

衛研発 第2083号  
平成12年1月27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 グラン注射液75、同150、同300、同M300  
グリマチン注射液75、同150、同300、同M300

一般名 フィルグラスチム（遺伝子組換え）

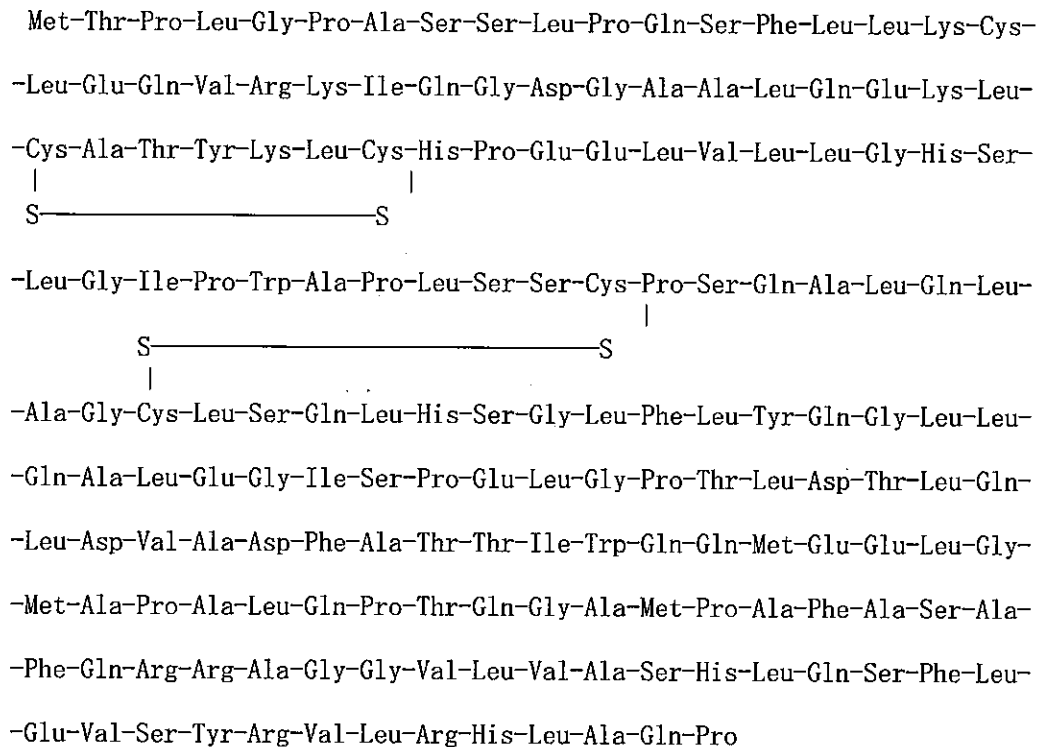
申請者名 麒麟麦酒株式会社・三共株式会社

申請年月日 平成 11年 9月 20日

薬効分類名 その他の血液・体液用薬（339）

申請区分 1 - (4) (6) (7) 新効能・新用量医薬品、剤型追加に係る医薬品

化学構造 ヒト膀胱細胞由来の顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される 175 個のアミノ酸残基  
( $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$  ; 分子量 : 18,798.88) からなる蛋白質



特記事項 優先審査（指定日：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 1 月 19 日作成

販売名 グラン注射液 75、同 150、同 300、同 M300  
グリマチン注射液 75、同 150、同 300、同 M300  
一般名 フィルグラスチム（遺伝子組換え）  
申請者名 麒麟麦酒株式会社・三共株式会社  
申請年月日 平成 11 年 9 月 20 日

### 審査結果

#### 有効性について

- 1) 造血幹細胞の末梢血中への動員については、本剤単独による末梢血幹細胞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終了後の本剤投与による動員の際、今回設定された用法・用量にて移植に必要な造血幹細胞が採取されていると判断できる。
- 2) 今回の用法・用量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。

#### 安全性について

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短期の安全性は確保できていると判断できる一方、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。しかし国内では、保健医療局エイズ疾病対策課臓器移植対策室、日本造血細胞移植学会及び骨髄移植推進財団を主体とした健常ドナー（血縁及び非血縁）に対する長期フォローアップ体制が整えられつつある。従って、本剤承認後に同種末梢血幹細胞採取時の健常ドナーに対する長期安全性に関する情報が収集されるので、本剤の承認は可能と考える。

以上、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：

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員（下線部今回追加）
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
3. がん化学療法による好中球減少症
4. 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
5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
7. 先天性・特発性好中球減少症

#### 変更後の用法・用量：

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員（下線部今回追加）  
(1)同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)単独投与による動員  
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後 4～6 日目に施行

する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

### (2)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

通常、成人、小児ともに、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/m<sup>2</sup>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。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて、適宜減量する。

### 2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、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<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup> 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。

### 3. がん化学療法による好中球減少症

#### (1)急性白血病

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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>3</sup> 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、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)あるいは好中球数 500/mm<sup>3</sup> 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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)あるいは好中球数 500/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> 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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>3</sup> 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。

#### 4. 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、成人には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$  を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$  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  $3,000/\text{mm}^3$  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。

#### 5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$  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減量、あるいは投与を中止する。

#### 6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  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減量、あるいは投与を中止する。

#### 7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$  を1日1回皮下投与する。小児には好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)  $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$  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。

平成12年2月28日

医薬安全局審査管理課

審査報告書（2）

[審査品目] 販売名：グラン注射液 M300、グリマチン注射液 M300  
一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）  
[申請年月日] 平成11年9月20日（製造承認申請）  
[申請者] 麒麟麦酒株式会社、三共株式会社

[審査結果]  
有効期間を「24ヶ月」に改めた上で承認して差し支えない。

（参考）

申請者より安定性に関する追加の試験成績が提出されたことから、医薬品医療機器審査センターにおいて審査を行った結果、本品目の有効期間を24ヶ月に延長することは妥当と判断されたものである。

平成12年3月8日

医薬安全局審査管理課

審査報告書(3)

[審査品目] 販売名：グラン注射液75、同150、同300、同M300  
グリマチン注射液75、同150、同300、同M300  
一般名：フィルグラスチム(遺伝子組換え)  
[申請年月日] 平成11年9月20日(製造承認申請)  
[申請者] 麒麟麦酒株式会社、三共株式会社

[審査結果]

平成12年3月8日開催の中央薬事審議会常任部会における意見を踏まえ、次のとおり使用上の注意を改めた上で承認して差し支えない。

「その他の注意」の項に次の記載を追加する。

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海外の末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、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。

(参考)

平成12年3月8日開催の中央薬事審議会常任部会において、海外の健常ドナーにおける末梢血幹細胞動員に本剤が用いられた症例に関しては、認められた有害事象を添付文書に記載し情報提供する必要がある旨の意見が出され、平成12年3月8日現在までに収集されたデータに基づき検討した結果、有害事象として報告されているものを使用上の注意の「その他の注意」の項に追加記載することが適切であると判断したものである。

## 審査報告 (1)

平成 11 年 12 月 21 日作成

### 1. 申請品目

- [販売名] グラン注射液 75、同 150、同 300、同 M300  
グリマチン注射液 75、同 150、同 300、同 M300
- [一般名] フィルグラスチム (遺伝子組換え)
- [申請者] 麒麟麦酒株式会社・三共株式会社
- [申請年月日] 平成 11 年 9 月 20 日
- [申請時の効能・効果]

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員 (下線部今回追加)
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
3. がん化学療法による好中球減少症
4. 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
5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
7. 先天性・特発性好中球減少症

[申請時の用法・用量]

#### 1. 造血幹細胞の末梢血中への動員 (下線部今回追加)

##### (1)同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)単独投与による動員

通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与開始後 4～6 日目に施行する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/ $\text{mm}^3$  以上に増加した場合は、ドナー又は患者の状態を十分に観察し、100,000/ $\text{mm}^3$  に達した場合は減量する。減量しても白血球数が 100,000/ $\text{mm}^3$  以上を持続する場合は投与を中止する。

##### (2)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

通常、成人、小児ともに、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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/ $\text{mm}^3$  以上に増加した場合は、ドナー又は患者の状態を十分に観察し、100,000/ $\text{mm}^3$  に達した場合は減量する。減量しても白血球数が 100,000/ $\text{mm}^3$  以上を持続する場合は投与を中止する。

#### 2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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。



### 3. がん化学療法による好中球減少症

#### (1)急性白血病

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、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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/ $\text{mm}^3$ 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、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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/ $\text{mm}^3$ 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、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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/ $\text{mm}^3$ 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、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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/ $\text{mm}^3$ 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。

### 4. 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、成人には好中球数が1,000/ $\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が1,000/ $\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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/ $\text{mm}^3$ 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。

### 5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が1,000/ $\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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減量、あるいは投与を中止する。

### 6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μg/m<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μg/m<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup> 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。

#### 7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μg/m<sup>2</sup>を1日1回皮下投与する。小児には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μg/m<sup>2</sup>を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup> 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(G-CSF)であり、骨髄細胞中の顆粒球系前駆細胞に働き、好中球へ分化・増殖させ、その機能を亢進させるとともに骨髄中から末梢血への動員を促進する生物学的特性を有する。

本薬の開発は、米国 Amgen 社の技術をもとに、麒麟麦酒(株)及び三共(株)により共同で行われ、既に平成3年10月4日に承認されている。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、急性白血病、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時の好中球減少症
- ・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

平成9年12月9日

- ・乳癌(発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症)、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)及び頭頸部癌(発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症)

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)

今回、臨床応用が期待される末梢血幹細胞移植に係る開発が行われ、造血幹細胞提供者(ドナー)に骨髄採取時のように全身麻酔をせず、末梢血管から容易に造血幹細胞を採取でき、ドナーに対する拘束時間も骨髄移植と比較して短い等の利便性があることから、「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。また、既承認の製剤では疼痛を軽減するために数箇所への分割皮下投与が必要であることから、より簡便に皮下投与するために高濃度製剤(300 $\mu$ g/0.7mL)の剤型追加に係る医薬品の製造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、海外において、米国及び英国で「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」に対する承認を取得している。「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」に対しては、英国において1999年4月に申請がなされており、現在審査中である。

#### 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

フィルグラスチム(遺伝子組換え)の製剤グラン注射液75、同150、同300及びグリマチン注射液75、同150、同300は平成3年10月4日に既に製造の承認を得ている。今回の申請における変更点は、確認試験において、ゲル調製に用いるアクリルアミドモノマーが特定化学物質であるため市販品ポリアクリルアミドゲルを使用する方法に変更された。また、エンドトキシン試験及び不溶性微粒子試験が第十三改正日本薬局方第一改正に伴い、規格として設定された。

グラン注射液M300及びグリマチン注射液M300は、既承認のグラン注射液300及びグリマチン注射液300と比べて有効成分の含量は同一で、容量を1.2mLから0.7mLに変更した製剤である。グラン注射液M300及びグリマチン注射液M300の規格及び試験方法は既承認及び今回申請のグラン注射液300及びグリマチン注射液300の規格及び試験方法に従ったものであった。

医薬品医療機器審査センター(以下審査センター)では、グラン注射液M300及びグリマチン注射液M300の定量法において、室内再現性について評価するように質したところ、試験日、試験者及び装置等の変動要因を適切に変えて、室内再現性を評価した回答が得られたので、これを了承した。

更に、審査センターでは、電気泳動試験における標準品と代表的ロットの泳動図の提出を求めたところ、標準品及び各代表的ロットの電気泳動試験における泳動図が示され、標準品と同じ位置に等しい泳動像が認められたことから、電気泳動図を申請資料へ記載させることとし、回答を了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

グラン注射液M300及びグリマチン注射液M300の安定性を確認するために、10 $^{\circ}$ Cの条件による長期保存試験及び25 $^{\circ}$ Cの条件における加速試験が実施された。長期保存試験及び加速試験の結果から、これらの製剤は凍結を避けて10 $^{\circ}$ C以下で保存するとき、18カ月は安定であると考えられたことから、有効期限は暫定的に18カ月と設定された。

審査センターでは、提出された資料からグラン注射液M300及びグリマチン注射液M300の有効期限は暫定的に適切に設定されたと判断した。なお、本剤は引き続き長期保存試験を継続中である。

#### 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。

審査センターでは、同種PBSCT(末梢血幹細胞移植)動員について、健康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400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>(10 $\mu$ g/kg相当)のヒトでの安全性について見解を求めた。ラット4週間反復皮下投与毒性試験では100 $\mu$ g/kg群において一般状態、体重等に対照群と差はなく、また死亡も認められていない。ただし、10 $\mu$ g/kg以上の群で本剤の好中球増加作用に伴う変化が認められている。しかし、臨床における投与期間はこれよりかなり短いことから、ラットで認められたような所見が臨床で認められた場合で

もその程度は軽いことが推察され、重篤な副作用には結びつかないと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。さらに、健常人に本剤を連続5日間投与した場合の安全性について質したところ、現在まで国内における同種PBSCTドナー数は約200例、海外では約3,000例が5~6日間投与されており、短期的な安全性については担保されているが、長期的な安全性については十分とは言えず、今後、同種PBSCTドナーをフォローアップすることは重要と考えるとの回答が得られた。また、サル4週間静脈内投与試験では、1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群（臨床用量の100倍）で白血球数の著しい増加（投与前値の約15~28倍）に関連した脳内出血によると考えられる死亡及び衰弱がみられている。このことから、白血球数による中止減量基準の妥当性について質したところ、健常人を対象とすることから必要以上に白血球数を増加させることはないと言われ、中止基準が「50,000/ $\text{mm}^3$ 以上で減量、75,000/ $\text{mm}^3$ で中止」と変更されたので、これを了承した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の正常マウスにおける末梢血中への造血幹細胞動員作用を検討した結果、本薬を投与（32, 80, 200, 500又は1250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）したマウスの血液を培地に添加した場合、形成された顆粒球/マクロファージ系コロニー形成細胞(CFU-GM)、赤芽球バースト形成細胞(BFU-E)、巨核球系コロニー形成細胞(CFU-Mk)及び混合コロニー形成細胞(CFU-Mix)のコロニー数はいずれの用量においても媒体(マンニトール及びポリソルベート80を含む酢酸ナトリウム緩衝液)投与マウスの血液を培地に添加した場合に比べて増加した。また、シクロホスファミド(CPM)200mg/kgを投与したマウスに本薬を投与することにより、CPM単独投与に比べてコロニー数の増加がみられ、CPM併用による本薬の末梢血中への造血細胞動員数の増加作用がみられた。

同種又は自己PBSCTモデルマウスを用いた動員造血細胞の移植による移植後生存率及び長期造血再構築に関する検討において、細胞を移植しなかった群では2又は3~4週間以内に全例が死亡したのに対し、細胞移植群では移植約25週間における生存例が認められた。自己PBSCTモデルにおいては、同移植細胞数の群間(CPM単独、本薬単独、CPMと本薬の併用)で比較を行った場合、CPMと本薬の併用により動員された細胞を移植した群が最も高い長期生存率を示した。また、両モデルにおいて、移植後長期生存を認めたマウスにおいて移植細胞による造血再構築が認められた。

審査センターでは、薬理試験で用いた投与量の設定根拠及び用いた投与量について臨床用量と比較し考察するよう求めた。その結果、本薬の投与条件については、最大量の造血幹細胞の動員が見込まれる条件を選択したことが示された。臨床用量との比較では、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)を指標として比較した場合、マウスにおいてヒトと同じAUCを得るためには4~5倍の用量が必要であること、末梢血中CFU-GM数を指標として末梢血中への造血細胞動員作用を比較した場合には、用量-反応性を厳密に比較することは困難なものの、約100倍の差がみられることから、マウスとヒトでは薬理作用における種差が存在し、同濃度の本薬を投与しても動員される造血細胞数は異なる可能性があることが示された。

また、審査センターでは、ヒトにおける末梢血中への造血細胞動員作用に対する本薬の投与量の影響について説明を求めた。その結果、健常人を対象とした国内第I相試験(トI-1)の成績では、本薬投与開始5及び6日目の造血幹細胞の指標としたCD34陽性細胞数の増加率は、200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与量群で100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与量群に比較して高く、両群間に有意差が認められ、同種PBSCTドナーを対象とした国内第II相試験(トI-2)の成績では、本薬投与開始4、5及び6日目の末梢血中のCD34陽性細胞数の中央値は、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与量群で高いことが示された。また、健常人を対象とした海外第I/II相試験(トI-3)では、本薬投与開始4及び6日目の末梢血中のCD34陽性細胞数の中央値は、いずれの時点においても10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 相当)投与量群で高かったこと、自家PBSCTを行う乳癌患者を対象とした第II相試験成績(ト-6)での投与量と末梢血中のCD34陽性細胞数の用量反応性についても400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与量群が最も高く、投与量群間に有意差が認められたことが示された。一方、CFU-GM数の増加率についても

同様な傾向が認められており、これらを併せて考察した結果、50～400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  の用量範囲においては投与量の増加に伴い、動員作用は強くなるものと考えられるとの回答がなされ、これを了承した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

高濃度製剤(300  $\mu\text{g}/0.7\text{mL}$ )と既承認製剤(300  $\mu\text{g}/1.2\text{mL}$ )の生物学的同等性の検討が「後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン」(平成9年12月22日 薬審第487号)に従い実施され、 $\text{AUC}_{0-48}$  及び最高血漿中濃度 ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) のいずれのパラメータも生物学的同等性判定基準の範囲内であったとされている。

審査センターでは、生物学的同等性試験に関して、臨床用量が約 600  $\mu\text{g}/\text{body}$  であるにもかかわらず、注射液量による投与量の誤差を少なくすることを考慮し、150  $\mu\text{g}/\text{body}$  (試験製剤 0.35mL、標準製剤 0.6mL)の投与量とした経緯の詳細及び 600  $\mu\text{g}/\text{body}$  の投与量による試験の実施可能性について説明を求めた。その結果、①600  $\mu\text{g}/\text{body}$  での投与液量は試験製剤 1.4mL、標準製剤 2.4mL となり、標準製剤は数箇所に分割して投与することになり、投与手技による不均衡及び不正確さが生じる可能性が考えられることから、両製剤とも同一シリンジ(1mL 用)を用いて1箇所皮下投与可能な投与量としたこと、② 600  $\mu\text{g}/\text{body}$  の投与量での試験を実施する場合には、本薬の薬理作用に起因する骨痛に対する予防策を講じた試験デザインとする必要があること、③副作用発現による中止症例が増えると予想されること及び本薬の持ち越し効果が存在することを考慮すると、ウォッシュアウトを目的とした長い休薬期間を必要することから、クロスオーバー法による試験の実施可能性は低いと判断される旨の説明がなされた。審査センターでは、第I相試験の成績から単回投与での本薬の投与量と血漿中濃度との相関性を考察した場合、150～600  $\mu\text{g}/\text{body}$  の用量範囲においては、本薬の投与量と  $\text{C}_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}$  との関係に用量依存性が認められていること、投与方法として1日2回に分割投与される場合があること及び5日間連日投与後の本薬の血漿中濃度は投与量が高くなるほど平均トラップ濃度の時間経過に伴う低下が認められ、用量依存性に乏しいことを併せて考慮した結果、本試験における用量設定の根拠に関する回答を了承した。

また、審査センターでは、本薬の臨床用量における反復皮下投与時の血漿中濃度推移に関して、投与開始7日目で薬物動態パラメータが減少している理由について説明を求めた。その結果、本薬の投与開始後1日目及び7日目の薬物動態パラメータを比較した場合、100及び200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  の投与では投与開始の  $\text{C}_{\text{max}}$ 、 $\text{T}_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}$  は、投与開始1日目と比較して100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与時の  $\text{C}_{\text{max}}$  を除き有意に減少しており、投与日数の経過と共に投与量に依存した血漿中濃度の低下が認められることが示され、この理由としては、投与量に依存して白血球数が増加することで顆粒球系の細胞増加に伴う G-CSF レセプターを介した本薬のクリアランスが増加するため(Blood 74: 1303, 1989; Exp Hematol. 25: 1313, 1997)と考えられる旨の回答がなされ、これを了承した。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

提出された資料の概略については、審査報告(1)17～20頁参照。

総合評価については、審査報告(1)20～21頁参照。

##### (1) 審査センターにおける審査内容

審査センターでは、主として以下の検討を行った。

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人ドナー(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世界的現状について】

同種末梢血幹細胞移植について国内及び海外における G-CSF 製剤の臨床使用実態をまず尋ねた。これに対して申請者は、国内では、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」班が同種末梢血幹細胞移植の臨床実態についてフォローしており、班の報告によれば 1992 年から 1994 年までに、同種末梢血幹細胞移植 103 例が実施され、全例が血縁者間移植であった(臨床血液 40:1611, 1999)。一方、海外の IBMTR(International Bone Marrow Transplant Registry)と EBMT(European Group for Blood and Marrow Transplantation) 合同のデータベースを集計(Proc Am Soc Clin Oncol 18:48a, 1999(abstr 178))した結果では、1994 年から 1996 年までの同種末梢血幹細胞移植の実施例数は 911 例、ドナーの詳細が判明した 901 例中、血縁者間 889 例、非血縁者 12 例であったこと；1997 年の欧州 31 カ国の同種末梢血幹細胞移植の実施例数は 1,440 例(血縁者間 1,302 例、非血縁者間 138 例)であり、同種末梢血幹細胞採取の際のサイトカインが判明している 748 例中 738 例では G-CSF が単独で使用されていたこと(Bone Marrow Transplant 24:231, 1999)；Spanish Donor Registry の報告では、1993 年から 1998 年に同種末梢血幹細胞採取のために G-CSF 製剤が投与されたドナーは 466 例(血縁者間 464 例、非血縁者間 2 例)であった(Bone Marrow Transplant 24:723, 1999)こと等が回答された。

審査センターでは① 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)、② EBMT で把握している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)、IBMTR 把握分では、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、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判断した。なお、前出資料によると、国内における自家末梢血幹細胞移植と自家骨髄移植の実施比率は 1997 年で 549 例対 57 例、EBMT におけるそれは 90.3%(11021 例)対 6.8%(829 例)であり、自家移植においては同種以上に末梢血幹細胞移植の導入が進んでいる。

同種骨髄移植は、正常な造血幹細胞の移植により造血機能の正常化を図る治療で、造血器腫瘍に対して広く行われている。一方、造血幹細胞起源として末梢血幹細胞を用いる同種末梢血幹細胞移植は 1989 年に初めて報告(Bone Marrow Transplant 6:643, 1989)されて以来、1990 年代になって欧米を中心に臨床研究が広く行われている。同種末梢血幹細胞移植のレシピエントおよびドナーにおける現時点で指摘されている利点および欠点は以下の通りであると言われている。(Blood 90:903, 1997、HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION, 2nd Edition, Blackwell Science, Inc, 1999 Chapter 40 Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Donors; Chapter 44 Peripheral Blood Stem Cells for Allogeneic Transplantation、厚生科学研究費補助金免疫・アレルギー等研究事業(臓器移植部門)造血細胞移植と免疫応答に関する研究班「造血細胞移植の円滑な実施と成績向上に必要な基盤の整備に関する研究」平成 10 年度 報告書 p. 185, 1998)

#### レシピエント

##### ・利点

- ① 骨髄移植と比較して造血回復が速やかなため、高度の好中球減少および血小板減少の期間が短縮される(Blood 92:675a (abstr #2710), 1998)。その結果重篤な感染症の頻度が減少し、抗生物質や輸血量の減少がもたらされ、結果的に移植早期合併症による死亡率の低下および入院期間の短縮が期待できる。
- ② 移植後の免疫学的再構築は骨髄移植と比較して速やかなため(Blood 88:2775, 1996)、ウイルス感染症などの日和見感染の減少が期待される。
- ③ 移植された末梢血幹細胞の中には T リンパ球が多量に含まれるため、移植片対白血病(GVL)効果が期待できる(Blood 88:2775, 1996)。

##### ・欠点

- ① 移植された末梢血幹細胞の中には T リンパ球が多量に含まれるため、移植片対宿主病

(GVHD)の発症率が骨髄移植と比較して高くなる可能性がある。

(同種骨髄移植と比較して急性GVHDの頻度は差がないが、慢性GVHDの頻度が高いことが報告されている(Blood 92:675a (abstr #2710), 1998)。

- ② 現在のところ、移植後の造血・免疫系再構築が長期に維持されるかどうか不明である。
- ③ 移植に必要な十分量の末梢血幹細胞を採取することが困難なドナー (poor mobilization) が存在し、現時点では poor mobilization の予測および効果的な末梢血幹細胞動員の方法が判明していない。

ドナー

・ 利点

- ① 骨髄採取のための全身麻酔による合併症の回避。
- ② 全身麻酔下での骨髄採取が不要なため、非血縁ドナーバンクの拡大が図れる可能性がある。

・ 欠点

- ① 末梢血幹細胞動員時に投与する高用量の好中球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤により早期に認められる有害事象。
- ② 高用量の G-CSF 製剤による長期安全性について現時点では不明である。

現在、国内では同種末梢血幹細胞移植は血縁者間のみで行われていることから、ドナーを非血縁者間へ拡大することの妥当性について尋ねた。これに対して申請者は、国内の骨髄移植推進財団の報告([http:// www. jmdp. or. jp/](http://www.jmdp.or.jp/))によれば、1999年7月までに実施された非血縁者間の同種骨髄移植は2,084例であり、財団に登録された同種骨髄移植希望症例は7,939例であり、現状では骨髄移植推進財団に登録された同種骨髄移植を希望する症例の7割が移植を受けられない状況であり、登録数増加の妨げには骨髄採取時の全身麻酔や採取後の疼痛等がひとつの要因となっているとの回答が、まず、なされた。引き続き、同種末梢血幹細胞移植が国内で普及すれば、ドナーに新たな選択肢が与えられ、非血縁者間の造血幹細胞移植の推進を図れる可能性を有することから、非血縁者に対して、骨髄移植と末梢血幹細胞移植の相違や安全性についての十分な情報開示が行われれば、同種末梢血幹細胞移植のドナーを非血縁者に拡大することは許容できると申請者は回答した。現在、非血縁者間の同種骨髄移植は骨髄移植推進財団を通して実施されており、審査センターでは、非血縁者ドナーに対する同種末梢血幹細胞移植も骨髄移植推進財団を通じて行われると理解している。

なお、日本血液学会、日本臨床血液学会、並びに日本造血細胞移植学会より厚生大臣宛に同種末梢血幹細胞移植を保険診療へ適応することの要望書が提出されており(平成11年10月26日付け)、同種末梢血幹細胞移植を非血縁者に適応してドナーの拡大をはかることへの社会的要望も高いと思われる。

審査センターは、上記申請者の回答を了承した上で、添付文書(案)の重要な基本的注意において健常ドナーにおける本剤使用に際しては、リスク・ベネフィットに関してよく説明し同意を得た後、使用する旨の記載をさせることとした。

#### 【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】

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 製剤使用における短期および長期安全性に関する諸報告をまとめ、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について、申請者に回答並びに検討を求めた。

##### 1) 短期安全性について

国内第Ⅱ相試験(トI-2)における有害事象は、本剤200、300、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  の各投与群でそれ

ぞれ、5例23件、8例37件、および8例31件の全例に認めた。一方、国内および海外にて報告された健常人(2~79歳)に対して本剤1回2~24 $\mu$ g/kg、4~6日を皮下投与して末梢血幹細胞動員を行った臨床試験(下記の国内5試験、海外6試験、各試験症例数9~102例)にて認められた有害事象は、骨痛、頭痛、全身倦怠感、悪心・嘔吐、発熱、肝障害、Al-p上昇、白血球減少、および血小板減少であった(国内報告: J Hematother 5: 63, 1996、Bone Marrow Transplant 21(suppl 3):S54, 1998、Bone Marrow Transplant 21(suppl 3):S32, 1998、臨床血液 39: 1085, 1998、Bone Marrow Transplant 24:1065, 1999、海外報告: Bone Marrow Transplant 18:279, 1996、Transfusion 36:601, 1996、J Clin Oncol 15:1601, 1997、Transfusion 36:590, 1996、Br J Haematol 94:155, 1996、Bone Marrow Transplant 18:19, 1996)。これらの有害事象は一過性で、重篤なものは認められず、国内第II相試験(トI-2)にて認められた事象とほぼ同様であった。

また、本剤の定期安全性報告(1999年7月31日)では、海外の健常ドナーにおける末梢血幹細胞動員に本剤が用いられた約3,000例のうち、重篤な有害事象として、アナフィラキシー反応1例、脳血管障害2例、心筋梗塞1例、心不全1例、聴力低下1例、血管炎1例、脾臓破裂1例、肺出血1例、痛風1例、心筋炎1例、軟骨障害1例、鎌状赤血球クライシス1例が認められている。なお、本剤投与により引き起こされる可能性のある脾臓破裂の予防策として健常人ドナーへの本剤投与期間中に超音波等で脾臓の腫大を観察する旨を使用上の注意に記載するとの回答を得た。

しかし、本剤投与により増悪する可能性のある疾患(脳血管障害、虚血性心疾患、自己免疫疾患、並びに間質性肺炎)を発症している又は既往をもつ症例に対しては本剤投与により原疾患増悪の可能性があるため末梢血幹細胞採取のドナーの対象としないことが現時点では妥当と申請者は考えているものの、このようなドナーの適格基準・除外基準は添付文書に記載するものではなく、学会や骨髄移植推進財団などにより文書で別途提示すべきものと申請者は考えている。この文書による情報伝達内容等については、関連諸学会及び骨髄移植推進財団と相談して作成・配布する予定であるとの回答を得て、これを審査センターは了承した。

審査センターでは、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短期安全性について、

- ① 本剤投与による副作用は一過性で、重篤なものは極めてまれであること。  
また、副作用のため本剤の投与が中断した症例は少ない: 国内第II相試験(トI-2)で21例中1例(1回投与量400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>(10 $\mu$ g/kgに相当))に認められ、海外での本剤(1日投与量10 $\mu$ g/kgまで)投与による健常人ドナーにおける末梢血幹細胞動員の検討では、有害事象(adverse events)のため本剤投与を中止した症例の割合は2.4%(2/85)(Transfusion 36:601, 1996)、および0.5%(2/350)(Transfusion 39:555, 1999)であったこと。  
また、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非ステロイド性消炎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 $\mu$ g/kgまでの健常人ドナーにおける副作用の内容は国内と海外で同様であったこと。
- ③ 海外で本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、海外でもドナーの不適合条件が提示されている(Blood 90:903, 1997)こと。また、本剤投与の際に認められた脾臓破裂は髄外造血による脾臓の腫大が原因であることが推測されており(Biol Blood Marrow Transplant 3:45, 1997)、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、脾臓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 国内では既に大量がん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。

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。

## 2) 長期安全性について

本剤は好中球系前駆細胞に作用し、成熟好中球に分化・増殖を促進させる造血因子であるため、健常人に投与した際の長期安全性（白血病の発症など）について懸念されることから申請者の実施した国内臨床試験において健常ドナーの長期安全性に関するデータはないかまず尋ねた。これに対して、国内で実施した第Ⅱ相試験（トⅠ-2）に参加した健常ドナーについて、申請者は1999年11～12月にかけて追跡調査を実施した。なお、トⅠ-1の試験に関しては試験実施施設の協力が得られなかった。第Ⅱ相試験で本剤投与がなされた21例のドナーのうち17例について追跡調査が可能であり、追跡期間の中央値1,287日（範囲、1,036～1,485（日））において、1例を除き全例が生存、身体の調子は良好という結果であった。本剤投与時44歳のドナー男性1例が本剤投与後3年で胃癌のために死亡している（後述の公表論文（Bone Marrow Transplant 24:1065, 1999）では2年後に発症と記載されている）が、本例は本剤投与時すでに胃部不快感を訴えており申請者および主治医は本剤との因果関係はないものと判断している。

次に最近の内外の末梢血幹細胞採取を行ったドナーの長期安全性に関する報告について尋ねた。これに対して、本剤を健常人ドナーに投与した際の長期経過観察に関して、観察期間が5ヶ月（Br J Haematol 95:345, 1996）から5年（Lancet 346:1432, 1995（国内よりの報告3例））の検討では、臨床上問題となる有害事象は認められていないが、各報告の症例数が少ないことおよび観察期間が短いことより、本剤を健常人に投与した際の長期安全性に関する情報の集積は現時点では十分とは言えないとの回答がなされた。さらに、再生不良性貧血症例にG-CSFを長期投与した際、骨髓異形性症候群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））がなされているが、上記2報告はいずれも、シクロスポリンAが併用投与されており、本剤単独長期投与の影響を厳密には検討できないものの、健常人ドナーに対する本剤の投与は再生不良性貧血症例に対する長期投与と異なり、投与期間が5日間と短いことから、これらの報告結果をもって本剤の健常人ドナーに対する危険性が著しく高いとは現時点では断定できないとの申請者の回答を得た。審査センターはさらにドナーでは再生不良性貧血症例に比べて累積投与量も少ないことを考慮して、申請者のこれらの判断を了承した。

国内および海外における健常ドナーの現在のフォローアップ体制について尋ねた。国内では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を実施しているとの回答を受けて審査センターは口頭にて同班に最新のドナー転帰調査を依頼した。その報告によれば、1999年12月現在1997年8月までに国内で施行された同種末梢血幹細胞移植のドナー95例（短期安全性等についてはBMT 24:1065, 1999にて報告済み）のうち37例（年齢中央値39歳、9～60歳）の追跡調査の協力が得られた。観察期間中央値は39ヶ月（27～89ヶ月）で、末梢血幹細胞採取41ヶ月後の胃癌による死亡1例を認めた（上述した今回申請資料トⅠ-2の追跡調査の胃癌例と同一症例）以外、臨床上特に問題となる異常を認めた症例はなかった。

なお、海外では、EBMTが現在実施中の血縁者間同種末梢血幹細胞移植と同種骨髓移植の比較試験に登録されたドナーに対してフォローアップを、幹細胞採取100日、6、9、12、24、および36ヶ月後に行うこととしている。また、1999年1月より開始された米国NMDPによる非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の臨床試験において、末梢血幹細胞移植のドナーは幹細胞採取後1ヶ月および1年ごとに可能な限り長期間、血液検査と生化学検査を施行しドナーの長期フォローアップを行う計画となっているとの回答を申請者より得ている。

健常ドナーの長期安全性確保に対して申請者として今後どのような対応を考えているのか尋ねた。1997年の国内同種移植の実施例数は869例（非血縁295例）であり、（日本造血細胞移

植学会 平成10年度全国調査 日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局, 1999)、同種末梢血幹細胞移植が保険適応となった場合、半数以上の500例が同種末梢血幹細胞移植へ移行すると非血縁者150例および血縁者350例に実施されるものと推定され、非血縁ドナーが急性白血病になる確率が、本剤投与により通常発症率の10倍(0.5%)に増加すると仮定すると、それを証明するために2,000例以上のドナーを10年以上観察する必要があるとのHasecleverらの推定に基づき(Bone Marrow Transplant 17(suppl 2):S28, 1996)、国内におけるドナーの白血病の発症リスクを正確に判断しようとする、2,000例の症例集積に約15年、症例集積後のフォローアップにさらに10年を要し、計25年を要することになるとの回答を申請者は行った。

一方、血縁ドナーに非血縁者ドナーのような骨髄移植推進財団を中心としたフォローアップ体制が存在しない現状で、申請者が単独でドナーが必要される事態の発生する医療機関をあらかじめ想定して毎年市販後調査の契約を種々医療機関と行い、血縁ドナーを長期間完全にフォローアップすることは実質不可能であると申請者は回答したが、厚生省科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(臓器移植部門)「造血細胞移植と免疫応答に関する研究班」が骨髄移植推進財団、および日本造血細胞移植学会との共同で血縁者、非血縁者を問わず全ての同種末梢血幹細胞移植ドナーの長期フォローアップ体制を設立する計画(事務所は愛知県がんセンター疫学部)に設置を進めており、申請者はこの体制に協力して行く予定であるとの回答を得た。

審査センターでは、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(同意と説明)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、また、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ること、類薬(レノグラスチム)が同じ効能で欧州において承認されていることを踏まえて、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本剤は承認可能であると判断した。

末梢血幹細胞移植を含めた同種造血幹細胞移植ドナーに対する情報提示の内容について申請者の見解を尋ねた。①骨髄移植の際のドナー適格性基準(<http://www.jmdp.or.jp/>)を満たすと共に既往並びに現症に本剤投与により増悪するおそれのある疾患がないこと、②骨髄移植および末梢血幹細胞移植のドナーおよびレシピエントにおける利点および欠点について十分な説明を行うこと、③末梢血幹細胞採取に際しては移植に必要な幹細胞を採取できなかった場合、末梢血からの造血幹細胞分離の追加、または骨髄採取を行う可能性のあること、④血縁および非血縁ドナー共に今後設立が予定されている移植登録センターに登録し、また長期フォローアップ調査に協力すること、⑤ドナーへの短期および長期安全性に関する最新の調査結果等を開示する必要があるとの回答を得て、これを審査センターは了承した。

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」であると考えられるため、同種移植に使用する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尋ねた。非血縁ドナーについては現在骨髄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。核酸増幅検査(NAT)については、現在日本赤十字社血液センターでも血液製剤について導入予定であり、導入された段階で本検査について非血縁ドナーに対して行うかについて骨髄移植推進財団と

相談する予定である。また、添付文書の使用上の注意において、同種末梢血幹細胞移植のドナーに対しては、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-1抗体、並びに梅毒血清学的検査を行うことが望ましい旨の記載をすとの回答を得て審査センターはこれらを了承した。

#### [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]

国内および海外の同種末梢血幹細胞移植のドナーに関する報告には、小児ドナーも含まれているため、健常小児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尋ねた。これに対して、申請者は国内第Ⅱ相試験(トI-2)に14歳のドナーが1例(300 $\mu$ g/m<sup>2</sup>群)含まれているが、認められた有害事象は一過性で、重篤ではなかった。一方、公表学術論文をみると、Kawanoらは、国内19名の小児血縁ドナー(年齢中央値10歳、2~16歳)にG-CSF 10 $\mu$ g/kgを5日間投与した際の安全性を検討し、成人血縁ドナー25名と比較して、これら小児ドナーでは重篤な有害事象は認められず、成人と比較して有害事象の程度は軽い傾向があったとしている(Cancer Res 59:3321, 1999)。Murataらは、先述の厚生省がん研究助成金班研究の調査報告として国内で3~9歳9例、10~19歳9例を含む94例(3~70歳)のドナーにG-CSFは4~6日間投与されているが、小児において特に重篤な有害事象は認められていないとしている(Bone Marrow Transplant 24:1065, 1999)。海外で、G-CSF(1回投与量10~15 $\mu$ g/kg)を5日間投与した63例年齢中央値12歳(1~17歳)の検討では、有害事象は41.2%に認められ、骨痛と頭痛の頻度が高かったが、有害事象の内容は成人ドナーと同様であったとされている(Proc 10 anniversary of the symposium on autologous PBSCT, 1997)。以上、小児ドナーに対する本剤投与による短期安全性は成人ドナーとほとんど差がなく、大きな問題はないと考えられるが、長期安全性については情報集積が不十分である。

本剤の長期安全性に関して小児の特発性再生不良性貧血症例に対する3年間の追跡を行う市販後特別調査(予定期間:1996年1月~2000年1月)においては、中間検討(1999年10月)において骨髄異形性症候群を発症した症例は、本剤投与群62例中1例(本剤投与開始より8カ月で発症、本剤総投与量34.1mg/body)、非投与群31例中2例であった。同種末梢血幹細胞移植の小児ドナーの症例数は少ないことより、今後も申請者は小児ドナーの短期および長期安全性に関する情報収集を行って行く予定である。また、小児ドナーの年齢の下限設定に関しては現時点で対象年齢を設定する根拠が乏しく、対象年齢の設定は困難であるとの回答を得た。

審査センターでは、申請者の回答を了承した。ただし、長期安全性に関しては成人ドナーと同様に情報集積が不十分であるため、適切な長期フォローアップが必要である。現在、国内の骨髄移植推進財団による同種骨髄移植の非血縁ドナーバンク登録の年齢下限は18歳であり、骨髄採取は20歳からと定められているため、将来、同種末梢血幹細胞移植が非血縁者間で行われるようになったとしてもこの基準が準用されることから、同種末梢血幹細胞移植における小児ドナーは血縁者のみに限られることとなり、添付文書等において本剤に関する情報開示(特に、小児の場合の長期安全性)が十分なされて説明と同意が行われるのであれば、現時点で、小児血縁ドナーに関して年齢制限を設定する必要はないと判断した。

#### [同種末梢血幹細胞動員時の本剤の用法・用量について]

同種末梢血幹細胞採取時の本剤の至適投与期間を5日間とした理由について明確ではなかったため、その詳細について尋ねた。

これに対し申請者は、国内での第Ⅰ相試験(トI-1)では、本剤を1日1回7日間連日投与した結果、末梢血中に動員された造血幹細胞数(CD34陽性細胞)は、本剤投与開始6日目に最高値を示し、それ以降は投与継続にも関わらず漸減した。また、海外での第Ⅰ/Ⅱ相試験(トI-3)では、本剤10 $\mu$ g/kg(400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>相当)を1日1回7または10日間連日皮下投与したところ、末梢血中に動員されたCD34陽性細胞は、本剤投与開始4~6日目に最高値を示し、その後漸減した。その他、海外における同様の検討で、本剤を5~10日間投与した場合、末梢血中のCD34陽性細胞数は5~6日目に最高値に達し、7日間以上投与してもその後漸減したと報告されて

いる (Transfusion 36:601, 1996, Br J Haematol 87:609, 1994, Blood 84:2795, 1994)。以上の試験結果より、本剤の6日間以上の投与にも関わらず、末梢血中に動員される CD34 陽性細胞は4~6日目に最高値を示し、6日以降の投与継続は CD34 陽性細胞の動員効果増強につながらないと考えられたことから、本剤単独による末梢血幹細胞動員時の至適投与期間を5日間と設定したと回答し、審査センターでは、これを了承した。

本剤単独での末梢血幹細胞動員時の投与量を  $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  に相当) を1日1回、または2回に分割皮下投与すると設定した理由について尋ねた。第I相試験 (トI-1) の  $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  群で高頻度に骨痛が認められたため、国内第II相試験 (トI-2) において1回投与量  $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$  以上では1日2回投与とした。本試験で末梢血幹細胞の採取日である本剤投与開始後4、5、6日のいずれの日においても末梢血中の CD34 陽性細胞数に、1日投与量 200、300、 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  群間で、有意差はなかった。しかし、本剤投与4~6日目に採取された CD34 陽性細胞数をレシピエント体重で換算した場合、移植に必要な目標幹細胞数  $3 \times 10^6/\text{kg}$  以上採取可能であったドナーの割合は本剤の1日投与量 200、300、 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  でそれぞれ、4/5、6/7、7/7であった。また、海外第I/II相試験 (トI-3) では、本剤を1日  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  を7または10日間連日皮下投与した。本剤投与開始6日目に採取されたドナー体重あたりの CD34 陽性細胞数が目標値  $3 \times 10^6/\text{kg}$  以上であった症例は、本剤1日投与量 3、5、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  でそれぞれ、1/4、0/3、4/7であった。Harada らの報告によれば、国内にて G-CSF 製剤を5日間連日皮下投与をした場合、1日投与量が  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  および  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  では、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  投与と比較して末梢血幹細胞の採取量が2~3倍増加し、G-CSF 製剤1日  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  を5日間投与することで移植に必要な造血幹細胞を採取可能であったと報告している (J Hematol 5:63, 1996)。海外においても同様の報告がなされている (Transfusion 36:601, 1996, Bone Marrow Transplant 18:279, 1996)。また、海外の EBMT および NMDP による同種末梢血幹細胞動員時の G-CSF 製剤の推奨投与量は1日  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  である (Blood 90:903, 1997)。以上の結果、並びに同種末梢血幹細胞移植において十分量の造血幹細胞が採取できない場合、レシピエントが致命的な状態に陥る可能性があるため、ドナーにおいて幹細胞の動員効果および短期安全性の面から、本剤の1日投与量を  $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  と設定したとの回答を得た。

審査センターでは、健常ドナーに対して末梢血幹細胞動員のために本剤を1日  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  ( $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  相当) ~  $12 \mu\text{g}/\text{kg}$  を5~6日間連日皮下投与し、投与開始4~6日目に幹細胞採取を行う方法が国内および海外で多く報告されており、本剤の1日投与量が  $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  であれば移植に必要な十分量の造血幹細胞を大部分のドナーで採取可能であろうと考えたことより申請者の回答を了承した。

本剤の皮下投与における血中半減期は2.5~5.8時間であり (Blood 79:2849, 1992)、本剤を12時間おきに1日2回投与した報告 (Blood 86:2842, 1995, Blood 87:4903, 1996) がなされている。現時点では、本剤の1日2回投与による末梢血幹細胞の動員効果が1日1回投与より優れているという報告はないこと、および健常人に G-CSF 製剤を投与した際の検討では、G-CSF 製剤投与により誘発された生物学的活性を示すサイトカインをはじめとする各種パラメーターの中には投与前の状態に回復するのに1週間以上を要するものも認められており (Blood 84:3885, 1996)、G-CSF の生物学的半減期は少なくとも血中半減期である数時間よりも長いと予想されることより、現時点では、本剤の投与方法は1日1または2分割投与で適切と判断した。

成人と小児ドナーで用量を同一としたことに対する妥当性について尋ねた。国内における Kawano らによる検討で、成人ドナーと小児ドナーで G-CSF 製剤投与による造血幹細胞 (CD34 陽性細胞数および CFU-GM) の動員効果に差がないと報告されている (Cancer Res 59:3321, 1999) ため、成人と小児ドナーの本剤の用量を同一としたとの回答を得た。審査センターでは、小児ドナーに関する本剤の至適用法・用量を詳細に検討した臨床試験は現在のところ報告されていないものの、Kawano らの報告では成人ドナーと小児ドナーで G-CSF 製剤の末梢血幹細胞採取効果に特に差が認められないこと、および本剤の既に承認されているがん化学療法による好中球減少等に対する適応において小児と成人で用法・用量が同一であり、小児に特異

的な有害事象および有効性に関する問題点の指摘がなされていないことより、申請者の回答を了承した。

本剤を健常ドナーに投与した際、白血球数増加が認められるが、白血球数が過度に増加した場合、血栓症等を発症する危険性が懸念されると共に、申請当初の減量・中止基準「幹細胞採取終了前に白血球数が  $50,000/\text{mm}^3$  以上に増加した場合はドナーの状態を十分に観察し、 $100,000/\text{mm}^3$  に達した場合は減量する。減量しても白血球数が  $100,000/\text{mm}^3$  以上を持続する場合は投与を中止する。」は提出された臨床試験結果を反映していないと審査センターは考えたため、用法・用量の再検討を求めた。国内第Ⅱ相試験(トⅠ-2)では、当初本剤の投与中止基準を白血球数  $50,000/\text{mm}^3$  と設定していたが、本剤の1日投与量  $300\mu\text{g}/\text{m}^2$  群8例中3例が中止基準を満たして本剤投与が、予定より早く終了したため、このような症例では、十分な末梢血幹細胞が採取できない可能性も考えられ、 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  群へ移行する際、投与中止基準を  $100,000/\text{mm}^3$  以上と変更した。 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  群8例中、白血球数が  $50,000/\text{mm}^3$  を越えた症例が5例、さらに  $100,000/\text{mm}^3$  以上に達した症例は1例であった。白血球数の最高値到達までの日数中央値は5日(範囲、4~6日)、白血球数の最高値の中央値は  $53,600/\text{mm}^3$  (範囲、 $29,500\sim 103,600/\text{mm}^3$ ) であった。 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  群8例のうち1例で副作用のため末梢血幹細胞採取を行わなかったが、残り7例中、白血球数の最高値が  $50,000/\text{mm}^3$  未満でドナー体重あたり CD34 陽性細胞数の目標値  $3 \times 10^6/\text{kg}$  以上採取可能例は1例、 $50,000$  以上  $75,000/\text{mm}^3$  以下では、4例であった。以上より、健常ドナーに対して白血球数を必要以上に増加させることはないと考え、最終的に減量・中止基準を「幹細胞採取終了前に白血球数が  $50,000/\text{mm}^3$  以上に増加した場合は本剤の投与量を減量、その後白血球数が  $75,000/\text{mm}^3$  以上に増加した場合は投与を中止する」と設定するとの回答がなされた。審査センターでは、国内第Ⅱ相試験(トⅠ-2)での本剤  $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  5日間連日投与群7例の白血球数最高値の中央値は  $53,600/\text{mm}^3$  ( $29,500\sim 103,600$ ) であり、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(トⅠ-3)では、本剤  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  相当) 群15例の白血球数最高値の中央値は  $42,000/\text{mm}^3$  ( $24,900\sim 76,400$ ) であったこと、また、本剤1日  $12\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $6\mu\text{g}/\text{kg}$  を1日2回投与) 3から4日連日皮下投与を受けた健常ドナー350例における末梢血幹細胞採取の海外報告では、白血球数の最高値の中央値は  $42,800/\text{mm}^3$  ( $18,300\sim 91,600$ ) であり、このうちレシピエント体重あたり CD34 陽性細胞数の目標値  $4 \times 10^6/\text{kg}$  以上採取が不能であった症例はわずか1例のみであった(Transfusion 39:555, 1999) ことより、今回の申請者が最終的に設定してきた本剤の減量・中止基準は妥当なものとして判断している。

同種末梢血幹細胞移植に必要な幹細胞数について申請者に尋ねた。必要なレシピエントの体重あたりの CD34 陽性細胞数は、米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center の提唱では  $5 \times 10^6/\text{kg}$  以上(Stem Cells 14:90, 1996)、また米国 M.D. Anderson Cancer Center の提唱では  $4 \times 10^6/\text{kg}$  以上(Transfusion 37:507, 1997) と報告されている。一方、EBMT より、 $2\sim 3 \times 10^6/\text{kg}$  以上とすることが提案されている(Br J Haematol 93:747, 1996)。同種末梢血幹細胞移植において生着に必要な至適 CD34 陽性細胞数は現時点では明らかになっておらず、用法・用量欄に目標 CD34 陽性細胞数の記載はさせる必要がないとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

#### [自家末梢血幹細胞動員時の本剤の用量について]

本剤単独による自家末梢血幹細胞動員の用量の妥当性について申請者に尋ねた。これに対して申請者は、国内の進行再発乳癌を対象とした第Ⅱ相試験(ト-6)において、本剤単独  $50$ 、 $100$ 、 $200$ 、および  $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  を5日間皮下投与(1または2分割投与)がそれぞれ実施された結果、末梢血中の幹細胞動員効果は、 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  群で最も高かった。また、2回の幹細胞採取にて自家移植に際して必要と考えられている CD34 陽性細胞数  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上の採取が可能であった症例は  $57.1\%$  ( $4/7$ ) であり、一方  $50\sim 200\mu\text{g}/\text{m}^2$  群では採取可能症例が認められなかった。また、海外の悪性リンパ腫を対象とした臨床試験(参考資料ト-7)で、本剤単独( $5$  または  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を5日間連日皮下投与にて採取できた CD34 陽性細胞数については投与量群間で有意差は認められなかったが、造血幹細胞採取を3日間行った際の CD34 陽性細胞数の合計の中央

値は $5\mu\text{g}/\text{kg}$  群  $1.46 \times 10^6/\text{kg}$ 、および $10\mu\text{g}/\text{kg}$  群  $3.1 \times 10^6/\text{kg}$  であり、本剤の投与量を増量することにより移植に必要な幹細胞を採取するための末梢血からの造血幹細胞分離の回数を少なくできる可能性が示唆されたことより、国内においても本剤単独による自家末梢血幹細胞動員のための至適用量は、低用量群に比して造血幹細胞の動員効果が高く、有害事象についても容認可能と考えられる1日 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  1日、1回または2回分割投与と設定したと回答し、審査センターはこれを了承した。

がん化学療法併用時の末梢血幹細胞動員時の本剤の承認用量は英国では $5\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $200\mu\text{g}/\text{m}^2$  相当)であるのに対し、国内申請用量が $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $10\mu\text{g}/\text{kg}$ )と高く設定されていた。この用量の妥当性について尋ねた。これに対して申請者は、英国でのがん化学療法併用時の末梢血幹細胞動員時の本剤の承認用量は用量設定試験を行った上で設定されたものではないのに対し、国内の進行性乳癌を対象とした第II相試験(ト-6)では、化学療法後11日目から本剤を50、100、200、および $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ /日を皮下投与した結果、末梢血中のCD34陽性細胞数は100および $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 群で高かった。2回の末梢血からの造血幹細胞分離にて採取されたCD34陽性細胞数も100および $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 群で高かったが、100と $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 群で有意差は認められなかった。国内の多発性骨髄腫を対象とした第II相試験(参考資料ト-8)では、本剤50(11例)、100(15例)および $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ /日(6例)を化学療法後に好中球が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった時点より連日皮下投与したところ、採取できたCD34陽性細胞数は各投与群でそれぞれ、 $0.71 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $1.01 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $1.50 \times 10^6/\text{kg}$ であり、移植に必要なCD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取できた症例は $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 群でも33.3%(2/6)例であった。がん化学療法併用による本剤の末梢血幹細胞動員効果は、対象疾患、年齢、幹細胞動員時の化学療法の種類や治療歴によって異なることが考えられる。このため、用量の設定に関しては、いずれの条件であっても確実に移植に必要な造血幹細胞数を採取できる用量を設定したとの回答を得て、審査センターはこれを了承した。

#### 【造血幹細胞移植時の好中球増加促進について】

造血幹細胞移植後に本剤を好中球増加促進に用いる際、海外の臨床試験(ト-4、7)では本剤の投与量は1日 $5\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $200\mu\text{g}/\text{m}^2$  相当)を皮下投与であるが、国内臨床試験(ト-6)では $300\mu\text{g}/\text{m}^2$  静注のみを選択した理由について申請者に尋ねた。国内では、骨髄移植時の好中球増加促進の適応で承認用量である $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ を用いて試験を行った。乳癌を対象とした国内第II相試験(ト-6)では末梢血幹細胞移植後に好中球 $500/\text{mm}^3$ 以上に回復した日数の中央値は9日(8~14)であった。一方、悪性リンパ腫を対象とした海外臨床試験(ト-7)では、末梢血幹細胞移植後に好中球 $500/\text{mm}^3$ 以上に回復した日数の中央値は11日(9~38)であった。本剤 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 静注にて十分に幹細胞移植後の好中球増加促進効果があると判断した。また、国内では造血幹細胞移植後の好中球増加促進目的で本剤 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与した成績がない。このため、国内では造血幹細胞移植後の好中球増加促進に本剤 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 静注を投与することは適切と考えたとの回答を得た。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 17:806, 1999)、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。Storek Jらは同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植各37例の慢性GVHDの発症率についてretrospectiveな報告を行った(Blood 90:4705, 1997)。それによれば、移植後2年間の全身型慢性GVHD発症の相対リスクは2.37(95%信頼区間: 1.07 - 5.29,  $p=0.035$ )であった。その他、retrospectiveな検討でも同様の結果が報告されている(Blood 90:225a, 1997 (suppl 1)、Bone Marrow Transplant 22:273, 1998)。同種末梢血幹細胞移植のもつ利点は、慢性GVHDの頻度増加によるGVL効果の増強が白血病の再発率に寄与する可能性が報告されて

いる(マウスモデル、Blood 90:1694, 1997)との回答を得た。現在、米国では血縁間移植を対象に同種末梢血幹細胞と骨髄移植の第Ⅲ相比較試験(FHCRC-1106.00 (NCI-H97-1231)、FHCRC-1092.00 (NCI-H96-0926), <http://cancernet.nci.nih.gov/trialsrch.shtml>)が行われており、審査センターでは同種末梢血幹細胞移植のレシピエントの長期予後に関して、今後これらの prospective な臨床試験によってより明らかにされると判断した。

#### 2) 健常ドナーの末梢血動員時の骨痛に対する鎮痛剤の使用について

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(トⅠ-3(治験期間1993年5月~1995年1月))では、アスピリン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用を禁止していた。一方、国内第Ⅱ相試験(トⅠ-2(治験期間1995年10月~1997年3月))では、本剤投与時に高頻度に認められる骨痛に対してアスピリンの予防投与が行われていた。本剤投与の際の骨痛治療または予防のために非ステロイド性消炎鎮痛剤を用いた場合、血小板凝集抑制が起きる可能性があり、末梢血幹細胞採取後に一過性の血小板減少が10%程度の症例で観察される。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、審査センターでは、本剤による末梢血幹細胞採取時にドナーに対し、アスピリン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤投与を行った場合の安全性について申請者に尋ねた。本剤による末梢血幹細胞採取時にドナーの血小板凝集能が亢進したと報告されており(J Hematother 5:63-72, 1996)、このため国内第Ⅱ相試験では、鎮痛剤のうちアスピリンを選択した。21例中1例に採血カテーテル抜去部位の止血時間延長を認めたが、重篤ではなかった。非血縁者間の同種末梢血幹細胞移植を対象としたNMDPによる臨床試験では、ドナーに対する非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用が推奨されている。本剤投与により高頻度に骨痛が引き起こされることから、健常人ドナーに対して非麻薬系の非ステロイド系消炎鎮痛剤等を投与することが望ましいと考えられる。しかし、末梢血幹細胞採取後に血小板減少が認められることより、非ステロイド系消炎鎮痛剤のうち血小板凝集抑制作用の強いアスピリンを使用する際には注意が必要であることを使用上の注意に記載する予定であるとの回答を得た。審査センターでは、海外および国内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、健常人ドナーに対する本剤を用いた末梢血幹細胞動員の際の骨痛に対し非ステロイド性消炎鎮痛剤を用いることは特に問題なく、使用上の注意にアスピリンを用いることによる出血傾向を来す可能性の注意喚起を行うという申請者の回答を了承した。

#### 3) HBV キャリアーのドナーについて

国内第Ⅱ相試験(トⅠ-2)では、HBV キャリアーの1症例が末梢血幹細胞動員を受けていた。HBV キャリアーがドナーとなった場合のレシピエントへの感染性について尋ねた。1984年から1994年までにイタリアで実施されたHBs抗原陽性ドナーからの同種骨髄移植例は、同時期の同種移植例の0.9%(24/2586)であった(Blood 86:3236, 1995)。ドナーがHBs抗原であった場合に、レシピエントが肝不全になる確率は20.8%(5/24)であった。現時点では、HBV キャリアーからの造血幹細胞移植はほとんど実施されていない。肝炎の合併は高くなるとも予想されており、国内第Ⅱ相試験で認められたHBV キャリアーのドナーは、初回骨髄移植時に肝炎発症のリスクがあってもレシピエントが移植を強く希望したため移植を行った症例である。このように、血縁間移植の場合にはドナーが肝炎ウイルス陽性であっても、組織適合抗原(HLA)の適合者がいない等の理由により、肝炎発症のリスクおよび疾患に対する治療のベネフィットを検討して移植が行われる場合もまれではあるがあり得るとの回答を得た。審査センターでは、申請者の回答を了承した。

#### 4) poor mobilization について

健常ドナーに本剤などのG-CSF製剤を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。海外では、Anderliniらが健常ドナー119例中21例に目標幹細胞数の採取が不能であった例を認め、また55歳以上では有意に幹

細胞採取量の低下が認められたと報告している(Transfusion 37:507, 1997)。一方、Miflinらは、健常ドナーにおいて男性に比し女性で採取量が少なかったと報告している(Br J Haematol 95:345, 1996)。しかし、現時点で poor mobilization の原因は明らかでなく、事前に予測することも困難である。末梢血幹細胞採取ドナーの同意を取得する際にレシピエントに十分と考えられる幹細胞数が採取できなかった場合には、追加の末梢血からの造血幹細胞分離を行うことを含めた同意を取得することを医療機関およびドナーに配布する説明用資料に記載し情報伝達を行っていく予定であるとの回答を得た。審査センターでは、この回答を了承した。

## (2) 提出された資料の概略

### 1) 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

ドナーに対する同種末梢血幹細胞採取のための造血幹細胞の末梢血中への動員については、国内で実施した①第Ⅰ相臨床試験、②健常ドナーを対象とした第Ⅱ相臨床試験及びAmgen社が海外で実施した③健常ドナーを対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、④同種骨髄移植(Allo-BMT)と同種末梢血幹細胞移植(Allo-PBSCT)の第Ⅱ相無作為比較試験及び⑤現在継続中の第Ⅲ相無作為比較試験におけるAllo-PBSCTのドナーに関する中間報告を基に本薬の有効性及び安全性の検討がなされた。

(以下、臨床試験成績については、申請資料より抜粋)

#### 1. 国内の臨床試験

国内及び海外の臨床試験では、造血幹細胞の指標にCD34<sup>+</sup>細胞及びCFU-GMを用いた。

##### (1) 第Ⅰ相試験 (トⅠ-1)

健常人を対象に本剤 100、200 及び 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  の単独反復皮下投与時の安全性、体内薬物動態及び末梢血中の造血幹細胞動態の検討を行った。400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群の 10 例中 9 例に骨痛に関連した軽度から中等度の副作用が出現し、1 例に歯肉炎を発症したため、全例で本剤の投与量を 40  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  に減量し、骨痛に関連した副作用が出現した 3 例では本剤の投与を中止した。このため、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群は有効性評価の対象から除外し、有効性については 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群と 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群の比較を行った。本剤を 7 日間投与した時、各造血幹細胞数の最高値は 4～6 日目に得られ、7 日目以降低下した。末梢血液中の CFU-GM 数は、本剤投与開始 5 日目に最高値を示し、100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群に比し 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群では高く推移した。200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群では 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群に比較して、5 日目及び 6 日目の CD34<sup>+</sup>細胞数の投与前値に対する増加率は有意に高かった (5 日目:  $p=0.004$ , 6 日目:  $p=0.002$ )。以上の結果から、高用量の方が末梢血への造血幹細胞動員効果は高いと推察され、同種末梢血幹細胞移植のドナーに本剤を 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  より高用量投与する場合には骨痛に対する予防策が必要であると考えられた。

##### (2) 第Ⅱ相試験 (トⅠ-2)

第Ⅱ相試験では、健常ドナーを対象に本剤投与の安全性、末梢血中の造血幹細胞の動態、末梢血幹細胞採取に対する効果を基に至適投与量の検討を行った。第Ⅰ相試験の結果から、本剤の副作用である骨痛予防のためパファリンを予防投与し、本剤 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、300  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  と 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  に分割)、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  に 2 分割) を 5 日間連日皮下投与することとした。その結果、本剤投与による末梢血中の造血幹細胞の動員効果については、200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  及び 300  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  に比し 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群で高かった。末梢血中の CD34<sup>+</sup>細胞数については投与量群間で有意ではなかったが、末梢血液中の CFU-GM 数は、本剤投与開始 4 日目において有意差が認められた (4 日目:  $p=0.013$ )。また、本剤投与開始 4～6 日目の 2～3 回のアフエレーシスで  $3 \times 10^6/\text{kg}$  以上の CD34<sup>+</sup>細胞が採取できたドナーは、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群では 85.7% (6/7 例) であった。400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群の 1 例で高度の全身倦怠感及び中等度の嘔吐のため、本剤投与を中止したドナーが認められた以外は、本剤投与による末梢血中への造血幹細胞の動員及び採取は忍容可能であり、連日投与による本剤の蓄積性も認められず、至適用法・用量は 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  に 2 分割) 連日 5 日間皮下投与と考えられた。

#### 2. 海外の臨床試験 (Amgen 社)

##### (1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験 (トⅠ-3)

第Ⅰ/Ⅱ相試験では、造血幹細胞の末梢血中への動員効果を評価するため、健常ドナーを対象に本剤 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (120  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  相当)、5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  相当)、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  相当) を連日皮



下投与した。末梢血中の CD34<sup>+</sup>細胞数は本剤投与 4~6 日目に最高値を示し、CFU-GM 数は本剤投与 5 日目に最高値を示した。また、CD34<sup>+</sup>細胞数の最高値は 10 μg/kg 投与量群では、3 μg/kg と 5 μg/kg 投与量群より有意に高かった。10 μg/kg では 1 回のアフエレーシスにより 3×10<sup>6</sup>/kg 以上の CD34<sup>+</sup>細胞を採取できたドナーは、57.1% (4/7 例) であった。また、5×10<sup>5</sup>/kg 以上の CFU-GM 数が採取できたドナーは、10 μg/kg では 100% (7/7 例) であり、投与量群間に有意差が認められた。本剤による造血幹細胞の動員及び採取は忍容可能であり、推奨用法・用量は 10 μg/kg を 1 日 1 回 5 日間連日皮下投与と考えられた。

#### (2) 第Ⅱ相試験 (ト I-4)

第Ⅱ相試験では、同種末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 群の安全性と実用性を同種骨髄移植 (BMT) 群と比較する無作為比較試験を実施した (審査センター注: ドナーは全て血縁者である)。PBSCT 群ドナーでは、末梢血中の造血幹細胞を採取するために本剤 10 μg/kg (400 μg/m<sup>2</sup>相当) を 4 あるいは 5 日間連日皮下投与し、5 日目にアフエレーシスを実施することとした。ドナーの入院期間の中央値は PBSCT 群ドナーで 0 日、BMT 群ドナーで 2 日であり、PBSCT 群で短かった。アフエレーシスにより 3×10<sup>6</sup>/kg 以上の CD34<sup>+</sup>細胞数を採取できたドナーは、PBSCT 群 87.9% (29/33 例) に対し、BMT 群 60.6% (20/33 例) であった。また、造血幹細胞移植後の血液学的回復は、血小板数 ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> までの回復日数の中央値が、PBSCT 群で 16 (95%信頼区間: 13~21) 日、BMT 群で 21 (95%信頼区間: 18~25) 日、好中球数 ≥ 500/mm<sup>3</sup> までの回復日数の中央値は、PBSCT 群で 13 (95%信頼区間: 12~15) 日、BMT 群で 15 (95%信頼区間: 15~16) 日であり、いずれも PBSCT 群で早い傾向が認められた。採取された造血幹細胞中に含まれるリンパ球数は、BMT 群に比較し PBSCT 群で多かったが、移植後のレシピエントにおける Grade II 以上の急性 GVHD の発現率は、PBSCT 群 54.5% (18/33 例) に対し BMT 群では 48.5% (16/33 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。PBSCT 群ドナーにおいて、本剤 10 μg/kg 連日皮下投与による末梢血幹細胞採取は忍容可能であり、同種末梢血幹細胞移植は同種骨髄移植と比較して有用であることが示された。

#### (3) 第Ⅲ相試験 (中間報告) (ト I-5)

上記第Ⅱ相試験は、引き続き第Ⅲ相試験として現在継続中である。前述の第Ⅱ相試験で報告した PBSCT 群ドナーに、その後登録された 70 名の PBSCT 群ドナーを加えた計 106 例について有効性及び安全性を検討した。

アフエレーシスにより採取できた CD34<sup>+</sup>細胞数の中央値は 5.83×10<sup>6</sup>/kg であり、3×10<sup>6</sup>/kg 以上を採取できたドナーは 88.0% (88/100 例) であった。入院期間は中央値で 0 (0~8) 日であり、第Ⅱ相試験成績と変わらなかった。健常ドナーに対して、本剤 10 μg/kg を連日皮下投与することによる末梢血幹細胞採取は忍容可能であり、同種末梢血幹細胞移植に必要な造血幹細胞数が採取できた。

#### (4) 海外臨床試験成績の国内への利用可能性の検討

国内で実施した第Ⅰ相試験成績 (ト I-1) 及び第Ⅱ相試験 (ト I-2) 成績と Amgen 社が実施した生物学的同等性試験 (参考ト-1) 及び第Ⅰ/Ⅱ相試験成績 (ト I-3) を比較することにより、Amgen 社が実施した臨床試験成績の本邦での利用可能性について検討した。国内の第Ⅰ相試験の本剤 200 μg/m<sup>2</sup> (5 μg/kg 相当) と Amgen 社の生物学的同等性試験の 5 μg/kg 投与の薬物動態 (PK) の比較において、本剤の血漿中濃度はほぼ同様の推移を示した。また、国内の第Ⅰ相試験成績、第Ⅱ相試験成績と Amgen 社の第Ⅰ/Ⅱ相試験成績の用量反応を比較すると、用量の増加に伴ない末梢血中への CD34<sup>+</sup>細胞数の動員効果が高くなる傾向は同じであり、本剤の用量と CD34<sup>+</sup>細胞数の回帰直線の傾きは類似していた (本剤投与 4 日目の回帰直線の傾き: 国内 0.876、海外 0.765)。国内及び海外のいずれの臨床試験においても、安全性に関し重大な問題が示唆されるような副作用は発現していない。また、認められた主な副作用も骨痛、頭痛等であり、国内と海外で大きな差はなかった。これらの臨床試験は海外の臨床試験成績の新地域での外挿可能性を検討するため実施された試験ではないため、厳密さを欠くものの、有効性評価基準は造血幹細胞の指標である CD34<sup>+</sup>細胞、CFU-GM の動員効果やその採取量であり大きな差がないこと、本剤は世界的に使用され副作用の種類や発現はほぼ類似していることから、Amgen 社が実施した臨床試験成績は利用可能と考えた。

## 2) 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

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関しては、本邦で実施した①進行再発乳癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び Amgen 社が海外で実施した②悪性リンパ

腫を対象とした自家骨髄移植 (Auto-BMT) と自家末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSCT) の無作為比較試験成績を基に本薬の有効性及び安全性の検討がなされた。

(以下、臨床試験成績については、申請資料より抜粋)

#### 1. 国内の第II相試験 (ト-6)

第II相試験では、進行再発乳癌を対象に本剤単独 (KRN 単独期) 及びがん化学療法後 (CAF 療法併用期) に本剤 50、100、200、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を連日皮下投与し、末梢血幹細胞採取の至適投与量を検討した (審査センター注: CAF, サイクロホスファミド+アドリアマイシン+5FU)。KRN 単独期では、末梢血中の CD34<sup>+</sup>細胞数で投与量群間に有意差が認められ (4日目:  $p=0.001$ , 5日目:  $p=0.008$ , 6日目:  $p=0.040$ )、その中央値は 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群が最も高かった。本剤投与開始後 4日目及び5日目の2回のアフェレーシスで得られた CD34<sup>+</sup>細胞採取量の中央値は、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群では 2.21 (0.63-7.74)  $\times 10^6/\text{kg}$  であり、57.1% (4/7 例) で  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上の CD34<sup>+</sup>細胞数が採取できた。一方、CAF 療法併用期では、CAF 療法開始 11日目より本剤を投与した結果、末梢血中の CD34<sup>+</sup>細胞数は、16日目に投与群間に有意差が認められ ( $p=0.013$ )、その中央値は 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  及び 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  で高かった。2回のアフェレーシスで得られた CD34<sup>+</sup>細胞数は、400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与群では 5.92 (1.55-7.66)  $\times 10^6/\text{kg}$  であり、83.3% (5/6 例) で  $2 \times 10^6/\text{kg}$  の CD34<sup>+</sup>細胞数が採取できた。これまでに本剤の副作用として報告されているもの以外にアフェレーシス終了後、高度 (Grade3 以上) の白血球 (好中球) 減少症が認められたが、感染症等の発症はなかった。本剤投与による末梢血幹細胞採取は忍容可能であり、本剤単独による自家末梢血幹細胞採取のための造血幹細胞の動員における推奨用法・用量は 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を 1日1回5日間連日皮下投与でであると考えられた。

一方、CAF 療法併用期では、KRN 単独期に比しがん化学療法による造血幹細胞の動員効果が本剤の動員効果に相乗的あるいは相加的に作用したことにより、いずれの投与量群とも動員効果及び採取量は高くなっていった。CAF 療法併用期の 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群では、造血幹細胞の動員効果及び採取量が 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  及び 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群に比べ高く、100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  投与量群とほぼ同じであった。これまでに本剤の副作用として報告されているもの以外にアフェレーシス終了後、高度 (Grade3 以上) の白血球 (好中球) 減少症が認められたが、感染症等の発症はなかった。本剤投与による造血幹細胞採取は忍容可能であり、がん化学療法後に本剤を投与することによって造血幹細胞を確実に採取するための推奨用法・用量は、がん化学療法により好中球数が最低値を示す時期を経過後、本剤 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を末梢血幹細胞採取終了時まで 1日1回連日皮下投与することと考えられた。

#### 2. 海外の第III相試験 (ト-7)

第III相試験では、悪性リンパ腫を対象に自家骨髄移植 (BMT) 群と末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 群を比較する無作為比較試験を実施した。本剤単独による末梢血幹細胞の動員には 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 6日間連日皮下投与し、5~7日目にアフェレーシスを実施した。また、造血幹細胞移植後には、BMT 群、PBSCT 群とも本剤 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を連日皮下投与した。BMT 群で採取できた有核細胞数の中央値は 2.00 (0.45-12.9)  $\times 10^6/\text{kg}$  であり、PBSCT 群で採取できた CD34<sup>+</sup>細胞は中央値で 2.8 (0-32.1)  $\times 10^6/\text{kg}$  であった。アフェレーシス時に認められた副作用は発熱及び嘔吐が 1例に認められたのみであり、忍容可能であった。本剤 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単独投与により動員された末梢血幹細胞の採取は忍容可能であり、末梢血幹細胞移植は骨髄移植に比較し、大量化学療法後の造血回復が早く有用性が示された。

### 3) 造血幹細胞移植時の好中球増加促進

末梢血幹細胞移植後の好中球数の増加促進については、Allo-BMT と Allo-PBSCT の第II相無作為比較試験、進行再発乳癌患者を対象とした第II相臨床試験及び海外の悪性リンパ腫を対象とした Auto-BMT と Auto-PBSCT の無作為比較試験成績を基に有効性及び安全性の検討がなされた。

(以下、臨床試験成績については、申請資料より抜粋)

#### 1. 同種末梢血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 (ト-4)

第II相臨床試験では、骨髄移植 (BMT) 群と末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 群との無作為比較を実施した (申請資料 138 ページ)。造血幹細胞移植翌日より、PBSCT 群、BMT 群ともに本剤 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を連日皮下投与した。造血回復については、好中球数  $\geq 500/\text{mm}^3$  までの回復日数の中央値は BMT 群 15 (95% 信頼区間: 15~16) 日、PBSCT 群 13 (95% 信頼区間: 12~15) 日、血小板数  $\geq 20,000/\text{mm}^3$  までの回復日数の中央値は BMT 群 21 (95% 信頼区間: 18~25) 日、PBSCT 群 16 (95% 信頼区間: 13~21) 日であり、PBSCT 群で造血回復が早まる傾向が認められた。また、リンパ球系の T 細胞数の中央値は、BMT

群では  $67.1 \times 10^4/\text{kg}$  に対し、PBSCT 群では  $300.9 \times 10^4/\text{kg}$  と大量に含まれていたが、Grade II 以上の急性 GVHD の発現は、BMT 群 48.5% (16/33 例) に対し、PBSCT 群 54.5% (18/33 例) であり、治療群間に差は認められなかった。いずれの治療群とも、レシピエントは忍容可能であり、PBSCT 群は、BMT 群に比し造血回復が早く、有用性が示された。同種末梢血幹細胞移植時の本剤の推奨用法・用量はがん化学療法終了翌日から  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  ( $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) を連日皮下投与することと考えられた。

## 2. 自家末梢血幹細胞移植時の好中球増加促進

### (1) 第II相試験 (ト-6)

第II相試験では、進行再発乳癌を対象に造血幹細胞移植後の造血回復を検討した。造血幹細胞移植翌日より本剤  $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$  を連日点滴静注することとした。移植後の造血の回復は、好中球数  $\geq 500/\text{mm}^3$  までの回復日数の中央値は 9 日、血小板数  $\geq 20,000/\text{mm}^3$  までの回復日数の中央値は 12 日であった。自家末梢血幹細胞移植後の本剤投与は忍容可能であった。

### (2) 第III相臨床試験 (ト-7)

第III相臨床試験では、悪性リンパ腫を対象に自家骨髄移植 (BMT) 群と自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 群を比較する無作為比較試験を実施した。造血幹細胞移植翌日から本剤  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を連日皮下投与した。造血回復については、好中球数  $\geq 500/\text{mm}^3$  までの回復日数は BMT 群 14 (9~25 以上) 日、PBSCT 群 11 (9~38 以上) 日、血小板数  $\geq 20,000/\text{mm}^3$  までの回復日数は BMT 群 23 (13~56 以上) 日、PBSCT 群 16 (8~52 以上) 日であり、PBSCT 群では有意に造血回復が早かった (好中球数:  $p=0.005$ 、血小板数:  $p=0.02$ )。自家末梢血幹細胞移植は、自家骨髄移植に比し、有用性が高い治療法であることが示された。

## 3. 総合評価

審査センターでは、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・用量を一部変更の上、承認して差し支えないと判断した。

- 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 本剤単独による末梢血幹細胞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終了後の本剤投与による動員の際、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てい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の国内のドナー登録が拡大されると予想されること。
- ④ 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。

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。

## 4. 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

後日報告

### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

## 審査報告（２）

平成 12 年 1 月 14 日作成

販売名	グラン注射液 75、同 150、同 300、同 M300 グリマチン注射液 75、同 150、同 300、同 M300
一般名	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
申請者名	麒麟麦酒株式会社・三共株式会社
申請年月日	平成 11 年 9 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。

#### 1) 同種末梢血幹細胞移植の際の本剤による健常ドナーの幹細胞動員について

国内での健常ドナーに対する同種末梢血幹細胞採取時の本剤を用いた造血幹細胞の末梢血中への動員に関して健常ドナーに対する長期安全性に関する情報は今のところ十分とは言えない。このため、国内における同種末梢血幹細胞移植の健常ドナーに対する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では判断している。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にオブザーバーとして出席を依頼した。

以下の点が協議された。

#### ① ドナーを非血縁者間へ拡大することの意義について

現在、国内の非血縁者間では同種骨髄移植のみが行われている。一方、米国をはじめとする海外では、非血縁者間の造血幹細胞移植の際、ドナーは骨髄を提供するか、または末梢血幹細胞を提供するかを選択することが可能である。骨髄採取の際にドナーが受ける全身麻酔による死亡事故が起きる可能性は皆無ではない。一方、同種末梢血幹細胞移植は骨髄採取の際の全身麻酔によるリスクを回避し、ドナーに対して幹細胞採取時の安全性を向上できる可能性がある。国内において同種末梢血幹細胞移植が非血縁者間へ拡大され、ドナーに対して新たな選択肢が与えられれば、ドナー登録数の増加が見込まれ、非血縁者間の造血幹細胞移植の推進を図れる可能性があると考えられるため、末梢血幹細胞移植のドナーを非血縁者間へ拡大することは意義があると意見が一致した。審査センターでは専門委員の意見に同意した。ただし、本剤投与の際のドナーの安全性に関して十分な対策がなされることが必要と考えている。

審査センターは、非血縁ドナーは同種骨髄移植の場合と同様に骨髄移植推進財団によって管理される予定であるかどうか臓器移植対策室に尋ねた。同種末梢血幹細胞移植の非血縁ドナーも骨髄移植推進財団で管理され、そして同種造血幹細胞移植のために骨髄移植推進財団に登録された非血縁ドナーは、レシピエントへの幹細胞提供時に骨髄、または末梢血幹細胞のいずれを提供するか選択するように提示する予定であるとの見解が臓器移植対策室より出された。審査センターは、国内において非血縁ドナーに対する同種末梢血幹細胞移植も同種骨髄移植と同様に骨髄移植推進財団を通じて行われる体制が整いつつあると判断した。

#### ② 同種末梢血幹細胞移植の際の幹細胞動員を受けるドナーの適格・除外条件について

本剤投与により増悪する可能性のある疾患（脳血管障害、虚血性心疾患、自己免疫疾患、並びに間質性肺炎）を発症しているまたは既往を持つ症例に対しては本剤投与により原疾患増悪の可能性があるため同種末梢血幹細胞採取のドナー（血縁及び非血縁者）の対象としないことは現時点では妥当であるとの意見が専門委員より出された。審査センターは海外で本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、今回提示された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考えられること、また海外でも今回提示された内容と同様のドナー不適格条件が提示されている (Blood 90:903, 1997) ことより、専門委員の意見は妥当であると判断している。

さらに、審査センターはドナー (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性について専門委員に尋ねた。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いるため、現時点では適格・除外条件を添付文書に記載する必要はないと判断しているとの意見が出された。非血縁ドナーについては骨髓移植推進財団が現在設定しているドナーの適格性条件 ([http:// www. jmdp. or. jp/](http://www.jmdp.or.jp/)) に加え、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伝達手段について申請者と骨髓移植推進財団が相談する予定であり、また、血縁ドナーに対しても同様の内容について臓器移植対策室及び学会 (日本血液学会、日本臨床血液学会、並びに日本造血細胞移植学会) と相談した上で印刷物を作成し、血縁者間移植を実施する医療機関に申請者が配布する予定であると申請者よりの回答が出されていることより、審査センターも専門委員と同様に考えている。

#### ③ 同種末梢血幹細胞移植のドナー (血縁及び非血縁者) に対する長期フォローアップ体制について

同種末梢血幹細胞移植の際の健常ドナーの本剤による幹細胞動員に関して、ドナーに対する長期安全性に関する情報は現時点で十分とは言えない。このため、審査センターは、健常ドナーの長期フォローアップ体制の整備状況について臓器移植対策室に尋ねた。現在、厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業 (臓器移植部門) 「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」班、骨髓移植推進財団及び日本造血細胞移植学会が共同でドナーの長期フォローアップ体制を整備することを検討中であること、及び平成 11 年 12 月 16、17 日に広島にて行われた日本造血細胞移植学会の理事会において、同種末梢血幹細胞移植ドナー (血縁及び非血縁者) の長期フォローアップ事業を日本造血細胞移植学会が実施すること、及びドナーのフォローアップデータについてプライバシーの保護を前提に日本造血細胞移植学会は公表することを決定したとの情報が臓器移植対策室より提供された。従って、審査センターは、現在、国内において同種末梢血幹細胞の健常ドナー (血縁及び非血縁) に対する長期フォローアップを実施する体制が準備されていると判断した。

さらに、審査センターは同種末梢血幹細胞移植のドナー並びに患者は日本造血細胞移植学会に登録することを添付文書に記載することは不必要と考えているが、その可否について協議した。国内では同種末梢血幹細胞移植を行うのは基本的に日本造血細胞移植学会に登録された施設のみであり、学会として同種末梢血幹細胞移植のドナー並びにレシピエントに登録・フォローアップすることをこれら移植施設に求めていくこととしているため、同種末梢血幹細胞移植のドナー並びにレシピエントは日本造血細胞移植学会に登録することを申請者からのお願いとして関連施設へ依頼することが適切であると審査センターは判断した。

#### ④ 同種末梢血幹細胞移植の非血縁ドナーに対する HBV、HCV、HIV、HTLV-1 (ATL) の核酸増幅検査 (NAT) の施行について

同種末梢血幹細胞移植の場合、レシピエントへのウイルス感染等に十分な配慮が必要と考えられることから、審査センターは、非血縁ドナーについてドナー登録あるいは末梢血幹細胞採取直前に NAT を義務づけるなどの安全対策が現時点で必要かどうか、専門委員等に尋ねた。ドナー登録してから何年も経過して骨髓提供に至ることがあるため、現在、骨髓移植推進財団の非血縁ドナーの登録時には組織適合抗原の検査のみが実施され、骨髓提供時にドナーの感染症検査として現在の世界的な動向に合わせ、HBV、HCV、HIV、HTLV-1 (ATL) について血清学的検査が実施されているが、NAT は行われておらず、末梢血、骨髓及び臍帯血移植のいずれについても当面はこの方針であるとの見解が臓器移植対策室より出された。審査センターは、今後とも世界的な動向に合わせ、種々感染症検査の導入が随時考慮されていくべきであると考えている。

## 2) 本剤単剤による末梢血幹細胞動員時の用法・用量について

### ① 本剤単剤による健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員及び自家末梢血幹細胞動員に関する用法・用量について

同種末梢血幹細胞移植の際の幹細胞動員に関して、ドナーの体格に応じて循環血液量は増加するため末梢血幹細胞採取の際の血液処理量は増加し、体格の大きなドナーからはより多くの末梢血幹細胞が採取可能と考えられる。国内第Ⅱ相試験（トI-2）で採取された末梢血幹細胞の指標となるCD34陽性細胞数はドナー体重あたりの比較では、本剤の1日投与量200、300、400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の各投与群間で差は認められていない。このため、本剤単剤による末梢血幹細胞動員の用法・用量に関しては、本剤の1日投与量の上限を400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ とすべきで、ドナーの状態に合わせて適宜減量することが適切であること、また、自家末梢血幹細胞移植の際の本剤単剤およびがん化学療法後の本剤による末梢血幹細胞動員についても本剤の1日投与量400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を上限とし、患者の状態に合わせて適宜減量するとすべきであるとの意見も専門委員より出された。審査センターはこの指摘に同意し、造血幹細胞の末梢血中への動員に関する用法・用量の申請者に再検討を求めたところ、「なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する」を「なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する」の記載に変更した。

### ② 本剤単剤による健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員及び自家末梢血幹細胞動員の際の本剤の減量・中止基準について

本剤単剤による健常ドナーに対する末梢血幹細胞動員の際、通常白血球数ではなく、好中球数が50,000/ $\mu\text{L}$ 以上に増加した場合に、顆粒球刺激増殖因子（G-CSF）を減量ないしは中止している施設があると専門委員より発言がなされた。従って、好中球数が50,000/ $\mu\text{L}$ 以上に増加した際に、本剤の投与量を減量するのが適切であるとの意見が出された。申請時には、造血幹細胞動員の際の本剤の減量・中止基準は白血球数100,000/ $\text{mm}^3$ 以上と設定されていた。審査センターの指摘による再検討後に、申請者が設定した造血幹細胞の末梢血中への動員時の本剤の減量・中止基準である「末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/ $\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は本剤の投与量を減量、その後白血球数が75,000/ $\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は投与を中止する」は妥当であると審査センターは判断した。

さらに、末梢血幹細胞動員及び自家末梢血幹細胞動員の際に本剤の減量・中止基準の際に白血球数ではなく、好中球数を指標とするのが適切ではないかという意見が出された。しかし、健常ドナーに対する国内第Ⅱ相試験（トI-2）、及び自家末梢血幹細胞動員の第Ⅱ相試験（ト-6）において、末梢血幹細胞採取時には好中球数は白血球数の90%近くを占めていること、好中球数を測定するために白血球の分画を測定しなければならないこと、及び海外の添付文書の記載には本剤の減量・中止は白血球数で行うことと記載されていることより、本剤の減量・中止基準は白血球数を指標に行うのが適切であると審査センターは判断した。

## 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、剤型追加に係る医薬品）について、審査報告（1）の「申請時の用法・用量」を次の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。

造血幹細胞の末梢血中への動員に関する用法・用量

- 1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員及び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

「ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/ $\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、ドナー又は患者の状態を十分に観察し、100,000/ $\text{mm}^3$ に達した場合は減量する。減量しても白血球数が100,000/ $\text{mm}^3$ 以上を持続する場合は投与を中止する。」を「ただし、末梢血幹細胞採取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する。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。

- 2) 「なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。」を「なお、いずれの場合も

状態に応じて適宜減量する。」に変更する。

### 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

医薬品機構により薬事法第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（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して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。

## 審査報告（3）

平成12年1月19日作成

販売名	グラン注射液75、同150、同300、同M300 グリマチン注射液75、同150、同300、同M300
一般名	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
申請者名	麒麟麦酒株式会社・三共株式会社
申請年月日	平成11年9月20日

### 1. 資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 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、提出された承認申請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. 再審査期間

新効能医薬品であるので、再審査期間は4年が適当と考える。



## 審査報告 (4)

平成12年1月27日作成

販売名	グラン注射液75、同150、同300、同M300 グリマチン注射液75、同150、同300、同M300
一般名	フィルグラスチム (遺伝子組換え)
申請者名	麒麟麦酒株式会社・三共株式会社
申請年月日	平成 11年 9月 20日

### 1. 審査報告 (1) について

p17 長期安全性に係る部分である「核酸増幅検査 (NAT) については、現在日本赤十字社血液センターでも血液製剤について導入予定であり、導入された段階で本検査について非血縁ドナーに対して行うかについて骨髄移植推進財団と相談する予定である。」との記載は、「核酸増幅検査 (NAT) については、非血縁ドナーに対して行うかについて骨髄移植推進財団と申請者とで相談する予定である。」に修正することとした。

なお、この修正による審査結果の変更はない。

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3月10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
グラン注射液75 グラン注射液150 グラン注射液300 グラン注射液M300 グリマチン注射液75 グリマチン注射液150 グリマチン注射液300 グリマチン注射液M300	麒麟麦酒(株)  三共(株)	グラン注射液75、同150、同300、グリマチン注射液75、同150、同300について、1777 $\mu$ g中、71 $\mu$ g $\alpha$ ラシム(遺伝子組換え)を75 $\mu$ g/0.3mL、150 $\mu$ g/0.6mL、300 $\mu$ g/1.2mL含有する注射剤 グラン注射液M300、グリマチン注射液M300について、1777 $\mu$ g中、71 $\mu$ g $\alpha$ ラシム(遺伝子組換え)を300 $\mu$ g/0.7mL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「骨髄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、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、ヒト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」である。なお、新効能の追加により、「骨髄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。