

審議結果報告書

令和4年2月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ジーラスタ皮下注3.6mg
[一般名] ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
[申請者名] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和3年3月11日

[審議結果]

令和4年2月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験における被投与例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の被投与例に係るデータが集積されるまでの間は、全例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤被投与者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和4年1月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ジーラスタ皮下注 3.6 mg
[一般名] ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和3年3月11日
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.36 mL）中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）3.6 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック、アナフィラキシー、急性呼吸窮迫症候群、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）、重篤な血小板減少及び末梢血幹細胞採取後の安全性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制＞

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。

＜同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員＞

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2 mg を 1 回皮下投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験における被投与例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の被投与例に係るデータが集積されるまでの間は、全例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤被投与者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和3年11月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジーラスタ皮下注 3.6 mg
- [一般名] ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)
- [申請者] 協和キリン株式会社
- [申請年月日] 令和3年3月11日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.36 mL) 中にペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) 3.6 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・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
同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] <がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制>
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。
<同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員>
通常、成人にはペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、7.2 mg を1回皮下投与する。
(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... 3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... 5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断..... 16
9. 審査報告(1)作成時における総合評価..... 16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

allo-PBSCT に際しては、造血幹細胞の末梢血への動員を期待して、ドナーの造血幹細胞採取前に G-CSF 製剤の投与が行われている。

本薬は、連日投与型 G-CSF 製剤であるフィルグラスチムの N 末端に分子量約 20,000 の PEG を化学的に結合した遺伝子組換えヒト G-CSF 製剤であり、米国 Amgen 社により創製された。本薬は、非 PEG 修飾のフィルグラスチムと比較して持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待されている。

本邦において、本薬は、2014 年 9 月に「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能・効果として、承認されている。

1.2 開発の経緯等

allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血への動員に対する本薬の臨床開発として、本邦において、申請者により、健康成人を対象とした第 II 相試験（101 試験）が、2019 年 5 月から実施された。

なお、2021 年 10 月時点において、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血への動員に関する効能・効果にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、101 試験を主要な試験成績として、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血への動員に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 抗ペグフィルグラスチム抗体の測定法

ヒト血清中の抗ペグフィルグラスチム抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：70.3 ng/mL）。

ヒト血清中の抗ペグフィルグラスチム中和抗体の検出は、マウス骨髄性白血病由来 NFS-60 細胞株及び本薬を用いた測定法により行われた。

申請者は、検体中の本薬が抗ペグフィルグラスチム抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の方法における、抗ペグフィルグラスチム抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 20.0 ng/mL であった。当該方法が使用された 101 試験において、抗ペグフィルグラスチム抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は 0.572 ng/mL であったことを考慮すると、101 試験では本薬の影響を受けずに抗ペグフィルグラスチム抗体の測定が可能であったと考える。

6.2 臨床薬理試験

健康成人における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：101 試験 Pilot パート<2019年5月～2020年8月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 3.6 又は 7.2 mg を単回皮下投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
3.6	6	92.8±56.7	18.0 (12.0, 24.0)	4,140±1,890	56.8±20.4	1.03±0.43	75.1±23.8
7.2	6	213±78	24.0 (12.0, 36.0)	9,220±3,130 ^{*2}	51.9±20.1 ^{*2}	0.89±0.41 ^{*2}	69.7±52.4 ^{*2}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

また、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_t）と末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値との関連を検討した結果、本薬の曝露量が高値を示した患者では、末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値が高値を示す傾向が認められた。

6.2.2 抗ペグフィルグラスチム抗体が本薬の PK に及ぼす影響

101 試験において、抗ペグフィルグラスチム抗体の発現状況が検討された。本薬投与後に抗ペグフィルグラスチム抗体が評価された患者（35 例）のうち、6 例（17.1%）で抗ペグフィルグラスチム抗体が検出された。なお、中和抗体は検出されなかった。

101 試験で本薬 7.2 mg を単回皮下投与した集団において、本薬投与 336 時間後に抗ペグフィルグラスチム抗体が陽性の被験者（4 例）及び陰性の被験者（25 例）の血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.204±0.150 及び 0.212±0.192 ng/mL であり、両者の間で明確な差異は認められなかったことから、抗ペグフィルグラスチム抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験の計 2 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	101 試験	II	健康成人	35 ① 6 ② 6 ③ 23	Pilot パート： ①本薬 3.6 mg を単回皮下投与 ②本薬 7.2 mg を単回皮下投与 Evaluation パート： ③本薬 7.2 mg を単回皮下投与	有効性 安全性 PK
参考	国内	KRN125/03-A01 試験	I	健康成人（男性）	24	本薬 30、60 又は 100 µg/kg を単回皮下投与	安全性 PK
	海外	970230 試験	I	健康成人	32	本薬 30、60、100 又は 300 µg/kg を単回皮下投与	安全性 PK

各試験の概略は以下のとおりであった。なお、KRN125/03-A01 試験については、初回承認申請時に提出されていることから（「平成 26 年 7 月 17 日付け審査報告書 ジーラスタ皮下注 3.6mg」参照）、試験成績の概略の記載を省略した。また、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する臨床試験は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験（CTD5.3.5.2-1：101 試験＜2019 年 5 月～2020 年 8 月＞）

健康成人（目標例数：41 例、Pilot パート 18 例、Evaluation パート 23 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、①Pilot パートでは、本薬 3.6 又は 7.2 mg を単回皮下投与、②Evaluation パートでは、Pilot パートで選択された推奨用量¹⁾（本薬 7.2 mg）を単回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 35 例（Pilot パート：3.6 mg 投与例 6 例、7.2 mg 投与例 6 例、Evaluation パート：23 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

¹⁾ Pilot パートにおける各用量での有効性、安全性等に関する情報に基づき、治験責任医師、医学専門家及び効果安全性評価委員（3 名）の間で評価が実施された。Pilot パートでは、本薬 10.8 mg も計画されていたが、本薬 7.2 mg 投与例の結果（7.R.4.1 参照）を踏まえ、本薬 10.8 mg の投与は実施されず、治験依頼者により Evaluation パートでの用量が本薬 7.2 mg と決定された。

有効性について、Evaluation パートにおいて主要評価項目とされた、ベースライン²⁾ から第 7 日目までにおいて、末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20 / μ L 超を達成³⁾ した被験者の割合⁴⁾ [95%CI] ⁵⁾ (%) は 100 [85.2,100] (23/23 例) であった。

安全性について、追跡期間中⁶⁾ の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2 : 970230 試験<1997 年 11 月~1998 年 2 月>)

健康成人 (目標例数 : 32 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例全例に本薬が単回皮下投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与後から 14 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血への動員に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

101 試験の Evaluation パートにおいて主要評価項目とされた、ベースラインから第 7 日目までにおいて、末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20 / μ L 超を達成した被験者の割合 [95%CI] (%) は 100 [85.2,100] (23/23 例) であり、95%CI の下限値は予め設定した閾値 (60%) を上回った (7.1.1.1 参照)。また、末梢血中の CD34 陽性細胞の経時的推移は、末梢血幹細胞採取の実施時期である本薬投与後第 4~6 日目で CD34 陽性細胞数は 20 / μ L 超⁷⁾ となり、連日投与型 G-CSF 製剤での末梢血中の CD34 陽性細胞数の推移 (Transfusion 1996; 36: 601-10) と同様であった (7.R.4.1 参照)。

申請者は、101 試験の Evaluation パートの主要評価項目について、以下のように説明している。

現状の allo-PBSCT では、健康なドナーに連日投与型 G-CSF 製剤 (フィルグラスチム又はレノグラスチム) を投与し、その後、末梢血幹細胞採取を行って、当該移植に必要な末梢血幹細胞が採取されている。末梢血幹細胞採取は、血管迷走神経反射や一過性の血液量減少による全身倦怠感、四肢のしびれ等の副作用を伴うことから、101 試験では、非ドナーの健康成人に対して末梢血幹細胞採取を実施することのリスクを考慮し、末梢血幹細胞数を評価する際の指標として汎用されている末梢血中の CD34 陽性

²⁾ 本薬投与前直近の検査時点。

³⁾ 本薬単回投与 (第 1 日目) 後の第 2~7 日目 (計 6 時点) において、いずれかの時点で末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20 / μ L を超えた場合、達成例として取り扱うこととされた。

⁴⁾ 末梢血幹細胞移植に係る国内臨床試験 (日本輸血細胞治療学会誌 2018; 64: 50-8) において、既承認の連日投与型 G-CSF 製剤 (フィルグラスチム又はレノグラスチム) 投与後に、末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20 / μ L を超えた健康成人ドナーの割合が 60% (9/15 例) であったことを参考に、閾値は 60% と設定された。

⁵⁾ Clopper-Pearson 法。

⁶⁾ Pilot パートは本薬投与後から 14 日以内、Evaluation パートは本薬投与後から 28 日以内。

⁷⁾ 末梢血中 CD34 陽性細胞数 (平均値 \pm 標準偏差) は、本薬投与後第 4 日目 68.1 \pm 38.9/ μ L、第 5 日目 89.8 \pm 49.2/ μ L、第 6 日目 64.4 \pm 45.3/ μ L であった。

細胞数を指標として、本薬の有効性を評価することとした。また、移植後に速やかな生着を得るためには 2×10^6 /kg(レシピエント体重)のCD34陽性細胞数が必要とされているが(Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 1262-73等)、当該細胞数を採取するためには、末梢血幹細胞採取実施時の末梢血中CD34陽性細胞数が20/ μ L以上であることが望ましいとされていることから(Transfusion 2004; 44: 526-32等)、当該末梢血幹細胞数の達成基準を20/ μ L超と設定した。加えて、連日投与型G-CSF製剤では、投与7日目以降に末梢血中のCD34陽性細胞数が減少する旨の報告があること等から(Blood 1997; 90: 903-8)、有効性の評価期間を本薬投与開始前から第7日目までと設定した。

以上より、本薬投与により末梢血中のCD34陽性細胞数が20/ μ L超を達成することに臨床的意義があると考え、101試験のEvaluationパートの主要評価項目として、本薬投与開始前から第7日目までの、末梢血中のCD34陽性細胞数が20/ μ L超を達成した被験者の割合を設定した。

なお、①G-CSF製剤の投与については、ドナーの末梢血幹細胞提供回数に一定の制限が規定されていること(公益財団法人日本骨髄バンク 非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル(暫定版))、②G-CSF製剤投与による安全性上のリスク等を考慮すると、健康成人を対象とした、比較試験を含めた大規模な臨床試験の実施は困難であることから、101試験は非対照試験として実施した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。また、本薬投与による安全性上のリスクを含めた倫理的な観点を考慮すると、健康成人を対象とした大規模な比較試験を実施することが困難である旨の申請者の説明についても理解可能である。

有効性の評価結果について、101試験における検討施設数及び検討例数は限られているものの、当該試験のEvaluationパートにおける主要評価項目の結果等を考慮すると、allo-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血への動員に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2 安全性について(有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、allo-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象(ショック、アナフィラキシー、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、毛細血管漏出症候群、Sweet症候群、皮膚血管炎、大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)及び重篤な血小板減少)(「平成26年7月17日付け審査報告書 ジーラスタ皮下注3.6mg」等参照)⁸⁾であり、既承認の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、健康成人ドナー及びその家族に対して本薬の有害事象について十分な説明及び理解を得た上で同意が得られるとともに、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の投与は許容可能であると判断した。ただし、allo-

⁸⁾ 既承認の効能・効果において特に注意が必要とされた①芽球の増加及び②二次性悪性腫瘍について、①は特に急性骨髄性白血病患者で懸念される事象であること、②は癌患者において懸念される事象であることから、検討の対象外とした。

PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬 7.2 mg 投与の投与経験は限られていること等から、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.5 参照）。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

101 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

表 3 安全性の概要（101 試験）

	例数 (%)		
	Pilot パート		Evaluation パート
	3.6 mg	7.2 mg	7.2 mg
	6 例	6 例	23 例
全有害事象	6 (100)	6 (100)	23 (100)
中等度以上の有害事象*	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0

*：重症度は、軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価⁹⁾

101 試験において、いずれかの用量で発現率が 20%以上の有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの用量で発現率が 20%以上の有害事象（101 試験）

SOC	例数 (%)	
	3.6 mg	7.2 mg
PT (MedDRA/J ver.23.1)	6 例	29 例*
全有害事象	6 (100)	29 (100)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	2 (33.3)	1 (3.4)
臨床検査		
血中 ALP 増加	6 (100)	29 (100)
血中 LDH 増加	5 (83.3)	29 (100)
血小板数減少	4 (66.7)	21 (72.4)
血中尿酸増加	2 (33.3)	21 (72.4)
AST 増加	1 (16.7)	18 (62.1)
ALT 増加	3 (50.0)	16 (55.2)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (66.7)	23 (79.3)
神経系障害		
頭痛	1 (16.7)	21 (72.4)

*：Pilot パート又は Evaluation パートにおいて本薬 7.2 mg を投与された被験者の合計

101 試験において、中等度以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬 7.2 mg 投与と、既承認の効能・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）に係る本薬 3.6 mg 投与との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

⁹⁾ 軽度：徴候又は症状は認められるが日常的活動が妨げられないもの、中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる又は臨床状態に影響が認められるもの、高度：日常的活動が不能となる又は臨床状態に重大な影響が認められるもの。

健康成人を対象とした 101 試験の本薬 7.2 mg 投与例¹⁰⁾、悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（007 試験）、乳癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（008 試験）及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（009 試験）（いずれも本薬 3.6 mg 投与例¹¹⁾）における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（101 試験）

	例数 (%)			
	101 試験 (7.2 mg) 29 例	007 試験 (3.6 mg) 54 例	008 試験 (3.6 mg) 284 例	009 試験 (3.6 mg) 25 例
全有害事象	29 (100)	54 (100)	283 (99.6)	25 (100)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.9)	0	0
重篤な有害事象	0	3 (5.6)	13 (4.6)	0

007 試験、008 試験及び 009 試験の 3.6 mg 投与例のいずれかと比較して、101 試験の 7.2 mg 投与例で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中 ALP 増加（101 試験：29 例（100%）、007 試験：3 例（5.6%）、008 試験：18 例（6.3%）、009 試験：2 例（8.0%）、以下、同順）、血中 LDH 増加（29 例（100%）、11 例（20.4%）、81 例（28.5%）、2 例（8.0%））、背部痛（23 例（79.3%）、12 例（22.2%）、59 例（20.8%）、5 例（20.0%））、頭痛（21 例（72.4%）、5 例（9.3%）、62 例（21.8%）、1 例（4%））、血小板数減少（21 例（72.4%）、53 例（98.1%）、13 例（4.6%）、11 例（44.0%））、血中尿酸増加（21 例（72.4%）、1 例（1.9%）、1 例（0.4%）、0 例）、AST 増加（18 例（62.1%）、2 例（3.7%）、33 例（11.6%）、0 例）、ALT 増加（16 例（55.2%）、4 例（7.4%）、47 例（16.5%）、0 例）であった。007 試験、008 試験及び 009 試験の 3.6 mg 投与例のいずれかと比較して、101 試験の 7.2 mg 投与例で発現が高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

101 試験において本薬 7.2 mg 投与された被験者数は限られていること、既承認の効能・効果に対して特に注意が必要と判断された事象⁸⁾（7.R.2 参照）については、健康成人ドナーにおいても発現する可能性は否定できないこと等を考慮すると、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要である。しかしながら、101 試験で認められた有害事象は全例で軽度であったこと等を考慮すると、健康成人ドナー及びその家族に対して本薬の有害事象について十分な説明及び理解を得た上で同意が得られるとともに、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、健康成人ドナーに対して本薬 7.2 mg の単回投与は許容可能であると判断した。

7.R.2.2 本薬と連日投与型 G-CSF 製剤との間における安全性プロファイルの差異について

申請者は、本薬と連日投与型 G-CSF 製剤との間における安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

101 試験の本薬 7.2 mg 投与例において、20%以上に認められた有害事象（①背部痛、②頭痛、③血小板

¹⁰⁾ Pilot パート又は Evaluation パートにおいて本薬 7.2 mg を投与された被験者の合計。

¹¹⁾ 本薬 3.6 mg をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に皮下投与とされ、がん化学療法のサイクル数は 007 試験及び 009 は 1 サイクル、008 試験は 4 サイクル以上最大 6 サイクルとされた。また、008 試験は二重盲検期でプラセボ群に割り付けられ、非盲検期で本薬 3.6 mg が投与された被験者も含む。

数減少、④血中ALP増加及び血中LDH増加、並びに⑤血中尿酸増加、AST増加及びALT増加) について、下記のとおり、連日投与型G-CSF製剤¹²⁾ との比較検討を行った。

① 背部痛：

101試験の本薬7.2 mg投与例において、背部痛は79.3% (23/29例) に認められた。連日投与型G-CSF製剤において、最も発現率が高かった報告での背部痛の発現率は20.0% (3/15例) (J Clin Apher 2009; 24: 173-9) であり、101試験の方が背部痛の発現が高い傾向が認められた。しかしながら、連日投与型G-CSF製剤において、背部痛と同様の事象と考えられる腰痛の発現率は61.9% (13/21例)¹³⁾、骨痛の発現率は36～95% (臨床血液 2000; 41: 198-205、Int J Hematol 1997; 66: 169-78等) と報告されていることも考慮すると、両者の間で発現率に明確な差異はないと考える。

② 頭痛：

101試験の本薬7.2 mg投与例において、頭痛は72.4% (21/29例) に認められた。連日投与型G-CSF製剤において、頭痛の発現率は33.3～70% (臨床血液 2000; 41: 198-205、Int J Hematol 1997; 66: 169-78等) と報告されており、両者の間で発現率に明確な差異はないと考える。

③ 血小板数減少：

101試験の本薬7.2 mg投与例において、72.4% (21/29例) に認められた。連日投与型G-CSF製剤の報告において、最も発現率が高かった日本造血・免疫細胞療学会による調査¹⁴⁾ では、中等度又は高度の血小板減少の発現率は30.2% (985/3,264例) と報告されている。101試験の本薬7.2 mg投与例において認められた血小板数減少は、いずれも本薬投与後第29日目までに回復した。101試験における血小板数減少の発現率は高い傾向が認められたものの、重症度はいずれも軽度であり、重症度が高い血小板減少の発現率は両者の間で明確な差異はないと考える。

④ 血中ALP増加及び血中LDH増加：

101試験の本薬7.2 mg投与例において、血中ALP増加及び血中LDH増加はいずれも100% (29/29例) に認められた。連日投与型G-CSF製剤における、血中ALP増加の発現率は70.0～100% (Blood. 1995; 86: 4437-45、Int J Hematol 1997; 66: 169-78等)、血中LDH増加の発現率は61.1～90.5% (臨床血液 2000; 41: 198-205、Bone Marrow Transplant 2000; 25: 371-6等) と報告されており、両者の間で発現率に明確な差異はないと考える。

¹²⁾ 連日投与型G-CSF製剤の安全性について、以下のように選定した公表論文(合計17報)に記載されている連日投与型G-CSF製剤の安全性プロファイル、及びフィルグラスチムの国内第Ⅱ相試験(95201試験)の安全性の結果に基づき検討を行った。公表論文として、①PubMed(2021年6月7日時点)を用いて、「clinical trial」に該当し、フィルグラスチム又はレノグラスチムの健康成人を対象とした造血幹細胞の末梢血中への動員を評価した前向きな臨床試験、並びに②(i)造血細胞移植ガイドライン allo-PBSCTのための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取 第5版 2014年5月(日本造血・免疫細胞療学会編)、(ii)Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation (Biol Blood Marrow Transplant 2014 20; 1262-73)及び(iii) recommendations from the World Marrow Donor Association Clinical Working Group Committee (Bone Marrow Transplantation 2014 49; 880-6)で引用されている参考論文、並びにフィルグラスチム及びレノグラスチムのインタビューフォームに記載されている臨床試験のうち、フィルグラスチム又はレノグラスチムの健康成人を対象とした造血幹細胞の末梢血中への動員を評価した前向きな臨床試験を検討した。

¹³⁾ フィルグラスチムの国内第Ⅱ相試験(95201試験)の結果。

¹⁴⁾ allo-PBSCT時の血縁ドナーを対象(3,264例)とした前向き調査(Bone Marrow Transplant 2014; 49: 195-200)。

⑤ 血中尿酸増加、AST 増加及び ALT 増加：

101 試験の本薬 7.2 mg 投与例において、血中尿酸増加、AST 増加及び ALT 増加はそれぞれ 72.4% (21/29 例)、62.1% (18/29 例) 及び 55.2% (16/29 例) に認められた。連日投与型 G-CSF 製剤において、最も発現率が高かった報告での発現率は、血中尿酸増加では 33.3% (7/21 例)¹³⁾、AST 増加では 22.2% (4/18 例)、ALT 増加では 27.8% (5/18 例) と報告されており (臨床血液 2000; 41: 198-205)、101 試験において当該事象の発現率が高い傾向が認められたものの、重症度はいずれも軽度であり、重症度が高い事象の発現率は両者の間で明確な差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と連日投与型 G-CSF 製剤との比較について、直接的な比較検討が行われていないこと等から、本薬と連日投与型 G-CSF 製剤の安全性の差異について結論付けることには限界があるものの、(i) 本薬と連日投与型 G-CSF 製剤との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと、及び(ii) 101 試験で認められた有害事象は軽度のみであったことを考慮すると、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、健康成人ドナーに対する本薬投与は許容可能であると判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」と設定されていた。なお、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る効能・効果に関連する注意の項については設定されていなかった。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに下記の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の G-CSF 製剤の使用についても慎重に検討すること。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹⁵⁾における本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation (Bio Blood Marrow Transplant 2014; 20: 1262-73) : allo-PBSCT のためのドナーからの造血幹細胞採取において、広くは使用されていないものの、本薬 6~12 mg を単回皮下投与した報告がある旨が記載されている (推奨 Grade B¹⁶⁾)。)

¹⁵⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Wolters Kluwer, 2019, Netherlands)、Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)、Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 5th edition (Wiley Blackwell Inc, 2016, UK) には、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬の記載はなかった。

¹⁶⁾ 質の高いケースコントロール若しくはコホートスタディが含まれ、適切な目標対象において一貫性のある結果が認められる、又はランダム化比較試験を外挿できるエビデンスが含まれる。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

allo-PBSCTにおける課題の一つとして、連日投与型 G-CSF 製剤では、連日の皮下投与及びそれに伴う入院や通院等がドナーの負担となっており¹⁷⁾、適合ドナーが初期段階で多く脱落してしまうことが挙げられる。

本薬は、連日投与型 G-CSF 製剤と比較して持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待でき、投与に伴う入院及び通院、頻回な血球モニタリング等のドナーの負担を軽減することが期待される。以上の状況において、101 試験が実施され、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) 等を考慮すると、本薬は allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、効能・効果を「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」と設定することは可能と考える。

なお、本薬と連日投与型 G-CSF 製剤との使い分けについて、連日投与型 G-CSF 製剤との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから明確に結論付けることは困難であるものの、本薬は連日投与型 G-CSF 製剤と比較して投与頻度が低いことに伴うドナーの負担軽減のメリットがある一方で、連日投与型 G-CSF 製剤ではドナーの状態に応じた投与量の減量、投与中止等の用量調節が可能であるのに対して、本薬は単回投与であり用量調節ができないこと等のリスクがある。以上を考慮すると、上記の内容について、ドナー及び医師が十分に理解した上で、本薬投与の可否を慎重に選択する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、本薬は造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることも考慮すると、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬の臨床的位置付け等に関する申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、①現時点において、本薬と連日投与型 G-CSF 製剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績が得られておらず、本薬の有効性及び安全性の情報は限定的であること、②101 試験では長期フォローアップがされておらず、本薬 7.2 mg 投与の長期安全性に関する情報が得られていないこと等を考慮すると、本薬を使用する医師は、本薬の投与に先立ち、本薬投与のメリット及びデメリット、連日投与型 G-CSF 製剤の選択肢があること、副作用発現時の対応等について、ドナー及びその家族に対して十分に説明し、同意を得る必要があると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、101 試験が非対照試験であったこと等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の G-CSF 製剤の使用についても慎重に検討すること。

¹⁷⁾ フィルグラスチムは、1日1回又は2回に分けて、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。レノグラスチムは、1日1回又は2回に分けて4～6日間、末梢血幹細胞採取が終了する時点まで皮下投与する。

7.R.4 用法・用量について

allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬の用法・用量は、「通常、成人にはベグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2 mg を 1 回皮下投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

101試験のPilotパートにおける用法・用量は、(i) 本薬の海外臨床試験でのCD34陽性細胞採取の結果、(ii) 国内外における、本薬の既承認の効能・効果に係る承認用量 (3.6 mg)、及び(iii) 国内外で実施された本薬の臨床試験成績から得られた安全性情報 (Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 603-7等) を基に、本薬3.6、7.2及び10.8 mgの単回皮下投与と設定された。当該パートにおいて、下記の①有効性及び②安全性の結果、並びにPKの結果 (6.2.1参照) が認められ、本薬3.6 mg投与例と比較して本薬7.2 mg投与例で末梢血中のCD34陽性細胞数が20 / μ L超を達成した被験者の割合が高かったこと、本薬3.6 mg投与例及び本薬7.2 mg投与例において、いずれも安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮し、Evaluationパートにおける本薬の推奨用法・用量を7.2 mgの単回投与と設定した。

- ① 有効性について、ベースラインから第 7 日目までの末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20 / μ L 超を達成した被験者は、本薬 3.6 mg 投与例で 5/6 例 (83.3%)、7.2 mg 投与例で 6/6 例 (100%) であった。また、末梢血中 CD34 陽性細胞数の経時的推移は図 1 のとおりであり、本薬 3.6 mg 投与例及び 7.2 mg 投与例のいずれにおいても、末梢血中 CD34 陽性細胞数は第 5 日目に最大となり、中央値 (範囲) (μ L) はそれぞれ 56.9 (13.5~90.5) 及び 61.6 (41.5~145.4) であった。なお、本薬 7.2 mg 投与例全例において、CD34 陽性細胞数 20 / μ L 超が達成されたこと (達成率 100%) から、当該用量は末梢血からの造血幹細胞採取に当たり十分な用量であると判断され、10.8 mg の検討は実施されなかった。
- ② 安全性について、本薬 3.6 mg 投与例及び 7.2 mg 投与例において、有害事象はいずれも全例 (6/6 例) に発現し、本薬との因果関係が否定されなかったが、認められた事象の重症度は用量にかかわらず全例で軽度であった (7.R.2 参照)。なお、本薬投与に伴う白血球数の経時的推移について、いずれの投与例でも Grade 3 以上に相当する白血球数 100,000 / μ L 以上の増加は認められなかった (図 2)。

101 試験の Evaluation パートの結果、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する本薬 7.2 mg 単回投与の臨床的有用性が認められたことから (7.R.1 及び 7.R.2 参照)、当該パートでの設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。なお、101 試験の対象は成人のみであり、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員の用法・用量は、成人に対する設定であることを注意喚起することとした。

また、末梢血幹細胞採取の実施時期について、①本薬 7.2 mg 投与時の各被験者の CD34 陽性細胞数が投与後第 4～6 日目で最大値を示したことで、②Evaluation パートにおける末梢血中の CD34 陽性細胞数の経時的推移は図 1 のとおりであり、本薬投与後第 4～6 日目で末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20 / μ L を超えていることを踏まえ、連日投与型 G-CSF 製剤のフィルグラスチムと同様に、本薬投与後（第 1 日目）から第 4～6 日目に実施することが適切と考え、当該内容を用法・用量に関連する注意で注意喚起する。なお、Evaluation パートの白血球数についても 100,000 / μ L 以上となった被験者は認められなかった（図 2）。

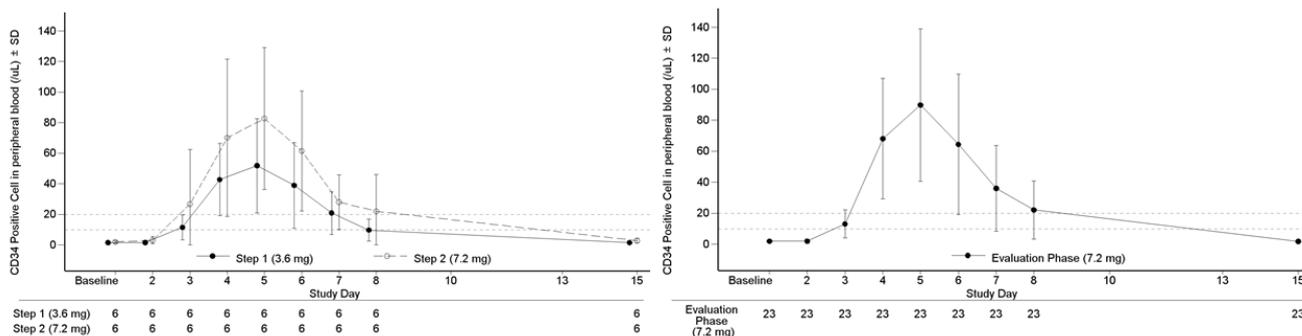


図 1 101 試験における末梢血中 CD34 陽性細胞数の経時的推移（左：Pilot パート、右：Evaluation パート）
 平均値±標準偏差

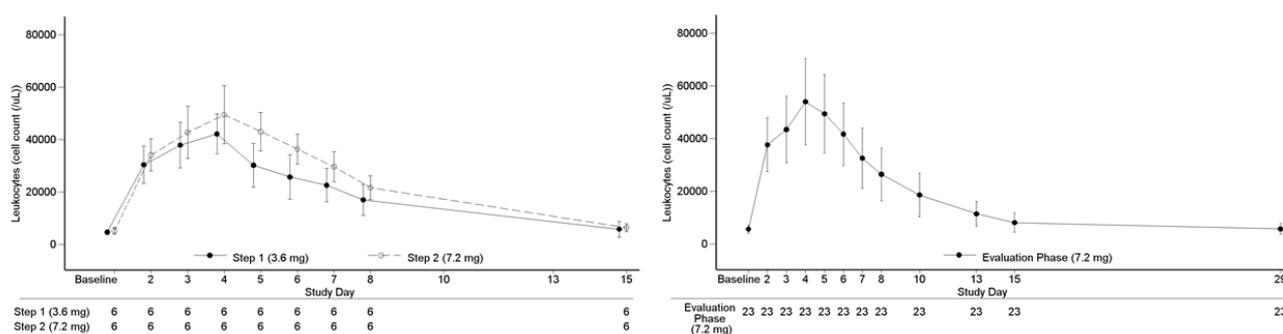


図 2 101 試験における白血球数の経時的推移（左：Pilot パート、右：Evaluation パート）
 平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について一定の理解は可能であり、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する本薬の用法・用量を、7.2 mg の単回投与と設定することは許容可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のよう説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員を目的として本薬が投与された全てのドナーを対象とした全例調査方式による製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意すべき事象である、脾腫・脾破裂、ショック、アナフィラキシー、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）、重篤な血小板減少と設定した。また、本

薬投与後に末梢血幹細胞採取を実施した際の安全性情報は得られておらず、G-CSF 製剤投与時の有害事象及び末梢血幹細胞採取の合併症として、血小板減少及び白血球減少が知られていることから、末梢血幹細胞採取後の安全性も設定した。

調査予定例数については、有害事象を一定の精度で検出可能な例数として、350 例と設定した。

観察期間については、101 試験、KRN125/03-A01 試験及び 970230 試験における上記の安全性検討事項に設定した事象の発現時期、並びに末梢血幹細胞採取後の安全性を評価可能な期間を考慮し、本薬投与開始から 32～34 日間（末梢血幹細胞採取後 28 日間）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員を目的として本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全てのドナーを対象とする全例調査方式による調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した項目に加えて、健康成人ドナーにおいても発現する可能性が否定できない事象として、間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群を設定することが適切であると判断した。

調査予定例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の臨床試験等における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（101 試験）

有害事象は、①Pilot パートの本薬 3.6 mg 投与例 6/6 例（100%）、②Pilot パートの本薬 7.2 mg 投与例 6/6 例（100%）、③Evaluation パート 23/23 例（100%）に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、①で血中 ALP 増加 6 例（100%）、血中 LDH 増加 5 例（83.3%）、血小板数減少及び背部痛各 4 例（66.7%）、ALT 増加 3 例（50.0%）、疲労及び血中尿酸増加各 2 例（33.3%）、②で血中 ALP 増加及び血中 LDH 増加各 6 例（100%）、血中尿酸増加及び頭痛各 5 例（83.3%）、血小板数減少、ALT 増加、AST 増加及び背部痛各 3 例（50.0%）、悪心 2 例（33.3%）、③で血中 ALP 増加及び血中 LDH 増加各 23 例（100%）、背部痛 20 例（87.0%）、血小板数減少 18 例（78.3%）、血中尿酸増加及び頭痛各 16 例（69.6%）、AST 増加 15 例（65.2%）、ALT 増加 13 例（56.5%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験（970230 試験）

有害事象は、①本薬 30 µg/kg 投与例 8/8 例（100%）、②本薬 60 µg/kg 投与例 7/8 例（87.5%）、③本薬 100 µg/kg 投与例 8/8 例（100%）、④本薬 300 µg/kg 投与例 8/8 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 8/8 例（100%）、②で 7/8 例（87.5%）、③で 8/8 例（100%）、④で 8/8 例（100%）に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、①で背部痛 6 例（75.0%）、頭痛 5 例（62.5%）、血管迷走神経症状、悪心及び関節痛各 2 例（25.0%）、②で頭痛 4 例（50.0%）、背部痛及び咽頭痛各 3 例（37.5%）、悪心及び筋肉痛各 2 例（25.0%）、③で頭痛 5 例（62.5%）、筋肉痛 4 例（50.0%）、背部痛 3 例（37.5%）胸部

痛及び関節痛各 2 例 (25.0%)、④で頭痛 8 例 (100%)、悪心、関節痛及び咽頭痛各 3 例 (37.5%)、筋肉痛、背部痛及び発汗増加各 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年1月11日

申請品目

[販売名] ジーラスタ皮下注 3.6 mg
[一般名] ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和3年3月11日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、健康成人を対象とした国内第Ⅱ相試験(101試験)において、主要評価項目とされた、ベースラインから第7日目までにおいて、末梢血中のCD34陽性細胞数が20/ μ L超を達成した被験者の割合[95%CI](%)は100[85.2, 100](23/23例)であり、95%CIの下限値は事前に設定された閾値(60%)を上回ったこと等から、allo-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血への動員に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、allo-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・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)に対する審査時等に注意が必要と判断された事象(ショック、アナフィラキシー、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、毛細血管漏出症候群、Sweet症候群、皮膚血管炎、大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)及び重篤な血小板減少)⁸⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、健康成人ドナー及びその家族に対して本薬の有害事象について十分な説明及び理解を得た上で同意が得られるとともに、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の投与は許容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 本薬の臨床位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対する選択肢の一つとして位置付けられると判断した。ただし、以下の点等を考慮すると、本薬を使用する医師は、本薬の投与に先立ち、本薬投与のメリット及びデメリット、連日投与型 G-CSF 製剤の選択肢があること、副作用発現時の対応等について、ドナー及びその家族に対して十分に説明し、同意を得る必要があると判断した。

- 現時点において、本薬と連日投与型 G-CSF 製剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績が得られておらず、本薬の有効性及び安全性の情報は限定的であること。
- 101 試験では長期フォローアップがされておらず、本薬 7.2 mg 投与の長期安全性に関する情報が得られていないこと。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、101試験が非対照試験であったこと等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の G-CSF 製剤の使用についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2 mg を 1 回皮下投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された全てのドナーを対象に、調査予定例数を 350 例、観察期間を本薬投与開始から 32～34 日間（末梢血幹細胞採取後 28 日間）と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全てのドナーを対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した項目に加えて、間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験等における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群を追加で設定する。
- 本調査の調査予定例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 350 例及び本薬投与開始から 32～34 日間（末梢血幹細胞採取後 28 日間）と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 6 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 7 及び 8 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 6 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 間質性肺疾患 • 脾腫・脾破裂 • ショック、アナフィラキシー • 急性呼吸窮迫症候群 • 毛細血管漏出症候群 • 骨痛・背部痛等の関連事象 • Sweet 症候群 • 皮膚血管炎 • 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症） • 芽球の増加* 	<ul style="list-style-type: none"> • 重篤な血小板減少 • 二次性悪性腫瘍* 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>末梢血幹細胞採取後の安全性</u> • 小児への使用*
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性* 		

*：既承認の効能・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）のみに係る検討事項、下線：今般追加する安全性検討事項（allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員のみ）

表7 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制） 使用成績調査（全例調査、allo-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血中への動員） 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表8 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
調査対象	本薬を投与された全てのドナー
観察期間	本薬投与開始から 32～34 日間（末梢血幹細胞採取後 28 日間）
調査予定例数	350 例
主な調査項目	安全性検討事項：間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック、アナフィラキシー、急性呼吸窮迫症候群、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）、重篤な血小板減少及び末梢血幹細胞採取後の安全性 上記以外の主な調査項目：ドナー背景（性別、年齢、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象、末梢血幹細胞採取状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[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

同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員

（下線部追加）

[用法・用量]

＜がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制＞

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。

＜同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員＞

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2 mg を1回皮下投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験における被投与例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の被投与例

に係るデータが集積されるまでの間は、全例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤被投与者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告] (下線部追加)

<同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員>

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される末梢血幹細胞提供ドナー(ドナー)についてのみ投与すること。また、本剤の投与に先立ち、ドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌] (下線部追加)

<効能共通>

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
<がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制>
2. 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制>

1. 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

<同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員>

3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の顆粒球コロニー形成刺激因子の使用についても慎重に検討すること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

<がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制>

1. がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

<同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員>

2. 本剤投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
allo-PBSCT	allogenic-peripheral blood stem cell transplantation	同種末梢血幹細胞移植
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
007 試験		KRN125-007 試験
008 試験		KRN125-008 試験
009 試験		KRN125-009 試験
101 試験		125-101 試験
フィルグラスチム		フィルグラスチム (遺伝子組換え)
本薬		ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)
レノグラスチム		レノグラスチム (遺伝子組換え)