サルグマリン吸入用250μgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.1.1 自己免疫性肺胞蛋白症 3
1.5.1.2 開発の意義 3
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 品質 6
1.5.2.2 非臨床試験 6
1.5.2.3 臨床試験 7
1.5.2.3.1 健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅰ相単回吸入投与試験（治験実施計画書番号：NTU） 8
1.5.2.3.2 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：PAGE） 8
1.5.2.3.3 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした臨床研究（参考資料） 9
1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯 10
1.5.2.4.1 [redacted]相談 10
1.5.2.4.2 [redacted]相談 10
1.5.3 本薬の医療上の有用性 11
1.5.4 参考文献 11

略語・略号一覧

略語･略号	内容
A-aDO_2	肺胞気動脈血酸素分圧較差（Alveolar-arterial oxygen difference）
aPAP	自己免疫性肺胞蛋白症（Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis）
cDNA	相補的デオキシリボ核酸（Complementary deoxyribonucleic acid）
CHO	チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary）
C_{max}	最高血中濃度
DL_{CO}	一酸化炭素肺拡散能（Diffusing capacity of carbon monoxide）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GM-CSF	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（human Ether-a-go-go Related Gene）
mGM-CSF	マウス顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Mouse granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（Messenger ribonucleic acid）
PaO_2	動脈血酸素分圧（Partial pressure of oxygen in arterial blood）
rhGM-CSF	遺伝子組換えヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

NPC-26 の有効成分であるサルグラモスチム（遺伝子組換え）（以下、「サルグラモスチム」）は、酵母由来の遺伝子組換えヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（以下、「rhGM-CSF」）である。サルグラモスチムはアミノ酸 127 個から成る糖タンパク質であり、糖鎖の違いにより分子量の異なる 3 つの主要な分子種が存在する。ヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（以下、「GM-CSF」）のアミノ酸配列と比較すると、23 番目のアルギニンがロイシンに置換されているという点で異なる。

GM-CSF は、顆粒球やマクロファージの増殖、分化及び成熟を促進するサイトカインである。このことから、1991 年に米国の Immunex 社が、急性骨髄性白血病における寛解導入化学療法後の好中球回復を効能・効果として、サルグラモスチムの注射剤（商品名：Leukine®）を開発した。その後、数社（[redacted]）への権利の委譲を経て現在の Partner Therapeutics 社（以下、「Partner 社」）に引き継がれ、現在までに同種又は自家骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全等の 5 つの適応が追加されている。なお、米国では、自己免疫性肺胞蛋白症に対する適応はなく、吸入剤としても承認されていない。また、国内では、GM-CSF を有効成分とする薬剤は承認されていない。

1.5.1.1 自己免疫性肺胞蛋白症

肺胞蛋白症は、肺胞内に肺サーファクタントと呼ばれる不溶性物質が蓄積することで、呼吸不全を引き起こす疾患である。病因の違いにより、自己免疫性、続発性、先天性／遺伝性及び未分類に分類される。このうち、自己免疫性肺胞蛋白症及び先天性肺胞蛋白症が平成 27 年 7 月 1 日付で「肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）」として指定難病に指定されている（告示番号：229）。

NPC-26 の目標適応症である自己免疫性肺胞蛋白症の国内の患者割合は、肺胞蛋白症のうち約 90%を占め、有病率は 6.2 人/100 万人、罹患率は 0.49 人/100 万人/年と報告されている[1)]。国内の自己免疫性肺胞蛋白症及び先天性肺胞蛋白症を合わせた患者数は、約 900 人である[2)]。2022 年 8 月 1 日現在の日本の人口 125,082,248 人（総務省統計局 2023 年 1 月 20 日確定値）と最近の調査[1)]（有病率）を基に日本の自己免疫性肺胞蛋白症の患者数を算出すると、776 人と推定され、稀な疾患である。

国内での自己免疫性肺胞蛋白症 223 例を対象とした臨床症状調査[1)]では、主な症状である呼吸機能障害の発現頻度は、労作性呼吸困難が 39%と最も多く、呼吸困難に咳嗽を伴うものが 11%、咳嗽のみが 10%であった。また、症例数は少ないが、発熱、痰、体重減少なども認められた。

1.5.1.2 開発の意義

自己免疫性肺胞蛋白症に対する治療は、洗浄療法（全肺洗浄あるいは区域洗浄）が一般的であり、医薬品として承認されている薬剤は国内外ともにない。全肺洗浄は、全身麻酔下で肺を生理

食塩水により洗浄する治療法であり、侵襲性が高く患者への負担が大きい。また、全肺洗浄後も再発する場合が多いことから、より侵襲性が低く効果の高い治療法が求められている。

自己免疫性肺胞蛋白症の病因は、抗 GM-CSF 自己抗体の過剰な産生である。そのため、国内外で自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 製剤の皮下又は吸入投与が試験的に実施され、有効性が示唆された[3-5]。国内では、新潟大学の中田らが自己免疫性肺胞蛋白症患者 39 例を対象に NPC-26 を吸入投与する臨床研究を実施し、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）や肺機能等の改善を認めたことを報告した[6]。

このように、自己免疫性肺胞蛋白症の一般的な治療法は侵襲性の高い全肺洗浄であり、侵襲性が低く、簡便に外来管理・在宅治療が可能な GM-CSF 製剤の吸入療法は、治療方法の改善に貢献すると考えられる。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

NPC-26 の臨床試験として、新潟大学の中田らによって医師主導第Ⅰ相試験及び医師主導第Ⅲ相試験が実施された。申請者は、これらの試験データの提供を受け、製造販売承認申請を行うに至った。その際、開発記号が「SK-1401」から「NPC-26」へ変更された。

図 1.5.2-1 開発の経緯

資料区分	試験項目		[redacted]
品質及び安定性	原薬の長期保存試験（有効期間5年）		
	製剤の長期保存試験	Patheon品	
		Pfizer品（有効期間4年）	
非臨床	薬理試験		
	薬物動態学的試験		
	毒性試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
臨床	NTU試験（第Ⅰ相試験）		
	PAGE試験（第Ⅲ相試験）		
	臨床研究		
備考	医薬品戦略相談		
	医薬品申請前相談		

1.5.2.1 品質

NPC-26 は、rhGM-CSF であるサルグラモスチムを有効成分とする凍結乾燥製剤である。原薬は酵母培養によって製造される。ヒト T 細胞株 HUT-102 由来 mRNA により構築された cDNA ライブラリからヒト GM-CSF cDNA をコードする領域を、マウス T 細胞リンパ腫株由来 GM-CSF cDNA プローブでハイブリダイズし、ヒト GM-CSF cDNA をコードするプラスミドを単離した。遺伝子を組換えて得られたプラスミドを酵母発現系に導入し選択培地上で培養、クローニングして XV2181 株を選択し、セルバンクを構築し、原薬の培養及び精製プロセスが開発された。

NPC-26 は 1991 年に Immunex 社により注射剤（商品名：Leukine®）として開発された。その後数社（[redacted]）への権利の委譲を経て現在は Partner 社に引き継がれている。このため、承認当時の開発戦略及び目標品質特性を踏まえた製剤設計に関する情報は残されていないが、承認後 30 年以上にわたり製造方法はほとんど変更されずに米国で販売され続けてきた。20[redacted]～20[redacted] 年に [redacted]に製剤製造所が移管された際、容器施栓系の変更に伴う凍結乾燥条件の最適化及び無菌ろ過の二段階化など製造方法が一部変更されたが、プロセスバリデーションを通してその同等性/同質性が検証されている。

本申請の吸入剤は、自己免疫性肺胞蛋白症の患者が自宅で NPC-26 を生理食塩液に溶解し、吸入用のネブライザーに移して使用する薬剤である。サルグラモスチム 250μg を含む凍結乾燥製剤 1 本を生理食塩液 4 mL で溶解し、1 日に 2 回（各 2 mL）ネブライザーに移して吸入する。この使用時の安定性を評価し、安定であることを確認した。なお、臨床試験では、凍結乾燥製剤 1 本を生理食塩液 4 mL で溶解した後、その 2 mL を採取、ネブライザーに移して吸入し、残余の液は廃棄した。

NPC-26 は、米国より凍結乾燥製剤を輸入し、4mL 計量カップ、薬液採取用スポイト、バイアル保護シールと共に同梱し、国内製造所にてラベル貼付及び包装をする。

原薬の安定性試験は、-70℃で 60 箇月安定であることが確認できた。この結果に基づき、原薬の有効期間を 5 年と設定した。

製剤の安定性試験は、[redacted] [redacted] 製造所で製造した製剤（[redacted]）につき、長期保存試験 9 箇月の結果、安定であることが確認できた。なお、当該長期保存試験は、継続実施中である。

一方、米国での注射剤の市販品は、[redacted] [redacted] 製造所で製造された製剤（[redacted]）につき、48 箇月の有効期間が設定されている。[redacted]から [redacted]への製造所変更に伴う品質の同等性/同質性の評価結果を踏まえ、国内申請する [redacted]についても、[redacted]と同じ有効期間 4 年を設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

GM-CSF の生物活性は、種特異的である。ヒトと非ヒト霊長類とでは遺伝子及びタンパク質の配列相同性は高く、ヒトに対する霊長類のアミノ酸の相同性は 94.4%である。一方、イヌ（70.1%）やげっ歯類など（マウス：54.9%、ラット：63.2%）とのアミノ酸の相同性は極めて低い（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene 及び http://blast.ncbi.nlm.nih.gov より）。

以上のことから、NPC-26 の非臨床試験の薬理試験に関し、効力を裏付ける試験ではサルを用いた肺胞蛋白症モデルが存在しないことも踏まえ、in vitro 試験として、ヒト又はサルの顆粒球機能や単球マクロファージ系に対する NPC-26 の有効成分であるサルグラモスチムの作用につき公表されている文献及び田澤らの臨床研究推進研究事業の総括・分担研究報告書の試験成績を用いて評価した。in vivo 試験としては、[redacted]で実施されたカニクイザルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験（GLP 下で実施）で実施された造血細胞系に対する作用の試験成績を用いて評価した。副次的薬理試験、薬物相互作用試験は実施していない。安全性薬理試験についてもサルグラモスチムのカニクイザルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験で実施された項目の中に安全性薬理評価に必要な項目は含まれていることから、これらの試験結果を CTD 様式として編集した。なお、NPC-26 はバイオ医薬品に分類される糖タンパク質で、その分子量はタンパク質部分で 14,430 であり、一般的に高分子物質が細胞膜を通過して human Ether-a-go-go Related Gene（hERG）チャネルを阻害する可能性は低いと考えられている[7]ことから、hERG 電流に対する in vitro 電気生理学的試験は実施しなかった。

薬物動態試験は、NPC-26 の臨床適用経路である吸入投与したときの吸収性については、サルグラモスチムのカニクイザルの 26 週間間歇吸入投与毒性試験に付随したトキシコキネティクス試験のデータを利用して評価した。分布及び排泄については、微生物に発現させた糖鎖を持たない rhGM-CSF 及びチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)に発現させた糖鎖を有する rhGM-CSF、並びに精製した mGM-CSF を材料とした公表文献に基づき評価した。NPC-26 はバイオ医薬品であり投与後はペプチド及びアミノ酸に代謝分解されることが一般的に知られており、また上記の評価においても確認されたことから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（薬食審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日（ICH-S6））を踏まえ、代謝試験を実施しなかった。また、『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日）を踏まえ、薬物動態学的相互作用試験を実施しなかった。

毒性試験に関してはサルを用いた単回静脈内投与毒性試験、反復投与毒性試験（静注、皮下、吸入）及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を医薬品毒性試験法ガイドラインに準拠して実施した。投与経路は臨床適用経路である吸入投与のほか、代替投与として皮下投与を用いた。用量設定試験の一部を除くすべての試験は GLP に準拠して実施した。なお、がん原性試験及び遺伝毒性試験は、本薬がバイオテクノロジー応用医薬品であることから実施しなかった。本試験成績のうちサルを用いた 6 ヵ月間反復吸入投与毒性試験は[redacted]で、他は海外で実施されたものである。

1.5.2.3 臨床試験

本申請では、国内で実施した 2 試験を評価資料、1 試験を参考資料とした。表 1.5.2.3-1 に臨床試験の一覧を示す。

表 1.5.2.3-1 臨床試験の一覧

試験の相／資料区分／添付資料番号	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法	1回投与量	投与期間	被験者数
第Ⅰ相 評価資料 5.3.3.1-1	NTU	薬物動態 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者	単回 吸入投与	健康成人 125μg 250μg 500μg 患者 125μg	単回投与	健康成人：9例 患者：5例
第Ⅲ相 評価資料 5.3.5.1-1	PAGE	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	1日2回 1週間吸入投与、1週間休薬を1コースとして12コース繰り返す	125μg	二重盲検期：24週間 後治療／後観察期：18週間	実薬：33例 プラセボ：31例
第Ⅱ相 参考資料 5.3.5.4-1	（臨床研究）	有効性 安全性	非盲検 自己対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	・高用量期（1～12週） 1日2回 8日間吸入投与、6日間休薬を1コースとして6コース繰り返す ・低用量期（12～24週） 1日1回 4日間吸入投与、10日間休薬を1コースとして6コース繰り返す	125μg	24週間	39例

1.5.2.3.1 健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅰ相単回吸入投与試験（治験実施計画書番号：NTU）

NTU試験は、NPC-26の単回吸入投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象に第Ⅰ相、多施設共同、非盲検、非対照の医師主導治験として実施された。健康成人9例及び自己免疫性肺胞蛋白症患者5例が登録された。健康成人9例は、3例ずつ125、250、500μg各投与群に、自己免疫性肺胞蛋白症患者5例は125μg投与群に割り付けられ、全例が試験を完遂した。

健康成人について、低用量（125μg、250μg）では血中サルグラモスチム濃度は定量下限（0.24 pg/mL）以下となり、正確な薬物動態パラメータは算出できなかった。健康成人500μg群では、NPC-26は速やかに吸収され、血中濃度は投与後2時間（t_{max}の中央値）にC_{max}に到達し、その後消失し、$t_{1/2}$は約4～5時間と推定された。自己免疫性肺胞蛋白症患者については、抗GM-CSF自己抗体が存在するため、1例を除いて血中サルグラモスチムを検出できなかった。

有害事象は14例中2例（いずれも自己免疫性肺胞蛋白症患者）に認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、副作用は認めなかった。死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現はなかった。

1.5.2.3.2 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：PAGE）

PAGE試験は、NPC-26の有効性及び安全性を検討する目的で、第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の医師主導治験として実施された。自己免疫性肺胞

蛋白症患者 64 例が登録され、33 例が実薬群（NPC-26 を 125μg/回）、31 例がプラセボ群（プラセボ）に割り付けられた。投与方法は、1 日 2 回（朝、夕）7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして 12 コース繰り返し、計 24 週間継続することとした。投与開始後 24 週時点で A-aDO_2 が投与開始時と比べて 10 mmHg 未満の改善であった場合、NPC-26 の投与を 18 週間継続し、10 mmHg 以上の改善が認められた場合には、無治療で 6 週間おきに経過観察を行った。

主要評価項目である投与開始後 24 週における A-aDO_2 のベースラインからの変化量（平均±標準偏差）は、プラセボ群で 0.17±10.5 mmHg、実薬群で-4.50±9.03 mmHg であった。群間差の推定値は-4.68 mmHg、95%信頼区間は-9.60～0.24 mmHg であった。投与開始後 24 週の A-aDO_2 のベースラインからの変化量について、Wilcoxon（Mann-Whitney）の U 検定を実施し、群間差に有意な差を認めた（U 検定統計量：669.5、標準偏差：72.6、P=0.016）。また、副次評価項目である息切れ、動脈血酸素分圧（PaO_2）、一酸化炭素肺拡散能（$\%DL_{CO}$）及びその他の評価項目である画像所見にも実薬群で改善を認めた。

治験薬投与開始時から治験薬投与開始後 42 週までの有害事象は、実薬群で 33 例中 31 例（93.9%）、プラセボ群で 31 例中 26 例（83.9%）に発現した。また、副作用は実薬群で 33 例中 4 例（12%）、プラセボ群で 31 例中 5 例（16%）に発現した。試験期間中に死亡例は認められず、重篤な有害事象は実薬群で 6 例 7 件、プラセボ群で 3 例 3 件発現した。そのうち、重篤な副作用はプラセボ群で 1 件のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 件発現した。

1.5.2.3.3 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした臨床研究（参考資料）

本臨床研究は、自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象に、NPC-26 の有効性及び安全性を確認することを目的として、非盲検、自己対照、多施設共同で実施された。患者登録後、12 週間の前観察期を設け、前観察期間中に A-aDO_2 が 10 mmHg 以上改善した患者は除外した。その後、12 週間の高用量投与（高用量期）、さらに 12 週間の低用量投与（低用量期）を行った。高用量期では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 2 回 8 日間吸入後、6 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した。続く低用量期では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 1 回 4 日間吸入後、10 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した。本試験には 39 例が登録され、そのうち 35 例が 24 週間の投与を完遂した。

主要評価項目である A-aDO_2 の変化量について、投与開始後 24 週におけるベースラインからの変化量は-12.3±1.9 mmHg であった。ベースラインの A-aDO_2 と投与開始後 24 週の A-aDO_2 の間に有意な差を認めた（P<0.0001）。また、副次評価項目である呼吸困難の有無、肺機能等も、投与開始後 24 週においてベースラインと比較して有意な改善を認めた。

試験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 39 例中 7 例に発現したが、いずれも一過性で、肺炎と結核性リンパ節炎を除いては被験薬との関連なしと判定された。

1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）と下記の相談を行った。相談内容及び対応の詳細は<2.5.1.6>に記載した。

1.5.2.4.1 [redacted]相談

[redacted]の[redacted]らは、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構との[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、主に[redacted]について助言を得た。

（1）[redacted]について
[redacted]において[redacted]と考える。

（2）[redacted]について
[redacted]において、[redacted]と考える。[redacted]については、[redacted]と考えるが、[redacted]と考える。また、[redacted]については、[redacted]ことを勧める。

（3）[redacted]について
[redacted]ついて、受け入れ可能と考える。

1.5.2.4.2 [redacted]相談

申請者は、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構との[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、主に[redacted]について助言を得た。

（1）[redacted]について
[redacted]と考える。

（2）[redacted]について
[redacted]と考える。

（3）[redacted]について

・[redacted]すること。
・[redacted]すること。その上で、[redacted]すること。
・[redacted]すること。

（4）[redacted]について

[redacted]と考える。

1.5.3 本薬の医療上の有用性

国内外に自己免疫性肺胞蛋白症を効能・効果とする医薬品はなく、標準治療である全肺洗浄は侵襲性が高い上に繰り返し洗浄が必要になる場合が多い。このため、侵襲性が低く、効果の高い治療法が望まれている。

NTU 試験、PAGE 試験及び臨床研究の結果から、NPC-26 は自己免疫性肺胞蛋白症に対して高い有効性及び安全性を有することが示された。また、吸入剤であることから、侵襲性が低く、簡便に外来管理・在宅治療が可能であり、NPC-26 は自己免疫性肺胞蛋白症に対する新しい治療薬として自己免疫性肺胞蛋白症の治療方法を改善し、医療に貢献する有用な薬剤であると考える。

以上より、NPC-26 は自己免疫性肺胞蛋白症に対して臨床試験で有効性が示された唯一の薬剤であり、医療上の必要性が高く、治療方法の改善が期待できることから、次の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目（販売名）	サルグマリン吸入用 250μg
剤形・含量	1 バイアル中サルグラモスチム（遺伝子組換え）250μg を含有する吸入剤
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
予定する効能・効果	自己免疫性肺胞蛋白症
予定する用法・用量	通常、成人にはサルグラモスチム（遺伝子組換え）として 125μg を 1 日 2 回、ネブライザーを用いて 7 日間連日吸入投与し、7 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

1.5.4 参考文献

1) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(7):752-62.
2) 難病情報センターホームページ. https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775
3) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1143-8.

4) Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):524-31.
5) Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1142-9.
6) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.
7) 医薬品非臨床ガイドライン解説 2013［医薬品非臨床ガイドライン研究会編集　薬事日報社］ 2-9 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価、p119-136.

目次

略語・略号一覧 2
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国での許可及び使用状況 3

略語・略号一覧

略語･略号	内容
H-ARS	急性放射線症候群の造血症候群（Hematopoietic syndrome of acute radiation syndrome）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

NPC-26 は、急性骨髄性白血病における寛解導入化学療法後の好中球回復を適応とする注射剤として、1991 年 3 月に米国で初めて承認された（商品名：Leukine®）。その後、5 つの効能・効果が追加され、2023 年 4 月現在、米国でのみ販売されている。なお、海外では自己免疫性肺胞蛋白症は効能・効果として承認されておらず、吸入剤としても承認されていない。

NPC-26 の米国での効能・効果及び用法・用量を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1 米国での効能・効果及び用法・用量

効能・効果	用法・用量
急性骨髄性白血病における寛解導入化学療法後の好中球回復	250μg/m²/day を 4 時間点滴静注
自家末梢血前駆細胞の動員及び採取	250μg/m²/day を 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与
自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植	自家末梢血前駆細胞移植 250μg/m²/day を 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与 自家骨髄移植 250μg/m²/day を 2 時間点滴静注
同種骨髄移植	250μg/m²/day を 2 時間点滴静注
同種又は自家骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療	250μg/m²/day の 2 時間点滴静注を 14 日間
骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）	1 日 1 回皮下投与 ・成人及び体重が 40 kg を超える小児患者：7μg/kg ・体重が 15～40 kg の小児患者：10μg/kg ・体重が 15 kg 未満の小児患者：12μg/kg

米国「Leukine®」の添付文書（和訳）

添付文書の重要点（ハイライト）

これらのハイライトには、LEUKINE を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が記載されているわけではない。LEUKINE の添付文書（全文）を参照すること。

LEUKINE®（サルグラモスチム）注射用製剤、皮下又は静脈内投与用

最近の主な変更点

用法・用量（2.7） 2022年5月

効能・効果

LEUKINE は以下の適応を有する白血球増殖因子である。

- 55 歳以上の急性骨髄性白血病（AML）の成人患者における寛解導入化学療法後の、好中球回復までの時間の短縮並びに重度の生命を脅かす感染症及び死亡に至る感染症の発現を抑制。（1.1）
- 成人患者における白血球除去療法による採取及び自家移植のための造血前駆細胞の末梢血中への動員。（1.2）
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における自家骨髄又は末梢血前駆細胞移植後の骨髄再構築の促進。（1.3）
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における同種骨髄移植後の骨髄再構築の促進。（1.4）
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における自家又は同種骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療。（1.5）
- 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露を受けた成人及び出生から 17 歳までの小児患者〔急性放射線症候群の造血症候群（H-ARS）〕の生存率の増加。（1.6）

用法・用量

用量の調節及び投与時期については添付文書（全文）を参照すること（2.1～2.6）。

- AML における化学療法後の好中球回復：
  - 250 μg/m²/day を 4 時間点滴静注（2.1）
- 末梢血前駆細胞の動員：
  - 250 μg/m²/day を 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与（2.2）
- 末梢血前駆細胞の移植後：
  - 250 μg/m²/day を 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与（2.3）
- 自家又は同種 BMT 後の骨髄再構築：
  - 250 μg/m²/day を 2 時間点滴静注（2.4）
- BMT 不全又は生着遅延：
  - 250 μg/m²/day の 2 時間点滴静注を 14 日間（2.5）
- 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露を受けた患者、1 日 1 回皮下投与：
  - 成人及び体重が 40 kg を超える小児患者：7 μg/kg
  - 体重が 15～40 kg の小児患者：10 μg/kg
  - 体重が 15 kg 未満の小児患者：12 μg/kg（2.6）

剤形及び含量

- 注射用製剤（凍結乾燥粉末）：単回投与用バイアルに溶解用サルグラモスチム 250 μg を含有（3）

禁忌

- サルグラモスチムなどのヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、酵母由来製品、又は本剤構成成分に対してアナフィラキシーなど重篤なアレルギー反応のある患者には LEUKINE の投与は行わないこと。(4)

警告及び使用上の注意

- 過敏症反応：重篤なアレルギー反応のある患者には LEUKINE の投与は行わない。（5.1）
- インフュージョン関連反応：注入速度を減速するか又は注入を中止する。（5.2）
- 体液貯留及び毛細血管漏出症候群：用量を減量又は投与中止、もしくは利尿薬で管理する。治療中は体重及び水分補給状態をモニタリングする。（5.4）
- 上室性不整脈：心不整脈の既往のある患者ではリスクが増大するおそれがある。内科的治療を行い、LEUKINE を中止する。（5.5）

副作用

主な副作用（発現率が 30%超）（6.1）：

- 自家 BMT のレシピエント：発熱、悪心、下痢、嘔吐、粘膜障害、脱毛症、無力症、倦怠感、食欲不振、発疹、胃腸障害、浮腫
- 同種 BMT のレシピエント：下痢、発熱、悪心、発疹、嘔吐、口内炎、食欲不振、ブドウ糖高値、脱毛症、腹痛、アルブミン低値、頭痛、高血圧
- AML 患者：発熱、肝毒性、皮膚反応、感染、代謝検査値異常、悪心、下痢、泌尿生殖器異常、肺毒性、嘔吐、神経毒性、口内炎、脱毛症、体重減少

副作用が疑われる場合は、Partner Therapeutics 社（1-888-4RX-LEUKINE）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

薬物相互作用

- リチウムやステロイドなど、LEUKINE の骨髄増殖作用を増強する可能性のある薬剤を投与されている患者には慎重に使用すること。（7.1）

特別な患者集団への投与

- 妊婦：ベンジルアルコールを含まない製剤を推奨。胎児に害を与えるおそれがある。（8.1）
- 小児：乳児では、可能ならばベンジルアルコールを含む製剤の使用は避けること。（2.7、5.9、8.4）
- 授乳婦：授乳しないことを勧める。（8.2）

患者カウンセリング情報（Patient Counseling Information）及び FDA が承認した患者向け添付文書（FDA-approved patient labeling）については 17 章を参照すること。

2022 年 5 月改訂

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果
- 1.1 寛解導入化学療法後の急性骨髄性白血病
- 1.2 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取
- 1.3 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植
- 1.4 同種骨髄移植
- 1.5 同種又は自家骨髄移植：好中球回復遅延又は生着不全の治療
- 1.6 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）

2 用法・用量
- 2.1 急性骨髄性白血病における寛解導入化学療法後の好中球回復
- 2.2 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取
- 2.3 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植
- 2.4 同種骨髄移植
- 2.5 同種又は自家骨髄移植：好中球回復遅延又は生着不全の治療
- 2.6 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）
- 2.7 LEUKINE の調製及び投与

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意
- 5.1 過敏症反応
- 5.2 インフュージョン関連反応
- 5.3 化学療法又は放射線療法の前後 24 時間以内に LEUKINE を投与した場合の重度骨髄抑制リスク
- 5.4 体液貯留及び毛細血管漏出症候群
- 5.5 上室性不整脈
- 5.6 白血球増加症
- 5.7 悪性細胞に対する潜在的影響
- 5.8 免疫原性
- 5.9 ベンジルアルコール保存剤による乳児の重篤な副作用のリスク

6 副作用
- 6.1 臨床試験経験
- 6.2 免疫原性
- 6.3 製造販売後の使用経験

7 薬物相互作用
- 7.1 骨髄増殖を誘発する製剤との併用

8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性
14 臨床試験
14.1 急性骨髄性白血病に対する寛解導入化学療法後
14.2 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取
14.3 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植
14.4 同種骨髄移植
14.5 同種又は自家骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療
14.6 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）
16 包装／貯法及び取り扱い
17 患者カウンセリング情報

*添付文書(全文)に記載のないセクションやサブセクションは削除した。

添付文書（全文）

1 効能・効果

1.1 寛解導入化学療法後の急性骨髄性白血病

LEUKINE は、55 歳以上の急性骨髄性白血病（AML）の成人患者における、寛解導入化学療法後の好中球回復までの時間の短縮、及び重度、生命を脅かす、もしくは致死的感染症の発現抑制を適応とする。

1.2 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取

LEUKINE は、自家造血幹細胞移植施行の成人がん患者における白血球除去療法による採取のための造血前駆細胞の末梢血中への動員を適応とする。

1.3 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植

LEUKINE は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）及びホジキンリンパ腫（HL）の成人及び 2 歳以上の小児患者における自家末梢血前駆細胞（PBPC）又は骨髄移植後の骨髄再構築の促進を適応とする。

1.4 同種骨髄移植

LEUKINE は、HLA 適合血縁ドナーからの同種骨髄移植を施行した成人及び 2 歳以上の小児患者における骨髄再構築の促進を適応とする。

1.5 同種又は自家骨髄移植：好中球回復遅延又は生着不全の治療

LEUKINE は、同種又は自家骨髄移植を施行した成人及び 2 歳以上の小児患者における好中球回復遅延又は不全の治療を適応とする。

1.6 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）

LEUKINE は、骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露を受けた成人及び出生から 17 歳までの小児患者〔急性放射線症候群の造血症候群（H-ARS）〕の生存率の増加を適応とする。

2 用法・用量

2.1 急性骨髄性白血病における寛解導入化学療法後の好中球回復

推奨用量は、寛解導入化学療法後の Day 10 に骨髄が低形成（芽球数 5%未満）であった場合、おおむね Day 11 又は寛解導入化学療法終了 4 日後から 250 μg/m^2/day の 4 時間点滴静注を開始する。2 コース目の寛解導入化学療法が必要であった場合、骨髄が低形成（芽球数 5%未満）になれば、寛解導入化学療法完了の約 4 日後から LEUKINE を投与する。LEUKINE の投与は、絶対好中球（ANC）数が 3 日連続で 1,500/mm^3 を超えるまで、又は最高 42 日まで継続した。化学療法又は放射線療法施行前又は施行後の 24 時間以内は LEUKINE を投与しないこと*〔警告及び使用上の注意（5.3）を参照〕*。

<u>用量調節</u>

LEUKINE 療法中は、全血球計算（CBC）測定（白血球分画を含む）を週 2 回実施し、以下の用

量調節を行う。

- 白血病の再増生：LEUKINE の投与を直ちに中止する。
- グレード 3 又は 4 の副作用：副作用が軽減するまで LEUKINE の用量を 50%減量するか又は投与を中断する。
- ANC が 20,000/mm³ を超える：LEUKINE の投与を中断するか又は用量を 50%減量する。

2.2 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取

推奨用量は、250μg/m²/day の 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与とする。PBPC 採取期間を通して同用量を継続する。PBPC 採取の最適スケジュールは確立していない。臨床試験において、PBPC 採取は通常、LEUKINE を 5 日間投与後に開始し、治験実施計画書で規定する目標値に到達するまで連日実施した*〔臨床試験（14）を参照〕*。

白血球数が 50,000/mm³ を上回った場合は、LEUKINE の用量を 50%減量する。適切な数の前駆細胞が採取できなかった場合は、他の動員療法を検討する。

2.3 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植

自家末梢血前駆細胞移植

推奨用量は、250μg/m²/day の 24 時間点滴静注又は 1 日 1 回皮下投与を、前駆細胞注入直後から開始し、ANC が 3 日連続で 1,500/mm³ を超えるまで継続する。化学療法又は放射線療法の前後 24 時間以内に LEUKINE を投与しないこと。

自家骨髄移植

推奨用量は、250μg/m²/day の 2 時間点滴静注であり、骨髄移植の 2～4 時間後から開始し、化学療法又は放射線療法の最後の施行後 24 時間以上経過してから投与する。骨髄移植後の ANC が 500/mm³ 未満になるまで LEUKINE を投与しない。LEUKINE の投与は、ANC が 3 日連続で 1,500/mm³ を超えるまで継続する。化学療法又は放射線療法の前後 24 時間以内に LEUKINE を投与しないこと*〔警告及び使用上の注意（5.3）を参照〕*。

2.4 同種骨髄移植

推奨用量は、250μg/m²/day の 2 時間点滴静注であり、骨髄移植の 2～4 時間後から開始し、化学療法又は放射線療法の最後の施行後 24 時間以上経過してから投与する。骨髄移植後の ANC が 500/mm³ 未満になるまで LEUKINE を投与しない。LEUKINE の投与は、3 日連続で 1,500/mm³ を超える ANC が得られるまで継続する。化学療法又は放射線療法の前後 24 時間以内に LEUKINE を投与しないこと*〔警告及び使用上の注意（5.3）を参照〕*。

用量調節

LEUKINE 療法中は、CBC 測定（白血球分画を含む）を週 2 回実施し、以下の用量調節を行う。

- 病勢進行又は芽球細胞の出現：LEUKINE の投与を直ちに中止する。
- グレード 3 又は 4 の副作用：副作用が軽減するまで LEUKINE の用量を 50%減量するか又は投与を中断する。
- 白血球数が 50,000/mm³ を超えるか、又は ANC が 20,000/mm³ を超える：LEUKINE の投与を中断するか又は用量を 50%減量する。

2.5 同種又は自家骨髄移植：好中球回復遅延又は生着不全の治療

推奨用量は、250μg/m²/day の 2 時間点滴静注による 14 日間投与である。好中球の回復が認められない場合は、7 日間の休薬後に再投与が可能である。それでも回復が認められない場合は、さらに 7 日間の休薬後に、500μg/m²/day を 14 日間投与する第 3 コースを試みることができる。それでもなお改善が見られなければ、さらに増量しても有益性が得られる可能性は低い。

用量調節

LEUKINE 療法中は、CBC 測定（白血球分画を含む）を週 2 回実施し、以下の用量調節を行う。

- 病勢進行又は芽球細胞の出現：LEUKINE の投与を直ちに中止する。
- グレード 3 又は 4 の副作用：副作用が軽減するまで LEUKINE の用量を 50%減量するか又は投与を中断する。
- 白血球数が 50,000/mm³ を超えるか、又は ANC が 20,000/mm³ を超える：LEUKINE の投与を中断するか又は用量を 50%減量する。

2.6 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）

H-ARS 患者に対する LEUKINE の推奨用量は、以下の用量の 1 日 1 回皮下投与とする。

- 成人及び体重が 40 kg を超える小児患者：7μg/kg
- 体重が 15～40 kg の小児患者：10μg/kg
- 体重が 15 kg 未満の小児患者：12μg/kg

2 gray（Gy）を超える線量の放射線への被曝が疑われる、又は確認された場合は、可及的速やかに LEUKINE を投与する。

公衆衛生当局からの情報、利用可能であれば生体線量測定、又は嘔吐発現までの時間やリンパ球枯渇動態などの臨床所見に基づき、患者の吸収放射線量（すなわち、放射線被曝量）を推定する。

ベースラインで CBC 測定（白血球分画を含む）を実施し、その後は CBC 測定で ANC が 3 回連続で 1,000/mm³ を超えるまで、約 3 日ごとに CBC 測定を実施する。CBC 測定がすぐに利用できない場合は、LEUKINE の投与を遅らせないこと。

CBC 測定で ANC が 3 回連続で 1,000/mm³ を超えるまで、又は放射線照射による nadir 値後の値が 10,000/mm³ を超えるまで LEUKINE の投与を継続する。

2.7 LEUKINE の調製及び投与

- 細胞毒性を有する化学療法や放射線療法と同時又は施行前 24 時間以内に、もしくは化学療法施行後 24 時間以内に LEUKINE を投与しないこと *〔警告及び使用上の注意（5.3）を参照〕*。
- LEUKINE 注射用製剤は保存剤を含まない滅菌凍結乾燥粉末で、USP 注射用滅菌水（保存剤を含まない）1 mL に溶解して無色澄明の単回使用溶液とするか、又は USP 注射用静菌水（保存剤として 0.9%ベンジルアルコールを含む）1 mL に溶解して無色澄明の単回使用溶液とする。

新生児又は乳児に LEUKINE を投与する際は、ベンジルアルコールへの曝露を避けるため、保存剤を含まない注射用滅菌水に溶解した LEUKINE 注射用製剤（凍結乾燥粉末）のみを使用すること*〔警告及び使用上の注意（5.9）を参照〕*。

LEUKINE の点滴静注にインラインメンブレンフィルターを使用しないこと。

- 溶解した溶液は 2～8℃（36～46°F）で冷蔵保存する。冷凍してはならない。
- 適合性及び安定性情報がない場合は、LEUKINE を含有する輸液に他の薬剤を追加しないこと。点滴静注液の調製には、USP 0.9%塩化ナトリウム注射液のみを使用すること。
- 非経口製剤については、投与前に粒子状物質及び変色がないか目視検査すること。粒子状物質が存在するか、又は溶液が変色しているバイアルは使用してはならない。

LEUKINE 注射用製剤の調製

凍結乾燥粉末を 1 mL の希釈液で溶解する。異なる希釈液で溶解したバイアルの内容物と一緒に混ぜてはならない。静脈内又は皮下投与の場合、USP 注射用滅菌水（保存剤を含まない）又は USP 注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）で溶解する。未使用部分は廃棄する。

- *USP 注射用滅菌水（保存剤を含まない）*で溶解した場合、溶解した溶液は 2℃～8℃で冷蔵保存してもよいが、溶解後 24 時間以内に使用すること。
- *USP 注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）*で溶解した場合、溶解した溶液は 2℃～8℃で冷蔵保存してもよいが、溶解後 20 日以内に使用すること。

LEUKINE 静脈内投与用

溶解した LEUKINE を USP 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈する。LEUKINE の最終濃度が 10 μg/mL 未満の場合、ドラッグデリバリーシステムへの LEUKINE の吸着を防止するため、アルブミン（ヒト）を加え、最終濃度 0.1%〔USP 0.9%塩化ナトリウム注射液 1 mL あたり 5%アルブミン（ヒト）1 mL〕で使用すること。

静脈内投与用の LEUKINE は、USP 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈した後、直ちに使用すること。

3 剤形及び含量

- 注射用製剤：単回投与用バイアルに、溶解用白色凍結乾燥粉末としてサルグラモスチム 250 μg を含有。

4 禁忌

サルグラモスチムなどのヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、酵母由来製品、又は本剤構成成分に対してアナフィラキシーなど重篤なアレルギー反応のある患者には LEUKINE の投与は行わないこと*〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

LEUKINE 投与では、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応が報告されている。非経口 LEUKINE 投与に際して、アレルギー反応や有害反応の発生例には、適切な注意を払うこと。重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が発生した場合、LEUKINE 療法は直ちに中止し、適切な治療を開始するべきである。重篤なアレルギー反応が発生した患者では、LEUKINE の投与を完全に中止する。

5.2 インフュージョン関連反応

LEUKINE 投与は、インフュージョン関連反応を引き起こすことがある。インフュージョン関連反応の特徴として、ある特定コースの LEUKINE 初回投与後に、呼吸窮迫、低酸素症、潮紅、失神及び／又は頻脈を発現することがある。これらの徴候は対症療法によって回復し、通常は同治療コースの次の投与で再発することはない。

特に既存の肺疾患を有する患者では、注入中は症状を注意深く観察すること。患者が呼吸困難又はその他の急性症状を示した場合は、注入速度を 50%低下させる。減速させたにもかかわらず症状が持続又は悪化した場合には、LEUKINE 点滴を中止する。患者にインフュージョン関連反応が見られた場合は、慎重にモニタリングしながら、標準投与スケジュールに従ってその後の点滴静注を実施してもよい。

5.3 化学療法又は放射線療法の前後 24 時間以内に LEUKINE を投与した場合の重度骨髄抑制リスク

急速に分裂している造血前駆細胞の潜在的感受性を考慮し、細胞毒性を有する化学療法や放射線療法と同時に又は施行前 24 時間以内に、もしくは化学療法施行後 24 時間以内に LEUKINE を投与しないこと。1 件の比較対照試験において、小細胞肺癌患者を対象に、LEUKINE を同時併用又は非併用で胸部放射線療法及び化学療法を実施した。LEUKINE 併用群では、死亡率が高いこと、グレード 3 及び 4 の感染症並びにグレード 3 及び 4 の血小板減少症の発現率が高いことを含めて、副作用の発現率が有意に高かった。

5.4 体液貯留及び毛細血管漏出症候群

浮腫、毛細血管漏出症候群、胸水及び／又は心嚢液貯留が、患者への LEUKINE 投与後に報告されている。LEUKINE を 250μg/m²/day の用量で 2 時間点滴静注するプラセボ対照比較試験の被験者 156 例において、報告された体液貯留の発現率（LEUKINE 群 vs プラセボ群）は以下の通りであった：末梢性浮腫（11% vs 7%）、胸水（1% vs 0%）、心嚢液貯留（4% vs 1%）。この限られた数の研究では、毛細血管漏出症候群は認められなかったが、他の非対照試験及び市販の LEUKINE 使用者からの報告に基づくと、発現率は 1%未満と推定される。既存の胸水及び心嚢液貯留のある患者では、LEUKINE の投与により体液貯留が悪化するおそれがあるが、LEUKINE に関連した体液貯留又はその悪化は、利尿剤投与の有無に関わらず、LEUKINE の中断又は減量によって回復している。既存の体液貯留、肺浸潤又はうっ血性心不全を有する患者には、LEUKINE を慎重に使用するべきである。LEUKINE 投与中は、体重及び水分補給状態を十分にモニタリングすること。

5.5 上室性不整脈

非対照試験でLEUKINEを投与したところ、特に不整脈の既往歴を有する患者で上室性不整脈が報告されている。しかし、これらの不整脈は、LEUKINEを中止すると回復した。既存の心疾患を有する患者にはLEUKINEを慎重に投与すること。

5.6 白血球増加症

LEUKINE投与患者において、白血球数の増加（50,000/mm³以上）が認められた。CBC測定（白血球分画を含む）を週2回行うこと。用量を減量するか治療を中断するかは、患者の臨床状態に基づいて決定する*〔用法・用量（2.1、2.4、2.5、2.6）を参照〕*。LEUKINE療法中止後、過剰な血球数は3～7日以内に正常値又はベースライン値に戻った。

5.7 悪性細胞に対する潜在的影響

LEUKINEは、正常な骨髄性前駆細胞を主に刺激する増殖因子である。しかし、何らかの腫瘍タイプ、特に骨髄性悪性腫瘍において、LEUKINEが増殖因子の役割を果たす可能性を除外することはできない。腫瘍の増殖を増強する可能性があるため、骨髄性の特徴を有する悪性腫瘍に対して本剤を使用する際には注意を払うべきである。

LEUKINE治療中に病勢進行が認められた場合には、LEUKINE治療を中止すること。

5.8 免疫原性

LEUKINE投与により抗薬物中和抗体が誘発される可能性がある。抗サルグラモスチム中和抗体の発現頻度はLEUKINEへの曝露期間と関連している可能性がある。最長12ヵ月間のLEUKINE投与を行った、好中球数が正常な、完全奏効を示した固形癌（適応外使用）患者を対象とした試験において、評価可能な41例のうち82.9%の患者で抗サルグラモスチム中和抗体が産生され、白血球数で評価したLEUKINEの骨髄刺激作用は155日目まで持続しなかった*〔副作用（6.2）を参照〕*。

5.9 ベンジルアルコール保存剤による乳児の重篤な副作用のリスク

USP注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）で溶解したLEUKINE注射用製剤を含めて、ベンジルアルコール保存剤を投与した新生児又は低出生体重児では、「あえぎ症候群」を含む重篤で致死的な副作用を発現する可能性がある。「あえぎ症候群」は、中枢神経系の抑制、代謝性アシドーシス、及びあえぎ呼吸を特徴とする。

ベンジルアルコールを含有する溶液〔USP注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）で溶解したLEUKINE注射用製剤を含む〕の新生児及び低出生体重児への投与は避けること。代わりに、USP注射用滅菌水で溶解した凍結乾燥LEUKINEを投与する*〔用法・用量（2.7）を参照〕*。

USP注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）で溶解したLEUKINE注射用製剤を新生児及び低出生体重児に使用しなければならない場合は、LEUKINEを含むすべての供給源からのベンジルアルコールの1日総代謝量を考慮する（静菌水で溶解したLEUKINE注射用製剤は、1 mL中にベンジルアルコール9 mgを含有）。重篤な副作用が発現するベンジルアルコールの最小量は不明である*〔特別な患者集団への投与（8.4）及び用法・用量（2.7）を参照〕*。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、添付文書のその他のセクションで詳細に考察する。

- 過敏症反応〔*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*〕
- インフュージョン関連反応〔*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*〕
- 化学療法又は放射線療法の前後 24 時間以内に LEUKINE を投与した場合の重度骨髄抑制リスク〔*警告及び使用上の注意（5.3）を参照*〕
- 体液貯留及び毛細血管漏出症候群〔*警告及び使用上の注意（5.4）を参照*〕
- 上室性不整脈〔*警告及び使用上の注意（5.5）を参照*〕
- 白血球増加症〔*警告及び使用上の注意（5.6）を参照*〕
- 悪性細胞に対する潜在的影響〔*警告及び使用上の注意（5.7）を参照*〕
- 免疫原性〔*警告及び使用上の注意（5.8）を参照*〕
- ベンジルアルコール保存剤による乳児の重篤な副作用のリスク〔*警告及び使用上の注意（5.9）を参照*〕

6.1 臨床試験経験

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また臨床現場での発現率を反映していない可能性もある。

自家末梢血前駆細胞（PBPC）及び骨髄移植

試験 301、302 及び 303 には、自家又は同種骨髄又は PBPC 移植後の患者 156 例が登録された。これらのプラセボ対照試験では、小児及び成人患者に、LEUKINE 250μg/m² 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間点滴静注した。

試験 301、302 及び 303 では、LEUKINE 群とプラセボ群の間に再発率の差は認められなかった。LEUKINE 静注群の 10%以上に報告された、又はプラセボ群より発現率が 5%以上高かった副作用を Table 1 に示す。

Table 1：LEUKINE 静注群の 10%以上又はプラセボ群より発現率が 5%以上高かった自家骨髄又は PBPC 移植後の副作用

器官別副作用	LEUKINE 群 (n=79) %	プラセボ群 (n=77) %	器官別副作用	LEUKINE 群 (n=79) %	プラセボ群 (n=77) %
全身			**代謝／栄養障害**		
発熱	95	96	浮腫	34	35
粘膜障害	75	78	末梢性浮腫	11	7
無力症	66	51	**呼吸器系**		
倦怠感	57	51	呼吸困難	28	31
敗血症	11	14	肺障害	20	23
消化器系			**血液及びリンパ系**		
悪心	90	96	血液疾患	25	27
下痢	89	82	**心血管系**		
嘔吐	85	90	出血	23	30
食欲不振	54	58	**泌尿生殖器**		
胃腸障害	37	47	尿路障害	14	13
胃腸出血	27	33	**神経系**		
口内炎	24	29	中枢神経系障害	11	16
肝損傷	13	14			
皮膚及び付属器					
脱毛症	73	74			
発疹	44	38			

発現率 10%未満の臨床的に意味のある副作用

臨床検査：クレアチニン増加、ビリルビン増加、トランスアミナーゼ増加

同種骨髄移植

同種 BMT 後の患者 109 例を対象としたプラセボ対照試験（試験 9002）において、LEUKINE 群の 55%及びプラセボ群の 59%に急性移植片対宿主病が発生した。LEUKINE 静注群の 10%以上に報告された、又はプラセボ群より発現率が 5%以上高かった副作用を Table 2 に示す。

Table 2：LEUKINE 静注群の 10%以上又はプラセボ群より発現率が 5%以上高かった同種骨髄移植後の副作用

器官別副作用	LEUKINE 群 (n=53) %	プラセボ群 (n=56) %	器官別副作用	LEUKINE 群 (n=53) %	プラセボ群 (n=56) %
全身			眼出血	11	0
発熱	77	80	**心血管系**		
腹痛	38	23	高血圧	34	32
頭痛	36	36	頻脈	11	9
悪寒	25	20	**代謝／栄養障害**		
疼痛	17	36	ビリルビン血症	30	27
無力症	17	20	高血糖	25	23
胸痛	15	9	末梢性浮腫	15	21
消化器系			クレアチニン増加	15	14
下痢	81	66	低マグネシウム血症	15	9
悪心	70	66	SGPT 増加	13	16
嘔吐	70	57	浮腫	13	11
口内炎	62	63	**呼吸器系**		
食欲不振	51	57	咽頭炎	23	13
消化不良	17	20	鼻出血	17	16
吐血	13	7	呼吸困難	15	14
嚥下障害	11	7	鼻炎	11	14
胃腸出血	11	5	**血液及びリンパ系**		
皮膚及び付属器			血小板減少症	19	34
発疹	70	73	白血球減少症	17	29
脱毛症	45	45	**神経系**		
そう痒症	23	13	錯感覚	11	13
筋骨格系			不眠症	11	9
骨痛	21	5	不安	11	2
関節痛	11	4	**臨床検査値異常***		
特殊感覚			ブドウ糖高値	49	41
			アルブミン低値	36	27
			BUN 高値	17	23

*グレード 3 及び 4 の臨床検査値異常のみ。分母は欠測値により変動する可能性がある。

寛解導入化学療法後の急性骨髄性白血病

両群のほぼすべての患者で、白血球減少症、血小板減少症、及び貧血が発生した。LEUKINE 群の 10%以上に報告された、又はプラセボ群より発現率が 5%以上高かった副作用を Table 3 に示す。

Table 3：LEUKINE 静注群の 10%以上又はプラセボ群より発現率が 5%以上高かった AML 治療後の副作用

器官別副作用	LEUKINE 群 (n=52) %	プラセボ群 (n=47) %	器官別副作用	LEUKINE 群 (n=52) %	プラセボ群 (n=47) %
全身			**代謝／栄養障害**		
発熱（感染なし）	81	74	代謝臨床検査値異常	58	49
感染	65	68	浮腫	25	23
体重減少	37	28	**呼吸器系**		
悪寒	19	26	肺毒性	48	64
アレルギー	12	15	**血液及びリンパ系**		
消化器系			凝固	19	21
悪心	58	55	**心血管系**		
肝毒性	77	83	出血	29	43
下痢	52	53	高血圧	25	32
嘔吐	46	34	心臓	23	32
口内炎	42	43	低血圧	13	26
食欲不振	13	11	**泌尿生殖器**		
皮膚及び付属器			泌尿生殖器異常	50	57
皮膚反応	77	45	**神経系**		
脱毛症	37	51	神経-臨床	42	53
			神経-運動	25	26
			神経-精神	15	26

完全寛解（CR）を達成した患者の割合は、投与群間で有意差は認められなかった（LEUKINE 群 69%、プラセボ群 55%）。再発率にも有意差はなく、LEUKINE 群 36 例中 12 例及びプラセボ群 26 例中 5 例が、確定診断された CR の 180 日以内に再発した（P=0.26）。本試験は、奏効に対する LEUKINE 投与の影響を評価するための検出力はなかった。

生着不全

AML 患者 86 例を対象としたヒストリカルコントロール試験において、LEUKINE 群はコントロール群と比べて、体重増加（P=0.007）、血清タンパク低値、及びプロトロンビン時間延長（P=0.02）の発現率が増加した。LEUKINE 群の 2 例で、血中の単球及び前単球並びに骨髄中の芽球の漸進的増加が認められたが、これは LEUKINE の投与中止によって回復した。ヒストリカルコントロール群では、心イベント（P=0.018）、肝機能異常（P=0.008）、神経皮質出血イベント（P=0.025）の発現率増加が認められた。生着不全試験の LEUKINE 群では、頭痛（26%）、心嚢液貯留（25%）、関節痛（21%）、筋肉痛（18%）も報告された。

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、LEUKINE にも免疫原性を有する可能性がある。抗体産生の検出は、アッセイの感度及び特異性に大きく依存する。さらに、アッセイで観察された抗体陽性率は、アッセイ方法、試料の取り扱い、試料採取のタイミング、投与期間、併用薬、及び基礎疾患を含む幾つかの因子によって影響を受ける可能性がある。以上の理由から、後述する試験での抗サルグラモスチム抗体の発現率を他の試験又は他の製剤における抗体発現率と比較することは誤解を招くおそれがある。

様々な基礎疾患を有する 214 例の患者を対象に複数回のコースで LEUKINE を 28～84 日間投与したところ、5 例（2.3%）に点滴静注（3 例）又は皮下注射（2 例）後に抗サルグラモスチム中和抗体が検出された（GM-CSF 依存性ヒト細胞株増殖アッセイにより評価）。5 例は全例、LEUKINE 投与前に造血障害を有していたため、正常な造血に対する抗サルグラモスチム抗体発生の影響を評価することはできなかった。

正常な造血機能を有し、他の免疫抑制剤を投与していないクローン病（LEUKINE の適応症ではない）患者 75 例を対象とした抗体試験において、LEUKINE を 8 週間連日皮下投与したところ、1 例（1.3%）に抗サルグラモスチム中和抗体が検出された（GM-CSF 依存性ヒト細胞株増殖アッセイにより評価）。

完全寛解の悪性黒色腫患者（LEUKINE の適応症ではない）53 例を対象とした LEUKINE の実験的使用試験において、LEUKINE 125μg/m²を Day 1～14 に 1 日 1 回（最大 250μg）、28 日間毎に 1 年間投与するアジュバント療法を実施した。0 日目、2 週間後、1 ヵ月後、並びに 5 及び／又は 12 ヵ月後に測定した患者の血清サンプルについて、抗サルグラモスチム抗体の有無を後ろ向きに検討した。評価可能な（投与開始後 3 時点以上のサンプルを有する）患者 43 例のうち 42 例（97.7%）に抗サルグラモスチム結合抗体（ELISA 法で評価し、免疫沈降法で確認）が発現した。これら 42 例のうち 41 例ではサンプルが十分にあったため、さらに検査を行ったところ、34 例（82.9%）は、抗サルグラモスチム中和抗体（細胞ベースのルシフェラーゼレポーター遺伝子中和抗体アッセイにより測定）を発現し、そのうち 17 例（50%）では、LEUKINE の薬理作用が Day 155 まで維持されなかった（白血球数で評価）。本試験は、LEUKINE の安全性及び有効性に及ぼす抗体産生の影響を評価するには限界があった。

重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー様反応が LEUKINE 投与で報告されているが、これらを発現した患者における抗体の発現率は検討されていない。

6.3 製造販売後の使用経験

LEUKINE の承認後に、臨床試験及び／又は市販後調査において以下の副作用が特定された。これらの副作用は規模不明な集団から自発的に報告されたものであり、必ずしも発現頻度や薬剤曝露との因果関係を正確に推定できるとは限らない。

- インフュージョン関連反応（呼吸困難、低酸素症、潮紅、低血圧、失神、及び／又は頻脈を含む）*〔警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕*
- 重篤なアレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー、皮疹、蕁麻疹、全身紅斑、潮紅を含む）*〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕*
- 体液貯留及び毛細血管漏出症候群*〔警告及び使用上の注意（5.4）を参照〕*
- 上室性不整脈*〔警告及び使用上の注意（5.5）を参照〕*
- 白血球増加症（好酸球増加症を含む）*〔警告及び使用上の注意（5.6）を参照〕*
- 血栓塞栓性イベント
- 疼痛（胸痛、腹痛、背部痛、関節痛を含む）
- 注射部位反応

7 薬物相互作用

7.1 骨髄増殖を誘発する製剤との併用

LEUKINE と骨髄増殖を誘発する製剤（リチウム、ステロイド等）との併用は避けること。このような製剤は、LEUKINE の骨髄増殖作用を増強する可能性がある。LEUKINE と骨髄増殖を誘発する製剤の両方を投与されている患者については、過剰な骨髄増殖作用の臨床的及び臨床検査上の徴候を頻繁に監視すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

USP 注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール含有）で溶解した LEUKINE 注射用製剤は、新生児及び低出生体重児におけるあえぎ症候群を引き起こすおそれがある。新生児及び幼児にベンジルアルコール保存剤を静脈内投与すると、重篤な副作用及び死亡を引き起こす可能性がある。妊娠中に LEUKINE を投与する必要が生じた場合は、保存剤を含まない注射用滅菌水で LEUKINE 注射用製剤を溶解すること*〔用法・用量（2.7）及び特別な患者集団への投与（8.4）を参照〕*。

妊婦への LEUKINE 使用に関するデータは限られており、薬剤に関連する有害な発生転帰リスクについて情報を提供するには不十分である。動物実験に基づくと、LEUKINE は胚・胎児に有害な影響を引き起こす可能性がある。動物の生殖試験において、器官形成期の妊娠ウサギに LEUKINE を投与したところ、ヒト推奨用量で予想される曝露量の 1.3 倍の全身曝露量で自然流産の増加を含む有害な発生転帰が認められた*〔データを参照〕*。妊婦に対して胎児への潜在的リスクがあることを助言すること。

対象集団における主な先天性欠損及び流産の推定される背景リスクは不明である。すべての妊娠は、先天性欠損、喪失又はその他の有害転帰の背景リスクを有する。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における主な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

胚・胎児発生試験並びに出生前及び出生後毒性試験において、妊娠ウサギに妊娠日（GD）6～19、GD 19～28、又は GD 19～出産の期間、LEUKINE 25、70 及び 200μg/kg/day を皮下投与した。LEUKINE 200μg/kg/day 群で、自然流産、後期吸収胚及び着床後死亡の増加、並びに生存胎児数、平均生存同腹産児数及び出生児体重の減少が認められた、70μg/kg/day 以下の群では有害な影響は認められなかった。

ウサギにおける LEUKINE 200μg/kg/day 初回投与後の全身曝露量（AUC）は、臨床用量の 250μg/m² を投与した患者で認められる曝露量の約 11～25.3 倍に相当するが、反復投与による抗 LEUKINE 抗体の産生により、ウサギにおける AUC は投与期間終了時までに臨床曝露量の 1.3～5.5 倍に低下した。

同様に、ウサギにおける LEUKINE 70μg/kg/day 初回投与後の全身曝露量（AUC）は、臨床用量の 250μg/m² を投与した患者で認められる曝露量の約 7～11 倍に相当するが、反復投与による抗 LEUKINE 抗体の産生により、ウサギにおける AUC は投与期間終了時までに臨床曝露量の 1.0～1.2 倍に低下した。

8.2 授乳婦

リスクの概要

LEUKINE のヒト乳汁中への移行、母乳栄養児への影響、及び乳汁産生への影響に関する情報はない。授乳中のウサギに LEUKINE を投与したところ、出生後の児の生存率が低下した*〔データを参照〕*。重篤な副作用の可能性があるため、授乳婦には、投与中及び最終投与後少なくとも 2 週間は授乳しないよう助言すること。

データ

LEUKINE のウサギ乳汁中への移行に関するデータはない。しかし、出生前及び出生後毒性試験において、授乳中のウサギに授乳日（LD）1～14 の期間、LEUKINE 25、70 及び 200μg/kg/day を皮下投与したところ、LEUKINE 25μg/kg/day 以上の用量で、出生後の児の生存率が低下した。また LEUKINE 25μg/kg/day 以上で、母体毒性も認められた。

ウサギにおける LEUKINE 25μg/kg/day 初回投与後の全身 AUC は、臨床用量の 250μg/m² を投与した患者で認められる曝露量の約 2.6 倍に相当するが、反復投与による抗 LEUKINE 抗体の産生により、ウサギにおける曝露量は投与期間終了時までに臨床曝露量の 0.2 倍に低下した。

8.4 小児等への投与

自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植、同種骨髄移植、並びに好中球回遅延又は生着不全の治療に関して、2 歳以上の小児患者における LEUKINE の安全性及び有効性が確立している。この年齢層におけるこれらの適応症に対する LEUKINE の使用は、それぞれ小児 12 例、23 例及び 37 例を対象とした臨床試験データ、並びに成人を対象とした LEUKINE の適切な比較対照試験に基づいている*〔臨床試験（14.3、14.4、及び 14.5）を参照〕*。小児における副作用は、成人集団で報告されたものと一致していた。

自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植、同種骨髄移植、並びに好中球回遅延又は生着不全の治療に関して、2 歳以上の小児患者における LEUKINE の安全性及び有効性は確立していない。骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された小児患者（H-ARS）の生存率を改善するための LEUKINE の使用は、動物での有効性試験、並びに全身放射線照射の有無を問わず骨髄抑制化学療法を受けた自家又は同種 BMT 患者における LEUKINE の使用を支持する臨床データに基づく。急性放射線症候群に対するヒトでの LEUKINE の有効性試験は、倫理的及び実行可能性の理由により実施できなかった。モデリング及びシミュレーションを用いて、7μg/kg を投与した成人で認められる曝露量と同等の曝露量を小児患者にもたらすと予測される投与レジメンを導出した*〔臨床薬理（12.3）を参照〕*。小児患者に対する用量は体重に基づく*〔用法・用量（2.2）を参照〕*。

小児患者における安全性及び有効性は以下の点で確立していない。

- 急性骨髄性白血病：寛解導入化学療法後の好中球回復
- 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取

ベンジルアルコールを含有する溶液〔USP 注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）で溶解した LEUKINE 注射用製剤〕の新生児及び低出生体重児への投与は避けること。代わりに、USP 注射用滅菌水で溶解した凍結乾燥 LEUKINE を投与する*〔用法・用量（2.7）を参照〕*。

保存剤としてベンジルアルコールを含む薬剤を投与された新生児集中治療室の未熟児に、致死的反応や「あえぎ症候群」を含む重篤な副作用が発現した。これらの症例では、99～234 mg/kg/day のベンジルアルコール投与により、血中及び尿中に高濃度のベンジルアルコール及びその代謝物が生じた（ベンジルアルコールの血中濃度は 0.61～1.38 mmol/L）。その他の副作用としては、緩徐な神経学的悪化、痙攣発作、頭蓋内出血、血液学的異常、皮膚の異常、肝・腎不全、低血圧、徐脈、心血管虚脱が認められた。低体重早産児は、ベンジルアルコールの代謝能力が低下している可能性があるため、これらの副作用が起こりやすい。

USP 注射用静菌水（0.9%ベンジルアルコール）で溶解した LEUKINE 注射用製剤を新生児及び低出生体重児に使用しなければならない場合は、LEUKINE を含むすべての供給源からのベンジルアルコールの 1 日総代謝量を考慮する（静菌水で溶解した LEUKINE 注射用製剤は、1 mL 中にベンジルアルコール 9 mg を含有）。重篤な副作用が発現するベンジルアルコールの最小量は不明である*〔用法・用量（2.7）を参照〕*。

8.5 高齢者への投与

LEUKINE の臨床試験では、高齢者が若年者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の 65 歳以上の被験者が含まれていなかった。その他の報告された臨床経験では、高齢患者と若年患者との反応の差は確認されていない。

10 過量投与

第 I 相非対照試験において、患者 4 例に最大 100 μg/kg/day（4,000 μg/m²/day 又は推奨用量の 16 倍）までの用量が 7～18 日間、持続点滴静注により投与された。最大 200,000/mm³ までの白血球数の増加が認められた。報告された有害事象は、呼吸困難、倦怠感、悪心、発熱、発疹、洞性頻脈、頭痛、悪寒であった。これらの事象はすべて、LEUKINE の投与中止により回復した。

過量投与の場合は、LEUKINE 治療を中止し、患者の白血球数の増加及び呼吸器症状をモニタリングする。

11 組成・性状

サルグラモスチムは、グリコシル化した組換え DNA 技術を用いて酵母（*S. cerevisiae*）発現系にて産生した遺伝子組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（rhu GM-CSF）である。サルグラモスチムは、127 個のアミノ酸で構成される糖タンパク質であり、分子量 19,500、16,800 及び 15,500 ダルトンの 3 種の一次分子種を特徴とする。

サルグラモスチムのアミノ酸配列は、23 位ロイシンの置換のため天然型ヒト GM-CSF とは異なり、また糖鎖部分は天然型タンパク質とは異なる可能性がある。サルグラモスチムは、23 位の 1 個のアミノ酸、すなわちロイシンがアルギニンに置換されていることによりヒト GM-CSF とは異なる。

皮下又は静脈内投与用の LEUKINE（サルグラモスチム）注射用製剤は、単回投与用バイアルに入った保存剤を含まない滅菌白色凍結乾燥粉末として供給される。各単回投与用バイアルからは、サルグラモスチム 250 μg が得られる。薬理活性のない添加剤として、マンニトール（40 mg）、ショ糖（10 mg）及びトロメタミン（1.2 mg）を含む。適切な希釈液（注射用滅菌水又は注

射用静菌水）1 mL に溶解すると、採取可能量 1 mL（250μg）としてサルグラモスチム 250μg/mL を含む溶液（pH 7.1～7.7）が得られる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

サルグラモスチム（GM-CSF）は、造血前駆細胞の生存、クローン増殖及び分化を支持するコロニー刺激因子と呼ばれる一群の増殖因子に属する。GM-CSF は、顆粒球－マクロファージ経路において、一部分化が方向づけられた（partially committed）前駆細胞の分裂及び分化（好中球、単球／マクロファージ、骨髄由来樹状細胞を含む）を誘導する。また GM-CSF は、成熟した顆粒球及びマクロファージを活性化することができる。GM-CSF は多血球系因子であり、骨髄単球系に対する用量依存的な作用に加えて、巨核球及び赤血球系前駆細胞の増殖を促進することができる。一方、これら 2 つの系統の完全な成熟を誘導するためには、他の因子が必要である。標的細胞表面に発現した特異的受容体に GM-CSF が結合することにより、種々の細胞応答（分裂、成熟、活性化）が誘導される。

GM-CSF の生物活性は、種特異的である。したがって、GM-CSF の薬理活性を評価するためにヒト細胞で in vitro 試験を実施した。ヒト骨髄細胞に GM-CSF 1～100 ng/mL を曝露すると、造血前駆細胞の増殖、並びに顆粒球の単一コロニー、マクロファージの単一コロニー、顆粒球とマクロファージの混合コロニーが形成される。顆粒球及び単球の走化性、抗真菌、抗寄生虫活性は、in vitro での GM-CSF 曝露により増加する。GM-CSF は、特定の腫瘍細胞株に対する単球の細胞毒性を増加させ、多形核好中球を活性化して腫瘍細胞の増殖を阻止する。

12.2 薬力学

LEUKINE は造血前駆細胞を刺激して、好中球、好酸球、巨核球、マクロファージ、樹状細胞の産生を増加させる。寛解導入化学療法施行の成人 AML 患者*〔臨床試験（14.1）を参照〕*において、LEUKINE の 1 日用量 250μg/m^2 の投与は、寛解導入後 ANC が 500/mm^3 未満の期間中央値を 4 日、1,000/mm^3 未満の期間中央値を 7 日有意に短縮した。サルグラモスチムを投与された患者の 75%は、Day 16 までに ANC 500/mm^3 超を達成したのに対して、プラセボを投与された患者で達成したのは Day 25 であった。動物のデータ及びヒトの臨床データから、サルグラモスチムの曝露と重度好中球減少症の持続期間との間に有効性の予測因子としての相関性が示唆される。
LEUKINE の 250μg/m^2（体表面積 1.96、体重 70 kg のヒトで約 7μg/kg）の用量での連日投与は、重度好中球減少症の持続期間を短縮した。

12.3 薬物動態

<u>静脈内投与（IV）</u>

LEUKINE 静脈内投与中又は投与終了直後に採取した血液検体において、サルグラモスチムの最高濃度が認められた。

皮下投与（SC）

凍結乾燥 LEUKINE 製剤の母集団薬物動態解析に基づき、7μg/kg（体表面積 1.96、体重 70 kg のヒトで 250μg/m²に相当）の用量で皮下投与時の平均 C_{max} は 3.03 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 21.3 ng･h/mL であった（Table 4）。反復皮下投与後に GM-CSF の蓄積はなく、単回皮下投与後に定常状態の条件が満たされる。

Table 4：ヒトにおける皮下投与後のサルグラモスチムの血清中 C_{max} 及び AUC 曝露量（CV%）

データの種類	サルグラモスチム投与量	製剤	健康被験者数	AUC（CV%）（ng･h/mL）	C_{max}（CV%）（ng/mL）
観察	6.5 mcg/kg	凍結乾燥 LEUKINE	39	20.4（28.7%）	3.15（35.2%）
母集団 PK モデルシミュレーション	7 mcg/kg	凍結乾燥 LEUKINE	500	21.3（32.6%）	3.03（31.0%）

吸収

皮下投与後早期（15 分）に GM-CSF は血清中に検出され、投与後 2.5～4 時間で最高血清中濃度に到達した。皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、静脈内投与との比較で 75%であった。

分布

静脈内投与後に観察された分布容積（Vz）は 96.8 であった。

排泄

健康成人被験者に LEUKINE を皮下投与したとき、GM-CSF の平均終末相消失半減期は 1.4 時間であった。また、観察された全身クリアランス／皮下投与時のバイオアベイラビリティ（CL/F）は 23 L/h であった。LEUKINE はタンパク質であり、低分子ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されることが予想されるため、特別な代謝試験は実施しなかった。

特別な患者集団

骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された成人患者（H-ARS）

骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された成人患者におけるサルグラモスチムの薬物動態は得られていない。放射線照射及び非照射の非ヒト霊長類並びに健康成人における薬物動態データを用いて、骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された患者に対する用量を導出した。健康成人の薬物動態データのモデリング及びシミュレーションから、骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された患者に LEUKINE 7μg/kg 投与時のサルグラモスチムの C_{max} 及び AUC 曝露量は、非ヒト霊長類に LEUKINE 7μg/kg 投与時の C_{max}（患者の 97.6%）及び AUC（患者の 100%）曝露量を上回ると予想されることが示された。

骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された小児患者（H-ARS）

骨髄抑制を起こす放射線量を急性曝露された小児患者におけるサルグラモスチムの薬物動態は得られていない。骨髄抑制を起こす放射線量に曝露された後の小児患者におけるサルグラモスチムの薬物動態は、成人集団の薬物動態モデルを小児集団にスケーリングすることにより推定し

た。体重 40 kg 超（青年）、15～40 kg（低年齢小児）、0～15 kg 未満（新生児～幼児）の小児患者に LEUKINE をそれぞれ 7、10 及び 12 μg/kg 投与時のモデルから予測される平均 AUC_{0-24} 値は、成人に 7 μg/kg を投与後の AUC 値と同程度であった。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

<u>がん原性及び変異原性</u>

LEUKINE のがん原性及び遺伝毒性試験は実施していない。

<u>生殖毒性</u>

200 μg/kg/day までの用量の LEUKINE は、雌性ウサギの受胎能に影響しなかった。性的に成熟した雌雄カニクイザルに LEUKINE を最長 6 週間曝露する毒性試験において、200 μg/kg/day までの用量では、雄又は雌の生殖器官に受胎能障害を示唆する所見は認められなかった。200 μg/kg での LEUKINE の AUC 曝露量は、推奨臨床用量 250 μg/m^2 でのヒト曝露量の 8.8～11.4 倍（サル）及び 2.0～25.3 倍（ウサギ）であった。

LEUKINE 200 μg/kg/day 初回投与後の AUC は、臨床用量の 250 μg/m^2 を投与した患者で認められる曝露量の約 11.4 倍（サル）及び 25.3 倍（ウサギ）に相当するが、反復投与による抗 LEUKINE 抗体の産生により、投与期間終了時までに AUC は臨床曝露量の 8.8 倍（サル）及び 2.0 倍（ウサギ）まで低下した。

14 臨床試験

14.1 急性骨髄性白血病に対する寛解導入化学療法後

地固め療法の有無を問わず、寛解導入療法を受けた55～70歳の新規に診断された成人患者99例を対象とした、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（試験305）において、AML治療におけるLEUKINEの有効性を評価した。寛解導入療法中に標準用量のダウノルビシン（Day 1～3）及びシタラビン（Day 1～7）を併用投与し、場合によっては、地固め療法の単回コースとして高用量シタラビン（Day 1～6）を投与した。寛解導入化学療法後のDay 10に骨髄評価を実施した。芽球数5%未満の低形成が達成しなかった場合、患者は、直ちに2コース目の寛解導入化学療法を受けた。Day 10又は2コース目の寛解導入化学療法4日後に骨髄が芽球数5%未満の低形成であった場合、化学療法完了4日後からLEUKINE（250μg/m²/day）又はプラセボを1日1回4時間点滴静脈内投与した。ANCが3日連続で1,500/mm³以上を維持するまで、又は最高42日まで治験薬投与を継続した。地固め化学療法の単回コース（好中球回復後の寛解導入から3～6週間後にシタラビンを投与）を実施する場合は、その実施後にもLEUKINE又はプラセボを投与した。白血病の再増生が生じたときは被験薬の投与を直ちに中止した。

LEUKINEは、寛解導入後ANCが500/mm³未満の期間中央値を4日、1,000/mm³未満の期間中央値を7日有意に短縮した（Table 5参照）。LEUKINEを投与された患者の75%は、Day 16までにANC 500/mm³超を達成したのに対して、プラセボを投与された患者で達成したのはDay 25であった。

寛解導入療法が1コース（70%）又は2コース（30%）実施された患者の割合は、投与群間で同程度であり、寛解導入化学療法の1コース（12日 vs 15日）又は2コース（14日 vs 23日）の如何にかかわらず、LEUKINEは好中球回復までの期間中央値を有意に短縮した。血小板数回復（20,000/mm³超）及び赤血球輸血非依存までの期間中央値は、投与群間で有意差はなかった。

Table 5：AML患者における血液学的回復：寛解導入療法

データセット	LEUKINE群 n=52[a] 中央値（25%、75%）	プラセボ群 n=47 中央値（25%、75%）	P値[b]
ANC＞500/mm³ [c]	13（11, 16）	17（13, 25）	0.009
ANC＞1,000/mm³ [d]	14（12, 18）	21（13, 34）	0.003
PLT＞20,000/mm³ [e]	11（ 7, 14）	12（9, >42）	0.10
赤血球[f]	12（ 9, 24）	14（9, 42）	0.53

[a] データは欠測した患者は打ち切った。
[b] P=一般化Wilcoxon
[c] LEUKINE群2例及びプラセボ群4例で欠測値
[d] LEUKINE群2例及びプラセボ群3例で欠測値
[e] プラセボ群4例で欠測値
[f] LEUKINE群3例及びプラセボ群4例で欠測値

地固め療法中、プラセボと比較して、LEUKINEは500/mm³超（13日）又は1,000/mm³超（14.5日）までのANC回復期間中央値を短縮しなかった。血小板数及び赤血球輸血非依存までの期間に有意差はなかった。

重度の感染症及び感染症に関連した死亡の発現率は、LEUKINE 群で有意に低かった。寛解導入又は地固め療法中に、LEUKINE 群 52 例中 27 例及びプラセボ群 47 例中 35 例が、グレード 3、4 又は 5 の感染症を 1 件以上発現した（P=0.02）。LEUKINE 群の 25 例及びプラセボ群の 30 例が、寛解導入療法中にのみ、重度及び致死的感染症を発現した。感染症による死亡は、LEUKINE 群のほうがプラセボ群より有意に少なかった（3 件 vs 11 件、P=0.02）。プラセボ群の死亡の大部分は、一次感染として肺炎を伴う真菌感染症と関連していた。

14.2 自家末梢血前駆細胞の動員及び採取

一箇所の移植センターで末梢血前駆細胞（PBPC）の採取を行った成人がん患者のデータを用いて後向き評価を行った。PBPC の動員及び移植後の骨髄再構築について、動員のため LEUKINE を投与した患者 4 群（196 例）と動員治療を受けなかったヒストリカルコントロール群〔動員せずに白血球除去療法で前駆細胞を採取（100 例）〕を比較した。4 群のコホートには LEUKINE を投与した。これらのコホートは、用量（125 又は 250μg/m^2/day）、投与経路（24 時間点滴静注又は皮下投与）、及び移植後の LUKINE 使用の有無で異なっていた。白血球除去療法は、白血球数が 10,000/mm^3 に到達した後にすべての動員群で開始し、単核球（MNC）の最少数（6.5 又は 8.0×10^8/kg 体重）が採取され、かつ白血球除去療法の最少回数（5～8 回）が実施されるまで継続した。これらの 2 つの最少要件は、投与群及び予定した前処置レジメンにより異なった。Day 5 までに被験者の白血球数が 10,000/mm^3 に到達しなかった場合は、LEUKINE の代わりに別のサイトカインを使用した。

高用量 LEUKINE（250μg/m^2/day）を静脈内（63 例）又は皮下（41 例）投与された患者で顕著な動員効果が認められた。250μg/m^2/day を投与した患者からの PBPC には、動員せずに採取した患者からの PBPC より有意に高い顆粒球マクロファージコロニー形成単位（CFU-GM）が認められた。解凍後の平均値は、すべての LEUKINE 動員群では 11.41×10^4 CFU-GM/kg であったのに対し、非動員群では 0.96×10^4/kg であった。採取した赤血球バースト形成単位（BFU-E）の平均値でも同様の差が認められた（LEUKINE 250μg/m^2/day の皮下投与により動員した群では 23.96×10^4/kg、非動員群では 1.63×10^4/kg）。

さらに別の移植センターで PBPC を施行した患者のデータを用いて 2 番目の後向き評価を実施した。アフェレシス完了まで、LEUKINE 250μg/m^2/day を 1 日 1 回（10 例）又は 1 日 2 回（21 例）投与した。アフェレシスは、LEUKINE 投与の Day 5 に開始し、単核球数が 9×10^8/kg、又は CD34＋細胞数が 1×10^6/kg に到達するまで継続した。LEUKINE を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与された患者で CD34＋細胞数に差はなかった。

14.3 自家末梢血前駆細胞及び骨髄移植

自家 PBPC 後の骨髄再構築の促進における LEUKINE の有効性は、前述の後向き評価において確立された。移植後、動員を受けた被験者は、動員を受けなかった被験者と比べて、好中球回復までの期間が短縮し、移植から最終の血小板輸血までの日数が少なかった。好中球の回復（ANC が 500/mm^3 超）は、LEUKINE で動員された細胞による PBPC 移植後に LEUKINE を投与した患者でより速やかであった（Table 6 参照）。動員群は非動員群と比べて、最終の血小板輸血及び赤血球輸血までの日数も少なく、入院期間も短かった。

Table 6：PBPC 移植後の ANC 及び血小板の回復

	動員用の LUKINE 投与経路	移植後の LEUKINE 投与	ANC 回復（>500/mm³）までの日数中央値	最終血小板輸血までの日数中央値
動員なし	―	なし	29	28
LEUKINE 250μg/m²	IV	なし	21	24
	IV	あり	12	19
	SC	あり	12	17

自家 BMT 後の骨髄再構築までの期間に関する LEUKINE の有効性は、リンパ性悪性腫瘍のために自家 BMT を施行した成人及び小児患者を対象とした、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 3 試験（試験 301、302 及び 303）により確立された。これらの 3 試験には計 128 例の患者（LEUKINE 群 65 例、プラセボ群 63 例）を登録した。年齢中央値は 38 歳（範囲：3～62 歳）で、12 例が 18 歳未満であった。患者の大半はリンパ性悪性腫瘍（NHL：87 例、ALL：17 例）であり、23 例はホジキン病、1 例は AML であった。NHL 又は ALL 患者 72 例では、採取した骨髄は、保存前に幾つかあるモノクローナル抗体の中の 1 つを用いて浄化した。骨髄の in vitro 処理に化学薬剤は使用しなかった。3 試験で使用された前処置レジメンは、シクロホスファミド（総投与量 120～150 mg/kg）及び全身放射線照射（総線量 1,200～1,575 rad）であった。放射線療法を行わないホジキン病及び NHL 患者に用いた他のレジメンは、シトシンアラビノシド（400 mg/m²）とカルムスチン（300 mg/m²）、シクロホスファミド（140～150 mg/kg）、ヒドロキシウレア（4.5 g/m²）、及びエトポシド（375～450 mg/m²）のうち 3 剤以上（総用量で表示）の併用であった。

2 試験（試験 301：計 44 例、LEUKINE 投与 23 例；試験 303：計 47 例、LEUKINE 投与 24 例）では、プラセボと比べて LEUKINE は、好中球回復までの期間、入院期間、及び感染症の発現又は抗菌剤の使用といった血液学的及び臨床評価項目を有意に改善した。また 3 番目の試験（試験 302：自家 BMT 施行患者 37 例、LEUKINE 投与 18 例）では、LEUKINE 群のほうがより早期の骨髄生着を示す傾向が認められた。3 番目の試験は、自家骨髄採取前に広範な放射線療法及び化学療法も受けたホジキンリンパ腫患者を多数登録していた点で他の 2 試験とは異なっていた。以下に記述する 3 試験の併合解析では、これら 2 つのサブグループ（NHL 及び ALL vs ホジキンリンパ腫）を分けて示す。

リンパ性悪性腫瘍（非ホジキンリンパ腫及び急性リンパ芽球性白血病）患者

試験 301、302 及び 303 の NHL 又は ALL 患において、LEUKINE 群（54 例）では Day 18 に好中球回復（ANC が 500/mm³ 以上）が認められたのに対し、プラセボ群（50 例）では Day 24 に認められた（Table 7 参照）。入院期間中央値は、プラセボ群より LEUKINE 群で 6 日短かった。感染エピソード（発熱性好中球減少症、同一微生物の培養 2 回陽性、38℃超の発熱及び血液培養 1 回陽性、もしくは感染症の臨床所見と定義）の持続期間中央値は、LEUKINE 群のほうが 3 日短かった。移植後の抗菌剤投与期間中央値は、プラセボ群より LEUKINE 群のほうが 4 日短かった。

Table 7：自家 BMT：NHL 及び ALL 患者における効果（日数中央値）を評価したプラセボ対照臨床試験の併合解析

	ANC≥500/mm³	ANC≥1,000/mm³	入院期間	感染症持続期間	抗菌剤治療期間
LEUKINE 群 n=54	18 [a,b]	24 [a,b]	25 [a]	1 [a]	21 [a]
プラセボ群 n=50	24	32	31	4	25

[a] P<0.05 Wilcoxon 又は Cochran-Mantel-Haenszel RIDIT chi-squared
[b] P<0.05 Log rank

14.4 同種骨髄移植

同種 BMT 後の造血再構築促進に対する LEUKINE の安全性及び有効性を評価するために、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（試験 9002）を実施した。成人及び小児患者計 109 例（LEUKINE 群 53 例、プラセボ群 56 例）を本試験に登録した。年齢中央値は 34.7 歳（範囲：2.2～65.1 歳）で、23 例（LEUKINE 群 11 例、プラセボ群 12 例）が 18 歳以下であった。骨髄性悪性腫瘍 67 例（AML：33 例、CML：34 例）、リンパ性悪性腫瘍 17 例（ALL：12 例、NHL：5 例）、ホジキン病 3 例、多発性骨髄腫 6 例、骨髄異形成疾患 9 例、再生不良性貧血 7 例であった。7 試験施設中 1 施設では、患者 22 例の採取骨髄に対して T 細胞除去を実施した。前処置レジメンは、シクロホスファミド、ブスルファン、シトシンアラビノシド、エトポシド、メトトレキサート、ステロイド剤、アスパラギナーゼであった。一部の患者は、全身、脾臓又は精巣の放射線照射も受けた。一次 GVHD 予防には、シクロスポリンとステロイド剤が使用された。

骨髄生着の促進により、有意な臨床検査値の改善及び臨床的ベネフィットが得られた。プラセボと比べて、LEUKINE 投与は、好中球生着までの期間、入院期間、菌血症患者数、及び全感染症発現率を有意に改善した（Table 8 参照）。

Table 8：同種 BMT：プラセボ対照臨床試験データの解析（日数又は患者数の中央値）

	ANC≥500/mm³	ANC≥1,000/mm³	感染症患者数	菌血症患者数	入院日数
LEUKINE 群 n=53	13 [a]	14 [a]	30 [a]	9 [b]	25 [a]
プラセボ群 n=56	17	19	42	19	26

[a] P<0.05 一般化 Wilcoxon 検定
[b] P<0.05 単純 chi-square 検定

骨髄回復（ANC が 500/mm³ 以上）までの期間中央値は、LEUKINE 群（53 例）でプラセボ群（56 例）より 4 日短かった（Table 8 参照）。菌血症（9 例/53 例 vs 19 例/56 例）及び感染症（30 例/53 例 vs 42 例/56 例）の患者数は、LEUKINE 群でプラセボ群より有意に少なかった。幾つかある臨床検査値及び臨床症状の副次的評価項目のうち、重度（グレード 3/4）の粘膜炎の発現率は、プラセボ群（16 例/56 例）と比べて LEUKINE 群（4 例/53 例）で有意に改善した（P<0.05）。さらに、プラセボ群と比べて LEUKINE 群では、移植後の抗生物質静注期間中央値、並びに血小板及び赤血球の最終輸血までの日数中央値が短かったが、統計学的有意差はなかった。

14.5 同種又は自家骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療

LUKINE が BMT 不全後の生存率を改善するかどうかを判定するため、同種又は自家 BMT 後に生着不全を発現した患者を対象として、ヒストリカルコントロールとの比較試験を実施した。

本試験では以下の 3 つのカテゴリーの患者を適格とした。

1. 好中球回復遅延（移植後 Day 28 まで ANC が 100/mm^3 以下）の患者
2. 好中球回復遅延（移植後 Day 21 まで ANC が 100/mm^3 以下）、かつ感染症の所見が認められた患者
3. 一過性の好中球回復後に骨髄移植片を喪失した患者（ANC 平均値が 1 週間以上 500/mm^3 以上を示した後、移植後 Day 21 以降に 1 週間以上 500/mm^3 未満の生着不全となる）

35 医療機関の適格な成人及び小児患者計 140 例に LEUKINE を投与し、単一施設のヒストリカルコントロールの患者 103 例と比較評価した。163 例はリンパ性又は骨髄性白血病、24 例は NHL、19 例はホジキン病、37 例はその他の疾患（再生不良性貧血、骨髄異形成、非血液悪性腫瘍など）であった。患者の大半（243 例中 223 例）は、移植に先立ち、放射線療法及び／又は免疫療法の有無を問わず、前処置として化学療法を受けていた。登録患者の年齢中央値は 27 歳（範囲：1～66 歳）で、37 例が 18 歳未満であった。

100 日生存率は、自家又は同種 BMT 後の移植不全に対して LEUKINE を投与された患者のほうがより改善した。また生存期間中央値は 2 倍超改善した。自家移植不全後に LEUKINE を投与した患者の生存期間中央値は 474 日であったのに対し、ヒストリカルコントロールの患者では 161 日であった。同様に、同種移植不全後に LEUKINE を投与した患者の生存期間中央値は 97 日であったのに対し、ヒストリカルコントロールでは 35 日であった。生存期間の改善は、不全臓器数が少ない患者で良好であった。多臓器不全（MOF）スコアは、7 つの主要臓器系（心血管系、呼吸器系、消化器系、血液、腎臓、肝臓、神経系）の臨床的及び臨床検査上の評価法である。MOF カテゴリー別の生存期間中央値を Table 9 に示す。

Table 9：多臓器不全（MOF）カテゴリー別の生存期間中央値（日）

	MOF≤2 臓器	MOF>2 臓器	MOF（両群併合）
自家 BMT			
LEUKINE 群	474（n=58）	78.5（n=10）	474（n=68）
ヒストリカルコントロール群	165（n=14）	39（n=3）	161（n=17）
同種 BMT			
LEUKINE 群	174（n=50）	27（n=22）	97（n=72）
ヒストリカルコントロール群	52.5（n=60）	15.5（n=26）	35（n=86）

14.6 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露（H-ARS）

急性放射線症候群に対するヒトでの LEUKINE の有効性試験は、倫理的及び実行可能性の理由により実施できなかった。H-ARS 適応症での LEUKINE の使用は、動物での有効性試験、並びに全身放射線照射の有無を問わず骨髄抑制化学療法を受けた自家又は同種 BMT 患者、及び骨髄抑制化学療法後の急性骨髄性白血病患者における重度好中球減少症に対する LEUKINE の効果を裏付けるデータに基づく〔*用法・用量（2.1～2.6）を参照*〕。

骨髄抑制を起こす放射線量を曝露された成人に対するLEUKINEの推奨用量は、7μg/kgの1日1回皮下注射である〔*用法・用量（2.6）を参照*〕。7μg/kg投与レジメンは、母集団モデリング・シミュレーション解析に基づく。成人用量の7μg/kgを投与時のサルグラモスチム曝露量は、非臨床有効性試験におけるサルグラモスチムの曝露量より高いことがと予想されるため、骨髄抑制を起こす放射線量を曝露されたヒトを治療するには十分な薬力学的活性が得られると期待される〔*臨床薬理（12.3）を参照*〕。LEUKINE 250μg/m²/day（約7μg/kg）の安全性は、自家又は同種BMT患者及びAML患者における骨髄再構築の臨床経験に基づいて評価した〔*副作用（6.1）を参照*〕。

LEUKINEの有効性を、放射線障害を起こした非ヒト霊長類モデルを用いた、無作為化、盲検、プラセボ対照試験において検討した。アカゲザル（雄50%）を、対照群（n=36）又は投与群（n=36）に無作為に割り付けた。照射後60日までに動物の50%～60%が死亡すると考えらえる線量（$LD_{50-60/60}$）655 cGyの全身照射を行った。照射48±1時間後から、プラセボ（USP注射用滅菌水）又はLEUKINE（7μg/kg/day）を連日皮下注射した。ANCが3日連続で1,000/mm³を超えるか、又はANCが10,000/mm³以上に到達した場合に盲検下での投与を中止した。動物には、予防的抗生物質、制吐薬、鎮痛薬、及び補液を含む最小限の支持療法を行い、全血、血液製剤、個別化抗生物質の提供は行わなかった。

LEUKINEは、放射線照射した非ヒト霊長類における60日後の生存率を有意に増加させ、LEUKINE群では生存率が78%（28例/36例）であったのに対し、対照群では42%（15例/36例）であった。

同試験において、アカゲザル36頭の探索的コホートを、対照群（n=18）又は投与群（n=18）に無作為に割り付け、照射後60日までに動物の70%～80%が死亡すると考えらえる線量（713 cGy）の全身照射を行った。LEUKINEは、放射線照射した非ヒト霊長類における60日後の生存率を増加させ、LEUKINE群では生存率が61%（11例/18例）であったのに対し、対照群では17%（3例/18例）であった。

16 包装／貯法及び取り扱い

包装

LEUKINE（サルグラモスチム）注射用製剤は、保存剤を含まない滅菌白色凍結乾燥粉末であり、250μg含有の単回投与用バイアル5本1箱として供給される（NDC 71837-5843-5）。

貯法及び取り扱い

LEUKINEバイアルは、遮光のため元の箱に入れたまま、2～8℃（36～46°F）で冷蔵保存する。冷凍保存、振盪はしないこと。バイアルに記載の使用期限内に使用すること。