

KRN125

第2部（モジュール2）：
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ANC	Absolute neutrophil count (好中球数)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)
CI	Confidence interval (信頼区間)
DN	Duration of neutropenia (ANC が 1000/ μ L 未満の日数)
DSN	Duration of severe neutropenia (ANC が 500/ μ L 未満の日数)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)
EMA/EMA	European Medical Agency (欧州医薬品庁)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (欧州癌研究機構)
FN	Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー形成刺激因子)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (全米総合がん情報ネットワーク)
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report (定期的ベネフィット・リスク評価報告)
PEG	Polyethylene glycol (ポリエチレングリコール)
PS	Performance status (全身状態)
PSUR	Periodic safety update report (定期的安全性最新報告)
RDI	Relative dose intensity (単位時間あたりの標準的な抗がん剤投与量に対する、実際の投与量の割合)
rhG-CSF	Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子)
SD	Standard deviation (標準偏差)

用語の定義

用語	定義
5-HT ₃	5-ヒドロキシトリプタミン3
AC followed by paclitaxel 療法	Doxorubicin/Cyclophosphamide (ドキソルビシン、シクロホスファミド) 併用療法後に Paclitaxel (パクリタキセル) 投与
ALB	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT 療法	Doxorubicin/Docetaxel (ドキソルビシン、ドセタキセル) 併用療法
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index (体重 (kg) /身長 (m) ²)
CHASE 療法	Cyclophosphamide/Cytarabine/Etoposide/Dexamethasone (シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン及びエトポシド) 併用療法
CHASE(R)療法	CHASE + Rituximab (リツキシマブ) 併用療法
CHOP 療法	Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) 併用療法
(R)CHOP 療法	Rituximab (リツキシマブ) + CHOP 併用療法
CTC v2.0	共通毒性規準 v2.0 日本語訳 JCOG 版
CTCAE v3.0	有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (2004年10月27日版)
CTCAE v4.0	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (2010年9月11日版)
CL/F	みかけの全身クリアランス
C _{max}	最高血清中薬物濃度

用語の定義（続き）

用語	定義
ESHAP 療法	Etoposide/Methylprednisolone/Cytarabine/Cisplatin（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン及びシスプラチン）併用療法
ESHAP(R)療法	ESHAP + Rituximab（リツキシマブ）併用療法
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
Hb 濃度	ヘモグロビン濃度
INN	医薬品国際的一般名
KRN125	KRN125 は pegfilgrastim (INN) の協和発酵キリン株式会社における治験成分記号であるが、本文書では Amgen Inc. (米国) が実施した海外臨床試験成績中の pegfilgrastim の表記も KRN125 としている。なお、Amgen Inc.での開発コードは Filgrastim-SD/01、商品名は Neulasta [®] である。
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Nadir	治験薬投与後の ANC の最小値
PLT	血小板数
PPS	治験実施計画書に合致した解析対象集団
PT	MedDRA/J における基本語
QOL	生活の質
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔
SOC	MedDRA/J における器官別大分類
t _{1/2}	血清中消失半減期
TAC 療法	Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide（ドセタキセル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド）併用療法
TC 療法	Docetaxel/Cyclophosphamide（ドセタキセル及びシクロホスファミド）併用療法
t _{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
V _d /F	消失相におけるみかけの分布容積
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧	2
目次	4
2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠	5
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	5
2.5.1.2 がん化学療法による発熱性好中球減少症と G-CSF 製剤	5
2.5.1.3 国内における G-CSF 使用の課題	6
2.5.1.4 海外における開発の経緯と国内の臨床開発計画	10
2.5.1.5 GCP 遵守に関する記述	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	18
2.5.3.1 薬物動態	18
2.5.3.2 薬力学 (2.7.2.3.6)	19
2.5.3.3 薬物動態／薬力学の関係 (2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.7)	19
2.5.3.4 抗 KRN125 及び抗フィルグラスチム抗体 (2.7.2.4.1)	20
2.5.3.5 QT/QTc 間隔に対する影響 (2.7.2.4.2)	21
2.5.4 有効性の概括評価	22
2.5.4.1 有効性評価計画	22
2.5.4.2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性	24
2.5.4.3 有効性評価結果	26
2.5.4.4 長期投与時における効果の持続、耐薬性 (2.7.3.5)	33
2.5.4.5 用法及び用量の設定 (2.7.3.4)	34
2.5.5 安全性の概括評価	37
2.5.5.1 安全性の評価方法 (2.7.4.1.1)	37
2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報 (2.6.2.4、2.6.6)	38
2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度	39
2.5.5.4 有害事象	43
2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法	48
2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象	48
2.5.5.7 世界における市販後使用経験 (2.7.4.6)	48
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	50
2.5.6.1 ベネフィット	50
2.5.6.2 リスク	51
2.5.6.3 結論	54
2.5.7 参考文献	55

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

KRN125 (INN : Pegfilgrastim) は、遺伝子組換え技術を用いて大腸菌により製造したヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (rhG-CSF、一般名 : フィルグラスチム (遺伝子組換え)) の N 末端に分子量約 20000 のポリエチレングリコール (PEG) を化学的に結合させたものである。蛋白質を PEG 修飾すると、腎臓におけるクリアランスが低下すると共に、プロテアーゼによる加水分解が抑制され、血中消失半減期が長くなることが知られている¹⁾。KRN125 の血中消失半減期は 2~3 日間と、フィルグラスチムの約 3 時間に比べ延長していることが報告されている²⁾。

2.5.1.2 がん化学療法による発熱性好中球減少症と G-CSF 製剤

2.5.1.2.1 がん化学療法による好中球減少症と発熱性好中球減少症

好中球は細菌、真菌に対する感染初期防御機構を担い、好中球減少時には感染のリスクが増大する。がん化学療法における抗がん剤の多くは標的腫瘍のみならず好中球の産生部位である骨髄の正常増殖細胞に対しても毒性を示すため、抗腫瘍効果の強いがん化学療法を受けたほとんどのがん患者で好中球減少症が発現する。この好中球減少症に発熱を伴う場合には発熱性好中球減少症 (FN) と呼ばれ、急速に重症化して死に至る危険性が高くなる。また、好中球数の減少期間が長いほど、FN の発現リスクが高まることが示されている^{3,4)}。

米国でがん化学療法を受けた患者約 30000 名を対象に実施された調査では、FN を発現した患者は、FN を発現しなかった患者と比較して初回がん化学療法中の入院リスクが 104%、死亡リスクが 35%、がん化学療法後のフォローアップ期間中の全死因死亡リスクが 15% 上昇していたことが報告されている⁵⁾。更に、米国の 115 の医療機関において FN を併発して入院したがん患者 (悪性リンパ腫、白血病及び固形がん) 約 40000 名を対象に実施された調査では、このうち 11% の患者が入院中に死亡したことが示されている⁶⁾。

好中球減少症による FN や感染症のリスクを低減させるため、がん化学療法を受けている患者に好中球減少が認められた場合には、主に抗がん剤の減量や投与間隔の延長が行われる。これにより、治療レジメンの単位時間あたりの標準的な抗がん剤投与量に対する、実際の投与量の割合 (RDI) が低下し、十分な治療効果が得られないため、生存率の低下につながることが報告されている⁷⁻¹¹⁾。

2.5.1.2.2 G-CSF 製剤による FN の発症抑制

1990 年代より、顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) 製剤が FN の治療及び発症抑制のため、広く臨床使用されるようになった。G-CSF はサイトカインの一種であり、顆粒球系前駆細胞に作用し分化・増殖を促すとともに、成熟好中球に作用し、骨髄中から末梢血中への好中球の放出や好中球の活性化等の効果を示す。現在、G-CSF 製剤は、世界 117 ヶ国 (2012 年 7 月 31 日現在) でがん化学療法による FN の発症抑制に対して承認されている。

これまでに、がん化学療法後の G-CSF 製剤の投与の有用性について、Cochrane Systematic Review の統合解析が報告されている。Bohlius らは、悪性リンパ腫患者を対象にした無作為化比較試験、13 試験に参加した 2607 名について統合解析し、G-CSF 製剤の予防投与は、好中球数が

500/ μ L未満となる高度好中球減少症の発現リスクを33%、FNの発現リスクを26%、感染のリスクを26%低下させることを示した¹²⁾。Rennerらは、乳癌患者を対象にしたプラセボ対照無作為化比較試験、8試験に参加した2156名について統合解析し、G-CSF製剤の予防投与がFNの発現リスクを73%低下させるだけでなく、入院リスクを86%、試験期間中の早期死亡リスク（全死因）を68%低下させることを示した¹³⁾。

特にFNの発現やFNに伴う入院発生リスクはがん化学療法の第1サイクル時が最も高いことが報告されており、がん化学療法の第1サイクルからG-CSF製剤の予防投与を行うことが推奨されている¹⁴⁻¹⁶⁾。Kudererらの報告では無作為化比較試験17試験を対象に統合解析した結果から、第1サイクルからのG-CSF製剤の予防投与は、コントロール群に対し感染による死亡リスクを55%、早期死亡リスクを60%、FN発現リスクを54%減少させること、更にG-CSF製剤を予防投与した群ではRDIが高く保たれていたことが示されている¹⁰⁾。

また、国内においても、G-CSF製剤の予防投与により、がん化学療法のRDIを高く維持できることが示されている¹⁷⁾。

2.5.1.3 国内におけるG-CSF使用の課題

2.5.1.3.1 海外のガイドライン

代表的なG-CSF製剤の使用ガイドラインとして、米国では2006年に米国臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドライン改訂版¹⁸⁾及び2010年に全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）ガイドライン改訂版¹⁹⁾、欧州では2010年に欧州癌研究機構（EORTC）ガイドライン改訂版²⁰⁾がそれぞれ発行されている。

いずれのガイドラインにおいても、がん化学療法が施行される患者のFN発現リスクを評価した上で、G-CSF製剤の予防投与の必要性を規定している。ASCOのガイドラインにおいては、実施する予定のがん化学療法レジメンのFN発現リスクを評価し、FN発現リスクが20%以上の場合はG-CSF製剤の予防投与を推奨している。また、がん化学療法レジメンのFN発現リスクが20%未満であっても、患者リスク因子や治療目的を考慮したうえで、G-CSF製剤の予防投与の必要性を判断するように規定している¹⁸⁾。EORTCガイドライン²⁰⁾においてもASCOガイドラインと同様の投与方針が推奨されており、判断を図式化したものが示されている（図2.5.1.3.1-1）。

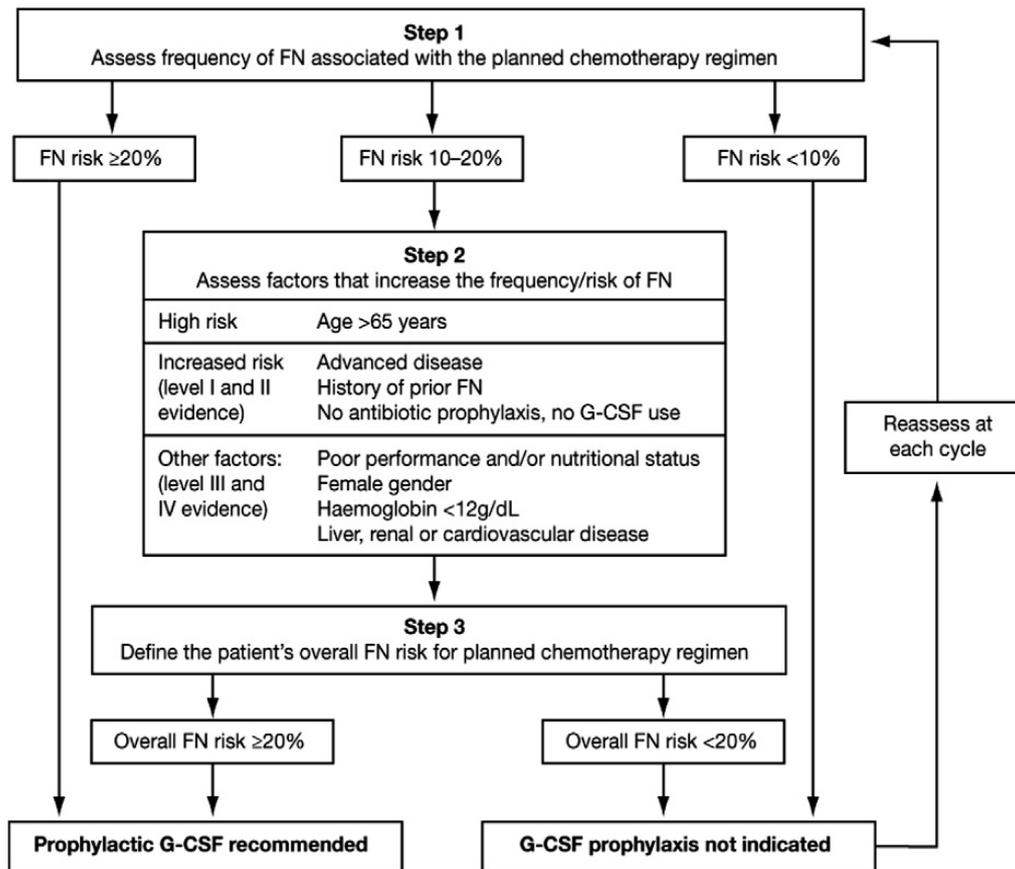


図2.5.1.3.1-1 EORTC ガイドラインにおける FN 発現リスクの評価

2.5.1.3.2 国内のガイドライン、治療実態と問題点

国内における G-CSF 製剤の使用ガイドラインは、2001 年に当時の ASCO のガイドライン等の海外ガイドラインを参考にした「G-CSF 適正使用ガイドライン」²¹⁾が発行されたが、その後改訂されておらず、海外ガイドラインの改訂や国内の治療実態の変化を反映するため 2013 年 6 月現在、改訂作業が進行している。

2012 年に日本臨床腫瘍学会が策定した FN 診療ガイドラインでは、海外の主要なガイドラインと同様に、がん化学療法後に FN の発症率が 20%以上（高リスク）のがん化学療法を受ける患者に対しては、初回からの G-CSF 製剤の予防投与を行うことを推奨している。また、FN の発症率が 10~20%（中間リスク）のがん化学療法を受ける患者では、患者固有のリスク因子を評価し、一部の患者には G-CSF 製剤の予防投与を推奨している²²⁾。

一方で、がん化学療法を受けた患者に対する既存の G-CSF 製剤（商品名グラン[®]、一般名フィルグラスチム（遺伝子組換え）等）の承認用法・用量は、ガイドラインにより推奨される FN 発現リスクではなくがん腫に基づき設定されており、グラン[®]では表 2.5.1.3.2-1 のとおりである。従来から強力な骨髄抑制を有するがん化学療法レジメンが使用される悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍等）、神経芽細胞腫、小児がん、急性白血病に対しては、患者の好中球数によらず、がん化学療法剤投与終了後の翌日以降から、G-CSF 製剤を投与することが認められている。

表2.5.1.3.2-1 グラン®のがん化学療法による好中球減少症に対する適応

効能・効果	用法・用量	
がん化学療法による好中球減少症	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え) 100 µg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。
	その他のがん腫	通常、がん化学療法により好中球数 1000/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/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え) 100 µg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。 また、がん化学療法により好中球数 1000/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/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 1000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え) 100 µg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。
	急性白血病	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 200 µg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え) 100 µg/m ² を1日1回皮下投与する。

また、乳癌を含むその他のがん腫に対しては、がん化学療法後に好中球数 1000/mm³未満で発熱(原則として38°C以上)又は500/mm³未満が観察された時点から、フィルグラスチムの投与を開始することが認められているが、予防投与は認められていない。しかし、グラン®承認以降、ドセタキセルやドキソルビシン等強力な骨髄抑制を有するがん化学療法剤を含む抗がん剤レジメンによる治療でより高い有効性が見出され^{23,24)}、同時に抗がん剤の投与量の増量や投与間隔の短縮により RDI を高めることが生存の延長に寄与することが明らかとなってきた^{25,26)}。こうしたエビデンスの蓄積により、日本では G-CSF 製剤の予防投与が認められないがん腫においても、海外では支持療法として G-CSF 製剤を予防投与しながら強いがん化学療法が行われるようになった。現在、NCCN の乳癌診療ガイドラインでは、G-CSF 製剤の予防投与下で、FN 発現リスクが 20%を上回る TAC 療法、Dose dense AC followed by paclitaxel 療法、TC 療法等を行うことが推奨されている²⁷⁾。一方、日本では G-CSF 製剤の乳癌患者に対する予防投与が認められていないため、その中でも特に骨髄抑制の強い TAC 療法や Dose dense AC followed by paclitaxel 療法等は実施されていないのが現状である。更に、日本人を含むアジア人では、がん化学療法に起因する FN 等の骨髄抑制が発現しやすいことが、肺癌及び乳癌患者にがん化学療法を施行した臨床試験における、国内外の結果の比較から示されており^{28,29)}、G-CSF 製剤の予防投与の適応がないがん腫に対する骨髄抑制の強いがん化学療法の実施を難しくする一因として考えられている。

こうした背景から、2007年6月には日本乳癌学会から G-CSF 製剤の予防投与の用法の承認を求める要望が提出されている³⁰⁾。また、2011年8月2日から2011年9月30日に募集された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討」においても、がん化学療法実施にあたり FN の発現リスクが 20%以上と評価される場合には、がん化学療法の初回から G-CSF 製剤を予防投与することが要望されている^{31,32)}。

国内では、従来がん化学療法を入院にて行うことが一般的であったが、外来でも投与可能ながん化学療法レジメンの開発、5-HT₃受容体拮抗剤や G-CSF 製剤の登場による副作用対策の向上、特定機能病院等への診断群分類別包括評価の導入、外来化学療法加算の導入等複数の要因により、外来がん化学療法が普及してきている³³⁾。これは長期にわたるがん治療の負担をできるだけ少なくし、患者の QOL を高めるといった意識の高まりが背景にあり、患者が家庭に戻り、楽しい生きがいのある生活をしながらがんの治療を続けられることが重要であると広く認識されるようになったためである³⁴⁾。

更に、近年はがん対策基本法の施行（2007年4月1日）に伴い、外来化学療法室を設置し専属のスタッフを配置するなど、外来がん化学療法に対応した医療機関が増加している（表 2.5.1.3.2-2）^{35,36)}。がん対策基本法に基づき同年に策定されたがん対策推進基本計画では、「すべての拠点病院において、5年以内に、外来化学療法を実施できる体制を整備すること」を目標に医療機関の体制が整備され、2010年4月1日時点までに、拠点病院 377 施設のすべてに外来化学療法室が設置された³⁷⁾。この間に全国の外来化学療法の実施施設及び実施回数は増加し、2007年度においては 1722 施設 91164 回であったのが、2008年度において外来化学療法加算 1 の算定が 1146 施設、95801 回、外来化学療法加算 2 の算定が 899 施設、18319 回となった³⁸⁾（外来化学療法加算は、2008年度診療報酬改訂において、外来化学療法加算 1 及び 2 に区分された）。

2012年6月にはがん対策推進基本計画の見直しが行われ、新たな 5 年間の計画³⁹⁾が策定された。その中でも、がん化学療法の質の更なる向上は重点的に取り組むべき課題の一つとして位置づけられ、がん治療の副作用・合併症の予防や軽減を通じた患者の更なる生活の質の向上が、その目標到達に向けた取り組むべき施策の一つとされている。

表2.5.1.3.2-2 外来化学療法加算を算定している施設数の推移（各年7月1日現在）^{35,36)}

	2007年		2008年		2009年		2010年		2011年	
	外来化学療法加算の届出数 (上段：病院、下段：診療所)	1440	1 2	1074 612	1 2	1205 619	1 2	1302 648	1 2	1365 641
	282	1 2	72 287	1 2	73 309	1 2	74 339	1 2	74 336	

・外来化学療法加算 1 については、以下に掲げる基準を満たすこととし、外来化学療法加算 2 については、従前の外来化学療法加算の基準を満たすこととする。

- ①医師、看護師及び薬剤師について、5年以上の化学療法の経験を有する者が配置されていること
- ②実施される化学療法の治療内容の妥当性を評価し、承認する委員会を開催していること

2.5.1.3.3 KRN125 の位置づけ

KRN125 は、海外ではがん化学療法 1 サイクルにつき 1 回の予防投与で、既存の G-CSF 製剤連日投与のがん化学療法後の好中球減少症に対する有効性に劣らないこと、プラセボと比較して有意に FN の発現リスクを低減させることが示されており、既に広く使用されている^{15,40,41)}。また、既存の G-CSF 製剤と比較して、注射のための来院頻度や投薬に伴う苦痛及び医療従事者の業務量を減らすことが期待されるため、特に外来がん化学療法実施時に最大のベネフィットを提供する薬剤となることが期待される。

また、前述のとおり、海外では G-CSF 製剤の予防投与はがん化学療法の RDI の維持や、骨髄抑制の強いがん化学療法の普及を実現し、それによる治療効果の向上に貢献してきた。一方で、国内では既存の G-CSF 製剤の適応の制限により、2.5.1.3.2 に記載したように一部がん腫において国内外での治療環境の差異が問題になってきた。今回国内で実施した KRN125 の治験においては、KRN125 の予防投与を行うことで、これまで国内で実施されてこなかった乳癌に対する TAC 療法のような、骨髄抑制の強い化学療法を安全に実施できることも示されている。以上よ

り、KRN125の承認申請においては、既存のG-CSF製剤で承認されているがん腫ごとの適応を取得するのではなく、国内外のガイドラインに従い患者ごとのFN発現リスク評価をもとに、がん腫やレジメンによらずFNの発症が予想される患者に使用できるようにすることが、医療現場にとって有用であると考えられた。

2.5.1.4 海外における開発の経緯と国内の臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外における開発経緯

KRN125は、2002年1月に米国、2002年8月に欧州で承認されて以来、2013年3月31日現在、世界105の国と地域において、がん化学療法によるFNの発症抑制を適応として承認されている。

Amgen Inc.は、米国、欧州、カナダ及びオーストラリアにおいて、KRN125の健康成人を対象とした第I相試験（2試験）及びがん患者を対象としたがん化学療法後の好中球減少に対する臨床試験（6試験）、更に承認後にプラセボ投与群を対照とした1試験を実施した。このうち、臨床第III相試験ではKRN125 100 µg/kg投与群のフィルグラスチム投与群に対する非劣性を検証する980226試験（n=310）及びKRN125 6.0 mg投与群のフィルグラスチム投与群に対する非劣性を検証する990749試験（n=157）の二重盲検比較試験2試験を承認前に実施した。いずれの試験もがん化学療法としてAT療法を受ける乳癌患者を対象に、化学療法1サイクルにつき1回のKRN125投与と、実薬対照群としてフィルグラスチムの連日投与を比較した。その結果、主要評価項目であるがん化学療法第1サイクルにおける好中球数（ANC）が500/µL未満の日数（DSN）について、フィルグラスチム群に対するKRN125投与群の非劣性が示された^{40,41}（参考5.3.5.1-5、参考5.3.5.1-6）。これらの試験結果を解析したところ、KRN125 6.0 mgをがん化学療法1サイクルに1回投与することで体重によらず安全に十分な効果をもたらすことができると判断されたため、海外では6.0 mg固定用量での使用が承認された。なお、DSNはFNの発現頻度とよく相関することが示されており、欧州医薬品庁（EMA、旧EMEA）のガイドラインではG-CSF製剤の開発においてはDSNを主要評価項目として設定することが推奨されている^{3,4,42}。

また、Amgen Inc.は乳癌患者に対するドセタキセル投与の翌日にKRN125 6.0 mg又はプラセボをがん化学療法の1サイクルにつき1回投与しFNの発現頻度を比較する優越性検証試験（2010144試験、n=928）を実施した。その結果、主要評価項目である第1サイクルにおけるFN発現率はKRN125投与群（n=463）で1%、プラセボ投与群（n=465）で17%（p<0.001）であり、プラセボ投与群に対するKRN125投与群の優越性が示された。また、FNによる入院はKRN125投与群で1%、プラセボ投与群で14%（p<0.001）であり、KRN125投与群で有意に少なかった。更に、両群間で安全性プロファイルに顕著な差は認められず、G-CSF製剤の副作用として知られている骨痛の発現頻度はKRN125投与群で31%、プラセボ投与群で27%であった¹⁵（参考5.3.5.1-7）。

2.5.1.4.2 国内での開発及び当局との相談の経緯

がん化学療法のサイクルごとに1回の投与で有効性を発揮するKRN125は、外来がん化学療法施行患者におけるG-CSF製剤投与のための来院頻度の減少やFN発現及び感染リスクの低減が期待できることから、麒麟麦酒株式会社（現、協和発酵キリン株式会社）は2003年にKRN125の開発に着手した。

2.5.1.4.3 臨床試験データパッケージ

第 II 相試験終了後相談 (#P) (1.13.2-4))

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

- 1) KRN125 は骨髄中の顆粒球系前駆細胞に作用して分化・増殖を促進させ、好中球産生亢進作用を示す。KRN125 は、がん化学療法後に投与することにより、好中球減少症を抑制し、好中球数の回復を促進することで好中球数の減少期間を短縮させる。好中球減少の程度に影響を与えるのはがん腫ではなく、主にがん化学療法レジメンの骨髄抑制の強度と患者の有するリスク因子であり、好中球減少期間が短縮すれば FN の発現率は相対的に低下する⁴⁾。
- 2) 国内で実施した KRN125 の第 II 相用量設定試験において、造血器腫瘍・固形がんの違いを問わず、またレジメンの治療強度によらず、KRN125 を 3.6 mg の固定用量で投与することにより、十分な薬効が期待されることが裏付けられた。更に、この用法・用量で実施した KRN125 の第 III 相検証試験において、KRN125 群のフィルグラスチム群に対する非劣性、及びプラセボ群に対する優越性が示された。

これに基づき、国内における KRN125 の臨床データパッケージを表 2.5.1.4.3-1 のとおり 8 試験により構築し、以下に示す効能・効果及び用法・用量で、KRN125 の申請を行うこととした。

- 予定される効能・効果：がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
- 予定される用法・用量：通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

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

表2.5.1.4.3-1 臨床試験の一覧表

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

表2.5.1.4.3-1 臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告 書の添付 場所
KRN125-008 第Ⅲ相 日本	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	二重盲検期： KRN125 3.6 mg 又はプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 オープン期： オープン期用 KRN125 3.6 mg をがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与。	KRN125：173 名 プラセボ：173 名	二重盲検期： がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、4 サイクル以上最大 6 サイクル オープン期： がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、二重盲検期と合計で 4 サイクル以上最大 6 サイクル	完了 完全な報告書	5.3.5.1-3
KRN125-009 第Ⅲ相 日本	有効性 安全性	多施設共同、オープン、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験	高齢（65 歳以上）の非ホジキンリンパ腫患者	KRN125 群： KRN125 3.6 mg をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 フィルグラスチム群： フィルグラスチム 50 µg/m ² をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に投与開始し、ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認されるまで 1 日 1 回連日皮下投与。	KRN125：25 名 フィルグラスチム：27 名	がん化学療法 1 サイクル	完了 完全な報告書	5.3.5.1-4
980226 第Ⅲ相 米国、カナダ	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	KRN125 群： KRN125 100 µg/kg 及びフィルグラスチムプラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後、ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチムプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与。 フィルグラスチム群： 5 µg/kg 及び KRN125 プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後 ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点まで 5 µg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与。	KRN125：151 名 フィルグラスチム：150 名	がん化学療法最大 4 サイクル	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-5

表2.5.1.4.3-1 臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告 書の添付 場所
990749 第Ⅲ相 米国、他	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	KRN125 群： KRN125 6 mg/body 及びフィルグラスチムプラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後、ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチムプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与。 フィルグラスチム群： 5 µg/kg 及び KRN125 プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後 ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点まで 5 µg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与。	KRN125 : 78 名 フィルグラスチム : 77 名	がん化学療法最大 4 サイクル	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-6
20010144 第Ⅲ相 米国、他	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	KRN125 6 mg/body 又はプラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。	KRN125 : 463 名 プラセボ : 465 名	がん化学療法最大 4 サイクル	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-7
KRN125-005 第Ⅱ相 日本	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同、オープン、ランダム化、並行群間比較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与。	1.8 mg : 30 名 3.6 mg : 30 名 6.0 mg : 29 名	がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、最大 4 サイクル	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
KRN125-006 第Ⅱ相 日本	有効性 安全性	多施設共同、オープン、ランダム化、並行群間比較試験	乳癌患者	KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与。	1.8 mg : 29 名 3.6 mg : 29 名 6.0 mg : 29 名	がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、最大 6 サイクル	完了 完全な報告書	5.3.5.2-2

2.5.1.5 GCP 遵守に関する記述

すべての国内臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日付 厚生省令第28号）」及びその一部改正省令を遵守して実施し、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもと、すべての被験者より文書による同意を取得したうえで行われている。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

今回の承認申請では、国内で KRN125 の臨床試験 8 試験を実施し、これらの臨床試験で使用した製剤は「[2.3.P.1 製剤及び処方 \(KRN125 製剤、注射剤\)](#)」に示している。「[2.3.P.2 製剤開発の経緯 \(KRN125 製剤、注射剤\)](#)」に示したとおり、製剤の開発過程で処方変更は実施していない。

また、今回の承認申請では、生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

KRN125の薬物動態及び薬力学について、健康成人を対象とした1試験（A01試験）及びがん患者を対象とした3試験（A02試験、A04試験、005試験）で検討した。また、上記の試験成績に加え、KRN125に関する公表論文⁴³⁻⁴⁵も利用し、健康成人及びがん患者におけるKRN125の薬物動態特性を評価した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 対象集団別の薬物動態（2.7.2.3.1）

健康成人（A01試験）にKRN125 30、60及び100 µg/kgを単回皮下投与したとき、血清中KRN125濃度はそれぞれ投与後10.0、12.0、14.0時間（Median）に t_{max} を示し、 C_{max} は16.9、46.5、128.3 ng/mL（Mean、以下同様）、 V_z/F は4092、3959、2298 mL/kg、 $t_{1/2}$ は48.9、48.5、50.6時間、CL/Fは57.7、58.3、28.8 mL/h/kgであった。

同様に、肺癌患者（A02試験）にKRN125 30、60、100 µg/kgを単回皮下投与したとき、血清中KRN125濃度は投与後36.0、47.6、46.8時間（Median）に t_{max} を示し、 C_{max} は18.5、74.2、157.0 ng/mL（Mean、以下同様）、 V_z/F は2474、1386、582 mL/kg、 $t_{1/2}$ は57.4、44.8、38.4時間、CL/Fは26.1、18.0、10.3 mL/h/kgであった。

また、悪性リンパ腫患者（005試験）にKRN125 1.8、3.6、6.0 mgを単回皮下投与したとき、血清中KRN125濃度は投与後110.9、109.8、64.3時間（Median）に t_{max} を示し、 C_{max} は47.7、96.8、249.2 ng/mL（Mean、以下同様）、 V_z/F は246、361、271 mL/kg、 $t_{1/2}$ は16.9、29.3、27.5時間、CL/Fは9.3、9.3、7.1 mL/h/kgであった。

以上より、KRN125の薬物動態は対象集団により差異が認められた。

2.5.3.1.2 薬物動態の線形性（2.7.2.3.3）

健康成人（A01試験）又は肺癌患者（A02試験）を対象としてKRN125 30、60、100 µg/kgを単回皮下投与したとき、又は悪性リンパ腫患者（005試験）を対象としてKRN125 1.8、3.6、6.0 mgを単回皮下投与したとき、投与量に対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の一次回帰直線の切片はいずれも原点を通らず、いずれの対象においてもKRN125の薬物動態は非線形であることが示された。

2.5.3.1.3 薬物動態の経時的変動（2.7.2.3.4）

肺癌患者（A02試験）を対象としてKRN125 30、60及び100 µg/kgをがん化学療法1サイクルごとに単回皮下投与したとき、又は悪性リンパ腫患者（A04試験）を対象として、KRN125 1.8、3.6、6.0 mgをがん化学療法1サイクルごとに単回皮下投与したときのがん化学療法2~4サイクルにおける血清中KRN125トラフ濃度（内因性G-CSF補正前）は、いずれの群においても定量下限値未満（0.2 ng/mL）又は定量下限近傍の値であり、反復投与による顕著な蓄積性はないものと考えられる。

2.5.3.1.4 薬物動態に及ぼす内因性要因（2.7.2.3.5）

肺癌患者（A02試験）及び悪性リンパ腫患者（005試験）におけるKRN125の薬物動態に性別、年齢、BMIによる顕著な影響は認められなかった。

肺癌患者（A02試験）と悪性リンパ腫患者（005試験）では重度の肝機能障害を持つ被験者は登録されなかった。なお、両試験におけるKRN125の薬物動態に肝機能検査値（AST及びALT）

による顕著な影響は認められなかった。海外で健康成人又は腎機能低下患者を対象に薬物動態を検討した結果、KRN125の薬物動態は腎機能による影響を受けにくいと考えられた⁴³⁾。

2.5.3.2 薬力学 (2.7.2.3.6)

健康成人 (A01 試験) を対象として、KRN125 30、60、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したとき、ANCは、KRN125投与後45分から1時間を極小値として一過性に減少した後、経時的に増加し、30、60、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で、それぞれ KRN125 投与後 36、48、72 時間に最大値を示し、その後いずれの群でも投与後 336 時間までにおおむね投与前値まで減少した。

肺癌患者 (A02 試験) を対象として、KRN125 30、60、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したとき、ANC は、いずれの投与群においても KRN125 投与後 48 時間に最大値及び投与後 144 時間に最小値を示した。その後、ANC は増加し、投与後 192 時間に KRN125 投与前と同様の値まで回復した。

悪性リンパ腫患者 (A04 及び 005 試験) を対象として、KRN125 1.8、3.6、6.0 mg をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したとき、ANC は、いずれの群においても KRN125 投与後 24 時間に最大値を示した後に減少し、投与後 144~192 時間に最小値を示した。その後、ANC は増加し、投与後 264~336 時間に KRN125 投与前と同様の値まで回復した。

がん患者では KRN125 投与後に ANC が一時的に増加したが、これは比較的成熟していた好中球が骨髄より循環血中に放出されたことによるものと考えられる⁴⁴⁾。その後、ANC はがん化学療法の骨髄抑制により減少し始め Nadir となり、KRN125 の薬理作用により速やかに好中球産生能が回復し、再び増加しているものと考えられる。

2.5.3.3 薬物動態／薬力学の関係 (2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.7)

KRN125 の薬物動態には、好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介して細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察される⁴⁵⁾。対象集団により KRN125 の薬物動態に差異が認められた (図 2.5.3.3-1) のは、KRN125 の細胞内分解に寄与する好中球の増減ががん化学療法の違いにより異なっていたことが原因と考えられる。健康成人と異なり、肺癌患者及び悪性リンパ腫患者に KRN125 を単回皮下投与したとき、ANC は一過性に増加した後、がん化学療法に伴う骨髄抑制により減少したと考えられ、がん化学療法の中でも発熱性好中球減少症発現リスクが高い CHASE(R)療法を実施された悪性リンパ腫患者では、肺癌患者と比較して ANC は大きく減少した (図 2.5.3.3-2)。がん患者では ANC の変動が示しているように、好中球及び好中球前駆細胞が減少したことにより、受容体介在性クリアランスが抑制されたことで消失速度が減少したと考えられる。特に CHASE(R)療法を実施された悪性リンパ腫患者では、ANC が大きく減少したため、その傾向は顕著であったと考えられる。健康成人と比較して肺癌患者及び悪性リンパ腫患者で t_{max} が遅くなったことは、消失速度の減少の程度に応じて吸収相が延長したためと考えられる (図 2.5.3.3-1)。また、悪性リンパ腫患者が健康成人及び肺癌患者と比較して CL/F が低いにも関わらず、 $t_{1/2}$ が比較的短かった原因は、吸収相が延長したことにより、計画された採血時点では十分な消失相を捉えることができなかつたためと考えられる。

また、肺癌患者及び悪性リンパ腫患者では、実施されたがん化学療法の種類によらず、一時的に減少した ANC が正常値に回復するとともに血清中 KRN125 濃度が減少した。異なるがん化学療法であっても、KRN125 の薬理作用により速やかに好中球産生能が回復し、好中球及び好中球前駆細胞が正常値に戻るにより、次のがん化学療法実施前までに受容体介在性クリアランスが投与前の状態に回復し、血清中 KRN125 濃度が減少したと考えられる。

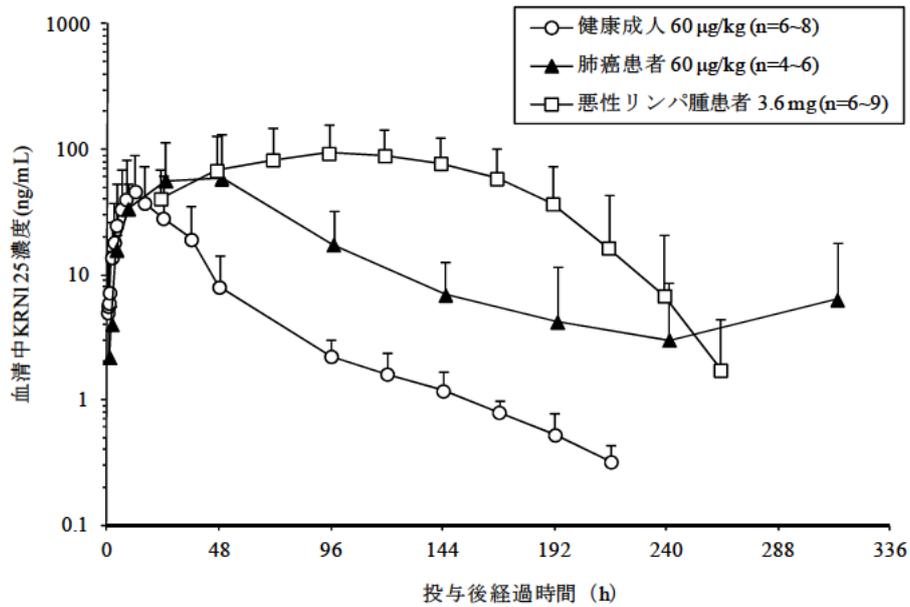


図2.5.3.3-1 健康成人及び肺癌患者に KRN125 60 µg/kg を単回皮下投与したとき又は悪性リンパ腫患者に KRN125 3.6 mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (Mean+SD)

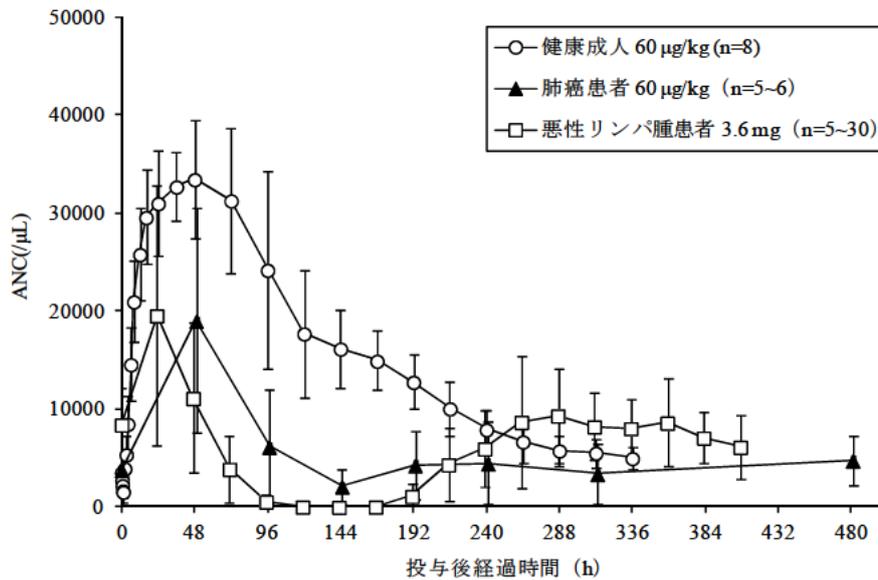


図2.5.3.3-2 健康成人及び肺癌患者に KRN125 60 µg/kg を単回皮下投与したとき又は悪性リンパ腫患者に KRN125 3.6 mg を単回皮下投与したときの ANC 推移 (Mean±SD)

2.5.3.4 抗 KRN125 及び抗フィルグラスチム抗体 (2.7.2.4.1)

国内臨床試験において健康成人及びがん患者に KRN125 又はフィルグラスチムを皮下投与したとき、KRN125 及びフィルグラスチムに対する結合抗体及び中和抗体は認められていない (2.7.4.4.3)。

2.5.3.5 QT/QTc 間隔に対する影響 (2.7.2.4.2)

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドライン⁴⁶⁾に基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

なお、KRN125 は米国及び欧州において 2002 年に承認を受け、世界 105 の国と地域（2013 年 1 月 31 日現在）で承認され、市販後（臨床試験を除く）に KRN125 を投与された患者は約 435 万人と推定されるが、XXXXXXXXXX の企業中核データシート、米国及び欧州の添付文書に QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関する記載はない (1.6)。また、カニクイザルに KRN125 0、100、1000、10000 µg/kg を単回皮下投与したとき、KRN125 は無麻酔下の血圧、心拍数及び心電図に対して影響を及ぼさなかった (2.6.2.4.2)。

2.5.4 有効性の概括評価

本邦では、がん化学療法による FN の発症抑制に対する KRN125 の有効性を評価する試験として、第 II 相用量設定試験の悪性リンパ腫患者を対象とした A04 試験及び 005 試験、乳癌患者を対象とした 006 試験を実施した。このうち、005 試験及び 006 試験で設定された推奨用量の有効性を検証するための第 III 相試験として、悪性リンパ腫患者を対象とした 007 試験及び乳癌患者を対象とした 008 試験を実施した。更に、FN 発現リスクの高い患者に対する有効性を確認するため、高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした 009 試験を実施した。なお、008 試験では FN の発現割合を主要評価項目に設定したが、その他の試験では FN の代替指標である ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN) を主要評価項目に設定した。これらの試験成績から KRN125 の有効性を評価した。

各臨床試験の概略を表 2.5.1.4.3-1 に示した。

2.5.4.1 有効性評価計画

2.5.4.1.1 有効性評価項目

1) 第 II 相用量設定試験

第 II 相用量設定試験における有効性評価項目を表 2.5.4.1-1 に示した。

いずれの試験でも、前サイクルの治験薬及び化学療法の影響がないと考えられる化学療法第 1 サイクルを対象に ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN) を主要評価項目として、KRN125 の推奨用量を設定した。

表 2.5.4.1-1 第 II 相用量設定試験の有効性評価項目

有効性評価項目	A04 試験	005 試験	006 試験
ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN)	◎	◎	◎
ANC 1000/ μ L 未満の日数 (DN)	○	○	○
Nadir から ANC 500/ μ L 以上までの日数	○	○	○
Nadir から ANC 1000/ μ L 以上までの日数	○	○	○
治験薬投与から ANC 500/ μ L 以上までの日数	○	○	○
治験薬投与から ANC 1000/ μ L 以上までの日数	○	○	○
ANC の Nadir の値	○	○	○
FN の発現割合			
体温 38°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満	○	○	○
体温 38°C 以上かつ ANC 1000/ μ L 未満	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

2) 第 III 相臨床試験

第 III 相臨床試験における有効性評価項目を表 2.5.4.1-2 に示した。

008 試験では、二重盲検期において FN が発現した被験者は、次のサイクル以降からオープン期へ移行できる試験デザインであったが、KRN125 の有効性は二重盲検期を対象に評価した。

表2.5.4.1-2 第 III 相臨床試験の有効性評価項目

有効性評価項目	007 試験	008 試験	009 試験
ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN)	◎	×	◎
ANC 1000/ μ L 未満の日数 (DN)	○	×	○
ANC の Nadir の値	○	×	○
FN の発現割合			
体温 38°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満	○	×	○
体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満	○	◎ ^{a)}	○
第 1 サイクルの FN 発現割合	○	○	○
第 4 サイクルまでの FN 発現割合	×	○	×
好中球数減少 (Grade 4 ; ANC 500/ μ L 未満) の発現割合	×	○	×
FN による入院の発生割合	×	○	×
FN による抗生剤の使用割合	×	○	×

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、×：評価しない

a) 腋窩温 37.5 C 以上の発熱かつ Grade 4 の好中球数減少 (ANC 500/ μ L 未満)。なお、Grade 4 の好中球数減少が確認された日 \pm 1 日以内に発熱が確認されれば FN とした。

2.5.4.1.2 有効性の解析

各試験の主要評価項目の解析方法を記載した。

1) A04 試験 (5.3.5.1-1)

主たる解析対象を PPS とした。投与群ごとに、第 1 サイクルにおける ANC 500/ μ L 未満の発現割合を集計し、DSN の要約統計量及び 95%信頼区間 (CI) を算出し、平均値及び中央値をプロットした図を作成した。また、DSN を反応変数、群を説明変数とし、1.8、3.6、6.0 mg 群の 3 用量に対する下記 2 種類の対比パターンを用い、有意水準は $\alpha=0.05$ の両側検定を実施し、p 値は多重性を調整した値を算出した。

対比パターン：

- 直線的に減少：1、0、-1
- 6.0 mg で減少：1、1、-2

また、化学療法、投与群別に、第 1 サイクルにおける ANC 500/ μ L 未満の発現頻度を集計し、要約統計量及び 95%CI を算出し、平均値及び中央値をプロットした図を作成した。DSN を反応変数、群を説明変数とし、1.8、3.6、6.0 mg 群の 3 用量に対する下記 2 種類の対比パターンを用い、有意水準は $\alpha=0.05$ の両側検定を実施し、p 値は多重性を調整した値を算出した。

対比パターン：

- 直線的に減少：1、0、-1
- 6.0 mg で減少：1、1、-2

2) 005 試験 (5.3.5.2-1) 及び 006 試験 (5.3.5.2-2)

主たる解析対象を PPS とした。化学療法の第 1 サイクルにおける ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN) を反応変数、群を説明変数とし、KRN125 1.8、3.6、6.0 mg の 3 用量に対する 3 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討した。なお、検定の多重性を調整するために、標本再抽出法 (permutation：抽出回数=20000 回、乱数シード=125) を用いた。有意水準は両側 p 値で 5%として、多重性を調整した p 値が最も小さく、有意な用量反応プロファイルを選択し、推奨用量を決定することとした。また、投与群ごとに DSN の要約統計量を算出した。

用量反応プロファイル (対比)：

- 直線的に減少：1、0、-1

- 6.0 mg で減少 : 1、1、-2
- 3.6 mg で減少し飽和 : 2、-1、-1

3) 007 試験 (5.3.5.1-2)

主たる解析対象を PPS とした。KRN125 群のフィルグラスチム群に対する非劣性の検証を目的として、帰無仮説「KRN125 群の DSN \geq フィルグラスチム群の DSN+1」、対立仮説「KRN125 群の DSN<フィルグラスチム群の DSN+1」を設定した。検定は、Student の t 検定を用い、有意水準は片側 p 値で 2.5%とした。評価は、検定によって算出される p 値で行うこととし、p 値を算出する際にはフィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用いることとした。

4) 008 試験 (5.3.5.1-3)

主たる解析対象を FAS とした。二重盲検期における FN 発現割合を指標とし、プラセボ群に対する KRN125 群の優越性を示すことを目的として、帰無仮説「KRN125 群の FN 発現割合 = プラセボ群の FN 発現割合」、対立仮説「KRN125 群の FN 発現割合 \neq プラセボ群の FN 発現割合」を設定した。検定は、 χ^2 検定を用い、有意水準は両側 p 値で 5%とした。

5) 009 試験 (5.3.5.1-4)

主たる解析対象を FAS とした。DSN の基本統計量及び 95%CI を投与群ごとに算出した。また、投与群間差及び投与群間差の 95%CI を算出した。

2.5.4.2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

2.5.4.2.1 第 II 相用量設定試験 (2.7.3.3.1.1)

1) 被験者の内訳

A04 試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者 112 名すべてが登録され、事前検査で選択基準に合致しなかった 2 名及び除外基準に抵触した 3 名の合計 5 名を除く 107 名が、各群にランダムに割り付けられた。治験薬投与前に 1.8 mg 群で 4 名、3.6 mg 群で 1 名が治験を中止したため、1.8 mg 群で 25 名、3.6 mg 群で 25 名、6.0 mg 群で 27 名、フィルグラスチム群で 25 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、化学療法第 1 サイクルにおいて、3.6 mg 群で 2 名、6.0 mg 群で 1 名、フィルグラスチム群で 2 名が治験を中止したため、1.8 mg 群で 25 名、3.6 mg 群で 23 名、6.0 mg 群で 26 名、フィルグラスチム群で 23 名が第 1 サイクルを完了した。

005 試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者 95 名すべてが登録され、選択基準に合致しなかった 2 名及び除外基準に抵触した 3 名（1 名は選択基準と重複）の合計 4 名を除く 91 名が各群にランダムに割り付けられた。治験薬投与前に 3.6 mg 群及び 6.0 mg 群で各 1 名が治験を中止したため、1.8 mg 群で 30 名、3.6 mg 群で 30 名、6.0 mg 群で 29 名の計 89 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、化学療法第 1 サイクルにおいて、1.8 mg 群で 3 名及び 6.0 mg 群で 2 名が治験を中止したため、1.8 mg 群で 27 名、3.6 mg 群で 30 名、6.0 mg 群で 27 名が第 1 サイクルを完了した。

006 試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者 99 名すべてが登録され、選択基準に合致しなかった 7 名及び除外基準に抵触した 2 名の合計 9 名を除く 90 名が各群にラ

ランダムに割り付けられた。治験薬投与前に各群で1名が治験を中止したため、各群29名の計87名に治験薬が投与され、すべての被験者が第1サイクルを完了した。

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

A04試験のPPSでは、各群の男性の割合は56.0~65.4%、平均年齢は53.2~59.2歳、65歳以上の被験者の割合は12.0~33.3%であり、平均体重は59.0~60.9kgであった。原疾患は、各群とも非ホジキンリンパ腫B細胞腫瘍が最も多く、割合は66.7~80.8%であり、治験薬投与開始時の平均ANCは6554~7151/ μ Lであった。

005試験のPPSでは、各群の男性の割合は57.1~70.0%、平均年齢は54.5~58.4歳、65歳以上の被験者の割合は17.9~36.7%であり、平均体重は58.0~65.7kgであった。原疾患は、各群とも非ホジキンリンパ腫B細胞腫瘍が最も多く、割合は76.6~89.4%であり、治験薬投与開始時の平均ANCは8220.4~8465.2/ μ Lであった。

006試験のPPSでは、被験者はすべて女性であり、平均年齢は45.8~48.8歳、すべての被験者が65歳未満であり、平均体重は52.3~56.3kgであった。原疾患は、各群とも浸潤性乳管癌が最も多く、割合は89.7~96.6%であり、治験薬投与開始時の平均ANCは5168.2~6508.8/ μ Lであった。

2.5.4.2.2 第III相臨床試験 (2.7.3.3.1.2)

1) 被験者の内訳

007試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者114名すべてが登録され、選択基準に合致しなかった3名を除く111名が、ランダムにKRN125群55名、フィルグラスチム群56名に割り付けられた。治験薬投与前に各群1名がいずれも「治験医師の判断」で治験を中止したため、KRN125群54名、フィルグラスチム群55名の合計109名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、KRN125群で4名、プラセボ群で2名が治験を中止した。

008試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者404名すべてが登録され、選択基準に合致しなかった又は除外基準に抵触した53名を除く351名が、ランダムにKRN125群177名、プラセボ群174名に割り付けられた。治験薬投与前にKRN125群4名、プラセボ群1名が治験を中止したため、各群173名の合計346名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、KRN125群で15名、プラセボ群で9名が治験を中止した。中止理由の内訳は、KRN125群で「有害事象」が14名、「治験責任医師等の判断」が1名、プラセボ群で「有害事象」が7名、「被験者の申し出」が2名であった。時期別の二重盲検期終了被験者は、第1サイクルから第6サイクルの順に、KRN125群で1名、1名、0名、144名、1名、12名、プラセボ群で94名、10名、7名、56名、0名、3名であった。

009試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者52名すべてが登録され、ランダムにKRN125群25名、フィルグラスチム群27名に割り付けられた。治験薬投与前に治験を中止した被験者は認められなかったため、KRN125群25名、フィルグラスチム群27名のすべての被験者に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、KRN125群の1名が治験を中止したため、KRN125群24名、フィルグラスチム群27名が治験を終了した。

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

007試験のPPSでは、KRN125群、フィルグラスチム群の順（以下同様）に、男性の割合は66.0%、57.4%、平均年齢は56.8歳、57.4歳、65歳以上の被験者の割合は24.5%、25.9%であり、平均体重は60.9kg、61.9kgであった。原疾患は、各群ともびまん性B大細胞型リンパ腫が最も

多く、割合は 56.6%、48.1%であった。また、治験薬投与開始時の平均 ANC は 8455/ μ L、8209/ μ L であった。

008 試験の FAS では、被験者はすべて女性であった。KRN125 群、プラセボ群の順（以下同様）に、平均年齢は 51.6 歳、50.8 歳、65 歳以上の被験者の割合は 11.6%、9.8%であり、平均体重は 56. kg、55.1 kg であった。原疾患は、各群とも浸潤性乳管癌が最も多く、割合は 91.3%、88.4%であった。また、治験薬投与開始時の平均 ANC は 7104/ μ L、7548/ μ L であった。

009 試験の FAS では、KRN125 群、フィルグラスチム群の順（以下同様）に、男性の割合は 36.0%、48.1%、平均年齢は 70.9 歳、72.7 歳であり、平均体重は 53.9 kg、58.0 kg であった。原疾患は、各群ともびまん性 B 大細胞型リンパ腫が最も多く、割合は 52.0%、70.4%であった。また、治験薬投与開始時の平均 ANC は 6471/ μ L、5489/ μ L であった。

2.5.4.3 有効性評価結果

KRN125 では、第 II 相用量設定試験として A04 試験、005 試験、006 試験を実施し、005 試験及び 006 試験で設定された推奨用量を用いて、第 III 相臨床試験として 007 試験、008 試験、009 試験を実施した。なお、第 III 相試験は、それぞれ対象とした化学療法が異なるため試験成績を併合せず、各試験の成績で KRN125 の有効性を評価することとした。また、007 試験及び 009 試験の投与期間は化学療法 1 サイクルであり、008 試験の投与期間は最大 6 サイクルであったため、KRN125 を繰り返し投与した際の有効性は 008 試験の成績で評価することとした。

2.5.4.3.1 第 II 相用量設定試験；KRN125 の推奨用量の設定－DSN（ANC 500/ μ L 未満の日数）（主要評価項目）（2.7.3.3.2.1）

KRN125 の推奨用量は、第 II 相用量設定試験（A04 試験、005 試験、006 試験）における主要評価項目である化学療法第 1 サイクルの ANC 500/ μ L 未満の日数（DSN）をもとに設定した。A04 試験、005 試験、006 試験の PPS における用量別の DSN 及び対比による DSN の用量反応プロフィールを表 2.5.4.3.1-1 に示した。

A04 試験では ESHAP(R)療法又は CHASE(R)療法が施行された悪性リンパ腫患者を対象に治験薬を投与した。1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群では、それぞれ 24 名中 17 名（70.8%）、25 名中 20 名（80.0%）、26 名中 23 名（88.5%）で ANC が 500/ μ L 未満に減少し、DSN（Mean \pm SD、以下同様）はそれぞれ 3.7 \pm 2.7 日、3.7 \pm 2.6 日、3.2 \pm 1.9 日であった。また、用量反応プロフィールに関しては、「直線的に減少」が p=0.770、「3.6 mg で減少し飽和」が p=0.914、「6.0 mg で減少」が p=0.674 であり、いずれも統計的有意差は認められなかった。

なお、化学療法別に KRN125 群の用量反応プロフィールを検討した結果（表 2.5.4.3.1-2）、ESHAP(R)療法群では、DSN は 1.8 mg 群が 2.6 \pm 3.1 日、3.6 mg 群が 2.7 \pm 2.6 日、6.0 mg 群が 2.7 \pm 2.2 日であり、KRN125 群の用量反応プロフィールに関して、「直線的に減少」及び「6.0 mg で減少」はいずれも p=0.996 であり、統計的有意差は認められなかった。CHASE(R)療法群では、DSN は 1.8 mg 群が 4.9 \pm 1.6 日、3.6 mg 群が 5.2 \pm 1.8 日、6.0 mg 群が 4.0 \pm 0.9 日であり、KRN125 群の用量反応プロフィールに関して、「直線的に減少」が p=0.192、「6.0 mg で減少」が p=0.078 で、いずれも統計的有意差は認められなかったものの、DSN が 6.0 mg 群で減少する傾向が認められた。

本試験で推奨用量を設定することが出来なかった要因は、ESHAP(R)療法群で骨髄抑制の個体差が大きかったことから DSN の標準偏差（SD）が大きくなり、そのため本試験で設定した被

験者数では DSN の平均値の推定精度が十分でなかったことが考えられた。このことから、ESHAP(R)療法と比較してCHASE(R)療法の方が少ない被験者数でKRN125の推奨用量の検討が可能だと判断し、次の005試験はCHASE(R)療法のみを対象とすることとした。

005試験ではCHASE(R)療法が施行された悪性リンパ腫患者を対象に治験薬を投与した。1.8 mg群、3.6 mg群、6.0 mg群では、それぞれすべての被験者でANCが500/ μ L未満に減少し、DSNはそれぞれ5.0 \pm 1.4日、4.2 \pm 1.1日、4.0 \pm 1.2日であった。また、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」がp=0.004、「3.6 mgで減少し飽和」がp=0.002、「6.0 mgで減少」がp=0.064であり、「直線的に減少」及び「3.6 mgで減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mgで減少し飽和」でp値が最も小さかった。

006試験では、TAC療法が施行された乳癌患者を対象に治験薬を投与した。1.8 mg群、3.6 mg群、6.0 mg群でそれぞれ29名中28名(96.6%)、29名中25名(86.2%)、29名中27名(93.1%)でANCが500/ μ L未満に減少し、DSNはそれぞれ2.2 \pm 0.9日、1.5 \pm 0.9日、1.4 \pm 0.7日であった。また、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」がp=0.005、「3.6 mgで減少し飽和」がp=0.001、「6.0 mgで減少」がp=0.092であり、「直線的に減少」及び「3.6 mgで減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mgで減少し飽和」でp値が最も小さかった。

以上の005試験及び006試験結果から、がん腫に関係なく化学療法が施行された患者における好中球減少症に対するKRN125の推奨用量を3.6 mgと設定した。

表2.5.4.3.1-1 用量別のDSN及び対比によるDSNの用量反応プロファイル(第II相用量設定試験; PPS)

試験番号	投与群	N	ANC<500/ μ L (%) (名)	DSN (日)		対比パターン ^{a)}		
				Mean (SD)	Median (Min, Max)	直線的に減少	3.6 mgで減少し飽和	6.0 mgで減少
A04	1.8 mg	24	17 (70.8)	3.7 (2.7)	4.0 (0, 9)	0.770	0.914	0.674
	3.6 mg	25	20 (80.0)	3.7 (2.6)	4.0 (0, 9)			
	6.0 mg	26	23 (88.5)	3.2 (1.9)	3.0 (0, 7)			
005	1.8 mg	30	30 (100.0)	5.0 (1.4)	5.0 (3, 9)	0.004	0.002	0.064
	3.6 mg	30	30 (100.0)	4.2 (1.1)	4.0 (2, 6)			
	6.0 mg	28	28 (100.0)	4.0 (1.2)	4.0 (2, 8)			
006	1.8 mg	29	28 (96.6)	2.2 (0.9)	2.0 (0, 4)	0.005	0.001	0.092
	3.6 mg	29	25 (86.2)	1.5 (0.9)	2.0 (0, 3)			
	6.0 mg	29	27 (93.1)	1.4 (0.7)	1.0 (0, 3)			

a) 対比パターンごとのp-value。試験内は検定の多重性を調整済み。

表2.5.4.3.1-2 化学療法別のDSN及び対比によるDSNの用量反応プロファイル(A04試験: PPS)

化学療法	投与群	N	Mean (SD) (日)	Median (Min, Max) (日)	対比パターン ^{a)}	
					直線的に減少	6.0 mgで減少
ESHAP(R)	1.8 mg	13	2.6 (3.1)	0.0 (0, 8)	0.996	0.996
	3.6 mg	15	2.7 (2.6)	3.0 (0, 8)		
	6.0 mg	15	2.7 (2.2)	3.0 (0, 7)		
CHASE(R)	1.8 mg	11	4.9 (1.6)	5.0 (3, 9)	0.192	0.078
	3.6 mg	10	5.2 (1.8)	5.0 (3, 9)		
	6.0 mg	11	4.0 (0.9)	4.0 (3, 5)		

a) 対比パターンごとのp-value。化学療法ごとに検定の多重性を調整済み。

2.5.4.3.2 フィルグラスチム対照比較試験（第 III 相臨床試験）（2.7.3.3.2.2）

007 試験では、CHASE(R)療法施行予定の悪性リンパ腫患者を対象として、二重盲検比較試験で KRN125 のフィルグラスチムに対する非劣性を検証した。009 試験では、(R)CHOP 療法が施行予定で、FN 発現リスクを高める因子（患者リスク因子）の高齢者に該当する 65 歳以上の非ホジキンリンパ腫患者を対象として、オープン比較試験で KRN125 の有効性をフィルグラスチムと比較した。いずれの試験でも、KRN125 は 3.6 mg を単回皮下投与し、フィルグラスチムは 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日皮下投与した。

007 試験及び 009 試験の治験薬投与被験者における治験薬の投与状況の要約を表 2.5.4.3.2-1 及び表 2.5.4.3.2-2 に示した。

いずれの試験においても KRN125 は各被験者に 3600 μg が 1 回投与された。フィルグラスチムは 007 試験では 11.0 \pm 1.3 回（Mean \pm SD）、009 試験では 10.8 \pm 1.9 回投与され、総投与量はそれぞれ 912 \pm 165 μg 及び 853 \pm 147 μg であった。

表 2.5.4.3.2-1 治験薬投与状況の要約（007 試験；治験薬投与被験者）

	基本統計量	フィルグラスチム群	KRN125 群
		N=55	N=54
治験薬投与量 (μg) ^{a)}	Mean	911.99	3600.0
	SD	164.63	0.0
	Min	653.8	3600
	Median	888.90	3600.0
	Max	1544.4	3600
投与回数	Mean	11.0	1.0
	SD	1.3	0.0
	Min	9	1
	Median	11.0	1.0
	Max	14	1

a) フィルグラスチム群は各被験者の総投与量

表 2.5.4.3.2-2 治験薬投与状況の要約（009 試験；治験薬投与被験者）

	基本統計量	フィルグラスチム群	KRN125 群
		N=27	N=25
治験薬投与量 (μg) ^{a)}	Mean	852.63	3600.0
	SD	147.48	0.0
	Min	643.1	3600
	Median	836.11	3600.0
	Max	1227.1	3600
投与回数	Mean	10.8	1.0
	SD	1.9	0.0
	Min	8	1
	Median	10.0	1.0
	Max	18	1

a) フィルグラスチム群は各被験者の総投与量

1) DSN（ANC 500/ μL 未満の日数）（主要評価項目）

007 試験における DSN の基本統計量及び群間差を表 2.5.4.3.2-3 に示した。

KRN125 群及びフィルグラスチム群のいずれにおいてもすべての被験者で ANC が 500/ μL 未満に減少し、DSN は、KRN125 群では 3~9 日、フィルグラスチム群では 1~8 日であった。また、KRN125 群では DSN が 4 日又は 5 日の被験者が各 20 名（37.7%）と最も多く、フィルグラスチム群では 5 日の被験者が 18 名（33.3%）と最も多かった。

DSN は、KRN125 群で 4.5 \pm 1.2 日、フィルグラスチム群で 4.7 \pm 1.3 日、95%CI はそれぞれ 4.2~4.9 日、4.4~5.1 日、差（KRN125 群-フィルグラスチム群）は -0.2 日とわずかであった。

KRN125 群の DSN の基本統計量と、フィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用い、有意水準を片側 p 値で 2.5% とした際の非劣性検証を行った結果、Student の t 検定の p 値は 0.001 未満であった。

以上のことから、悪性リンパ腫の CHASE(R)療法による好中球減少症に対する KRN125 3.6 mg 単回皮下投与のフィルグラスチム 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 連日皮下投与に対する非劣性が検証された。

表2.5.4.3.2-3 投与群別の DSN 及び群間差 (007 試験 ; PPS)

		フィルグラスチム N=54	KRN125 N=53
ANC<500/ μL	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	54 (100.0)	53 (100.0)
DSN (日)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	1 (1.9)	0 (0.0)
	2	1 (1.9)	0 (0.0)
	3	7 (13.0)	8 (15.1)
	4	13 (24.1)	20 (37.7)
	5	18 (33.3)	20 (37.7)
	6	10 (18.5)	2 (3.8)
	7	3 (5.6)	1 (1.9)
	8	1 (1.9)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	2 (3.8)
基本統計量 (日)	Mean	4.7	4.5
	SD	1.3	1.2
	Min	1	3
	Median	5.0	4.0
	Max	8	9
	95%CI	4.4~5.1	4.2~4.9
群間差	DSN の差 (KRN125-フィルグラスチム)		-0.2
	DSN の差の 95%CI		-0.7~-0.3
非劣性検証	Student の t 検定の p-value ^{a)}		<0.001

N : 解析対象集団の人数

括弧内は解析対象集団の被験者数に対する割合

a) p 値を算出する際にはフィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用いた

009 試験における DSN の基本統計量及び群間差を表 2.5.4.3.2-4 に示した。

KRN125 群では 25 名中 5 名 (20.0%)、フィルグラスチム群では 27 名中 11 名 (40.7%) で ANC は 500/ μL 未満に減少しなかった。KRN125 群では DSN は 0~3 日であり、2 日の被験者が 10 名 (40.0%) と最も多く、フィルグラスチム群では DSN は 0~4 日であり、0 日の被験者が 11 名と最も多かった。

DSN は、KRN125 群で 1.6 \pm 1.0 日、フィルグラスチム群で 1.3 \pm 1.3 日、95%CI はそれぞれ 1.2~2.0 日、0.8~1.8 日、DSN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.3 日とわずかであった。

以上のことから、高齢の非ホジキンリンパ腫患者における (R)CHOP 療法による好中球減少症に対する KRN125 3.6 mg 単回皮下投与の有効性は、フィルグラスチム 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 連日皮下投与と同等であることが示された。

表2.5.4.3.2-4 投与群別の DSN 及び群間差 (009 試験 : FAS)

		フィルグラスチム N=27	KRN125 N=25
ANC<500/ μ L	無	11 (40.7)	5 (20.0)
	有	16 (59.3)	20 (80.0)
DSN (日)	0	11 (40.7)	5 (20.0)
	1	4 (14.8)	5 (20.0)
	2	7 (25.9)	10 (40.0)
	3	3 (11.1)	5 (20.0)
	4	2 (7.4)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)
基本統計量 (日)	Mean	1.3	1.6
	SD	1.3	1.0
	Min	0	0
	Median	1.0	2.0
	Max	4	3
	95%CI	0.8~1.8	1.2~2.0
群間差	DSN の差 (KRN125-フィルグラスチム)		0.3
	DSN の差の 95%CI		-0.4~1.0

N : 解析対象集団の人数

括弧内は解析対象集団の被験者数に対する割合

2) DN (ANC 1000/ μ L 未満の日数) (副次評価項目)

007 試験及び 009 試験における DN 及び群間差を表 2.5.4.3.2-5 に示した。

007 試験では、DN は、KRN125 群で 5.2 \pm 1.3 日、フィルグラスチム群で 5.1 \pm 1.3 日であり、95%CI はいずれも 4.8~5.5 日であった。DN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.1 日、差の 95%CI は -0.4~0.6 日であった。

009 試験では、DN は、KRN125 群で 2.5 \pm 1.1 日、フィルグラスチム群で 1.9 \pm 1.3 日であり、95%CI はそれぞれ 2.0~2.9 日、1.4~2.5 日であった。DN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.6 日、差の 95%CI は -0.1~1.2 日であった。

以上のように、いずれの試験においても KRN125 群とフィルグラスチム群の DN に顕著な差は認められなかった。

表2.5.4.3.2-5 投与群別の DN 及び群間差 (007 試験、009 試験)

試験番号	投与群	N	Mean (SD) (日)	Median (Min, Max) (日)	95%CI (日)	群間差 (KRN125-フィルグラスチム)	
						Estimate	95%CI
007 (PPS)	フィルグラスチム	54	5.1 (1.3)	5.0 (2, 8)	4.8~5.5	0.1	-0.4~0.6
	KRN125	53	5.2 (1.3)	5.0 (3, 10)	4.8~5.5		
009 (FAS)	フィルグラスチム	27	1.9 (1.3)	2.0 (0, 5)	1.4~2.5	0.6	-0.1~1.2
	KRN125	25	2.5 (1.1)	3.0 (0, 4)	2.0~2.9		

3) ANC の Nadir の値 (副次評価項目)

007 試験及び 009 試験における ANC の Nadir の値及び群間差を表 2.5.4.3.2-6 に示した。

007 試験では、ANC の Nadir の値は、KRN125 群で 13.1 \pm 26.1/ μ L、フィルグラスチム群で 17.5 \pm 55.2/ μ L であり、95%CI はそれぞれ 6.0~20.3/ μ L、2.5~32.6/ μ L であった。ANC の Nadir の値の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は -4.4/ μ L、差の 95%CI は -21.0~12.2/ μ L であった。

009 試験では、ANC の Nadir の値は、KRN125 群で 317±323/μL、フィルグラスチム群で 560±617/μL であり、95%CI はそれぞれ 183~450/μL、316~804/μL であった。ANC の Nadir の値の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は-243/μL、差の 95%CI は-521~34/μL であった。

以上のように、いずれの試験においても KRN125 群とフィルグラスチム群の ANC の Nadir の値に顕著な差は認められなかった。

表2.5.4.3.2-6 投与群別の ANC の Nadir の値及び群間差 (007 試験、009 試験)

試験番号	投与群	N	Mean (SD) (/μL)	Median (Min, Max) (/μL)	95%CI (/μL)	群間差 (KRN125-フィルグラスチム)	
						Estimate	95%CI
007 (PPS)	フィルグラスチム	54	17.5 (55.2)	2.5 (0, 396)	2.5~32.6	-4.4	-21.0~12.2
	KRN125	53	13.1 (26.1)	3.6 (0, 156)	6.0~20.3		
009 (FAS)	フィルグラスチム	27	559.9 (617.1)	379.3 (4, 2530)	315.8~804.1	-243.3	-521.1~34.4
	KRN125	25	316.6 (323.4)	201.4 (0, 1232)	183.1~450.1		

4) FN の発現割合

007 試験及び 009 試験における FN の発現割合を表 2.5.4.3.2-7 に示した。

007 試験では、FN (体温 38°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群で 53 名中 19 名 (35.8%)、フィルグラスチム群で 54 名中 14 名 (25.9%) に発現した。また、FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群で 53 名中 30 名 (56.6%)、フィルグラスチム群で 54 名中 30 名 (55.6%) に発現した。

009 試験では、FN (体温 38°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群では発現せず、フィルグラスチム群で 27 名中 1 名 (3.7%) に発現した。また、FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群で 25 名中 1 名 (4.0%)、フィルグラスチム群で 27 名中 5 名 (18.5%) に発現した。

以上のように、いずれの試験においても KRN125 群とフィルグラスチム群の FN の発現割合に顕著な差は認められなかった。

表2.5.4.3.2-7 投与群別の FN の発現割合 (007 試験、009 試験)

試験番号	投与群	N	FN (体温 38°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) の発現 (被験者数 (%))		FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) の発現 (被験者数 (%))	
			なし	あり	なし	あり
			007 (PPS)	フィルグラスチム	54	40 (74.1)
	KRN125	53	34 (64.2)	19 (35.8)	23 (43.4)	30 (56.6)
009 (FAS)	フィルグラスチム	27	26 (96.3)	1 (3.7)	22 (81.5)	5 (18.5)
	KRN125	25	25 (100.0)	0 (0.0)	24 (96.0)	1 (4.0)

2.5.4.3.3 プラセボ対照比較試験 (第 III 相臨床試験) (2.7.3.3.2.3)

008 試験では、TC 療法を施行予定の乳癌患者を対象として、二重盲検比較試験で KRN125 3.6 mg の有効性をプラセボと比較した。

本治療では、二重盲検期において FN が発現した被験者は、次のサイクル以降からオープン期へ移行したが、KRN125 の有効性は二重盲検期を対象に評価した。時期別の二重盲検期終了被験者は、第 1 サイクルから第 6 サイクルの順に、KRN125 群で 1 名、1 名、0 名、144 名、1 名、12 名、プラセボ群で 94 名、10 名、7 名、56 名、0 名、3 名であり、KRN125 群のほとんどの被験者は二重盲検期の期間中に KRN125 を 4 回以上投与された。

1) 二重盲検期における FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満) の発現割合 (主要評価項目)

二重盲検比較期における FN の発現割合及び群間差を表 2.5.4.3.3-1 に示した。

二重盲検比較期に FN を発現した被験者は、KRN125 群で 173 名中 2 名 (1.2%)、プラセボ群で 173 名中 119 名 (68.8%) であり、FN 発現割合の差 (プラセボ群-KRN125 群) は 67.6% であった。また、帰無仮説「KRN125 群の FN 発現割合 = プラセボ群の FN 発現割合」のもとでの χ^2 検定の p 値は 0.001 未満であった。

以上のことから、FN の発現割合を指標としたときの、プラセボ群に対する KRN125 群の優越性が示された。

表 2.5.4.3.3-1 二重盲検期における FN の発現割合 (008 試験 ; FAS)

投与群	N	FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満) の発現 (被験者数 (%))		FN 発現割合の差 (プラセボ-KRN125)	
		なし	あり	Estimate	p-value (χ^2 検定)
プラセボ	173	54 (31.2)	119 (68.8)	67.6	<0.001
KRN125	173	171 (98.8)	2 (1.2)		

2) 化学療法第 1 サイクル及び第 4 サイクルまでの FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満) の発現割合 (副次評価項目)

化学療法第 1 サイクルに FN を発現した被験者は、KRN125 群で 171 名中 1 名 (0.6%)、プラセボ群で 173 名中 100 名 (57.8%) であり、FN 発現割合の差 (プラセボ群-KRN125 群) は 57.2% であった (p<0.001)。

化学療法第 4 サイクル (二重盲検期) までを完了した被験者を対象に、第 4 サイクルまでの FN の発現割合及び群間差を算出した。化学療法第 4 サイクルまでに FN を発現した被験者は、KRN125 群で 160 名中 2 名 (1.3%)、プラセボ群で 172 名中 119 名 (69.2%) であり、FN 発現割合の差 (プラセボ群-KRN125 群) は 67.9% であった (p<0.001)。

3) 二重盲検期における好中球数減少 (Grade 4 ; ANC 500/ μ L 未満) の発現割合 (副次評価項目)

二重盲検比較期に Grade 4 の好中球数減少を発現した被験者は、KRN125 群で 173 名中 7 名 (4.0%)、プラセボ群で 173 名中 173 名 (100.0%) であり、好中球数減少 (Grade 4) 発現割合の差 (プラセボ群-KRN125 群) は 96.0% であった (p<0.001)。

4) 二重盲検期における FN による入院の発生割合及び FN による抗生剤の使用割合 (副次評価項目)

二重盲検比較期に FN による入院が発生した被験者は、KRN125 群では認められず、プラセボ群で 173 名中 12 名 (6.9%) であり、FN による入院発生割合の差 (プラセボ群-KRN125 群) は 6.9% であった (p<0.001)。

二重盲検比較期に FN のために抗生剤を使用した被験者は、KRN125 群で 173 名中 1 名 (0.6%)、プラセボ群で 173 名中 98 名 (56.6%) であり、FN による抗生剤の使用割合 (プラセボ群-KRN125 群) は 56.1% であった (p<0.001)。

2.5.4.3.4 部分集団における結果の比較 (2.7.3.3.3)

007 試験及び 009 試験の主要評価項目である DSN について、007 試験及び 009 試験の被験者背景のカテゴリーごとに部分集団解析を実施した。部分集団を構成する被験者背景は、年齢 (65

歳未満/65歳以上)、性別、体重(60kg未満/60kg以上)、病期(III未満/III以上)、骨髄浸潤(なし/あり)、治験薬投与開始時Hb濃度(12g/dL未満/12g/dL以上)とした。その結果、各試験とも、いずれの被験者背景についても、KRN125群のDSNに特筆すべき違いは認められなかった。フィルグラスチム群も同様に特筆すべき違いは認められなかった。

008試験の主要評価項目であるFN(体温37.5°C以上かつANC500/ μ L未満)の発現割合について、第III相臨床試験(007試験、008試験、009試験)の被験者背景のカテゴリごとに部分集団解析を実施した。部分集団を構成する被験者背景は、年齢(65歳未満/65歳以上)、性別、体重(60kg未満/60kg以上)、病期(III未満/III以上)、骨髄浸潤(なし/あり)、治験薬投与開始時Hb濃度(12g/dL未満/12g/dL以上)とした。いずれの被験者背景についても、KRN125群のFNの発現割合に特筆すべき違いは認められなかった。フィルグラスチム群も同様に特筆すべき違いは認められなかった。

2.5.4.4 長期投与時における効果の持続、耐薬性 (2.7.3.5)

KRN125を繰り返し投与した際の有効性は、TC療法が施行された乳癌患者を対象とした008試験で検討した。当該試験では、TC療法1サイクルごとに1回、4サイクル以上最大6サイクルまで治験薬を投与することとした。二重盲検期でFNが発現した被験者は次サイクルよりオープン期へ移行し、TC療法1サイクルごとに1回、二重盲検期と合計で4サイクル以上最大6サイクルまで治験薬を投与することとした。

KRN125群で二重盲検期における有効性を評価した173名のうち、第4サイクルで終了が144名、第5サイクルで終了又は中止が各1名、第6サイクルで終了が12名であり、合計157名が4サイクル以上KRN125を投与された。なお、プラセボ群では173名中59名が4サイクル以上プラセボを投与された。

これらの被験者を対象に二重盲検比較期におけるFN(体温37.5°C以上かつANC500/ μ L未満)発現割合、FNによる入院の発生割合、FNによる抗生剤の使用割合、好中球数減少(Grade4; ANC500/ μ L未満)の発現割合を表2.5.4.4-1に示した。

KRN125群173名のうち、FNを発現した被験者は2名(1.2%)、FNによる入院が発生した被験者は認められず、FNのために抗生剤を使用した被験者1名(0.6%)、好中球数減少を発現した被験者は7名(4.0%)であった。FNが発現した2名では、それぞれ第1サイクル及び第2サイクルでFNが発現しており、そのうち第1サイクルでFNが発現した被験者で抗生剤が使用された。また、プラセボ群173名では、それぞれ119名(68.8%)、12名(6.9%)、98名(56.6%)、173名(100.0%)であり、いずれの項目についてもKRN125群で発現した被験者は少数であり、発現割合にプラセボ群と顕著な差($p<0.001$)が認められた。このように、KRN125群では多くの被験者でKRN125が第4サイクル以上投与され、そのうちわずかな被験者でFNが発現したが、いずれも投与開始初期の発現であり、長期間繰り返し投与した場合でも効果が持続することが示された。

表2.5.4.4-1 二重盲検期におけるFN、FNによる入院、FNによる抗生剤の使用、好中球数減少の発現割合（008試験；FAS）

	投与群	N	発現被験者数 (%)	発現割合の差（プラセボ-KRN125）	
				Estimate	p-value (χ^2 検定)
FN	プラセボ	173	119 (68.8)	67.6	<0.001
	KRN125	173	2 (1.2)		
FNによる入院	プラセボ	173	12 (6.9)	6.9	<0.001
	KRN125	173	0 (0.0)		
FNによる抗生剤の使用	プラセボ	173	98 (56.6)	56.1	<0.001
	KRN125	173	1 (0.6)		
好中球数減少	プラセボ	173	173 (100.0)	96.0	<0.001
	KRN125	173	7 (4.0)		

KRN125は、遺伝子組換え技術によって大腸菌で生産させた175個のアミノ酸からなるG-CSF製剤（フィルグラスチム）のN末端にPEG（分子量約20000）を化学的に結合させたもので、分子量は約40000である。このことから、KRN125投与時には、抗KRN125抗体又は抗フィルグラスチム抗体が産生する可能性が考えられるが、第II相用量設定試験及び第III相臨床試験のいずれの試験においても両抗体は産生されなかった。

以上のように、KRN125を繰り返し投与した場合でも有効性が持続され、抗KRN125抗体及び抗フィルグラスチム抗体が産生されないことが確認されたことから、KRN125を繰り返し投与した際に耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.4.5 用法及び用量の設定（2.7.3.4）

がん化学療法後の好中球減少症及びFNにより、抗がん剤の減量や投与間隔の延長を余儀なくされ、がん化学療法剤の効力が減弱し有効性が低下する等の問題が報告されていたが、G-CSF製剤の臨床応用によりこれらの問題は解決しつつあった。海外のG-CSF製剤に関するガイドライン及び2012年に制定された「発熱性好中球減少症（FN）ガイドライン（日本臨床腫瘍学会編集）」では、FN発現リスクが20%以上のがん化学療法が施行された患者、FN発現リスクが10~20%のがん化学療法が施行され、かつFN発現リスクを高める因子（患者リスク因子）を有する患者に対してG-CSF製剤の予防投与が推奨されている。

しかし、既存のG-CSF製剤は血中消失半減期が短いため、ANCが回復するまで連日投与する必要があり、この連日の投与が患者及び医療従事者への大きな負担となっていた。また、昨今は外来がん化学療法が普及しており、連日投与を必要としないG-CSF製剤が切望されていた。この要求を満たすため、G-CSF製剤の持続型製剤として血中消失半減期が延長されたKRN125が開発された。

KRN125は、米国、欧州諸国等のがん化学療法によるFNの発症抑制に対して適応を取得しており、がん化学療法の1サイクルあたり1回皮下投与されている。本邦でも、海外と同様の用法でがん化学療法後のFN発症抑制に対する承認を取得するため、第II相用量設定試験及び第III相臨床試験を実施した。

第II相用量設定試験として、悪性リンパ腫を選択し、ESHAP(R)療法及びCHASE(R)療法後の好中球減少症に対するKRN125の推奨用量を設定するA04試験を実施した。A04試験では、DSN（Mean±SD、以下同様）は、1.8 mg群、3.6 mg群、6.0 mg群でそれぞれ3.7±2.7日、3.7±2.6日、3.2±1.9日であった。また、KRN125群の用量反応プロファイルに関しては、「直線的に減少」、「3.6 mgで減少し飽和」、「6.0 mgで減少」のいずれについても統計的有意差は認められな

った(表 2.5.4.3.1-1)。この要因を分析するためにがん化学療法別に部分集団解析した結果(表 2.5.4.3.1-2)、いずれの化学療法でも用量反応プロファイルに統計的有意差は認められなかったが、CHASE(R)療法群では DSN が 6.0 mg 群で減少する傾向が認められた。本試験で推奨用量を設定することが出来なかった要因は、ESHAP(R)療法群で骨髄抑制の個体差が大きかったことから DSN の SD が大きくなり、そのため本試験で設定した被験者数では DSN の平均値の推定精度が十分でなかったことが考えられた。このことから、ESHAP(R)療法と比較して CHASE(R)療法の方が少ない被験者数で KRN125 の推奨用量の検討が可能だと判断し、次の 005 試験は CHASE(R)療法のみを対象とすることとした。

このことから、005 試験では CHASE(R)療法を施行予定の悪性リンパ腫患者を対象に再度用量設定試験を実施した。DSN は、1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群でそれぞれ 5.0±1.4 日、4.2±1.1 日、4.0±1.2 日であり、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」及び「3.6 mg で減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mg で減少し飽和」で p 値が最も小さかった(表 2.5.4.3.1-1)。

また、固形がんの代表として乳癌を選択し、TAC 療法後の好中球減少症に対する KRN125 の推奨用量を設定する 006 試験を実施した。006 試験では、DSN は、1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群でそれぞれ 2.2±0.9 日、1.5±0.9 日、1.4±0.7 日であり、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」及び「3.6 mg で減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mg で減少し飽和」で p 値が最も小さかった(表 2.5.4.3.1-1)。

以上の 005 試験及び 006 試験結果から、がん腫に関係なく化学療法が施行された患者における好中球減少症に対する KRN125 の推奨用量を 3.6 mg と設定した。

このように、がん化学療法が施行された患者を対象とした 005 試験及び 006 試験で設定された KRN125 の推奨用量の有効性を第 III 相臨床試験で検証した。

第 III 相臨床試験として、フィルグラスチムが予防投与の適応を有する悪性リンパ腫を選択し、CHASE(R)療法を施行予定の患者を対象として、フィルグラスチムを対照とした二重盲検比較試験である 007 試験を実施した。007 試験において、DSN は、KRN125 群で 4.5±1.2 日、フィルグラスチム群で 4.7±1.3 日、95%CI はそれぞれ 4.2~4.9 日、4.4~5.1 日、差(KRN125 群-フィルグラスチム群)は-0.2 日であった(表 2.5.4.3.2-3)。KRN125 群の DSN の基本統計量と、フィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用い、有意水準を片側 p 値で 2.5%とした際の非劣性検証を行った結果、Student の t 検定の p 値は 0.001 未満であった。このことから、悪性リンパ腫の CHASE(R)療法による好中球減少症に対する KRN125 3.6 mg 単回皮下投与のフィルグラスチム 50 µg/m² 連日皮下投与に対する非劣性が検証された。

また、TC 療法を施行予定の乳癌患者を対象として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験である 008 試験を実施した。当該試験では、FN(体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/µL 未満)の発現割合を主要評価項目とした。008 試験の二重盲検比較期において、FN(体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/µL 未満)を発現した被験者は、KRN125 群で 173 名中 2 名(1.2%)、プラセボ群で 173 名中 119 名(68.8%)であり、FN 発現割合の差(プラセボ群-KRN125 群)は 67.6%であった。帰無仮説「KRN125 群の FN 発現割合=プラセボ群の FN 発現割合」のもとでの χ^2 検定の p 値は 0.001 未満であった(表 2.5.4.3.3-1)。このことから、FN の発現割合を指標としたときの、プラセボ群に対する KRN125 群の優越性が示された。

海外及び本邦におけるガイドラインで G-CSF の予防投与が推奨されている FN 発現リスクが 10~20%のがん化学療法が施行され、かつ FN 発現リスクを高める因子(患者リスク因子)を有する患者に対する KRN125 の有効性を評価するため、(R)CHOP 療法が施行された 65 歳以上の

非ホジキンリンパ腫患者を対象として、フィルグラスチムを対照としたオープン比較試験である 009 試験を実施した。009 試験において、DSN は、KRN125 群で 1.6 ± 1.0 日、フィルグラスチム群で 1.3 ± 1.3 日、95%CI はそれぞれ 1.2~2.0 日、0.8~1.8 日、DSN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.3 日とわずかであった。このことから、高齢の非ホジキンリンパ腫患者における (R)CHOP 療法による好中球減少症に対する KRN125 3.6 mg 単回皮下投与の有効性は、フィルグラスチム $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 連日皮下投与と同等であることが示された。

以上、がん化学療法が施行された悪性リンパ腫患者における好中球減少症について KRN125 3.6 mg 単回皮下投与のフィルグラスチム $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 連日皮下投与に対する非劣性が検証された。また、がん化学療法が施行された乳癌患者における FN 発現割合について、KRN125 3.6 mg 単回皮下投与のプラセボに対する優越性が検証された。更に、65 歳以上の悪性リンパ腫患者における好中球減少症に対しても、KRN125 3.6 mg 単回皮下投与はフィルグラスチム $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 連日皮下投与と同等の効果を示した。

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

これらのことから、KRN125 はがん腫によらず、予防投与として 3.6 mg をがん化学療法剤投与終了の翌日以降に単回皮下投与することによって、好中球減少症及び FN 発現の抑制が期待できる。

以上を勘案し、KRN125 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法 (2.7.4.1.1)

本邦で実施した、第 I 相臨床試験の肺癌患者を対象とした A02 試験、第 II 相臨床試験の悪性リンパ腫患者を対象とした A04 試験及び 005 試験、乳癌患者を対象とした 006 試験、第 III 相臨床試験の悪性リンパ腫患者を対象とした 007 試験、乳癌患者を対象とした 008 試験及び高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした 009 試験を国内安全性評価試験とし、KRN125 の安全性を評価した。また、Amgen Inc. が実施した海外臨床試験のうち、第 III 相臨床試験の乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験 980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験の安全性情報を参考情報とした。

各臨床試験の概略を表 2.5.1.4.3-1 に示した。

本項では、国内安全性評価試験の結果を示す。

いずれの国内安全性評価試験でも、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサインの測定（血圧及び脈拍数）、体温の測定、心電図検査、抗体検査（抗 KRN125/フィルグラスチム抗体）を実施した。

治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。A02 試験での重症度は CTC v2.0 を用い、A04 試験、005 試験及び 006 試験での重症度は CTCAE v3.0 を用いて、Grade 1~5 の 5 段階で判定した。これらの試験でそれぞれの評価基準に定義されていない有害事象については Grade 1（軽症／軽度）、Grade 2（中等症／中等度）、Grade 3（重症／高度）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能に至る）、Grade 5（死亡）の基準で判定した。007 試験、008 試験及び 009 試験での重症度は CTCAE v4.0 を用いて、Grade 1~5 の 5 段階で判定した。これらの試験では CTCAE v4.0 で定義されていない有害事象について、Grade 1（軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない）、Grade 2（中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限）、Grade 3（重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限）、Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）、Grade 5（死亡）の基準で判定した。重篤性の判定は全試験共通して薬事法施行規則第 273 条に示されている基準に従った。治験薬との因果関係は、A04 試験、005 試験、007 試験及び 008 試験では「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 4 段階、006 試験及び 009 試験では更に「該当なし」（KRN125 投与前又はフィルグラスチム投与前に発現した有害事象）を加えた 5 段階で判定した。

国内安全性評価試験 7 試験のうち A04 試験を除く 6 試験（A02 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、009 試験）では、いずれも治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。A04 試験では、治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち同意取得に不備のあった 2 名を除外し、安全性解析対象集団とした。

いずれの国内安全性評価試験でも治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すなわち治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。また、重篤な有害事象以外で、治験薬の投与中止（治験の中止を含む）に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

有害事象及び副作用の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数回観察された場合は、最も重い重篤性及び重症度を採用した。

・国内安全性評価試験併合解析

国内安全性評価試験 7 試験の安全性解析対象集団を対象に併合して解析し、KRN125 が投与された群として全体（KRN125 群）及び 3.6 mg が 1 回以上投与された群（3.6 mg 群）、対照薬群としてプラセボ群及びフィルグラスチム群の計 4 群で集計した。なお、A02 試験で KRN125 60 µg/kg で投与された被験者 6 名については 3.6 mg 群の集計対象とはしなかった。また、008 試験でプラセボ群の被験者がオープン期に移行した場合、プラセボ群に加え KRN125 及び 3.6 mg 群としても集計した。

すべての有害事象は、MedDRA/J version 15.1 の基本語（PT）を用いて、PT 及び器官別大分類（SOC）別に集計した。

2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.4、2.6.6）

安全性薬理試験として、ラットを用いて中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響を評価し、カニクイザルを用いて心血管系に及ぼす影響を検討した。いずれの試験においても、KRN125 の投与に関連する異常は認められず、KRN125 は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の機能に直接的な影響を及ぼさないと考えられた。

ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験における概略の致死量は 10000 µg/kg を超える投与量であった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で観察された所見は、好中球数及び白血球数の高値、髄外造血の亢進、赤血球系パラメータの低値、骨過形成及び骨髄線維化等、いずれも KRN125 の薬理作用である顆粒球造血の亢進に起因すると考えられる変化であり、フィルグラスチムで認められた所見と同様であった。反復投与毒性試験での抗薬物抗体測定において、ラット及びカニクイザルでは、血清中抗 G-CSF 抗体が検出された動物が認められ、カニクイザルでは KRN125 に対する中和活性を示す動物も認められたが、KRN125 の曝露及び好中球数は抗体産生が認められなかった動物と同様であった。ラット及びカニクイザルにおける単回投与毒性試験又は反復投与毒性試験の無毒性量の曝露は、想定される臨床投与量における曝露に対して 6~3200 倍であり、高曝露時の毒性が十分に評価されたことが確認された。

生殖発生毒性試験では、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（妊娠 10 から 14 日投与）の 100 µg/kg/回（300 µg/kg/週）で母動物 2 匹が死亡した。病理組織学的検査で、肺の出血、水腫及び偽好酸球浸潤、脾臓の顆粒球系細胞の増生が認められており、肺の障害（出血及び水腫）が死因であると判断した。フィルグラスチムの毒性試験では、カニクイザルにおいて 4 週（1000 µg/kg/日（7000 µg/kg/週））及び 52 週間反復投与毒性試験（100 µg/kg/日（700 µg/kg/週））で死亡及び瀕死が認められている。病理組織学的検査で、4 週の試験では脳に好中球の浸潤を伴う出血巣、脾臓の赤脾髄に好中球の集簇等が、52 週の試験では心筋の変性、肺胞中隔と肺胞内への水腫等がみられ、死因はそれぞれ脳内の出血、循環不全と推察されている。KRN125 の

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験でみられた肺の障害は、フィルグラスチムと同様に KRN125 の薬理作用による末梢血の好中球数の増加と関連する変化であると考えられた。

フィルグラスチムの細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験の結果はいずれも陰性であった。また、PEG の構造は遺伝毒性陰性と考えられており、KRN125 のラットを用いる骨髄小核試験も陰性であったことから、KRN125 が直接 DNA 又は染色体に傷害を与える可能性はないと考えられた。KRN125 のラットにおける 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験では、骨髄において骨髄系細胞の増殖並びに脾臓及び肝臓における髓外造血の亢進が観察された。これらは期待される薬理作用に伴う変化であり、他にがん原性を疑わせる増殖性の組織変化は観察されなかったことから、正常組織に対する直接作用に基づく発がんの可能性はないと考えられた。フィルグラスチムは一部の急性骨髄性白血病患者の白血病細胞の芽球コロニー形成を促進したが、ヒト固形がん細胞株のコロニー形成又はヌードマウスに移植したヒト腫瘍細胞の増殖には影響しなかった。これらの非臨床試験成績からは、KRN125 が発がん性に関連する可能性は低いと考えられた。

以上より、動物における安全性に関しては、フィルグラスチムで認められている以上の重篤な毒性変化は認められなかった。

2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

1) 主な組み入れ基準

国内安全性評価試験は、肺癌患者、悪性リンパ腫患者、乳癌患者又は高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象として実施した。第 I 相臨床試験 (A02 試験)、第 II 相臨床試験 (A04 試験、005 試験、006 試験)、第 III 相臨床試験 (007 試験、008 試験、009 試験) の主要な組み入れ基準をそれぞれ表 2.5.5.3-1、表 2.5.5.3-2、表 2.5.5.3-3 に示した。

表 2.5.5.3-1 第 I 相臨床試験の主な組み入れ基準

A02 試験	
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 3~4 週間サイクルの化学療法 (Day 15 投与を実施するレジメンは除く) を施行中の患者 登録直前の化学療法において好中球減少症 (ANC<500/μL) が認められ、ANC\geq1500/μL に回復している患者 一定の基準を満たす肝・腎機能を有する患者 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance status (PS) が 0~2 の患者 登録時点で 3 ヶ月以上の生存が期待できる患者 被験者本人からの文書による同意が得られている患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患者 (妊娠検査で陽性又は妊娠検査未実施で避妊をしていない女性)。なお、最終月経から 12 ヶ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとした。 次サイクルにおいて、化学療法の変更又は減量 (投与のスキップを含む) を予定している患者 抗 HIV 抗体、HBs 抗原及び抗 HCV 抗体陽性であることが明らかであるなど、コントロール不能な活動性の感染症を有している患者 骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、鎌状赤血球等の原発性の血液疾患を有している患者 登録前 4 週間以内に造血能を有する骨髄 (骨盤、胸骨、椎体等) の全体のうち 20%以上に放射線療法を受けた患者 登録前 4 週間以内に KRN125 又は他の治験薬を投与された患者 骨髄移植又は幹細胞移植を受けた患者 重篤な薬物過敏症である患者 その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適当と判断された患者

表2.5.5.3-2 第II相臨床試験の主な組み入れ基準

A04 試験	005 試験	006 試験
主な選択基準		
被験者本人からの文書による同意が得られている患者		本治験への参加について自由意思による文書同意が得られている患者
同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者	同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者	同意取得時の年齢が満 20 歳以上 65 歳未満の患者
非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者		臨床的又は病理学的に stage II/III の原発性浸潤性乳癌と診断された女性の患者
<ul style="list-style-type: none"> ・アントラサイクリン又はアントラキノ系薬剤の治療歴がある患者。又は C-MOPP 等の標準化学療法の施行歴がある患者 ・再発、再燃、又は前治療施行後に悪化している患者 ・救援化学療法として ESHAP(R)療法又は CHASE(R)療法を施行予定の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ CHASE(R)療法を実施予定であり、1 サイクル目からの治験参加が可能かつ1サイクル目の化学療法がフルドーズの患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・過去にがん化学療法が施行されていない患者 ・術前又は術後がん化学療法として TAC 療法を実施予定であり、第1サイクルからの治験参加が可能かつ第1サイクルの TAC 療法がフルドーズの患者
化学療法開始前 2 週間以内の検査で一定の造血能及び肝・腎機能を有する患者		TAC 療法第1サイクル施行前 2 週間以内の検査で、一定の造血能及び肝・腎・心機能を有する患者
ECOG PS が 2 以下である患者		
主な除外基準		
(3 試験共通)		
<ul style="list-style-type: none"> ・治療を要する重複がんを有している患者 ・骨髄異形成症候群、再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有している患者 ・妊婦又は授乳婦及び妊娠している可能性のある患者（妊娠検査で陽性又は妊娠検査未実施で避妊をしていない女性）なお、最終月経から 12 ヶ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする（妊娠の可能性のある場合は治験実施期間中適切な避妊を実施すること） ・重篤な薬物過敏症のある患者 ・G-CSF 製剤にアレルギーのある患者 ・コントロール不能な活動性の感染症のある患者又は治験参加後に重症化する可能性のある感染を有する患者 ・治療中の間質性肺炎のある患者 ・登録前 4 週間以内に放射線療法を受けた患者 ・KRN125 の投与を受けたことがある患者 ・登録前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 ・その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適当と判断された患者 		
(A04 試験、005 試験共通)		
<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄移植又は造血幹細胞移植歴を有する患者 ・過去に化学療法が 3 レジメン以上施行されている患者 		
(006 試験)		
<ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師等により治験参加が臨床的に問題であると判断される心疾患（例：心不全、重症な不整脈）を有する又はその既往を有する患者 		

表2.5.5.3-3 第 III 相臨床試験の主な組み入れ基準

007 試験	008 試験	009 試験
主な選択基準		
本試験への参加について自由意思による文書同意が得られている患者		
同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者	同意取得時の年齢が満 20 歳以上 70 歳未満の女性の患者	同意取得時の年齢が満 65 歳以上の患者
非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者	臨床的又は病理学的に stage I～III の原発性浸潤性乳癌と診断された女性の患者	非ホジキンリンパ腫患者（リンパ芽球性リンパ腫及びバーキットリンパ腫の患者を除く）
・第 1 サイクルの CHASE(R)療法をフルドーズで実施予定であり、第 1 サイクルの治験参加が可能な患者	・過去にがん化学療法が施行されていない患者 ・術前又は術後がん化学療法として TC 療法を 4 サイクル以上最大 6 サイクル実施予定であり、第 1 サイクルからの治験参加が可能かつ第 1 サイクルの TC 療法をフルドーズで実施予定の患者	・過去にがん化学療法が施行されていない患者 ・第 1 サイクルの(R)CHOP 療法をフルドーズで実施予定であり、第 1 サイクルの治験参加が可能な患者
・CHASE(R)療法開始前 2 週間以内の検査で一定の造血能及び肝・腎機能を有する患者	・TC 療法第 1 サイクル施行前 2 週間以内の検査で、一定の造血能及び肝・腎機能を有する患者	・(R)CHOP 療法開始前 2 週間以内の検査で一定の造血能及び肝・腎・心機能を有する患者
ECOG PS が 2 以下である患者		
主な除外基準		
(3 試験共通)		
<ul style="list-style-type: none"> ・治療を要する重複がんを有している患者 ・骨髄異形成症候群、再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有している患者 ・重篤な薬物過敏症のある患者 ・G-CSF 製剤にアレルギーのある患者 ・治験参加後に重症化する可能性のある感染を有する患者 ・治療中の間質性肺炎のある患者 ・登録前 4 週間以内に放射線療法を受けた患者 ・KRN125 の投与を受けたことがある患者 ・登録前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 ・その他、治験責任医師等により本試験の対象として不適当と判断された患者 		
(007 試験、009 試験共通)		
<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄移植又は造血幹細胞移植歴を有する患者 		
(007 試験、008 試験共通)		
<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は授乳婦及び妊娠している可能性のある患者（妊娠検査で陽性又は妊娠検査未実施で避妊をしていない女性）なお、最終月経から 12 ヶ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする 		
(008 試験、009 試験共通)		
<ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師等により治験参加が臨床的に問題であると判断される心疾患（例：心不全、重症な不整脈）を有する又はその既往を有する患者 		

2) 人口統計学的特性及びその他の特性 (2.7.4.1.3)

国内安全性評価試験での安全性解析対象集団は、KRN125 群 632 名、3.6 mg 群 447 名、プラセボ群 173 名及びフィルグラスチム群 107 名であった。

女性及び男性の割合は、KRN125 群でそれぞれ 75.0%及び 25.0%、3.6 mg 群でそれぞれ 82.1%及び 17.9%、フィルグラスチム群でそれぞれ 43.9%及び 56.1%であった。プラセボ群は全被験者が女性であった。フィルグラスチム群では KRN125 群及び 3.6 mg 群と比較して男性の割合が高かった。年齢の 65 歳未満及び 65 歳以上の割合は、KRN125 群でそれぞれ 81.0%及び 19.0%、3.6 mg 群でそれぞれ 81.2%及び 18.8%、プラセボ群でそれぞれ 90.2%及び 9.8%であり、65 歳未満が 80%以上であった。一方、フィルグラスチム群ではそれぞれ 54.2%及び 45.8%でその割合は同程度であった。体重は、KRN125 群で 57.2 ± 10.1 kg (Mean \pm SD、以下同様)、3.6 mg 群で 57.2 ± 10.4 kg、プラセボ群で 55.1 ± 7.6 kg、フィルグラスチム群で 60.3 ± 13.0 kg であった。病期は、KRN125 群、3.6 mg 群及びプラセボ群では II 期が最も多く、II 期の割合はそれぞれ 43.5%、46.5%及び 60.7%であった。フィルグラスチム群は、IV 期の割合が最も多く 35.5%であった。PS は、いずれの群でも PS 0 が最も多く、その割合は KRN125 群が 88.6%、3.6 mg 群が 91.3%、フィルグラスチム群が 70.1%で、プラセボ群では全被験者が PS 0 であった。

治験薬投与開始時の臨床検査値では、Hb 濃度は KRN125 群、3.6 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 12.2 ± 1.6 、 12.4 ± 1.5 、 12.8 ± 1.1 g/dL で、フィルグラスチム群では 11.1 ± 1.7 g/dL であった。また、ALB は KRN125 群、3.6 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 4.0 ± 0.5 、 4.1 ± 0.5 、 4.3 ± 0.3 g/dL で、フィルグラスチム群では 3.7 ± 0.5 g/dL であった。Hb 濃度及び ALB は他の群に比較してフィルグラスチム群で低い値であった。その他、KRN125 群、プラセボ群及びフィルグラスチム群で、ANC はそれぞれ 7246 ± 3298 、 7548 ± 3165 及び $7104 \pm 3171/\mu\text{L}$ 、PLT はそれぞれ 21.9 ± 6.9 、 22.9 ± 4.7 及び $20.0 \pm 6.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。

3) 曝露の状況 (2.7.4.1.2)

(1) KRN125 の曝露

国内安全性評価試験で KRN125 が投与された被験者は 632 名で、その投与量の内訳は、3.6 mg が 447 名、6.0 mg が 84 名、1.8 mg が 83 名、30、60 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が各 6 名であった。

全被験者 632 名の累積投与量は、10.8 mg (1.3, 36.0 mg) (Median (Min, Max)、以下同様) であり、1 サイクルあたりの平均投与量は 3.6 mg (1.3, 6.8 mg)、投与回数は 3 回 (1, 6 回) であった。なお、1 回投与量の最大値は 10.0 mg であった。

(2) フィルグラスチムの曝露

国内安全性評価試験でフィルグラスチムを投与された被験者は 107 名であった。

全被験者 107 名の累積投与量は、0.9 mg (0.4, 3.6 mg) であり、1 サイクルあたりの平均投与量は 0.9 mg (0.4, 1.6 mg)、1 サイクルあたりの平均投与回数は 11 回 (6, 18 回) であった。

(3) プラセボの投与回数

プラセボが投与された被験者は 173 名で、平均投与回数 (Mean \pm SD) は 2.2 ± 1.5 回であった。当該試験のプラセボ群では 173 名のうち 94 名が第 1 サイクルで二重盲検期を終了しており、投与回数は 1 回 (1, 6 回) であった。

2.5.5.4 有害事象

国内安全性評価試験全体で KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群又はフィルグラスチム群のいずれかの群で 10%以上の被験者で発現した有害事象及び 2%以上の被験者で発現した副作用をそれぞれ国内安全性評価試験での比較的良好に見られる有害事象及び比較的良好に見られる副作用と定義した。

2.5.5.4.1 比較的良好に見られる有害事象 (2.7.4.2.1.1)

国内安全性評価試験では、有害事象は、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群、フィルグラスチム群の順（以下、同順）に、それぞれ 632 名中 631 名（99.8%）、447 名中 446 名（99.8%）、173 名中 173 名（100%）、107 名中 107 名（100%）に発現した。事象別では、いずれの群でも「白血球数減少」及び「好中球数減少」が多く発現し、KRN125 群から順に、「白血球数減少」がそれぞれ 357 名（56.5%）、190 名（42.5%）、172 名（99.4%）、96 名（89.7%）、「好中球数減少」がそれぞれ 345 名（54.6%）、181 名（40.5%）、172 名（99.4%）、99 名（92.5%）に発現した。次いで、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群では、「脱毛症」がそれぞれ 318 名（50.3%）、233 名（52.1%）、167 名（96.5%）、「倦怠感」がそれぞれ 298 名（47.2%）、223 名（49.9%）、98 名（56.6%）に発現した。フィルグラスチム群では、「脱毛症」、「倦怠感」を発現した被験者はそれぞれ 26 名（24.3%）、21 名（19.6%）であり他の群に比較して少なかった。「血小板数減少」はフィルグラスチム群で 91 名（85.0%）、KRN125 群及び 3.6 mg 群ではそれぞれ 312 名（49.4%）及び 153 名（34.2%）に発現したが、プラセボ群では 1 名（0.6%）であった。プラセボ群では、「発熱性好中球減少症」が多く認められ、120 名（69.4%）に発現した。KRN125 群、3.6 mg 群、フィルグラスチム群では、本事象を発現した被験者はそれぞれ 82 名（13.0%）、45 名（10.1%）、24 名（22.4%）であった。

KRN125 群で 10%以上発現している事象のうち、その発現割合がプラセボ群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「血小板数減少」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「ヘモグロビン減少」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」であった。また、KRN125 群で 10%以上発現している事象のうち、その発現割合がフィルグラスチム群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「味覚異常」、「関節痛」、「筋肉痛」、「末梢性浮腫」、「爪変色」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「感覚鈍麻」、「鼻咽頭炎」及び「腹部不快感」であった。国内安全性評価試験全体で認められた有害事象の多くは、主になん化学療法に伴って発現した事象と考えられた。KRN125 群とフィルグラスチム群の間で有害事象の発現割合に差のある事象が認められたが、「脱毛症」、「末梢性浮腫」、「爪変色」等は乳癌を対象としたなん化学療法による代表的な事象であること及びプラセボ群での発現割合からも両群間の差異は主になん化学療法の違いに起因するものと考えられた。「発熱性好中球減少症」は、KRN125 群及びフィルグラスチム群ではその薬理作用により発現割合が低く抑えられ、プラセボ群のみ発現割合が高かった。

副作用は、KRN125 群から順にそれぞれ 474 名（75.0%）、329 名（73.6%）、85 名（49.1%）、75 名（70.1%）に発現した。事象別では、KRN125 群、3.6 mg 群、フィルグラスチム群で多く認められたのは「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「背部痛」であった。KRN125 群から順に、「血中乳酸脱水素酵素増加」がそれぞれ 162 名（25.6%）、104 名（23.3%）、8 名（4.6%）、27 名（25.2%）、「背部痛」がそれぞれ 121 名（19.1%）、81 名（18.1%）、16 名（9.2%）、28 名（26.2%）

に発現した。その他、KRN125 群で発現割合が 10%以上の事象として、「発熱」がそれぞれ 91 名 (14.4%)、74 名 (16.6%)、6 名 (3.5%)、10 名 (9.3%)、「関節痛」がそれぞれ 90 名 (14.2%)、79 名 (17.7%)、25 名 (14.5%)、3 名 (2.8%)、「倦怠感」がそれぞれ 65 名 (10.3%)、50 名 (11.2%)、19 名 (11.0%)、6 名 (5.6%) に発現した。また、「背部痛」と同様に顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) 製剤投与で比較的好く見られる事象として知られている「骨痛」は、KRN125 群から順にそれぞれ 29 名 (4.6%)、19 名 (4.3%)、3 名 (1.7%)、8 名 (7.5%) に発現した。

KRN125 群で 5%以上発現している事象のうち、その発現割合がプラセボ群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「発熱」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「白血球数増加」及び「好中球数増加」であった。「白血球数増加」及び「好中球数増加」は KRN125 群及びフィルグラスチム群で発現したが、プラセボ群では発現しなかった。KRN125 群で 5%以上発現している事象のうち、その発現割合がフィルグラスチム群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「関節痛」、「筋肉痛」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「リンパ球数減少」であった。

G-CSF 製剤投与で比較的好く見られる事象として「背部痛」、「骨痛」、「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血小板数減少」があげられるが、これらの事象の KRN125 群での副作用発現割合は、いずれもプラセボ群と比較して高かった。

2.5.5.4.2 G-CSF 製剤で特徴的な有害事象及び副作用 (2.7.4.2.1.5.2)

G-CSF 製剤で特徴的な有害事象及び副作用について、国内安全性評価試験でアナフィラキシー、骨痛、呼吸器系の関連事象及び脾腫を対象としてその発現状況を検討した。

1) アナフィラキシー関連

アナフィラキシーを含む重大なアレルギー反応は、米国及び欧州を含む各国の KRN125 の添付文書で注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤でも発現が認められており添付文書でも注意喚起されていることから、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現状況を検討した。

アナフィラキシー関連の有害事象は、KRN125 群では 632 名中 7 名 (1.1%) に発現した。事象別では、「薬物過敏症」が最も多く 5 名 (0.8%) に発現し、「過敏症」及び「アナフィラキシー様ショック」が各 1 名であった。これらの事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった事象は「アナフィラキシー様ショック」の 1 名のみであった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。フィルグラスチム群及びプラセボ群では、「過敏症」がそれぞれ 107 名中 2 名 (1.9%) 及び 173 名中 4 名 (2.3%) に発現した。重症度はすべて Grade 2 以下で、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2) 骨痛

骨痛は G-CSF 製剤の特徴的な有害事象である。米国及び欧州を含む各国の KRN125 の添付文書でも副作用として注意喚起されている。国内で製造販売している G-CSF 製剤でも発現が認められており添付文書でも注意喚起されていることから、骨痛に関連する有害事象の発現状況を検討した。

骨痛の有害事象は、KRN125 群では 632 名中 170 名 (26.9%) に発現した。事象別では、「背部痛」が 144 名 (22.8%)、「骨痛」が 33 名 (5.2%) に発現した。これらの事象のうち、重症

度が Grade 3 以上であった事象は「骨痛」の 1 名のみであった。フィルグラスチム群及びプラセボ群では、「背部痛」がそれぞれ 107 名中 30 名 (28.0%) 及び 173 名中 32 名 (18.5%)、「骨痛」が 9 名 (8.4%) 及び 4 名 (2.3%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。

副作用は、KRN125 群では 147 名 (23.3%) に発現した。事象別では、「背部痛」が 121 名 (19.1%)、「骨痛」が 29 名 (4.6%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。フィルグラスチム群及びプラセボ群では、「背部痛」がそれぞれ 28 名 (26.2%) 及び 16 名 (9.2%)、「骨痛」が 8 名 (7.5%) 及び 3 名 (1.7%) に発現した。

3) 呼吸器系

海外製造販売後で間質性肺炎等の報告があり、欧州の KRN125 の添付文書で注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤でも発現が認められており添付文書でも注意喚起されていることから、間質性肺炎等の呼吸器系の有害事象の発現状況を検討した。

呼吸器系の有害事象は、KRN125 群では 632 名中 27 名 (4.3%) に発現した。事象別では、「呼吸困難」が最も多く 22 名 (3.5%) に発現した。次いで、「肺臓炎」が 4 名 (0.6%)、「咳嗽」及び「肺障害」が各 2 名 (0.3%) に発現した。これらの事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった事象は「呼吸困難」の 2 名のみであった。フィルグラスチム群では、「間質性肺疾患」が 107 名中 1 名 (0.9%) に発現し、重症度は Grade 3 と判定された。プラセボ群では、「呼吸困難」が 173 名中 3 名 (1.7%) に発現し、重症度はすべて Grade 2 以下であった。

副作用は、KRN125 群では 8 名 (1.3%) に発現した。事象別では、「呼吸困難」が 5 名 (0.8%)、「肺臓炎」が 3 名 (0.5%)、「咳嗽」が 1 名 (0.2%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。

4) 脾腫

海外製造販売後において KRN125 投与後に低頻度ではあるが脾破裂及び脾腫の報告があり、米国及び欧州を含む各国において添付文書にて注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤の添付文書でも注意喚起されていることから、脾腫に関連する有害事象の発現状況を検討した。

国内安全性評価試験では、「脾腫」が 632 名中 2 名 (0.3%) に発現し、いずれも副作用とされた。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。

2.5.5.4.3 死亡に至った有害事象 (2.7.4.2.1.2)

国内安全性評価試験で死亡に至った有害事象として、KRN125 群 (3.6 mg 群) で「悪性新生物進行」が 632 名中 1 名 (0.2%)、フィルグラスチム群で「敗血症性ショック」が 107 名中 1 名 (0.9%) に発現した。いずれも 007 試験の悪性リンパ腫の被験者で、治験薬との因果関係は否定された。

「悪性新生物進行」は 68 歳の男性に発現した事象であり、KRN125 3.6 mg の投与後 17 日 (フィルグラスチムプラセボ投与終了翌日) に発現し同日死亡した。原疾患の悪化と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

「敗血症性ショック」は 55 歳の女性に発現した事象であり、フィルグラスチム投与を開始し、投与を終了した翌日 (投与開始後 14 日) に発現し同日死亡した。当該事象は、多剤耐性グラム陰性桿菌の関与が最も疑われるとのことから、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象 (2.7.4.2.1.3)

その他の重篤な有害事象は、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群、フィルグラスチム群の順（以下、同順）に、それぞれ 632 名中 26 名（4.1%）、447 名中 18 名（4.0%）、173 名中 15 名（8.7%）、107 名中 5 名（4.7%）に発現した。事象別では、KRN125 群で「倦怠感」が最も多く 4 名（0.6%）に発現した。次いで、「蕁麻疹」が 3 名（0.5%）、「肺炎」及び「骨髄異形成症候群」が各 2 名（0.3%）に発現した。プラセボ群では、「発熱性好中球減少症」が 12 名（6.9%）で最も多く発現した。その他、複数名に認められた事象はなかった。フィルグラスチム群では、複数名に認められた事象はなかった。

その他の重篤な副作用は、KRN125 群から順にそれぞれ 12 名（1.9%）、10 名（2.2%）、2 名（1.2%）、2 名（1.9%）に発現した。事象別では、KRN125 群で複数名に認められた副作用として「倦怠感」が 3 名（0.5%）、「骨髄異形成症候群」及び「蕁麻疹」が各 2 名（0.3%）に発現した。また、プラセボ群で「発熱性好中球減少症」及び「嘔吐」が各 1 名（0.6%）、フィルグラスチム群で「低酸素症」及び「間質性肺疾患」が各 1 名（0.9%）に発現した。KRN125 群で複数名に認められたその他の重篤な副作用のうち、重症度が Grade 4 以上であった事象は「骨髄異形成症候群」の 2 名であった。当該事象は、A04 試験の悪性リンパ腫の被験者 2 名に発現した。1 名は 48 歳女性で、KRN125 3.6 mg 投与後 154 日に発現した。当該事象は、「KRN125 投与後に判明したことから、因果関係は否定できない」と判断された。他の 1 名は 53 歳男性で、KRN125 6.0 mg 投与後 220 日に発現した。当該事象は、「KRN125 投与終了から診断までの期間が短く骨髄異形成症候群と KRN125 との因果関係は考えにくいものの、KRN125 投与後に判明した事象であるため因果関係は否定できない」と判断された。なお、「骨髄異形成症候群」の転帰はいずれも不変で、両被験者共に治験責任医師等が日常診療で安全性の確保を行うとして、治験としての追跡調査を終了した。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象 (2.7.4.2.1.4)

その他の重要な有害事象は、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群、フィルグラスチム群の順（以下、同順）に、それぞれ 632 名中 18 名（2.8%）、447 名中 15 名（3.4%）、173 名中 2 名（1.2%）、107 名中 1 名（0.9%）に発現した。事象別では、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が多く、KRN125 群で「蕁麻疹」が 7 名（1.1%）に発現した。次いで、「紅斑」が 3 名（0.5%）、「胸部不快感」及び「肝機能検査異常」が各 2 名（0.3%）に発現した。プラセボ群では、「蕁麻疹」及び「斑状丘疹状皮疹」が各 1 名（0.6%）に発現した。フィルグラスチム群では、「発疹」が 1 名（0.9%）に発現した。

その他の重要な副作用は、KRN125 群及び 3.6 mg 群でそれぞれ 10 名（1.6%）及び 8 名（1.8%）、フィルグラスチム群で 1 名（0.9%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、KRN125 群で「蕁麻疹」が最も多く 6 名（0.9%）に発現した。次いで、「紅斑」が 2 名（0.3%）に発現した。フィルグラスチム群では、「発疹」が 1 名（0.9%）に発現した。

2.5.5.4.6 有害事象の部分集団解析 (2.7.4.2.1.1.2)

国内安全性評価試験での比較的良好に見られる有害事象及び副作用を、対象被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性別として年齢別、体重別又はがん腫別に集計した。

年齢別の解析では、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の高齢者の有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別でも、65 歳以上の高齢者に特異的に発現した有害事象及び副作用、並びに発現割合の高い有害事象及び副作用は認められなかった。また、海外の臨床試験

でも 65 歳以上の被験者群と 65 歳未満の被験者群との間に安全性に関する差は認められなかったと報告されている (1.6.2)。このことから、65 歳以上の高齢者で、KRN125 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

体重別の解析では、60 kg 以上の被験者と 60 kg 未満の被験者の有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別でも、60 kg 未満の被験者に特異的に発現した有害事象及び副作用、並びに発現割合の高い有害事象及び副作用は認められなかった。このことから、60 kg 未満の被験者で、KRN125 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

がん腫別の解析では、固形がんの被験者と固形がん以外の被験者との有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別では、固形がん又は固形がん以外での発現割合の高い有害事象及び副作用に差異が認められた。有害事象の多くは、主にがん化学療法に伴って発現した事象と考えられ、固形がんと固形がん以外では実施されたがん化学療法が異なることから、これらの差異は主にがん化学療法の違いに起因するものと考えられた。

2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 (2.7.4.2.1.1.3、2.7.4.4.3)

国内安全性評価試験での比較的良好に見られる有害事象及び副作用について、発現日をもとにがん化学療法のサイクルで発現時期 (1、2、3、4、5、6 サイクル) 別に集計した。その結果、KRN125 群で発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合に顕著な差は認められなかった。事象別では、有害事象として 1 サイクルで「脱毛症」が 291 名 (46.0%)、「背部痛」が 120 名 (19.0%)、「発熱性好中球減少症」が 73 名 (11.6%) に発現し、他のサイクルと比較して発現割合が高かった。副作用では、1 サイクルで「血中乳酸脱水素酵素増加」が 131 名 (20.7%)、「背部痛」が 104 名 (16.5%)、「発疹」が 28 名 (4.4%)、「骨痛」が 24 名 (3.8%) に発現し、他のサイクルと比較して発現割合が高かった。また、6 サイクルで「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「リンパ球数減少」等が他のサイクルと比較して発現割合が高かった。以上のように 1 サイクル目に発現割合が高かった事象及び後期のサイクルで発現割合が高かった事象が認められたが、これらは G-CSF 製剤投与でよくみられる事象又はがん化学療法に起因する事象であった。また、経時的に発現割合が上昇するような事象は認められなかった。このことから、がん化学療法のサイクルごとに 1 回の KRN125 投与を継続しても安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

国内安全性評価試験では、血清中抗 KRN125 抗体及び抗フィルグラスチム抗体を各サイクルの KRN125 投与前及び治験終了時又は中止時に測定した。KRN125 を 1 回でも投与され抗体検査の評価対象となった 630 名の被験者では、測定したいずれの時点でも抗 KRN125 抗体及び抗フィルグラスチム抗体は「陰性」と判定され、結合抗体及び中和抗体は認められなかった。海外臨床試験では、20010144 試験で試験終了時に登録された 928 名のうち 861 名 (KRN125 : 521 名、プラセボ : 340 名) で抗体検査が実施され、KRN125 投与被験者 (オープン投与期として KRN125 を少なくとも一度投与された被験者を含む) 521 名のうち、4 名 (1%未満) で抗 KRN125 抗体が検出された。プラセボを投与された被験者でも 1 名 (1%未満) で検出された。抗 KRN125 抗体が検出されたいずれの被験者でも、中和抗体は「陰性」であった。なお、本試験では KRN125 又はプラセボ投与前の約 6% (51/849 名) の検体で結合抗体が検出されている。980226 試験及び 990749 試験では、結合抗体及び中和抗体のいずれも認められなかった。

2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法

安全性評価試験では、安全性の観点から、いずれも治験参加が臨床的に問題であると判断される骨髄異形成症候群・再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有する患者、治験参加後に重症化する可能性のある感染を有する患者、治療中の間質性肺炎を有する患者等を除外した。また、各試験では KRN125 に対して過敏症の可能性のある患者を除くために、重篤な薬物過敏症を有する患者、G-CSF 製剤にアレルギーを有する患者を除外した。アナフィラキシーを含む重大なアレルギー反応は、国内外の G-CSF 製剤の添付文書で注意喚起されており、このような患者には KRN125 を投与すべきではないと考えられた。また、安全性確保に配慮し、妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者も除外した。

このような患者を除外した各試験では、KRN125 の安全性が確認された。国内安全性評価試験の KRN125 群で多く認められた副作用は、いずれも G-CSF 製剤投与でよく見られる事象で、「背部痛」、「骨痛」、「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血小板数減少」等であった。これらの事象の KRN125 群での副作用発現割合はいずれもプラセボ群と比較して高かったが、その重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった。重篤な副作用は、KRN125 群で 632 名中 12 名 (1.9%) に発現し、複数名に認められた副作用としては「倦怠感」が 3 名 (0.5%)、「骨髄異形成症候群」及び「蕁麻疹」が各 2 名 (0.3%) であった。

2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

2.5.5.6.1 過量投与 (2.7.4.5.5)

国内安全性評価試験では、1 回投与量として 6.0 mg まで設定した試験も含めて、KRN125 の安全性が確認された。008 試験では、3 名の被験者で 1 回投与量として 3.6 mg を投与すべきところ 10.0 mg が投与された過量投与があった。いずれの被験者でも、10.0 mg を投与された後も臨床上問題となるような有害事象は発現しなかった (5.3.5.1-3)。参考資料とした海外臨床試験では、いずれの試験も 1 回投与量 6.0 mg (又は 100 µg/kg) で実施され安全性が確認されている。なお、健康被験者及び非小細胞性肺癌患者に 300 µg/kg を単回皮下投与したとき、重篤な有害事象は認められなかったとの報告がある (1.6.2)。

2.5.5.6.2 薬物乱用 (2.7.4.5.6)

KRN125 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象 (2.7.4.5.7)

KRN125 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。国内安全性評価試験では、がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回の KRN125 投与を最大で 6 サイクル継続したが、離脱症状及び反跳現象に関連する有害事象は発現していない。

2.5.5.7 世界における市販後使用経験 (2.7.4.6)

KRN125 は、2002 年 1 月 31 日に米国で初めて承認された。2013 年 1 月 31 日現在、世界 105 の国と地域で Neulasta[®]、Neulastim[®]、Neulastyl[™] 又は Peglasta[®] の商品名で承認されている。本剤は、細胞毒性を有する化学療法を受けている悪性腫瘍細胞患者における好中球減少症の発現

期間の減少、発熱性好中球減少症の発現頻度及び発熱性好中球減少症に代表される感染症の発現頻度の減少に対する適応を取得している。

■■■■■■■■■■が作成した最新版の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）／定期的安全性最新報告（PSUR）では、■■■■年■■月■■日現在、製造販売後に本剤を投与された推定曝露患者数は約435万人とされている。■■■■年■■月■■日から■■■■年■■月■■日の期間で、自発報告等の情報源から計9246件の重篤な副作用が報告されている。最新のPBRER/PSURにおいて、■■■■■■■■■■は重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に関連する情報の再評価を行っている。そのなかで重要な特定されたリスクとして、「骨痛」、「アナフィラキシー反応」、「スウィート症候群」、「皮膚血管炎」、重要な潜在的リスクとして「急性呼吸窮迫症候群」、「鎌状赤血球クリーゼ」、「白血球増加症」、「脾腫及び脾破裂」、「急性骨髄性白血病／骨髄異形成症候群」を挙げている。また、妊産婦、授乳婦、小児患者、心肺機能障害患者、肝機能障害患者での使用経験や、過量投与に関する情報を重要な不足情報として挙げている。

■■■■■■■■■■は、承認された適応での使用において、KRN125のベネフィット・リスク評価は良好であると判断している。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 がん化学療法第1サイクルから1サイクルにつき1回投与することで、好中球減少症及びFNの発現を抑制する

008 試験において、外来で乳癌術前又は術後 TC 療法後に KRN125 又はプラセボを1サイクルごとに単回皮下投与した際の FN の発現割合は、KRN125 群では 1.2% (173 名中 2 名)、プラセボ群では 68.8% (173 名中 119 名) であった ($p<0.001$)。また、好中球数減少 (Grade 4) の発現割合は KRN125 群では 173 名中 7 名 (4.0%)、プラセボ群では 173 名中 173 名 (100.0%) であった ($p<0.001$)。これらの結果から、がん化学療法 1 サイクルに 1 回の KRN125 投与は、がん化学療法による好中球減少症の発現リスクを抑制し易感染状態を回避させ、それに伴う FN 発現リスクを低減させることが示された。KRN125 の投与により、患者に対してより安全に外来がん化学療法を実施できるようになることが期待される。

また、プラセボ群で FN を発現した 119 名のうち 100 名は第 1 サイクルで FN が発現しており、すなわち初発の FN の多くは第 1 サイクルに発現していた。このことから、KRN125 を第 1 サイクルから使用し、FN 発現の抑制というメリットを最大化することにより、次サイクル以降の化学療法の減量や遅延を回避することが期待できる。

2.5.6.1.2 単回投与でフィルグラスチム連日投与と同等の好中球減少症に対する有効性及び安全性を示す

007 試験では、DSN を指標に、フィルグラスチムの連日皮下投与に対する KRN125 の単回皮下投与の有効性を比較した。DSN は KRN125 群が 4.5 ± 1.2 日 (Mean \pm SD、以下同様) 及びフィルグラスチム群が 4.7 ± 1.3 日であり、非劣性検証を行った結果、KRN125 のフィルグラスチムに対する非劣性が検証された。副作用の発現割合についても、群間で明確な差は認められなかった。

また、治験薬の投与回数については、KRN125 のがん化学療法後 1 サイクルに 1 回の投薬は、フィルグラスチムの 11 回の投与に相当することが示された。

以上のことから、KRN125 はがん化学療法後 1 サイクルに 1 回の投薬でフィルグラスチムの連日皮下投与に劣らない好中球減少症に対する有効性と安全性を期待することができ、外来がん化学療法により適した薬剤となることが示された。また、患者には疼痛機会減少による QOL 向上、来院回数減少による QOL 向上をもたらす、医療従事者には業務負担の軽減、医療事故リスクの低減、医療廃棄物の削減等のベネフィットをもたらすことが期待される。

2.5.6.1.3 FN による入院のリスク及び抗生剤の使用割合を減少させる

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

このことから、KRN125を投与することでFNの発現を抑制した結果、外来でがん化学療法を実施する患者のFNによる入院を減少させることが示された。これにより身体的負担、拘束時間、医療費負担を減少させ、患者のQOLを向上させることが期待される。また、医療現場における入院ベッド数の制約の解消、規定外来院の減少、抗生剤の使用割合を低減させることによる耐性菌発現リスクの抑制等の便益が期待される。

2.5.6.1.4 高齢者に対しても有効であり、安全に使用できる

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

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

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 重要な特定されたリスク

1) 間質性肺炎

KRN125の国内臨床試験（A02試験及び008試験）において、3名で重症度はいずれもGrade 2以下であったものの、KRN125との関連性が否定できない「肺臓炎」の発現が認められた。008試験で発現した1件は重篤（重篤性：入院）であり「薬剤性肺炎」として報告され、報告医師は「ドセタキセル、エンドキササンによる可能性が高いと考えられるものの、KRN125との因果関係は否定できない」と判断した。なお、007試験で「肺炎」（重篤性：死亡恐れ）と報告された1件についても、薬剤性の疑いは完全には否定できないことが報告されている。また、海外製造販売後においても報告があり、Amgen Inc.の欧州添付文書で注意喚起されている。また、国内で製造販売しているG-CSF製剤において発現が認められており、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。これに関して、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起することを予定している。

2) 脾破裂、脾腫

海外では製造販売後において、がん化学療法後に「脾破裂」、「脾腫」の報告があり、米国及び欧州を含む各国において添付文書にて注意喚起されている。KRN125の国内臨床試験において、「脾破裂」は発現していないが、A04試験及び005試験においてKRN125との関連性が否定できない「脾腫」が各1名で発現している。非臨床試験においては、脾臓腫大及び脾臓重量増加が認められており、KRN125の薬理学的作用からも発症が予測される事象である。また、国内で製造販売しているG-CSF製剤において「脾腫」の発現が認められており、「脾腫」を「その他の副作用」に記載し、注意喚起している。これに関して、添付文書の「重大な副作用」の項に「脾破裂」を記載して注意喚起する予定である。あわせて「脾腫」についても観察を行う旨を記載し、注意喚起するとともに、「その他の副作用」の項に「脾腫」を記載して注意喚起する予定である。

3) ショック、アナフィラキシー

国内で製造販売している G-CSF 製剤において発現が認められており、添付文書の「禁忌」、「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起している。KRN125 の国内臨床試験においては、KRN125 との関連性が否定できないアナフィラキシー関連の有害事象は報告されていない。また、海外では製造販売後において報告があり、米国及び欧州を含む各国の添付文書において注意喚起している。これに関して、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する予定である。

4) 急性呼吸窮迫症候群

KRN125 の国内臨床試験においては、急性呼吸窮迫症候群の発現は認められていないが、国内で製造販売している G-CSF 製剤において発現が認められており、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。海外では製造販売後において報告があり、米国及び欧州を含む各国の添付文書で注意喚起している。これに関して、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する予定である。

5) 芽球の増加

G-CSF 受容体は白血病細胞に発現しており、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されている。KRN125 の国内臨床試験においては、急性骨髄性白血病患者を対象とした試験は実施しておらず、芽球の増加は発現していない。なお、国内で製造販売している G-CSF 製剤においては、急性骨髄性白血病患者での使用に対して、添付文書の「禁忌」に「骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病患者 [芽球が増加することがある]」旨記載し、注意喚起している。また、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。これに関して、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する予定である。

6) 骨痛、背部痛

KRN125 の国内臨床試験（008 試験）において、プラセボ対照群と比較して有害事象の発現割合が高く（第 1 サイクル骨痛 KRN125 : 6.4%、プラセボ : 2.3%/背部痛 KRN125 : 19.1%、プラセボ : 15.0%）、国内安全性評価試験（A02、A04、005、006、007、008 及び 009 試験）において発現頻度が高い副作用である（骨痛 KRN125 : 4.6%、プラセボ : 1.7%、フィルグラスチム : 7.5%/背部痛 KRN125 : 19.1%、プラセボ : 9.2%、フィルグラスチム : 26.2%）。海外では、製造販売後において報告があり、米国及び欧州を含む各国において添付文書にて注意喚起されている。国内で製造販売している G-CSF 製剤においても発現が認められており、「骨痛」、「腰痛」として添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項で注意喚起している。これに関して、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する予定である。

2.5.6.2.2 重要な潜在的リスク

1) 悪性腫瘍細胞に対する腫瘍増殖作用

腫瘍及び腫瘍細胞株に G-CSF 受容体を認める場合があり、KRN125 が腫瘍増殖に影響を与える可能性は否定できない。国内で製造販売している G-CSF 製剤においては、添付文書でその他

の注意として「数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。」旨記載し、注意喚起している。

国内臨床試験（A04 試験）で、化学療法後に KRN125 が投与された悪性リンパ腫において、骨髄異形成症候群（医師記載名：骨髄異形成症候群 1 名/重篤性：障害恐れ、骨髄異形成症候群の疑い 1 名/重篤性：障害恐れ）の発現が認められている。いずれも KRN125 投与から事象発現までの期間が短く（約 5 ヶ月及び 7 ヶ月）、KRN125 との関連性はおそらくないと考えられるが、KRN125 投与後に発現していることから関連性は否定できない。

また、海外では Amgen Inc. の米国添付文書で、「ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムが結合する G-CSF 受容体が腫瘍細胞株において認められている。ペグフィルグラスチムの適応とならない悪性骨髄疾患及び骨髄異形成症候群を含め、腫瘍細胞に対してペグフィルグラスチムが成長因子として作用しうる可能性は除外できない。」旨の記載がある。また、Amgen Inc. の欧州添付文書で、「顆粒球コロニー刺激因子は、*in vitro* において骨髄系細胞の増殖を促進し、一部の非骨髄系細胞に対しても *in vitro* において同様に作用する可能性がある。」として注意喚起されている。これに関して、添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する予定である。

Lyman らはメタアナリシスを用いて、がん化学療法後の G-CSF 製剤による支持療法の有無と急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群への進展及び生存への寄与について検討している⁴⁷⁾。その結果、G-CSF 製剤投与群ではコントロール群と比較して急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群発現リスクが 0.41% 高まることが示されたが、その一方で死亡リスクは 3.40% 低下することが示された。また G-CSF 製剤投与群で高い RDI を保つことができ、死亡率の低下に寄与していることが示された。これらのことから、抗がん剤の治療強度を増強するために G-CSF 製剤を併用することによって急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の発現リスクが高まる可能性があるものの、治療強度を増強することによる生存への寄与がこれを上回ることが示唆されている。

2.5.6.2.3 重要な不足情報

1) 肝機能障害患者に対する使用

KRN125 の国内臨床試験では肝機能障害を有する患者は除外されていたが、実地医療においては使用が想定される。外国においても肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

なお、国内で製造販売しているグラン[®]の使用成績調査において、肝機能障害の有無による層別解析の結果、代謝・栄養系副作用として発現割合に差が認められたのは、ALP 上昇、LDH 上昇等の臨床検査値異常変動のみであり、肝機能障害を有する患者に特記すべき問題は認められなかった（安全性集計対象患者 4822 名のうち肝機能障害を有する患者は 224 名）。現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と判断している。

2) 小児への使用

KRN125 の国内臨床試験では小児は除外されており、小児における試験は実施していない。米国においては添付文書に小児に対する安全性及び有効性は確立されていない旨の記載がある。これに関して、添付文書の使用上の注意「小児等への投与」の項に小児等に対する使用経験がないことを記載する予定である。

2.5.6.3 結論

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

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

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

2.5.7 参考文献

1. Molineux G. Pegylation: engineering improved pharmaceuticals for enhanced therapy. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(Suppl A):13-6.
2. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, Bjurstrom T, Lockbaum P, Roskos L, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2522-8.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-40.
4. Blackwell S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In: Morstyn G and Dexter TM, eds. *Filgrastim (r-metHuG-CSF) in Clinical Practice.* 1994;103-16.
5. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer.* 2010;116(23):5555-63.
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258-66.
7. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* 2008;87(4):277-83.
8. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):479-84.
9. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77(3):221-40.
10. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3158-67.
11. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4302-11.
12. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;Issue 4.
13. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;Issue 10.
14. Martín M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol.* 2006;17(8):1205-12.

15. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1178-84.
16. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer.* 2011;117(9):1917-27.
17. Hirakawa T, Yamaguchi H, Yokose N, Gomi S, Inokuchi K, Dan K. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2010;89(9):897-904.
18. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-205.
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology - myeloid growth factors. 2013;Version 1.
20. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
21. 日本癌治療学会臨床試験委員会. G-CSF 適正使用ガイドライン. *Int J Clin Oncol.* 2001;6(Suppl):1-24.
22. 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012. p.47-9.
23. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2651-8.
24. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2302-13.
25. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2686-93.
26. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431-9. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2226. Correspondence in: *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2444-8.
27. NCCN clinical practice guidelines in oncology -Breast cancer. 2013;Version 2.

28. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3540-6.
29. Han HS, Reis IM, Zhao W, Kuroi K, Toi M, Suzuki E, et al. Racial differences in acute toxicities of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2537-45.
30. 日本乳癌学会「G-CSF の予防投与が認められているがん腫に乳癌（根治的手術と併用）を適応追加することにおける早期承認要望書」（医政研収 第 0619001 号、平成 19 年 6 月 19 日）
31. 未承認薬・適応外薬の要望 II-187 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Mar 26 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-233.pdf>
32. 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 II-187 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Mar 26 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/kigyoudenkai-180.pdf>
33. 石岡千加史. 外来化学療法室紹介に当たって. *癌と化学療法*. 2005;32(9):1354.
34. 田口鐵男. 外来化学療法の流れに思う. *癌と化学療法*. 2005;32(9):1355.
35. 中央社会保険医療協議会総会（第 172 回）議事次第 資料（総-5-1）主な施設基準の届出状況等 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2010 May 26 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0526-6j.pdf>
36. 中央社会保険医療協議会総会（第 233 回）議事次第 資料（総-3-1）主な施設基準の届出状況等 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Nov 14 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002nn9e-att/2r9852000002nndz.pdf>
37. がん対策推進基本計画 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2007 Jun. [cited 2013 Apr 11]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku03.pdf
38. がん対策推進基本計画 中間報告書 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2010 Jun 15. [cited 2013 Apr 11]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku04.pdf
39. がん対策推進基本計画 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Jun. [cited 2013 Apr 11]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf
40. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):727-31.
41. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al.; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14(1):29-35.
42. Committee for medical products for human use (CHMP); Europe medicines agency. Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy. 2007.
43. Yang BB, Kido A, Salfi M, Swan S, Sullivan JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(9):1025-31.

44. Bhatt V, Saleem A. Review: drug-induced neutropenia - pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34(2):131-7.
45. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(5):295-306.
46. 非抗不整脈における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 薬食審査発 1023 第 1 号、平成 21 年 10 月 23 日.
47. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2914-24.