種末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤の用量は“1 日量 $10 \mu\text{g/kg}$ 、年齢、症状により適宜増減する。”と設定されていた。しかし、同一の用法・用量において本剤はフィルグラスチムよりも健常ドナーに対して幹細胞動員効果が高いこと、及び本剤の 1 日投与量 $10 \mu\text{g/kg}$ より高用量の安全性は確認されていないことより、本剤の用量は通常 1 日量 $10 \mu\text{g/kg}$ とし、ドナーの状態に応じて適宜減量することを明示が必要であると審査センターは考えた。このため、申請者に健常ドナーに対する本剤の用法・用量の再検討を求めた。健常ドナーに対する本剤の用法・用量を“通常、レノグラスチム(遺伝子組換え)として 1 日量 $10 \mu\text{g/kg}$ 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。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。”に変更すると申請者は回答した。審査センターはこの回答を了承した。

【がん化学療法終了後の本剤による自家末梢血幹細胞動員について】

がん化学療法終了後の自家末梢血幹細胞動員時の本剤による国内用量設定試験は非ホジキンリンパ腫に対する 2 週間間隔投与の CHOP 療法を用いて試験が行われている（

Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr)。また、海外では転移性乳癌に対する 2 週間間隔投与の FAC 療法の併用による臨床試験（
中外製薬社内資料）、慢性骨髄性白血病に対する化学療法併用による臨床試験（
Br J Haematol 101:111, 1998, Br J Haematol 102:639, 1998)が行われている。本剤によるがん化学療法終了後の自家末梢血幹細胞動員を評価するために今回の申請資料では 2 週間間隔投与の CHOP 療法など一般的な投与スケジュール(3~4 週間隔投与)と異なる化学療法によるものである。これらの一般的でない投与スケジュールの化学療法と本剤の併用による臨床試験成績をもって種々のがん腫に対する一般的な投与スケジュールの化学療法に本剤を併用することで適切に自家末梢血幹細胞動員が可能であるかについて審査センターは申請者に尋ねた。

化学療法と G-CSF 製剤を併用した場合の自家末梢血動員を行なう際に用いる化学療法のレジメンは、当初は高用量の CPA (1 サイクルあたりの投与量 $5 \sim 7\text{g/m}^2$) が用いられていた

が、その後低用量(1 サイクルあたりの投与量 $1\sim 3\text{g}/\text{m}^2$)でも幹細胞動員効果が損なわれない(HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: 455, 2nd edition, Blackwell Science Inc, 1999)。また、各がん腫毎に種々の化学療法レジメンを用い幹細胞の動員効果の検討が行われているが、特にどの化学療法レジメンの幹細胞動員効果が高いのか検証されている訳ではない(Blood 89: 2233, 1997, Br J Haematol 103:235, 1998)。一方、造血幹細胞に対して障害の強いL-PAMやBCNUを含む化学療法レジメンとG-CSF製剤の併用により自家末梢血幹細胞動員を行った場合には動員される幹細胞の量が低下することが報告されている(Blood 86: 3970, 1995)。従って、がん化学療法後のG-CSF製剤による自家末梢血幹細胞動員効果に関しては、一部の抗癌剤を除いては用いられる抗癌剤によって大きな影響を受けることはないと考えられる。また、転移性乳癌を対象とした国内臨床試験(Jpn J Clin Oncol 29:285, 1999)では、転移性乳癌の標準的治療である3週間間隔投与のCAF療法(CPA/DOX/5-FU)が用いられている。本試験の結果では化学療法終了後における自家末梢血幹細胞動員目的の本剤の臨床推奨用量は $5\mu\text{g}/\text{kg}$ (1日量)であった。一方、国内の非ホジキンリンパ腫に対する2週間間隔投与のCHOP療法(Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr)、海外での転移性乳癌に対する2週間間隔投与のFAC療法(中外製薬社内資料)、慢性骨髄性白血病に対する化学療法(Br J Haematol 101:111, 1998, Br J Haematol 102:639, 1998)、及び悪性リンパ腫に対する高用量CPA(Br J Haematol 99:933, 1997)施行後の自家末梢血動員の本剤の臨床推奨用量は $5\mu\text{g}/\text{kg}$ (1日量)であった。これらの臨床試験の結果より、アフエーシス実施回数の相違はあるものの、がん化学療法終了後の自家末梢血幹細胞動員時、本剤1日投与量 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ にて自家末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞($\text{CD}34$ 陽性細胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$)の採取が可能であった。以上より、今回の申請資料で示した臨床試験成績より、種々のがん腫に対する一般的な化学療法に本剤を併用することで必要とされる自家末梢血幹細胞の動員が可能であると判断していると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答を了承した。

今回の申請では、がん化学療法施行後における末梢血幹細胞動員時の本剤の用法は化学療法剤投与終了翌日より投与開始と設定されていた。一方、転移性乳癌に対して化学療法施行後に末梢血幹細胞動員を行った国内臨床試験(Jpn J Clin Oncol 29:285, 1999)では、化学療法剤投与終了7日後より本剤の投与を開始し、今回申請の用量と同一の本剤1日投与量 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ にて自家末梢血幹細胞移植に必要な十分な幹細胞が採取可能であった。このため、審査センターはがん化学療法施行後における末梢血幹細胞動員時の本剤の用法を化学療法剤投与終了翌日より投与開始と設定した理由について申請者に尋ねた。

今回の申請資料では、がん化学療法後における末梢血幹細胞動員時の本剤の投与開始日は、化学療法剤投与終了後より、国内の非ホジキンリンパ腫を対象とした試験(

Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr)では2日後、海外の転移性乳癌(

中外製薬社内資料)、及び慢性骨髓性白血病(Br J Haematol 99:933, 1997)を対象とした試験では翌日であった。また、国内の転移性乳癌を対象とした試験(Jpn J Clin Oncol 29:285, 1999)では、化学療法終了 7 日後であった。がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を効率的に動員するためには、化学療法終了後白血球数が最低値に達する以前の早期から本剤を投与し、骨髓回復期の末梢血中への造血幹細胞の動員を促進することが必要と考えられる。一方、本剤の投与期間を最短にするための最適な投与開始時期については使用される化学療法による相違のため、これを画一的に設定するのは困難と考えられる。従って、今回の申請資料ではいずれもがん化学療法剤投与終了翌日以降からの本剤投与によりほぼ十分な末梢血幹細胞動員効果が確認されたことより、今回のがん化学療法後の末梢血幹細胞動員時の本剤の用法の設定は妥当であると判断していると申請者は回答した。審査センターはこの回答を了承した。

【本剤単独による自家末梢血幹細胞動員について】

今回の申請では、同種末梢血幹細胞移植の際の健常ドナーに対する本剤単独の用量設定試験(臨床血液 41:198, 2000)の結果に基づいてがん患者に対する本剤単独による末梢血幹細胞動員の臨床推奨用量の設定が行われていた。このため、がん患者を対象に自家末梢血幹細胞動員の本剤単独の用量設定試験を行わずに、健常人で設定された用量をがん患者に対して適応することが可能かどうか、審査センターは申請者に尋ねた。

①がん患者を対象とした G-CSF 製剤単独での末梢血幹細胞動員効果に関しては、本剤の同効薬であるフィルグラスチムにより、悪性リンパ腫を対象に 1 回投与量 $10 \mu\text{g/kg}$ にて、移植に必要な末梢血幹細胞動員が可能であること、並びに採取された幹細胞移植後の血液学的回復が自家骨髓移植に比べて早期に認められることが確認されている(Blood 81:2031, 1993, J Clin Oncol 12:2176, 1994, Lancet 347:353, 1996)。このがん患者を対象としたフィルグラスチムの臨床推奨用量は、健常ドナーを対象とした場合の臨床推奨用量と同じであった。

②健常成人ドナーを対象とした本剤 $10 \mu\text{g/kg}$ とフィルグラスチム $10 \mu\text{g/kg}$ とのクロスオーバー比較試験(Eur J Haematol 59:177, 1997)の結果より、本剤はフィルグラスチムと同様に十分な幹細胞動員効果が確認された。

③転移性乳癌を対象とした海外臨床試験(中外製薬社内資料)では、化学療法施行前に本剤 1 日投与量 $5 \mu\text{g/kg}$ 単独で 6 日間投与した結果、末梢血中幹細胞数(CD34 陽性細胞)の最大値(中央値)は $32.0/\mu\text{L}$ ($10.0 \sim 139.6$, 21 例での検討)であった。一方、国内の健常成人を対象とした本剤 1 日投与量 $5 \mu\text{g/kg}$ 単独の 5 日間投与による検討(

臨床血液 41:198, 2000)では、最終投与日の末梢血中幹細胞数(CD34 陽性細胞)の最大値(中央値)は $53.9/\mu\text{L}$ (範囲; $25.2 \sim 150.0$, 6 例での検討)であった。これらの試験結果より、今回申請された臨床推奨用量より低用量($5 \mu\text{g/kg}$)であるが、乳癌患者と健常人での本剤単独による末梢血幹細胞動員効果がほぼ同様と考えられた。

以上より、がん患者に対する本剤単独での末梢血幹細胞動員時の臨床推奨用量を 1 日 10 $\mu\text{g/kg}$ と設定することは可能と判断していると申請者は回答した。

同種末梢血幹細胞移植には CD34 陽性細胞数として $5 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上の幹細胞が必要とされる。一方、自家末梢血幹細胞移植に必要とされる幹細胞数は CD34 陽性細胞数として $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上であり、通常自家移植よりも同種移植の方が末梢血幹細胞数は多く必要であるとされている。また、健常人とがん患者では骨髓機能に影響を及ぼす化学療法歴の有無により骨髓機能が異なることが予想される。このため、本来であれば、本剤単独による自家末梢血幹細胞移植を目的とした幹細胞動員の用量設定試験をがん患者にて行う必要があったと審査センターは考えている。

今回の臨床試験では、本剤単独による末梢血幹細胞動員時の薬剤の投与期間は健常成人では 5 日間(臨床血液 41:198, 2000)、乳癌患者(中外製薬社内資料)では 6 日間であった。しかし、今回の本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合の用法・用量は、健常人及びがん患者共に“通常、アフエレーシス施行予定日の 4 日前から、本剤として 1 日量 10 $\mu\text{g/kg}$ を 1 日 1 回又は 2 回に分けて皮下投与する。”と設定されており、実際の臨床試験で行われた本剤の投与期間を反映していなかった。このため、審査センターは申請者ががん患者に対する本剤単独による末梢血幹細胞動員時の本剤の用法・用量について再検討を求めた。

申請者は、自家末梢血幹細胞移植を目的としたがん患者に対する本剤単独による末梢血幹細胞動員時の用法・用量を“通常、レノグラスチム(遺伝子組換え)として 1 日量 10 $\mu\text{g/kg}$ 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。ただし、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。”に変更すると回答した。

転移性乳癌を対象とした海外臨床試験(中外製薬社内資料)では、本剤単独による末梢血中の CD34 陽性細胞数が最大になる時期(中央値)は、本剤投与開始より 6 日(範囲; 4~7)であった。末梢血幹細胞を採取する際には本剤投与中の末梢血 CD34 陽性細胞数等のモニターにより幹細胞の動員効果を把握し、本剤の投与期間が決定された上で、適切な時期にアフエレーシスが行われると考えられることより、審査センターは申請者の回答及び用法・用量の変更を了承した。

【造血幹細胞移植時の好中球増加促進について】

海外の悪性リンパ腫を対象とした臨床試験(Br J Haematol 99:933, 1997)では、自家末梢血幹細胞移植後の有害事象は本剤投与群 35 例中 35 例(208 件)、非投与群 28 例中 26 例(121 件)に認められた。本剤投与に伴う副作用は 35 例中 5 例(5 件)で、それらに重篤な事象は認められなかったことより、造血幹細胞移植後の本剤投与の安全性は許容範囲内であると考えられると申請者は結論していた。造血幹細胞移植後には様々な有害事

象が認められ、本剤投与による副作用との区別は困難であると思われた。このため、造血幹細胞移植後の安全性を評価するためには、認められた有害事象の頻度及び重症度を本剤投与群及び本剤非投与群について比較検討し、本剤の安全性を評価する必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

海外の悪性リンパ腫を対象とした臨床試験(Br J Haematol 99:933, 1997)において、両群における有害事象の発現状況を比較検討したところ、高頻度に認められた有害事象は、投与群及び非投与群で、消化器障害 各々82件及び37件、一般的全身障害 32件及び18件、抵抗機構障害 15件及び11件、代謝・栄養障害 10件及び11件、呼吸器系障害 7件及び11件、皮膚・皮膚付属器障害 12件及び5件、適用部位障害 12件及び5件であった。有害事象の程度別では、投与群(154/208件)、及び非投与群(85/121件)は軽度(日常生活に重大な影響を受けない、また後遺症を残さない程度)の事象であり、高度(無力感を伴い就労したり日常生活を送ることが不可能な程度)の事象は、投与群では発疹、嘔気、血液量減少、感染、肺炎の各1件計5件、非投与群ではLDH上昇、顔面浮腫の各1件であった。これらの有害事象のうち、投与群における副作用(本剤との関連性が否定できない事象)は5/35例5件認められ、その内容は骨痛、下痢、胸痛、疼痛、咽頭炎が各1件であり、咽頭炎の程度は中等度(日常生活に重大な影響を与える程度)であったが、その他はいずれも軽度であった。以上より、全有害事象の発現件数は、本剤投与群が非投与群に比べ多かったものの、大半は軽度の事象であり、高度な事象は両群ともに僅かであったことから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた。

また、自家及び同種骨髄移植後の本剤とプラセボとの比較検討(Lancet 343:696, 1994)では、本剤群(163例、うち同種移植36例)及びプラセボ群(152例、うち自家移植34例)での重篤な有害事象は、本剤群50例、及びプラセボ群37例であった。有害事象により薬剤の投与を中止した症例は、本剤群7例(4.3%)及びプラセボ群8例(5.3%)であった。治療上支障を来すと考えられるような有害事象の発現頻度は両群でほぼ同様であったことより、骨髄移植後に本剤を投与することの安全性に関して問題はないと考えられた。

以上の試験結果より、造血幹細胞移植後に本剤を投与することの安全性に関して特に問題ないと考えられると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答を了承した。

【その他の指摘事項】

(1) 同種末梢血幹細胞移植における慢性GVHDについて

同種末梢血幹細胞移植のレシピエントでは、同種骨髄移植と比較して、慢性GVHDの発症率が高いことが報告されており(J Clin Oncol 18:537, 2000)、レシピエントの長期予後の観点から、同種骨髄移植と比較した際の同種末梢血幹細胞移植のもつ利点・欠点について申請者に尋ねた。

レシピエント側からみた、同種末梢血幹細胞移植の利点は、造血回復及び免疫学的再構築が速やかであることより、移植に伴う感染症、輸血量、及び早期死亡の減少が期待され

ることである (HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: 469, 2nd edition, Blackwell Science Inc, 1999、臨床血液 40: 1160, 1999)。欠点は、同種骨髄移植と比較して約 10 倍の T リンパ球が輸注されることによる GVHD のリスクの増大が危惧されていたが、急性 GVHD の頻度の増加及び重症化はこれまで報告されていない (Blood 88:2794, 1996、Bone Marrow Transplant 19:455, 1997、Bone Marrow Transplant 21:995, 1998、臨床血液 40:451, 1999)。しかし、慢性 GVHD に関しては、血縁者ドナーの同種末梢血幹細胞移植の場合には、その発症頻度が増加すると報告されている (J Clin Oncol 17:806, 1999、Blood 90:4705, 1997)。一方、非血縁者ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の場合には、慢性 GVHD の発現頻度は骨髄移植の場合とほとんど差がなかったとの報告もある (Blood 94:455, 1999)。

造血器腫瘍 168 例 (12~55 歳) を対象とした血縁ドナーによる造血幹細胞移植の無作為化比較試験 (Blood 94:368a, 1999 (Suppl 1), abstr) では、評価可能 138 例 (観察期間中央値 20 ヶ月 (範囲: 5~38)) の慢性 GVHD の累積頻度は、骨髄移植群 28%、及び末梢血幹細胞移植群 38% で、末梢血幹細胞移植の慢性 GVHD の発現頻度が高い傾向にあったが、有意差はなかった ($p=0.940$)。一方、2 年生存率は末梢血幹細胞移植の方が優れていた (45% vs 70%, $p=0.02$)。

同種末梢血幹細胞移植は同種骨髄移植と比較して慢性 GVHD の頻度が高くなる傾向にも係わらず、今のところ生存率の低下を示唆する報告はなされていない。このため、レシピエントの長期予後の観点から、同種造血幹細胞移植において骨髄と末梢血幹細胞の優劣を結論づけることは現時点では困難であると考えられる。従って、同種造血幹細胞移植に際し、移植細胞ソースの相違による長所、短所について、担当医師、ドナー、及びレシピエントが相互に認識した上で、造血幹細胞の採取方法を選択することが重要と考えられる。

同種末梢血幹細胞移植の利点、欠点について本剤を使用する際の注意事項ではなく、造血細胞移植を行うに当たって留意すべき事項と考えられることから、本剤の使用上の注意に反映するのではなく、最新の情報を医療現場へ提供し、ドナー、レシピエントの同意取得に当たっての説明事項に加えるよう要請すると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答を了承した。

(2) 健常ドナーの末梢血幹細胞動員時の骨痛に対する鎮痛剤の使用について

国内及び海外の健常ドナーに対する臨床試験 (臨床血液 41:198, 2000、Eur J Haematol 59:177, 1997、Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) では、本剤による末梢血幹細胞動員、採取時の骨痛出現あるいは骨痛予防のためにアセトアミノフェンを初めとする鎮痛剤が使用されていた。本剤投与の際の骨痛治療または予防のためにアスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を用いた場合、血小板凝集抑制が起きる可能性がある。国内健常ドナーを対象とした用量設定試験 (

臨床血液 41:198, 2000) では、本剤の一日投与量 $5 \mu\text{g/kg}$ 1/6 例、 $10 \mu\text{g/kg}$ 3/6 例に末梢血幹細胞採取後に一過性の血小板減少が認められた。採取時のルート内凝血を防ぐための抗凝固処置が必ず実施され、さらにこれらの要因が複合して出血傾向を引き起こす可能性があることから、審査センターは、本剤による末梢血幹細胞採取時に健常ドナー

に対し、NSAIDs 投与を行った際の安全性について申請者に尋ねた。

健常ドナーへの G-CSF 製剤投与の際には、骨痛、頭痛等が高頻度に出現し、これらの症状に対しては、アセトアミノフェンや NSAIDs が効果的であることが報告されている (HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: 421, 2nd edition, Blackwell Science Inc, 1999, Br J Haematol 93:747, 1996)。しかし、健常ドナーへの NSAIDs の使用に当たっては、G-CSF 製剤投与及びアフエレーシスに伴う凝固系への影響と NSAIDs の副作用として知られている血小板凝集抑制との相互作用を考慮する必要がある。

健常ドナーを対象としアフエレーシスを施行した海外臨床試験では、6 例中 3 例 (

Eur J Haematol 59:177, 1997)、及び 62 例中 28 例 (Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) に一過性の血小板減少が認められたが、アフエレーシスに伴う出血等の有害事象は認められなかった。

また、G-CSF 製剤の凝固系への影響として血小板凝集能亢進すると報告 (Lancet 341:633, 1993, J Haematol 5:63, 1996) されており、健常ドナーに認められた脳血管障害や心筋梗塞等 (Blood 90:903, 1997) の重篤な有害事象は血小板凝集能亢進に起因した可能性も考えられるが、G-CSF 製剤による凝固系への影響については十分に解明されている訳ではない。

以上述べたように、健常ドナーに対する G-CSF 製剤投与及びアフエレーシスに伴う凝固系への影響については、血小板減少と血小板凝集能亢進の二面がある。

今回の臨床試験では、NSAIDs を使用した健常ドナーのアフエレーシス後の安全性に問題は認められていない。しかし、アフエレーシスに伴い一過性の血小板減少が認められることより、NSAIDs の投与は慎重に行う必要があると考えられる。このため、使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」に「末梢血幹細胞移植ドナーへの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。但し、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。」の記載を追加すると申請者は回答した。

審査センターは、海外の臨床試験 (

Eur J Haematol 59:177, 1997、 (

Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) で重篤な出血傾向を来した症例が報告されていないこと、および、高用量の G-CSF 製剤により活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮したが、血小板凝集能は抑制されたと報告 (Bone Marrow Transplant 23:991, 1999) されており、現時点では本剤の凝固系に対する影響の評価は定まっていないと判断した。現時点では、健常ドナーに対する本剤による末梢血幹細胞動員の際の骨痛に対し NSAIDs を用いることは特に問題なく、使用上の注意に NSAIDs 用いることによる凝固系への影響の注意喚起を行うという申請者の回答を了承した。

(3) poor mobilization について

健常ドナーあるいは、がん患者に本剤などの G-CSF 製剤を単独投与して末梢血幹細胞動員を行う際、目標とする幹細胞数を採取できない poor mobilization について尋ねた。

① 健常ドナー及びがん患者に対する本剤単独の末梢血幹細胞動員

国内臨床試験(臨床血液 41:198, 2000)では、申請用量である本剤の1日投与量 $10 \mu\text{g/kg}$ によって同種末梢血幹細胞移植に十分な幹細胞(CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$)を1回のアフエレーシスで採取するために必要な末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値が $\geq 50/\mu\text{L}$ であった症例は6例中5例であった。また、海外臨床試験において、本剤1日量 $10 \mu\text{g/kg}$ 投与により CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 採取可能であった症例の割合は、1回のアフエレーシスでは、66.6%(4/6例、Eur J Haematol 59:177, 1997)、56.5%(35/62例、Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)、及び50%(3/6例、Bone Marrow Transplant 18:19, 1996)であり、最大3回までのアフエレーシスを行った試験(Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998)では、85.5%(53/62例)であった。このように、アフエレーシスを複数回施行しても同種末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞の採取が困難な場合があることが示唆された。

本剤での検討成績で示されているように、G-CSF 製剤による末梢血幹細胞動員効果には個体差が認められる。Anderlini ら(Transfusion 37:507, 1997)は健常ドナー119例(年齢中央値38歳(範囲:4~77))にフィルグラスチムを投与した検討では、年齢が55歳以上の症例で幹細胞動員効果が低下する傾向が認められたものの、幹細胞動員不良であった症例は全年齢層に分布していた。従って、poor mobilizer を予め特定することは現状では困難であると考えられる。

健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員時の poor mobilizer の対応としてさらに高用量の G-CSF 製剤を投与することも考えられるが、本剤の1日投与量 $10 \mu\text{g/kg}$ を上回る用量の安全性は検討されておらず、現状では申請用量を用いることを原則とすべきである。従って、現在、健常ドナー及びがん患者に対して本剤1日量 $10 \mu\text{g/kg}$ の単独投与にて十分な幹細胞が採取されなかった場合には、基本的には骨髄移植の併用等、他の治療法を考慮することが望ましいと思われる。このため、使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」に“末梢血幹細胞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。”の記載を追加すると申請者は回答した。審査センターは、この回答を了承した。

② がん化学療法後の自家末梢血幹細胞動員について

自家末梢血幹細胞移植のための必要量として設定した幹細胞数(CD34 陽性細胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$)を、申請用量である本剤1日量 $5 \mu\text{g/kg}$ 投与にて採取可能であった症例の割合は、79.2%(19/24例、Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr (前治療のない非ホジキンリンパ腫))、100%(6例(転移性乳癌)、中外製薬社内資料)、55.2%(16/29例(慢性骨髄性白血病)、Br J Haematol 101:111, 1998、Br J Haematol 102:639, 1998)、66.7%(54/81例、Br J Haematol 99:933, 1997 (前治療のある悪性リンパ腫))であった。これらの結果より、骨髄機能が十分保持されていると考えられる症例(Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997,

abstr、 中外製薬社内資料)では、自家移植に十分な幹細胞が採取できた症例は多かったが、骨髓機能が低下していると考えられる症例 (Br J Haematol 101:111, 1998、 Br J Haematol 102:639, 1998、 Br J Haematol 99:933, 1997)では、採取された幹細胞は相対的に少なかった。

がん化学療法後における末梢血幹細胞動員時の poor mobilizer の原因としては、年齢による骨髓機能の差に加えて、原疾患による骨髓の影響及び前治療による骨髓機能の影響が考えられる (Blood 89:2233, 1997)。前治療の要因としては、前化学療法及び放射線療法の種類、量、期間、並びに前治療終了から末梢血幹細胞動員施行までの間隔が挙げられている (Blood 89:2233, 1997、 Blood 86:3970, 1995)。

がん化学療法後における末梢血幹細胞動員の際の poor mobilizer への対応として、申請用量よりさらに高用量の G-CSF 投与が行われている。非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験 (Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr)では、本剤の 1 日投与量 $5\mu\text{g/kg}$ 以上での幹細胞動員効果に関する用量依存性は認められなかったが、転移性乳癌を対象とした試験 (Jpn J Clin Oncol 29:285, 1999)では、幹細胞の動員効果に本剤の用量依存性が認められ、末梢血 CD34 陽性細胞数の最大値の中央値(範囲)は本剤の 1 日投与量 $10\mu\text{g/kg}$; $127.6/\mu\text{L}$ ($47.5\sim 965.5$ (8 例))で、 $5\mu\text{g/kg}$; $55.0/\mu\text{L}$ ($20.7\sim 322.9$ (10 例))よりも高かった。また、1 日投与量 $10\mu\text{g/kg}$ での安全性については、8 例中 1 例に Grade 3 (JCOG 副作用判定基準)の一過性の GOT/GPT 上昇を認めたが、安全性に大きな問題はないと考えられた。

以上より、がん化学療法後における末梢血幹細胞動員目的の本剤の臨床推奨用量は 1 日量 $5\mu\text{g/kg}$ と設定することは問題ないと考えられるが、当該用量にて poor mobilizer が生じる可能性を考慮すると、本剤単独による末梢血幹細胞動員の際の用量である 1 日量 $10\mu\text{g/kg}$ までの増量を許容することが望ましいと考えられる。また、1 日量 $10\mu\text{g/kg}$ にても十分な幹細胞採取が不可能であった場合には、基本的には骨髓移植等、他の治療法を考慮することが望ましいと考えられる。このため、自家末梢血幹細胞移植を目的としてがん化学療法後に末梢血幹細胞を動員する場合の本剤の用量を、“通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、レノグラスチム(遺伝子組換え)として 1 日量 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $10\mu\text{g/kg}$ とする。なお、状態に応じて適宜減量する。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。”に変更すると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答、及び用量の変更を了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が認められたが、そのほかは、薬事法施行規則第18条の4の3（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、国外及び国内で実施された臨床試験は「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、及び使用上の注意を一部変更の上、承認して差し支えないと判断した。

○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

今回の用量・用法にて本剤による造血幹細胞移植後の好中球増加促進効果が認められると判断できること。

○末梢血幹細胞動員

- ① 同種末梢血幹細胞移植時の健常ドナーに対する本剤投与による短期に認められる有害事象は適切な支持療法によってコントロール可能で、また、重篤な有害事象は本剤投与により増悪する可能性のある疾患を有する症例を除外することにより原則的には回避できると考えられること。
- ② 健常ドナーに対して本剤単独による末梢血幹細胞動員及びがん患者のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与による末梢血幹細胞動員の際、今回設定された用量・用法にて移植に必要な造血幹細胞が採取されると判断できること。また、がん患者に対しても本剤単独で健常ドナーに対する同一の用法・用量で原則的に自家末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞が動員可能であると判断できること。
- ③ 本剤が同種末梢血幹細胞移植に適応になることにより、同種造血幹細胞移植が非血縁間へも行われるようになれば、国内のドナー登録が拡大されると予想されること。

ただし、同種末梢血幹細胞採取時の健常ドナーに対する本剤投与に関して、健常ドナーに対する長期の安全性は現時点ではその情報集積が十分とは言えないため、レシピエントのみならずドナーの長期フォローアップが必要と考えられる。従って、本剤の同種末梢血幹細胞移植における適応を承認する際には、国内で現在計画中である血縁、非血縁ドナーの登録および長期フォローアップ体制の確立が必須であると審査センターは考えている。

また、本剤の小児健常ドナーに対する使用経験が少ないため、現時点では小児健常ドナーに対する本剤の臨床推奨用量の検討等の情報が集積されるまで、小児健常ドナーに対する使用を制限する必要があると判断している。

「申請時の効能・効果」を次のように一部変更する。(下線部変更部分)

- 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- 末梢血幹細胞動員
- 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- 先天性・特発性好中球減少症
- 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
- 免疫抑制療法 (腎移植) に伴う好中球減少症

「申請時の用法・用量」を次のように一部変更する。(下線部変更部分)

○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人には造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム(遺伝子組換え)として $5\mu\text{g/kg}$ を1日1回点滴静注する。小児には、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム(遺伝子組換え)として $5\mu\text{g/kg}$ を1日1回点滴静注する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。

○末梢血幹細胞動員

がん化学療法終了後の動員

通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、レノグラスチム(遺伝子組換え)として1日量 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $10\mu\text{g/kg}$ とする。なお、状態に応じて適宜減量する。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ 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

通常、レノグラスチム(遺伝子組換え)として1日量 $10\mu\text{g/kg}$ 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。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員

通常、レノグラスチム(遺伝子組換え)として1日量 $10\mu\text{g/kg}$ 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。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加

した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

審査報告 (2)

平成 12 年 7 月 19 日作成

〔販 売 名〕 ノイトロジン注 50 μ g、同 100 μ g、同 250 μ g
〔一 般 名〕 レノグラスチム (遺伝子組換え)
〔申 請 者〕 中外製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 11 年 10 月 20 日

1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、審査センターは今回の専門協議に専門委員に加えて、臓器移植を担当する規制当局である保健医療局エイズ疾病対策課 臓器移植対策室担当者にオブザーバーとして出席を依頼した。

1) 末梢血幹細胞動員時の本剤の用量について

(a) 健常ドナーに対する用量について

同種末梢血幹細胞動員時の健常ドナーに対する本剤の用量が 1 日 10 μ g/kg であることについて、①国内、及び海外での健常ドナーに対する本剤による末梢血幹細胞動員効果を検討した臨床試験 (臨床血液 41:198, 2000、Eur J Haematol 59:177, 1997、Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) の幹細胞動員効果、②海外及び国内において本剤の 1 日投与量 10 μ g/kg までの健常ドナーにおける有害事象の内容は両者で同様であったこと、より健常ドナーに対する本剤の用量は 1 日 10 μ g/kg で妥当であるという見解で審査センターと専門委員の意見は一致した。健常ドナーにおける本剤の減量・中止規準について国内及び海外の臨床試験成績 (臨床血液 41:198, 2000、Eur J Haematol 59:177, 1997、Bone Marrow Transplant 22:1153, 1998) より妥当であり、また本剤の 1 日投与量 10 μ g/kg 未満での末梢血幹細胞動員効果に関する検討は少ないため、本剤の用法・用量について用量幅は設定せず、10 μ g/kg より適宜減量するのが妥当であるとの見解で審査センターと専門委員の意見は一致した。

(b) がん化学療法後の症例に対する用量について

がん化学療法後に末梢血幹細胞動員する際の本剤の用量が 1 日 5 μ g/kg で、十分な幹細胞動員効果が認められない場合に 1 日 10 μ g/kg まで増量可能であることに関して、①国内及び海外の臨床試験成績 (Proc Am Soc Clin Oncol 16:104a, 1997, abstr、中外製薬社内資料、Br J Haematol 99:933, 1997)、②本剤の 1 日 5 μ g/kg で、poor mobilizer が生じる可能性があること、より本剤の用量、及び増量基準の設定は妥当であるとの見解で審査センターと専門委員の意見は一致した。

2) 同種末梢血幹細胞移植の際の小児ドナーに対する本剤の安全性について

同種末梢血幹細胞移植の際の小児ドナーに対する本剤の安全性について、①小児ドナーに対する本剤の使用成績がほとんどないこと、②同一の用法・用量において本剤はフィルグラスチムよりも末梢血幹細胞動員効果が高いことが示唆されており (Eur J Haematol 59:177, 1997)、小児ドナーに対するフィルグラスチムの使用成績をもって本剤の小児ドナーに対する安全性を担保することは困難であること、③英国における本剤の添付文書においても本剤の小児ドナーに対する使用は基本的に推奨されていないこと、より現時点では小児ドナーに対する本剤の安全性は担保することは困難であるとの一致した見解が審査センターと専門委員より出された。そこで、審査センターは同種末梢血幹細胞移植の小児ドナーに対する安全性は現時点で確保されていないことに関する注意喚起を行う必要性について申請者に尋ねた。申請者は、小児ドナーに対する本剤の使用について、使用上の注意、重要な基本的注意の“小児に投与する場合には、観察を行い、慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞移植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。”を“小児に投与する場合には、観察を行い、慎重に投与すること。”、及び“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。”へ変更し、使用上の注意において小児ドナーに対する本剤の使用の注意喚起を行うと回答した。審査センターはこれを了承した。

3) 同種末梢血幹細胞移植ドナーに対するフォローアップ期間について

国内では、平成 12 年 4 月「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン」が日本造血細胞移植学会より公表され、ドナーの短期・長期安全性追跡調査のためのドナー登録制度を開始した。その追跡調査では、健常ドナーに対するフォローアップ期間は、5 年までと設定されている。一方、アルキル化系抗がん剤投与後に発症する治療関連白血病の報告やホジキンリンパ腫の治療後の 2 次発癌の発症に関する検討では、治療後 5 年以降に悪性腫瘍の発症が認められたことが報告されている。(J Clin Oncol 4:325, 1986, J Clin Oncol 18:498, 2000) 本剤の健常ドナーに対する影響については白血病をはじめとする造血器腫瘍の発症を促進させる可能性が懸念されることより、健常ドナーの長期フォローアップ期間について専門協議にて協議した。現時点で、フォローアップの至適期間については世界的にも共通した見解の得られていないこと、及び長期にわたる追跡調査の実現可能性も考慮すると、日本造血細胞移植学会が現在設定している 5 年のフォローアップを行うことは妥当であり、追跡期間内でドナーに造血器腫瘍発生等の何らかの有害事象の発生が多く認められる傾向にあれば、さらにフォローアップ期間の延長が検討されるべきであるとの見解で審査センターと専門委員の意見は一致した。

4) 同種末梢血幹細胞移植のドナーに対する核酸増幅検査(NAT)の導入について

日本赤十字社血液センターは平成 11 年 10 月より血液製剤に NAT を導入している。同種末梢血幹細胞移植の目的で本剤によってドナーより動員された幹細胞は、一種の血液製剤と考えられる。このため、レシピエントの安全性を確保するためにドナーに対する NAT を行う必要性について専門協議で協議した。同種骨髄あるいは末梢血幹細胞移植ドナーに対して NAT を導入している国は現在のところ認められていない。また、国内における非血縁者間の同種骨髄移植のドナーに対して日本骨髄移植推進財団では、現在 NAT を導入していない。このため、同種末梢血幹細胞移植ドナーに対して本剤の使用上の注意で NAT に関する記載を行うことは現時点で時期尚早であるという見解で審査センターと専門委員の意見は一致した。

本剤の使用上の注意、重要な基本的注意の末梢血幹細胞動員に関する注意の項において、レシピエントへの感染を避けるためにドナーに対する感染症検査実施の注意喚起を行っているが、その中で HBs 抗原と HBs 抗体を測定する旨の記載がなされているが、これらを同時に測定しても臨床的有用性に乏しいと考えられることより、申請者は“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、HBs 抗体、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、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。”を“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。”へ変更すると回答した。審査センターは、この申請者による変更を了承した。

5) 同種末梢血幹細胞移植のドナーに対するアフエレーシスの安全性について

平成 12 年 3 月下旬に国内で同種末梢血幹細胞移植の血縁ドナーのアフエレーシス（末梢血幹細胞採取）中に一過性の心停止が発生した。今までの G-CSF 製剤投与によりアフエレーシスを行った健常ドナーの臨床試験成績の大半は、小児及び高齢者以外の成人ドナーによるものが大半を占めており、高齢者、及び小児ドナーの症例数は少ないため、高齢者、及び小児ドナーに対するアフエレーシスの安全性は十分に検証されていないと考えられる。また、国内で現在、日本赤十字社血液センターによる濃厚血小板輸血製剤の採取におけるドナーの年齢は、安全性確保の面より 19 歳から 54 歳までと規定されている。これらのことより、本剤投与による同種末梢血幹細胞採取の際の小児及び高齢者に対するアフエレーシスについて注意喚起をはかる必要があるという意見が専門委員より出された。

審査センターは、同種末梢血幹細胞移植のドナーは本剤投与後に必ず幹細胞採取のためにアフエレーシスを受けることより、本剤の使用上の注意でドナーに対するアフエレーシ

スの安全性についての注意喚起をはかる必要があると判断した。また、平成 12 年 4 月に日本造血細胞移植学会より公表された「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン」では、19 歳未満及び 55 歳以上のドナーに対してはドナーに対する適格性について慎重に考慮する旨の記載がなされている。小児及び高齢者を含めたドナーの安全性を確保するために、ドナーに関する適切なガイドラインに基づいて、同種末梢血幹細胞移植ドナーの適格性の判断、末梢血幹細胞の動員、及び採取を行う必要があると審査センターは判断した。このため、同種末梢血幹細胞移植のドナーに対するアフエレーシスの安全性確保のために使用上の注意等で注意喚起を行う必要性について、審査センターは申請者に尋ねた。使用上の注意、重要な基本的注意、末梢血幹細胞動員に対する注意の項に“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。”の記載を追加すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

6) G-CSF を投与した場合の骨吸収病変について

G-CSF を過剰投与 ($100 \mu\text{g/kg/day}$) した場合にラットで認められた骨吸収病変について、造血器系への過剰な薬理作用に基づく変化であるとして毒性学的な意味を持たない立場で論じられている。薬理作用に基づくからといって過剰反応がもたらす「病態」を見過ごさず、この種の生体反応を正確に捉えて安全性を論じる必要があるという意見が専門委員より出された。このため、審査センターは骨吸収病変と安全性について、さらに過剰な薬理反応を防ぐため用量を必要最低限に設定することについての見解を申請者に尋ねた。骨吸収病変に関してはラット 4 及び 13 週間反復投与という長期間の投与によっても $10 \mu\text{g/kg}$ 群では認められず、また、サル 13 週間反復投与試験の $100 \mu\text{g/kg}$ 群においても認められていない。同種末梢血幹細胞動員に本剤 $10 \mu\text{g/kg}$ を使用する場合、通常 4～6 日間の投与であり、本剤の投与に際しては、血液学的検査値、副作用等観察を十分行い、慎重に投与し、用量・投与期間を適宜調節することを規定している。本病変はラットの $100 \mu\text{g/kg}$ 投与のみで認められ、サル、ラットともに $10 \mu\text{g/kg}$ 投与では観察されていないことから、十分な観察と安全性に配慮した慎重な投与によりこの用法・用量は許容し得るものと考えられるとの回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容（新効能・新用量医薬品）について、「申請時の効能・効果、用法・用量」を下記に示すように一部変更の上、本剤を承認して差し支えないと判断した。

「申請時の効能・効果」を次のように一部変更する。（下線部変更部分）

○造血幹細胞の末梢血中への動員

○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

○がん化学療法による好中球減少症

○骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症

○再生不良性貧血に伴う好中球減少症

○先天性・特発性好中球減少症

○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

○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

「申請時の用法・用量」を次のように一部変更する。（下線部変更部分）

○造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量 $5\mu\text{g/kg}$ 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 $10\mu\text{g/kg}$ とする。なお、状態に応じて適宜減量する。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(2) 自家末梢血幹細胞移植を目的として本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人、小児ともに、レノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量 $10\mu\text{g/kg}$ 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。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(3) 末梢血幹細胞移植ドナーに対して本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人にはレノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量 $10\mu\text{g/kg}$ 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。ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人には造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を1日1回点滴静注する。小児には、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として $5\mu\text{g/kg}$ を1日1回点滴静注する。ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 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。なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

2. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間 (注1)	備 考
ノイトロジン注50 μ g ノイトロジン注100 μ g ノイトロジン注250 μ g	中外製薬(株)	1. パイラ中、リグラム(遺伝子組換え)を50μg、100μg、又は250μg含有する注射剤 新効能・新用量医薬品 (「造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「骨髓移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法に伴う好中球減少症、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症、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、免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症」である。なお、新効能の追加により、「骨髓移植時の好中球数の増加促進」は削除。) (その他の血液・体液用薬：339)	4 年 規制区分 指定医薬品 要指示医薬品	再審査の対象は「造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」の効能・効果及びその用法・用量である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。