

審査報告書

令和6年4月17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5年7月24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
[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、本品目の造血幹細胞の末梢血中への動員に対する有効性は示され、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。

[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~~

(取消線部削除)

[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。

(取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和6年2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] 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5年7月24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
(取消線部削除)
- [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。
(取消線部削除)

[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.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....2
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.....2
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.....2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....2
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.....2
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.....3
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.....17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....17

[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

auto-PBSCT に際しては、造血幹細胞の末梢血中への動員を期待して、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 FIL 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 FIL 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」、2022 年 2 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

auto-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臨床開発として、本邦において、申請者により、MM 患者及び ML 患者を対象とした第 II 相試験（102 試験）が、2021 年 9 月から実施された。

なお、2024 年 2 月時点において、auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中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、102 試験を主要な試験成績として、auto-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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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。

「臨床薬理試験に関する資料」として 102 試験成績が提出され、概要は以下のとおりであった。

- MM 患者（27 例）及び ML 患者（12 例）に本薬 7.2 mg を単回皮下投与した際の、第 4 日目における血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 130±142 及び 139±142 ng/mL であり、申請者は、MM 患者と ML 患者との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった旨を説明している。
- 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（40 例）において、抗ペグフィルグラスチム抗体は検出されなかった。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理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及び参考資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 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	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	102 試験	II	auto-PBSCT が予定された MM 患者及び ML 患者	MM コホート ①30 ②31 ML コホート 13	MM コホート： ①本薬群：本薬 7.2 mg を単回皮下投与 ②FIL 群：FIL 400 µg/m ² を 5～7 日間連日皮下投与 ML コホート： 本薬 7.2 mg を単回皮下投与	有効性 安全性 PK
参考	国内	101 試験	II	健康成人	35 ① 6 ② 6 ③23	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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、101 試験については、allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る一変申請時に評価済みであることから（「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 ジーラスタ皮下注 3.6 mg」）、当該試験成績の記載は省略する。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「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」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（CTD 5.3.5.1-1：102 試験＜2021 年 9 月～2022 年 10 月＞）

auto-PBSCT が予定された MM 患者（目標症例数¹⁾：54 例、ML コホート 10 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を FIL と比較することを目的とした MM コホート（非盲検無作為化比較試験デザイン）、並びに auto-PBSCT が予定された ML 患者（目標症例数²⁾：10 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした ML コホート（非盲検非対照試験デザイン）からなる試験が、国内 22 施設で実施された。

¹⁾ 主要評価項目とされた全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 以上を達成した患者の割合について、両群の達成割合の差を 0% と仮定し、非劣性マージン 20%、有意水準片側 10%、検出力 80% の下で必要な症例数は各群 21 例と算出され、中止・脱落を考慮し、目標症例数は各群 27 例と設定された。

²⁾ 対象となる患者数が極めて限られると想定されたことから、実施可能性を考慮し、目標症例数は 10 例と設定された。

用法・用量は、MM コホートの本薬群及び ML コホートでは、本薬 7.2 mg を第 1 日目に単回皮下投与することとされ、MM コホートの FIL 群では、FIL 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を第 1 日目から末梢血幹細胞採取終了日まで 1 日 1 回連日皮下投与³⁾ することとされた。

本試験では第 1、4 及び 5 日目に末梢血中の CD34 陽性細胞数を測定し、第 5 日目に末梢血幹細胞採取を実施⁴⁾ することとされた。第 5 日目に採取された末梢血幹細胞数が規定に達しなかった場合⁵⁾ には、第 6 日目以降も末梢血中の CD34 陽性細胞数を測定し、第 6 及び 7 日目⁶⁾ にも末梢血幹細胞採取を実施することとされた。さらに、第 4～6 日目に末梢血中への幹細胞動員が不十分と判断された場合⁷⁾ には、末梢血幹細胞採取実施 9～12 時間前に PLE 0.24 mg/kg を単回皮下投与することが可能とされた。

本試験の MM コホートに登録され、無作為化された 61 例（本薬群 30 例、FIL 群 31 例）のうち、除外基準に抵触した 1 例を除く 60 例（各群 30 例）に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、末梢血幹細胞採取前に治験が中止された本薬群の 1 例⁸⁾ を除く 59 例（本薬群 29 例、FIL 群 30 例）が有効性の解析対象とされた。また、ML コホートに登録された 13 例のうち、治験薬投与前に治験を中止した 1 例⁹⁾ を除く 12 例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた MM コホートにおいて全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を達成した患者の割合は、表 2 のとおりであり、FIL 群と本薬群の差の 80%CI の下限値（-0.9%）は、事前に設定された非劣性マージン（-20%¹⁰⁾）を上回った。

表 2 全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を達成した患者の割合 (MM コホート、有効性解析対象)

	本薬群	FIL 群
例数	29	30
達成例	29	29
達成割合 [95%CI] *1 (%)	100 [88.1, 100.0]	96.7 [82.8, 99.9]
群間差 [80%CI] *2	3.3 [-0.9, 7.5]	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : Wald 信頼区間

安全性について、試験期間中¹¹⁾ の死亡は認められなかった。

³⁾ FIL 群では各投与日の白血球数に応じて、次の①～③のとおり FIL の投与の可否及び投与量が決定された。①白血球数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の場合は FIL $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を継続、②白血球数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上 $75,000/\text{mm}^3$ 未満の場合は FIL $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ に減量、③白血球数 $75,000/\text{mm}^3$ 以上の場合は FIL $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ に減量、又は既に前日 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ に減量されている若しくは前日投与されなかった場合には FIL を投与しないこととされた。また、FIL との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合には、治験責任医師等の判断により、FIL $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ に減量又は投与しないことが可能とされた。

⁴⁾ 第 4 日目に測定された末梢血中の CD34 陽性細胞数が $2/\mu\text{L}$ 以下の場合には、第 5 日目の末梢血幹細胞採取は実施しないことも許容された。

⁵⁾ 次の①～③のいずれかに該当した場合。①第 5 日目の末梢血幹細胞採取により採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の場合、②第 5 日目の末梢血幹細胞採取が実施されなかった場合、及び③治験責任医師等が必要と判断した場合。

⁶⁾ 第 6 日目のみ、又は第 6 及び 7 日目の両日に末梢血幹細胞採取を実施することとされた。なお、第 5 又は/及び 6 日目に測定された末梢血中の CD34 陽性細胞数が $2/\mu\text{L}$ 以下の場合には、第 6 又は/及び 7 日目の末梢血幹細胞採取は実施しないことも許容された。

⁷⁾ 次の①及び②のいずれかに該当した場合に、PLE を投与することが可能とされた。①第 4 日目の末梢血中の CD34 陽性細胞数が $20/\mu\text{L}$ 以下の場合、並びに②第 5 及び 6 日目に実施された末梢血幹細胞採取で採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の場合。ただし、CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の場合でも治験責任医師等の判断により PLE の投与は可能とされた。

⁸⁾ 原疾患の悪化により、治験責任医師の判断で末梢血幹細胞採取前に治験が中止された。

⁹⁾ 治験責任医師の判断により、治験薬の投与開始前に治験が中止された。

¹⁰⁾ 非劣性マージンの設定根拠は 7.R.1.2 参照。

¹¹⁾ 治験薬投与開始（第 1 日目）から治験期間終了時（第 30 日目、放射線療法開始時、又は化学療法開始時のうち最も早い時点）又は治験中止時まで。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本薬の有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.1 対照群について

申請者は 102 試験の MM コホートにおける対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

102 試験の計画当時 (20■年)、国内ガイドライン¹²⁾ 等において、①auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血への動員を目的として、連日投与型 G-CSF 製剤である FIL 又はレノグラスチムが推奨されていたこと、②FIL とレノグラスチムの使い分けに関する記載はなかったこと等から、102 試験の対照群として、FIL を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 本薬の有効性の評価項目及び評価結果について

102 試験において主要評価項目とされた、MM コホートにおいて全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を達成した割合は、本薬群 100% (29/29 例) 及び FIL 群 96.7% (29/30 例¹³⁾) であり、FIL 群と本薬群の差の 80%CI の下限値 (-0.9%) は、事前に設定された非劣性マージン (-20%) を上回った (7.1.1.1 参照)。

申請者は、102 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

①造血幹細胞に発現している表面抗原である CD34 は造血幹細胞の指標とされていること、②移植後の速やかな生着を得るために、少なくとも $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞数を達成することが auto-PBSCT のための末梢血幹細胞採取の目標とされていること (造血器腫瘍ガイドライン 2018 年版補訂版 日本血液学会編) 等から、102 試験の MM コホートにおける主要評価項目を、全末梢血幹細胞採取期間において採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を達成した患者の割合と設定した。

また、申請者は、102 試験の①試験デザイン、②非劣性マージンの設定根拠及び③主要評価項目の解析方法について、それぞれ以下のように説明している。

① 試験デザインについて

本薬は連日投与型 G-CSF 製剤よりも投与頻度の低減が期待される薬剤であると考え、全末梢血幹細胞採取期間において採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を達成した患者の割合が、連日投与型 G-CSF 製剤である FIL に劣らないことを示すために、102 試験の MM コホートを非劣性試験デザインとした。なお、本邦における MM 患者での auto-PBSCT の実施件数は限られていること等から、実施可能性を考慮し、非劣性の検証における有意水準を片側 10% と設定した。

¹²⁾ G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版補訂版 (日本癌治療学会編) 及び造血幹細胞移植ガイドライン 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取 第 5 版 2014 年 5 月 (日本造血細胞移植学会編)

¹³⁾ 5■歳■性、第 5 及び 6 日目に末梢血幹細胞採取が実施され、CD34 陽性細胞数は合計 $1.6 \times 10^6 / \text{kg}$ であったが、第 7 日目の末梢血幹細胞採取については実施拒否の申入れにより実施されなかった。

② 非劣性マージンの設定根拠について

連日投与型 G-CSF 製剤である FIL と無効な治療との効果の差に基づき非劣性マージンを検討した。FIL による効果については、連日投与型 G-CSF 製剤と PLE が併用された臨床試験 (Int J Hematol 2017; 106: 562-72、Cancer 2006; 106: 2258-66) において、MM 患者における連日投与型 G-CSF 製剤投与開始第 5~8 日目までの CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を達成した患者の割合は 100% (7/7 例) であったことを踏まえ、FIL 群の期待達成割合を 90% とした。また、無効な治療の効果については、①健康成人にプラセボを投与した際の末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値は $4.75 / \mu\text{L}$ と報告されていること (Invest New Drugs 2014; 32: 636-43)、②G-CSF 製剤を 4~5 日間投与後の末梢血中 CD34 陽性細胞数が $10 \sim 20 / \mu\text{L}$ 未満の場合、auto-PBSCT に必要な造血幹細胞数の採取が困難とされていること (Stem cell transplantation, 5th edition (Wiley Blackwell, 2016)) 等から、無効な治療による期待達成割合を多く見積もっても 5% とすることが妥当と考えた。以上より、FIL と無効な治療による効果の差は 85% となり、当該効果の差に基づき医学専門家への意見聴取を行い、本薬の有効性が FIL に劣らないことを示す上で臨床的に許容されると考えられる非劣性マージンとして 20% と設定した。

③ 主要評価項目の解析方法について

102 試験で主要評価項目とされた全末梢血幹細胞採取期間において採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を達成した患者の割合について、群間差の信頼区間の算出には正規近似した信頼区間である Wald 信頼区間を用いた。102 試験の MM コホートでは、主要評価項目の達成割合の真値が 1 に近いことを想定していたことから、Wald 信頼区間では他の信頼区間の算出方法と比べて信頼区間の幅がより狭くなる設定であった。しかしながら、102 試験の MM コホートで症例数設計により算出された症例数が各群 21 例¹⁾、FIL 群の期待達成割合が 90% (達成例として 19 例) の場合に、達成割合の群間差の 80%CI の下限が非劣性マージン (-20%) を上回るためには本薬群における達成例が 18 例以上必要になることから、達成した患者数の群間差という観点で、非劣性の検証においては FIL 群に比べて本薬群で 1 例少ない状況 (群間差として最小の単位) までは許容されると考えた。以上より、Wald 信頼区間を用いることは他の信頼区間の算出方法と比べてより有利に非劣性が検証されるものではないと考える。

しかしながら、実際に 102 試験の MM コホートに組み入れられた症例数 (60 例) は目標症例数 (54 例) を上回っていたことから、102 試験で用いた Wald 信頼区間により非劣性が示されやすくなっている可能性について検討するために、追加解析を実施した。102 試験の MM コホートにおける主要評価項目の群間差について、統計解析ソフトウェア (SAS ver.9.4) に実装されている方法を含む 10 通りの方法で信頼区間を算出した。その結果は表 3 のとおりであり、いずれの方法においても、群間差の 80%CI の下限値は非劣性マージンとされた -20% を上回り、Wald 信頼区間を用いた場合と同様の結果であったことから、群間差の信頼区間の算出に Wald 信頼区間を用いたことによる結果解釈への影響はないと考える。

表3 全末梢血幹細胞採取期間において採取された CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 以上を達成した割合の群間差の解析結果 (MM コホート、有効性解析対象)

方法	群間差の 80% CI
Wald (連続修正)	-4.3, 10.9
Hauck-Anderson	-2.7, 9.3
Farrington-Manning	-1.0, 7.6
Agresti-Caffo	-3.8, 9.9
Mee	-2.1, 10.5
Miettinen-Nurminen	-2.2, 10.6
Newcombe	-2.5, 10.5
Newcombe (連続修正)	-5.5, 12.8
EXACT	-13.3, 19.9
EXACT (FM スコア)	-3.3, 12.4

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。

有効性の評価結果について、102 試験の MM コホートでは、治験実施計画書で規定された主要評価項目に係る非劣性の基準を満たしたものの、下記の点等を踏まえると、102 試験の MM コホートの成績に基づき、FIL に対する本薬の非劣性が検証されたと判断することは困難と考える。

- 非劣性マージン (-20%) について、102 試験では末梢血中への幹細胞動員が不十分と判断された場合に PLE の投与も許容されており、臨床的にはすべての患者で末梢血幹細胞採取期間において採取された CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 以上を達成することが求められる状況であることを踏まえると、設定された非劣性マージンの適切性について明確に結論付けることには限界があること
- 非劣性の検証における有意水準が片側 10% と設定されていること。また、当該有意水準の設定、102 試験の MM コホートの症例数等を踏まえると、主要評価項目の群間差の信頼区間の算出方法の適切性について明確に結論付けることは困難と考えること

しかしながら、102 試験の MM コホートの本薬群及び ML コホートにおける全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 以上を達成した割合は、いずれも 100% であったことを考慮すると、auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とした本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について (有害事象については、「7.2 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、auto-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、芽球の増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、二次性悪性腫瘍、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) (「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 ジーラスタ皮下注 3.6 mg」等参照) であり、本薬の使用にあたっては、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、がん化学療法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、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、102 試験において認められた安全性情報を基に、本薬投与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。

102 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要 (102 試験)

	例数 (%)		
	MM コホート		ML コホート 12 例
	本薬群 30 例	FIL 群 30 例	
全有害事象	24 (80.0)	24 (80.0)	10 (83.3)
Grade 3 以上の有害事象	1 (3.3)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (3.3)	0

102 試験の MM コホートにおいて、FIL 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 FIL 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象 (102 試験、MM コホート)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 30 例		FIL 群 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (80.0)	1 (3.3) *	24 (80.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	9 (30.0)	0	6 (20.0)	0
臨床検査				
血中 ALP 増加	8 (26.7)	0	2 (6.7)	0
血中 LDH 増加	7 (23.3)	0	4 (13.3)	0
神経系障害				
頭痛	6 (20.0)	0	2 (6.7)	0
代謝および栄養障害				
高尿酸血症	5 (16.7)	0	2 (6.7)	0
低カリウム血症	3 (10.0)	0	0	0

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。

下記の点等から、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らかな差異は認められていないと考える。

- 102 試験の MM コホートにおいて、FIL 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象はいずれも Grade 2 以下、かつ非重篤な事象であったこと
- 102 試験の MM コホートにおいて Grade 3 の有害事象（低カルシウム血症）は本薬群のみに認められたものの、本薬との因果関係は否定されていること

また、申請者は、auto-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と、既承認の効能・効果である 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との間における安全性の差異について、以下のように説明している。

102 試験（MM コホートの本薬群及び ML コホート）と健康成人を対象とした 101 試験（本薬 7.2 mg 投与例）との間における本薬の安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（102 試験及び 101 試験）

	例数 (%)	
	102 試験 42 例	101 試験 29 例
全有害事象	34 (81.0)	29 (100)
Grade 3 以上の有害事象*	1 (2.4)	0
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0

*：101 試験においては中等度及び高度の有害事象¹⁴⁾ が認められた患者の合計

101 試験（本薬 7.2 mg 投与例）と比較して 102 試験（MM コホートの本薬群及び ML コホート）で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢（102 試験：7 例（16.7%）、101 試験：0 例、以下、同順）、高尿酸血症及び骨痛（5 例（11.9%）、0 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

102 試験において検討された症例数が限られていることから、本薬と FIL との間の安全性プロファイルの差異について明確に結論付けることは困難であるものの、102 試験において、FIL 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。しかしながら、上記の事象は概ね本薬で既知の事象であること等を考慮すると、がん化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と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、auto-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投与は忍容可能と判断した。

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、既承認の効能・効果である「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」を「造血幹細胞の末梢血中への動員」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同一の以下の旨が設定されていた。

- 「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、本薬以外の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用についても慎重に検討すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

¹⁴⁾ 重症度は、軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価され、それぞれ以下の通り規定された：軽度とは、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、中等度とは、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、高度とは、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（「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 ジーラスタ皮下注 3.6mg」参照）。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン、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、auto-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投与に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2023) : 本薬と PLE の併用投与が、auto-PBSCT を目的とした末梢血幹細胞の動員のための治療選択肢の一つとして推奨されている (Category 2A¹⁶⁾) 。
- 造血細胞移植ガイドライン 造血幹細胞採取 第2版 2022年5月 (日本造血・免疫細胞療法学会編) : 持続型 G-CSF 製剤である本薬は、欧米では化学療法後の自家末梢血幹細胞の増員等を目的として使用されている。
- Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation (Bio Blood Marrow Transplant 2014; 20: 1262-73) : auto-PBSCT を目的とした末梢血幹細胞採取における本薬の単独投与について、広くは使用されていないものの、本薬 12 mg の単回皮下投与の有効性が報告されている (推奨 Grade C¹⁷⁾) 。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

連日投与型 G-CSF 製剤による auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員には、連日の皮下投与及びそれに伴う通院や入院等が必要とされることから、患者の負担となっていると考える。本薬は、連日投与型 G-CSF 製剤と比較して血中半減期が延長することから、単回投与が可能であり、患者の負担が軽減されることが期待される。

以上の状況において、MM 患者及び ML 患者を対象とした 102 試験において、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、auto-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。

また、申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

日本造血・免疫細胞療法学会等の調査における移植件数 (日本における造血細胞移植 2021 年度全国調査報告書 (日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会)) 等を踏まえ、自家造血幹細胞移植の適応となる代表的な疾患は MM 及び ML と考えたことから、102 試験では、auto-PBSCT を予定している MM 患者及び ML 患者を対象とした。その結果、102 試験の MM コホートにおいて本薬の臨床的有用性が認められた (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。また、102 試験の ML コホートにおける全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を達成した割合 [95%CI] (%) は、100 [73.5, 100.0] (12/12 例) であったこと、及び 102 試験の MM コホートの本薬群及び ML コホートにおける本薬の有害事象の発現状況 (7.R.3 参照) を踏まえると、MM 患者及び ML 患者との間で、auto-PBSCT

¹⁵⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Wolters Kluwer, 2018, USA) 及び Williams Hematology, 10th Edition (The McGraw-Hill Education, 2021, USA) には、auto-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⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹⁷⁾ 比較的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、結果の一貫性が認められるエビデンス、又は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から外挿されたエビデンスが多い。

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有効性及び安全性に異なる傾向は認められていないと考える。

一方、MM 及び ML 以外の患者において、auto-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臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序等を考慮すると、連日投与型 G-CSF 製剤と同様に、疾患の種類を問わず本薬の有効性が期待できることから、効能・効果において 102 試験の対象患者のみに限定する必要はないと考える。以上より、本薬の効能・効果を「造血幹細胞の末梢血中への動員」と設定した。

なお、連日投与型 G-CSF 製剤とは異なり、がん化学療法後の造血回復期の患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから（7.R.4.3 参照）、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の適応患者の選択に当たっては、本薬以外の G-CSF 製剤の投与も考慮する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とした本薬投与の臨床的位置付け及び投与対象に関する申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、連日投与型 G-CSF 製剤では白血球数や患者の状態に応じて用量調節が可能である一方、本薬は単回投与であり、用量調節ができないリスクがあること、102 試験において検討された症例数が限られており、本薬と連日投与型 G-CSF 製剤との間の安全性プロファイルに明らかな差異がないと結論付けることは困難であると考えられること等から、本薬の適応患者の選択に当たっては、本薬投与のメリット及びデメリットを考慮し、本薬以外の G-CSF 製剤の使用についても慎重に検討する必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同一の下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり、「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、本薬以外の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用についても慎重に検討すること。

なお、がん化学療法後の造血回復期の患者に対する本薬の投与は推奨されない旨については、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した（7.R.4.3 参照）。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認の allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る用法・用量と同じ「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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意の項>

- 末梢血幹細胞採取の時期について
- がん化学療法との併用について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目を目安に施行する。
- がん化学療法終了後の造血回復期における造血幹細胞の動員を目的に、本薬を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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。

102試験における本薬の用法・用量は、下記等に基づき、本薬7.2mgを1回皮下投与すると設定とされた。

- 健康成人を対象とした国内第Ⅱ相試験（101試験）において、本薬7.2mgの単回皮下投与で臨床的有用性が認められていたこと（「令和4年1月12日付け審査報告書 ジーラスタ皮下注3.6mg」参照）

上記の設定で実施された102試験の結果、auto-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臨床的有用性が認められたこと（7.R.1及び7.R.2参照）から、当該試験の設定に基づき、申請用法・用量を設定した。なお、本薬は連日投与型G-CSF製剤とは異なり、白血球数に応じた用量調節はできないが、102試験で本薬が投与された患者（MMコホート本薬群及びMLコホート）において、Grade3以上の白血球数増加は認められなかった。

また、申請者は、末梢血幹細胞採取の実施時期について、以下のように説明している。

①連日投与型G-CSF製剤の投与後第5日目に末梢血中のCD34陽性細胞数が最高値を示すことが報告されていること（Bone Marrow Transplant 2006; 37: 661-8）、②PLEを投与する場合は連日投与型G-CSF製剤の投与開始後5日目以降の末梢血幹細胞採取が推奨されていること（造血細胞移植ガイドライン 造血幹細胞採取 第2版 2022年5月（日本造血・免疫細胞療法学会編））等から、102試験では本薬投与後から第5～7日目に末梢血幹細胞採取を実施すると規定した。

しかしながら、下記の点を踏まえると、末梢血幹細胞採取の実施時期は本薬投与後第4～6日目とすることが適切であると考え、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

- 102試験のMMコホート及びMLコホートにおいて、治験薬が投与された患者における末梢血中のCD34陽性細胞数の推移は図1のとおりであり、いずれのコホートにおいても本薬投与後第4～6日目の末梢血中のCD34陽性細胞数の平均値は概ね20/ μ L¹⁸⁾超であったこと

¹⁸⁾ auto-PBSCHのための末梢血幹細胞採取において 2×10^6 /kg以上のCD34陽性細胞を採取するために必要とされる末梢血中CD34陽性細胞数は20/ μ L以上と報告されている（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 865-72）。

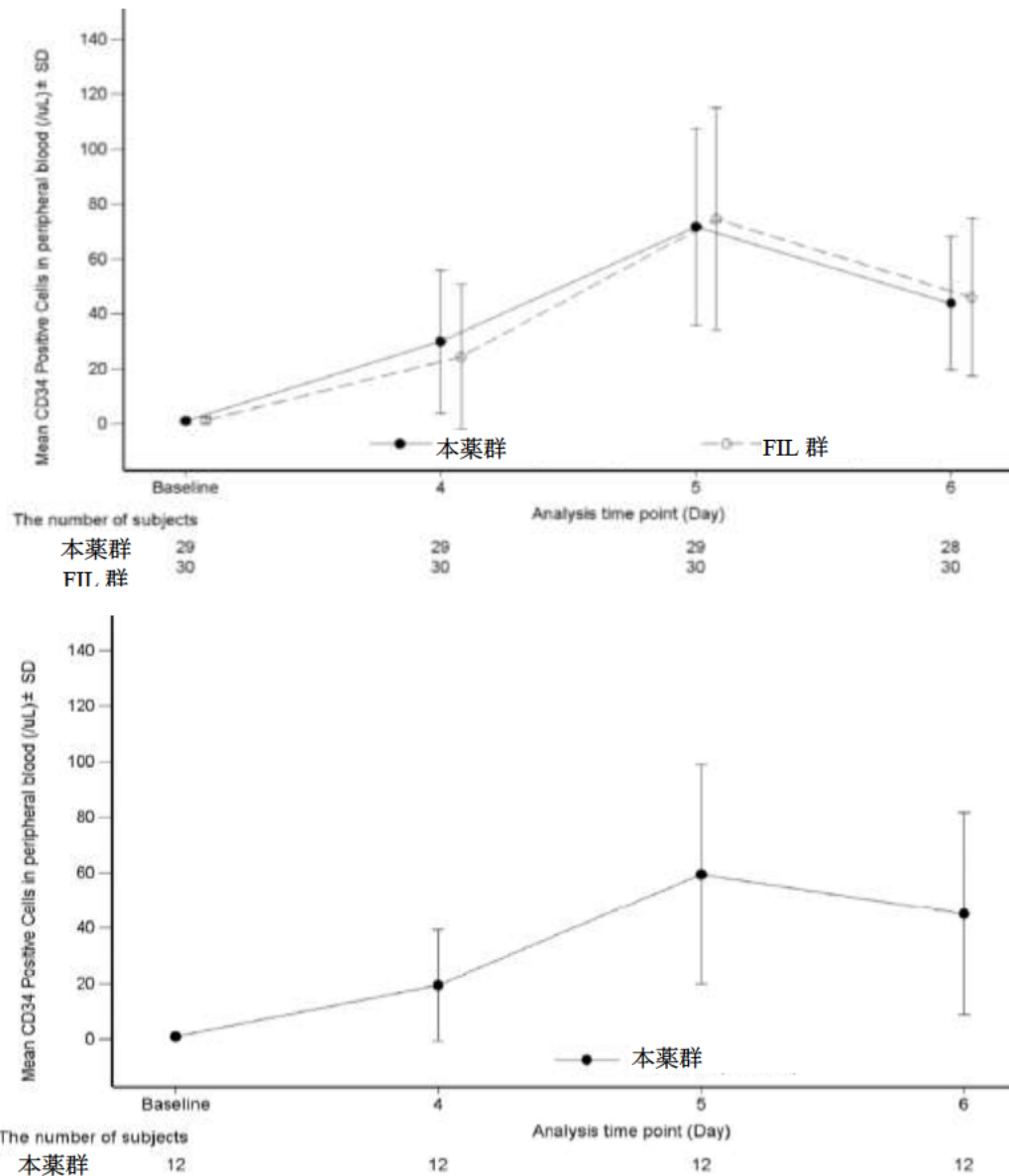


図1 102試験における末梢血中CD34陽性細胞数の経時的推移（上：MMコホート、下：MLコホート）
（平均値±標準偏差）

- 102試験で本薬が投与された患者（MMコホートの本薬群及びMLコホート）全例で、第6日目までに 2×10^6 /kg以上のCD34陽性細胞が採取され、第7日目に採取を必要とした患者は認められなかったこと¹⁹⁾

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量について、申請者の説明を了承した。

また、末梢血幹細胞採取の実施時期について、102試験において第4日目に末梢血中CD34陽性細胞数が $20/\mu\text{L}$ に達しない患者が一定程度認められたものの、がん化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験を持つ医師によって、PLE投与の要否及び適切な採取時期が検討されると考えること等を考慮すると、末梢血幹細胞採取時期を本薬投与後第4～6日目とすることは受入れ可能と考える。

¹⁹⁾ 全例で第5日目に末梢血幹細胞採取が実施され、このうち本薬群8例（MMコホート4例、MLコホート4例）は第6日目にも末梢血幹細胞採取が実施された。

以上より、用法・用量に関連する注意の項を下記のように整備した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

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

7.R.4.2 本薬と PLE との併用について

申請者は、本薬と PLE との併用投与について、以下のように説明している。

102 試験では、第4～6日目に末梢血中への幹細胞動員が不十分と判断された場合⁷⁾、末梢血幹細胞採取実施9～12時間前に PLE 0.24 mg/kg を単回皮下投与することが可能とされた。

PLE の投与状況について、102 試験の MM コホートにおいて、本薬群では 15/29 例に PLE が投与され、いずれも PLE の投与回数は1回であった。PLE の投与時期は、第4日目9例、第5日目6例であった。FIL 群では、19/30 例に PLE が投与され、うち、1例は PLE が2回投与された。PLE の投与時期は、第4日目15件、第5日目5件であった。また、ML コホートでは、11/12 例で PLE が投与され、このうち1例は PLE が2回投与された。PLE の投与時期は、第4日目6件、第5日目4件、第6日目2件であった。

102 試験における PLE 投与の有無別の有効性及び安全性の結果は、表7及び表8のとおりであった。

表7 102 試験における PLE 投与の有無別の有効性の概要 (有効性解析対象)

全末梢血幹細胞採取期間に 採取された CD34 陽性細胞数が 2×10 ⁶ /kg 以上を達成した患者	例数 (%)					
	MM コホート				ML コホート	
	本薬群		FIL 群		本薬群	
	併用あり	併用なし	併用あり	併用なし	併用あり	併用なし
	15 例	14 例	19 例	11 例	11 例	1 例
達成 (例数)	15	14	18	11	11	1
達成割合	100	100	94.7	100	100	100
[95%CI] (%)	[78.2, 100]	[76.8, 100]	[74.0, 99.9]	[71.5, 100]	[71.5, 100]	[2.5, 100]

表8 102 試験における PLE 投与の有無別の安全性の概要

	例数 (%)					
	MM コホート				ML コホート	
	本薬群		FIL 群		本薬群	
	併用あり	併用なし	併用あり	併用なし	併用あり	併用なし
	15 例	15 例	19 例	11 例	11 例	1 例
全有害事象*	8 (53.3)	13 (86.7)	9 (47.4)	9 (81.8)	8 (72.7)	1 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (6.7)	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1 (9.1)	0	0

*: 併用ありについては、PLE の初回投与日以降に発現した有害事象が集計され、併用なしについては、治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象が集計された。

なお、第4日目の末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL 以下の患者全例に PLE が投与され、このうち本薬が投与された患者 (MM コホート本薬群及び ML コホート) 全例で、全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数 2×10⁶/kg 以上を達成した。

以上より、2×10⁶/kg 以上の CD34 陽性細胞の採取を達成するために、本薬の投与に加え PLE の投与が必要とされる患者が一定程度認められるものの、下記の点等を考慮すると、PLE との併用に関して新たな注意喚起をする必要はなく、既承認の allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員と同様

に、造血幹細胞の動員及び採取に際しては関連するガイドライン等を参照する旨を、添付文書において引き続き注意喚起する。

- 国内外の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン 多発性骨髄腫および類縁疾患 第3版 2018年9月（日本造血・免疫細胞療法学会編）等）において、G-CSF製剤の単独投与で造血幹細胞の動員が不十分な場合に、PLEの併用投与が推奨されていることから、本薬投与時においても、造血幹細胞の動員が不十分な場合にはPLEが併用投与されると考えること
- 102試験においてPLEの併用により新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、102試験において、第4日目に末梢血中CD34陽性細胞数が20/μL以下の患者全例にPLEが投与され、PLEの併用投与下においてauto-PBSCTに必要な 2×10^6 /kg以上のCD34陽性細胞数の採取が可能であったことを考慮すると、本薬単独投与による造血幹細胞の動員が不十分な場合には、PLEが適切に投与されるよう、添付文書において注意喚起するとともに、102試験におけるPLEの投与状況については資料等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4.3 化学療法終了後の造血回復期における本薬の投与について

申請者は、化学療法終了後の造血回復期における本薬の投与について、以下のように説明している。

既承認の連日投与型G-CSF製剤では、auto-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使用する際、①がん化学療法終了から一定期間経過し、血球回復が認められ血球数が安定している段階で投与する場合、②がん化学療法終了後の造血回復期に投与する場合がある。一方、102試験では、①の場合で本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討²⁰⁾し、②の場合については検討していないことから、auto-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、化学療法終了後の造血回復期における本薬の投与は推奨されないと考え、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 造血幹細胞の動員を目的に、がん化学療法と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項を下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- がん化学療法終了後の造血回復期における造血幹細胞の動員を目的に、本薬を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、auto-PBSCTのための造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とした本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

²⁰⁾ 102試験では治験薬投与開始前2週間以内に化学療法の投与を終了した患者が対象とされた。

- 102 試験の本薬群において、既承認の効能・効果における本薬投与時と比較して発現率が高かった有害事象が認められたものの、本薬で既知の事象であったこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.R.2 参照）
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査²¹⁾において、本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（102 試験）

7.2.1.1 MM コホート

有害事象は、本薬群 24/30 例（80.0%）、FIL 群 30/30 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 22/30 例（73.3%）、FIL 群 19/30 例（63.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 30 例		FIL 群 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (80.0)	1 (3.3)	30 (100)	0
胃腸障害				
下痢	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0
悪心	3 (10.0)	0	3 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	4 (13.3)	0	3 (10.0)	0
倦怠感	3 (10.0)	0	2 (6.7)	0
臨床検査				
血中 LDH 増加	7 (23.3)	0	4 (13.3)	0
血中 ALP 増加	8 (26.7)	0	2 (6.7)	0
代謝及び栄養障害				
高尿酸血症	5 (16.7)	0	2 (6.7)	0
低カルシウム血症	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0
低カリウム血症	3 (10.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	9 (30.0)	0	6 (20.0)	0
骨痛	3 (10.0)	0	3 (10.0)	0
神経系障害				
頭痛	6 (20.0)	0	2 (6.7)	0

²¹⁾ ①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使用成績調査（終了）：2017 年 5 月 31 日までに登録された 1597 例のうち、1568 例の調査票が収集され、安全性解析対象外とされた症例（本薬未投与、本薬投与開始後に登録した登録違反等）を除く 1531 例に対して安全性解析が実施された。

②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係る使用成績調査：2023 年 7 月 31 日までに登録された 201 例のうち、129 例の調査票が収集され、全 129 例に対して安全性解析が実施された。

重篤な有害事象は、FIL 群 1/30 例 (3.3%) に認められ、本薬群では認められなかった。認められた重篤な有害事象は、末梢性ニューロパチー1 例 (3.3%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.1.2 ML コホート

有害事象は、10/12 例 (83.3%) 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 8/12 例 (66.7%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、下痢 4 例 (33.3%)、背部痛、骨痛及び不眠症各 2 例 (16.7%) 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 (CTD 5.3.5.1-1) 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 auto-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、auto-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、本薬の有効性、臨床的位置付け等については、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。

審査報告 (2)

令和6年4月17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5年7月24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、**auto-PBSCT**が予定されたMM及びML患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(102試験)において、主要評価項目とされたMMコホートにおいて全末梢血幹細胞採取期間に採取された**CD34**陽性細胞数が 2×10^6 /kg以上を達成した割合について、**FIL**群に対する本薬群の非劣性が検証されたと判断することは困難と考えるものの、以下の点等を考慮すると、**auto-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有効性は期待できると判断した。

- 102試験のMMコホートの本薬群及びMLコホートにおける全末梢血幹細胞採取期間に採取された**CD34**陽性細胞数が 2×10^6 /kg以上を達成した割合は、いずれも100%であったこと

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- auto-PBSCT**のための造血幹細胞の末梢血への動員は、高い末梢血幹細胞採取成功率が求められることを考慮すると、本試験において設定された、全末梢血幹細胞採取期間に採取された**CD34**陽性細胞数が 2×10^6 /kg以上を達成した割合の**FIL**群に対する本薬群の非劣性マージン(-20%)が臨床的に許容されるかについては疑義があり、当該非劣性マージンの適切性について明確に結論付けることは困難と考える旨の機構の判断は理解可能である。
- 102試験は**FIL**との比較試験であることから、本薬の有効性は対照群である**FIL**との比較に基づき評価すべきである。また、102試験において、第5日目の末梢血幹細胞採取で**CD34**陽性細胞数 2×10^6 /kg以上を達成しなかったものの、**PLE**投与により全末梢血幹細胞採取期間に採取された**CD34**陽性細胞数が 2×10^6 /kg以上を達成した患者が認められていることから、**PLE**の投与が有効性の評価に影響を及ぼす可能性があり、**PLE**の投与を中間事象とした評価を行うべきであると考えられる。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のとおり検討した。

102 試験は、全採取期間を通して目標 CD34 陽性細胞数が採取されるよう、一定の基準に基づき PLE が投与されている医療現場の実態に合わせて計画された試験であることを踏まえると、本薬の有効性については、第 5 日目時点ではなく、全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数 2×10^6 /kg 以上の達成割合、PLE の投与状況等を踏まえて総合的に評価する必要があると考える。

PLE の投与前後の有効性について、102 試験の MM コホートにおいて、第 5 日目の末梢血幹細胞採取時に CD34 陽性細胞数 2×10^6 /kg 以上が達成されなかったために PLE が投与された患者は、本薬群で 2 例、FIL 群で 1 例であり、このうち、PLE 投与後に CD34 陽性細胞数 2×10^6 /kg 以上を達成した患者は、本薬群で 2/2 例、FIL 群 0/1 例であった。なお、第 5 日目の末梢血幹細胞採取時に CD34 陽性細胞数 2×10^6 /kg 以上が達成されなかったものの、PLE が投与されなかった患者は本薬群で 2 例、FIL 群で 0 例であり、本薬群の 2 例はその後の採取で CD34 陽性細胞数 2×10^6 /kg 以上を達成した。

以上の結果に加え、102 試験の MM コホートの下記の結果等も踏まえると、本薬の有効性は FIL と比較して明確に劣るものではないと考えることから、auto-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有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目とされた全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 以上を達成した割合は、本薬群 100% (29/29 例) 及び FIL 群 96.7% (29/30 例) であったこと (審査報告 (1) 7.1.1.1 参照)
- PLE が投与された患者の割合 (本薬群 : 51.7% (15/29 例) 、FIL 群 : 63.3% (19/30 例)) に明確な差異は認められなかったこと (審査報告 (1) 7.R.4.2 参照)
- 本薬群及び FIL 群において、全末梢血幹細胞採取期間に採取された CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 以上を達成した患者の割合は、PLE の併用の有無で明確な差異は認められなかったこと (審査報告 (1) 7.R.4.2 参照)

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、auto-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、芽球の増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、二次性悪性腫瘍、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) 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、がん化学療法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、本薬投与は忍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 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、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した上で、本薬の効能・効果を「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、本薬以外の顆粒球コロニー形成刺激因子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。

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、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、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日目を目安に施行する。
- がん化学療法終了後の造血回復期における造血幹細胞の動員を目的に、本薬を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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

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、auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とした本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

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10に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表11に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 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 芽球の増加*1 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） 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍*1 重篤な血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> 小児への使用*2 末梢血幹細胞採取後の安全性*3
有効性に関する検討事項		
該当なし		

*1：既承認の効能・効果（発熱性好中球減少症の発症抑制）及び auto-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員に係る検討事項、*2：既承認の効能・効果（発熱性好中球減少症の発症抑制）のみに係る検討事項、*3：既承認の効能・効果（allo-PBSCT のための造血幹細胞の末梢血中への動員）のみに係る検討事項

表 11 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"> 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） 	該当なし	該当なし

今般の一変申請において変更なし

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、がん化学療法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、再審査期間は残余期間（令和 8 年 2 月 24 日まで）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

(取消線部削除)

[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。

(取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (下線部追加、取消線部削除)

<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、がん化学療法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患者又は末梢血幹細胞移植提供ドナー（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、患者又は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] (変更なし)

<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] (取消線部削除)

<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、取消線部削除)

<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 日目を目安に施行する。
<自家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. がん化学療法終了後の造血回復期における造血幹細胞の動員を目的に、本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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
auto-PBSCT	autologous-peripheral blood stem cell transplantation	自家末梢血幹細胞移植
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
FIL		フィルグラスチム（遺伝子組換え）
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
ML	malignant lymphoma	悪性リンパ腫
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Cell Transplantation	
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLE		プレリキサホル
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
101 試験		125-101 試験
102 試験		125-102 試験
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
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）