

## 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] ノイトロジン注 50 µg、同注 100 µg、同注 250 µg  
[一般名] レノグラスチム（遺伝子組換え）  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和4年2月10日  
[剤形・含量] 1バイアル中にレノグラスチム（遺伝子組換え）50 µg、100 µg 又は 250 µg を含有する用時溶解注射剤  
[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10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]

- 造血幹細胞の末梢血中への動員
- 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

- 先天性・特発性好中球減少症
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症
- 免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症
- 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]

##### ○造血幹細胞の末梢血中への動員

###### (1) がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を1日1回又は2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  とする。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が  $50,000 /\text{mm}^3$  以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が  $75,000 /\text{mm}^3$  に達した場合は投与を中止する。

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

通常、成人、小児ともに、レノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  を1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が  $50,000 /\text{mm}^3$  以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が  $75,000 /\text{mm}^3$  に達した場合は投与を中止する。

###### (3) 末梢血幹細胞移植ドナーに対して本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人にはレノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  を1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が  $50,000 /\text{mm}^3$  以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が  $75,000 /\text{mm}^3$  に達した場合は投与を中止する。

##### ○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

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

小児には、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を1日1回点滴静注する。

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

##### ○がん化学療法による好中球減少症

###### (1) 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨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、レノグラスチム（遺伝子組換え）として  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を1日

1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合は 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。

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

(2) 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

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

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 500/mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 500/mm<sup>3</sup> 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○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 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。

小児には、好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与又は静脈内投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与又は皮下投与する。

小児には、好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与又は静脈内投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。

小児には、好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

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

小児には、好中球数 1,500/mm<sup>3</sup>（白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>）未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○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、成人、小児ともにレノグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 5 µg/kg 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）連日皮下投与又は静脈内投与（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] ノイトロジン注 50 µg、同注 100 µg、同注 250 µg
- [一般名] レノグラスチム（遺伝子組換え）
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 令和4年2月10日
- [剤形・含量] 1バイアル中にレノグラスチム（遺伝子組換え）50 µg、100 µg 又は 250 µg を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] ○造血幹細胞の末梢血中への動員  
○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進  
○がん化学療法による好中球減少症  
○骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症  
○再生不良性貧血に伴う好中球減少症  
○先天性・特発性好中球減少症  
○ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症  
○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症  
○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] ○造血幹細胞の末梢血中への動員  
(1) がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を動員する場合  
通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量 5 µg/kg を1日1回又は2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を 10 µg/kg とする。なお、状態に応じて適宜減量する。  
ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000 /mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。  
(2) 自家末梢血幹細胞移植を目的として本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合  
通常、成人、小児ともに、レノグラスチム（遺伝子組換え）として1日量 10 µg/kg を1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000 /mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

(3) 末梢血幹細胞移植ドナーに対して本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人にはレノグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日量 10 µg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて 4~6 日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000 /mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

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

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

ただし、好中球数が 5,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨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、レノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合は 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。

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

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

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

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

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満で発熱（原則として  $38^\circ\text{C}$  以上）あるいは好中球数  $500/\text{mm}^3$  未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として  $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は  $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満で発熱（原則として  $38^\circ\text{C}$  以上）あるいは好中球数  $500/\text{mm}^3$  未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として  $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は  $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回静脈内投与（点滴静注を含む）する。ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後  $5,000/\text{mm}^3$  に達した場合は投与を中止する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

#### ○骨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  $1,000/\text{mm}^3$  未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として  $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回静脈内投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

#### ○再生不良性貧血に伴う好中球減少症

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

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

#### ○先天性・特発性好中球減少症

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

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症  
通常、成人には好中球数 1,000/mm<sup>3</sup>未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。  
小児には、好中球数 1,000/mm<sup>3</sup>未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 5 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。  
ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が 3,000/mm<sup>3</sup>以上に増加した場合は症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。  
なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

- 免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症  
通常、成人には好中球数 1,500/mm<sup>3</sup>（白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>）未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。  
小児には、好中球数 1,500/mm<sup>3</sup>（白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>）未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として 2 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。  
ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>以上に増加した場合は症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。  
なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

- 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、成人、小児ともにレノグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 5 µg/kg 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）連日皮下投与又は静脈内投与（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。しかし、海外診療ガイドライン (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (v.3.2021)、米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2021年9月21日版)、2017 European Leukemia Net (ELN) 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 14<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer. 2019, Netherlands)、Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> 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<sup>1)</sup>。

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」<sup>2)</sup>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」<sup>2)</sup>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。

<sup>1)</sup> 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。

<sup>2)</sup> 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、LENO 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)

- 造血幹細胞の末梢血中への動員
- 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- 先天性・特発性好中球減少症
- ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症
- 免疫抑制療法 (腎移植) に伴う好中球減少症
- 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)

- 造血幹細胞の末梢血中への動員

##### (1) がん化学療法終了後に末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後 (翌日以降) から、レノグラスチム (遺伝子組換え) として 1 日量 5 µg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には 1 日量の上限を 10 µg/kg とする。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000 /mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

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

通常、成人、小児ともに、レノグラスチム (遺伝子組換え) として 1 日量 10 µg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて 4~6 日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000 /mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

##### (3) 末梢血幹細胞移植ドナーに対して本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合

通常、成人にはレノグラスチム (遺伝子組換え) として 1 日量 10 µg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて 4~6 日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。

ただし、アフエレーシス終了前に白血球数が 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が 75,000 /mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。

#### ○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

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

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

ただし、好中球数が5,000/mm<sup>3</sup>以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

#### ○がん化学療法による好中球減少症

##### (1) 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨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、レノグラスチム（遺伝子組換え）として5 µg/kgを1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合は2 µg/kgを1日1回皮下投与する。

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

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

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として2 µg/kgを1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は5 µg/kgを1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

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

##### (3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数1,000/mm<sup>3</sup>未満で発熱（原則として38°C以上）あるいは好中球数500/mm<sup>3</sup>未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として2 µg/kgを1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は5 µg/kgを1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数1,000/mm<sup>3</sup>未満で発熱（原則として38°C以上）あるいは好中球数500/mm<sup>3</sup>未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm<sup>3</sup>未満が観察された時点から、レノグラスチム（遺伝子組換え）として2 µg/kgを1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は5 µg/kgを1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

#### ○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1,000/mm<sup>3</sup>未満の状態を示した時点よりレノグラスチム（遺伝子組換え）として5 µg/kgを1日1回静脈内投与する。

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○再生不良性貧血に伴う好中球減少症

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

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○先天性・特発性好中球減少症

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

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

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

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

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

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

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

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

○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、成人、小児ともにレノグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日 1 回  $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$  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）連日皮下投与又は静脈内投与（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患者及び末梢血液中に芽球の認められる骨髄性白血病患者 (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] (取消線部削除)

~~〈効能共通〉~~

- ~~1. 本剤の投与は好中球減少症患者又は造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とする対象に限定すること。~~  
〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉
21. 自家末梢血幹細胞移植を目的としてがん患者に使用する場合は、対象患者は化学療法や放射線療法に感受性のある悪性腫瘍の患者であること。
32. 末梢血幹細胞採取が不良な場合は、その後の治療計画の変更を考慮すること。
43. 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、諸検査で異常のみられない健康人を対象とすることを原則とし、脾腫、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症、自己免疫性疾患の合併又は既往を有する対象は避けることが望ましい。  
〈がん化学療法による好中球減少症〉
54. 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. がん化学療法終了後の本剤の使用により末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、白血球数が最低値を示す時期に達した後の回復期に 1～3 日間連続して施行することを目安とし、末梢血中の CD34<sup>+</sup>細胞数を確認して行うことが望ましい。
2. 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、本剤投与開始 5 日目から 1～3 日間連続して施行することを目安とし、末梢血中の CD34<sup>+</sup>細胞数を確認して行うことが望ましい。
3. 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、副作用として、骨痛、発熱、頭痛、倦怠感、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT 上昇、AST 上昇がみられることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与し、用量・投与期間を適宜調節すること。  
〈がん化学療法による好中球減少症〉
4. その他のがん腫に対する用法及び用量における、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。
5. 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/mm<sup>3</sup> に達した場合は投与を中止するが、好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 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。
6. 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。  
〈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〉

7. 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は投与を中止し、適切な処置をとること。

〈免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症〉

8. 投与期間中は観察を十分に行い、好中球数  $2,500/\text{mm}^3$ （白血球数  $5,000/\text{mm}^3$ ）以上を維持するように投与量を調節すること。

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
Al-P	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
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及び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）
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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）」