

審査報告書

令和4年4月27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] ①グラン注射液 75、同シリンジ 75、②グラン注射液 150、同シリンジ 150、③グラン注射液 M300、同シリンジ M300
- [一 般 名] 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4年2月15日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 アンプル又はシリンジ（0.3 mL）中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）75 µg を含有する注射剤
②1 アンプル又はシリンジ（0.6 mL）中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）150 µg を含有する注射剤
③1 アンプル又はシリンジ（0.7 mL）中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）300 µg 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] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第9号）に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づく迅速審査
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、令和4年2月4日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びレノグラスチム（遺伝子組換え）（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法としての有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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、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。

[効能又は効果]

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
3. がん化学療法による好中球減少症
4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症
5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
7. 先天性・特発性好中球減少症
8. 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強
9. 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

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

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

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

なお、状態に応じて適宜減量する。

(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

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

なお、状態に応じて適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え） $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回

静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

- (2) 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん
通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

- (3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

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

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

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

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

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

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ （体重）を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。

ただし、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は休薬する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

9. 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）1 日 1 回 $300\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法を開始前日から併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

（下線部追加）

審査報告

令和4年4月26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] ①グラン注射液 75、同シリンジ 75、②グラン注射液 150、同シリンジ 150、③グラン注射液 M300、同シリンジ M300
- [一般名] 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4年2月15日
- [剤形・含量] ①1 アンプル又はシリンジ（0.3 mL）中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）75 µg を含有する注射剤
②1 アンプル又はシリンジ（0.6 mL）中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）150 µg を含有する注射剤
③1 アンプル又はシリンジ（0.7 mL）中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）300 µg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 1. 造血幹細胞の末梢血中への動員
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
3. がん化学療法による好中球減少症
4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症
5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
7. 先天性・特発性好中球減少症
8. 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強
9. 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] 1. 造血幹細胞の末梢血中への動員
(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m²を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。
ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

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

なお、状態に応じて適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え） $300\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

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

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

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

ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

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

ただし、好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m²を 1 日 1 回皮下投与する。小児には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m²を 1 日 1 回皮下投与する。

ただし、好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強 ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 5 µg/kg（体重）を皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。

ただし、白血球数が 50,000 /mm³以上に増加した場合は休薬する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

9. 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法 通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）1 日 1 回 300 µg/m²を、フルダラ ビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学 療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

（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..... | 5 |
| 2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略 | 6 |
| 3. 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..... | 6 |
| 4. 総合評価 | 7 |

[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

申請者による再発又は難治性のAMLにおけるFLAG (FLU、シタラビン及びG-CSF製剤の併用投与) 及びFLAG-IDA (FLU、シタラビン、イダルビシン及びG-CSF製剤の併用投与) の開発はこれまでに行われておらず、欧米等6カ国 (米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア) において承認されていないものの、海外診療ガイドライン (NCCNガイドライン (v.3.2021)、米国NCI-PDQ (2021年9月21日版)、2017ELNガイドライン (Blood 2017; 129: 424-47)、Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults (Br J Haematol 2006; 135: 450-74)) 及び教科書 (Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition (Wolters Kluwer, 2019, Netherlands)、Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition (Wolters Kluwer, 2015, Netherlands)) では、FLAG及びFLAG-IDAは、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

FLUは、アデニンヌクレオシド誘導体の抗悪性腫瘍剤であり、DNAポリメラーゼ及びRNAポリメラーゼを阻害し、DNA及びRNA合成を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、LENO及びFILは、組換えDNA技術を応用して産生されるヒトG-CSFであり、*in vitro* において、休止細胞の細胞周期を再開させること等によりシタラビンに対する白血病芽球の感受性を高めることが示唆されており (Leukemia 1990; 4: 826-34)、シタラビン、FLU等の抗悪性腫瘍剤と併用することでAMLに対する有効性が期待できると考えられている。

以上の状況を踏まえて、日本血液学会及び日本小児血液・がん学会から、再発又は難治性のAMLにおけるFLAG及びFLAG-IDAに係る、LENO、FIL及びFLUの効能・効果及び用法・用量を追加する要望が提出された。令和3年12月20日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有用性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。

- ① 下記の点等を考慮すると、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - 海外臨床試験成績に基づき、国際的な診療ガイドライン及び教科書では、FLAG及びFLAG-IDAが成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対する治療選択肢の一つとして記載されていること。
 - 本邦では、臨床研究に加え、臨床使用実態においてFLAG及びFLAG-IDAの投与例が確認され、寛解例が認められていること。
- ② 下記の点等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、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、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAは忍容可能と考えること。
 - 海外臨床試験成績及び国内での臨床使用実態より、成人及び小児の再発又は難治性のAML患者に対するFLAG及びFLAG-IDAにより認められた有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であったこと。
 - 要望された用法・用量は既に本邦で承認されている用法・用量の範囲内であり、LENO、FIL及びFLUによる主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていること。

上記の公知申請の該当性報告書に基づき、令和4年2月4日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有効性及び

安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、LENO、FIL及びFLUの一変申請を行うことは可能と判断された¹⁾。

本一変申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」²⁾及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本一変申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、さらに追記・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本一変申請において新たに注意すべき事象はなく、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、LENO、FIL及びFLUそれぞれの安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、LENO、FIL及びFLUの使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

3. 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

本一変申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」²⁾に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

¹⁾ シタラビン及びイダルビシンは、既にAMLに係る効能・効果で承認されている。

²⁾ LENO：令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第10号、FIL：令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第9号、FLU：令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第11号。

4. 総合評価

令和4年2月4日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、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、LENO、FIL 及び FLU 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、FIL については、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。

[効能・効果] (下線部追加)

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
3. がん化学療法による好中球減少症
4. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症
5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
7. 先天性・特発性好中球減少症
8. 神経芽腫に対するジヌツキシマブ (遺伝子組換え) の抗腫瘍効果の増強
9. 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

[用法・用量] (下線部追加)

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員
 - (1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 単独投与による動員
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与開始後4~6日目に施行する。
ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000 / mm^3 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000 / mm^3 に達した場合は投与を中止する。
なお、状態に応じて適宜減量する。
 - (2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与による動員
通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。
ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000 / mm^3 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000 / mm^3 に達した場合は投与を中止する。
なお、状態に応じて適宜減量する。
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム (遺伝子組換え) 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
ただし、好中球数が 5,000 / mm^3 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(2) 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん
通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

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

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

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

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

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

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）として1日1回 $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ （体重）を皮下投与する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルの1～14日目に投与する。

ただし、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は休薬する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

9. 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）1日1回 $300\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学療法終了日まで（通常5～6日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

[禁忌]（下線部追加）

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
2. 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法として投与する場合を除く）

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

〈がん化学療法による好中球減少症〉

胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

1. 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後 5,000~10,000 /mm³ 以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

2. がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。
3. その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
4. 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000 /mm³ に達した場合は投与を中止するが、好中球数が 2,000 /mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

〈HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

5. 投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする。本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない。また、本剤を 1 週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ (遺伝子組換え) の抗腫瘍効果の増強〉

6. 本剤の投与により、白血球数が 50,000 /mm³ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が 20,000 /mm³ 以下になった場合、本剤を減量して投与再開を検討すること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|-------------|---------------------------------------|--|
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| DNA | deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| FIL | filgrastim | フィルグラスチム（遺伝子組換え） |
| FLAG | | FLU、シタラビン及び G-CSF 製剤の併用投与 |
| FLAG-IDA | | FLAG とイダルビシンとの併用投与 |
| FLU | fludarabine phosphate | フルダラビンリン酸エステル |
| G-CSF | granulocyte colony stimulating factor | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| LENO | lenograstim | レノグラスチム（遺伝子組換え） |
| RNA | ribonucleic acid | リボ核酸 |
| 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 |
| 検討会議 | | 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 |
| 公知申請の該当性報告書 | | 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びレノグラスチム（遺伝子組換え）（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）」 |