

2022年2月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号：873399

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続型G-CSF製剤  
ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液  
**ジーラスト<sup>®</sup>皮下注3.6mg**  
G-LASTA<sup>®</sup> Subcutaneous Injection

剤形	注射剤（シリンジ入り）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ(0.36mL)中 ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）3.6mg含有
一般名	和名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pegfilgrastim（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 販売開始年月日：2014年11月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2022年2月改訂の添付文書（第2版）の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	14
6. RMPの概要	4		
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
<b>II. 名称に関する項目</b>		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	36
1. 販売名	5	2. 薬理作用	36
2. 一般名	5		
3. 構造式又は示性式	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	5	1. 血中濃度の推移	42
5. 化学名（命名法）又は本質	5	2. 薬物速度論的パラメータ	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析	48
		4. 吸収	48
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		5. 分布	48
1. 物理化学的性質	6	6. 代謝	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. 排泄	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	8. トランスポーターに関する情報	51
		9. 透析等による除去率	51
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		10. 特定の背景を有する患者	51
1. 剤形	8	11. その他	51
2. 製剤の組成	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 力価	9	1. 警告内容とその理由	52
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	2. 禁忌内容とその理由	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由	53
9. 溶出性	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
10. 容器・包装	10	7. 相互作用	56
11. 別途提供される資材類	10	8. 副作用	57
12. その他	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
		10. 過量投与	71

11. 適用上の注意	71
12. その他の注意	71
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	73
2. 毒性試験	73
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	77
2. 有効期間	77
3. 包装状態での貯法	77
4. 取扱い上の注意	77
5. 患者向け資材	77
6. 同一成分・同効薬	77
7. 国際誕生年月日	77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	78
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	78
11. 再審査期間	78
12. 投薬期間制限に関する情報	78
13. 各種コード	78
14. 保険給付上の注意	78
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	79
2. その他の参考文献	80
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	81
2. 海外における臨床支援情報	84
<b>X III. 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	87
2. その他の関連資料	87

## ■略号一覧・用語の定義

### 略号一覧

略号	略していない用語
ANC	Absolute neutrophil count (好中球数)
DN	Duration of neutropenia (好中球数減少期間: ANC<1000/ $\mu$ L の日数)
DSN	Duration of severe neutropenia (高度好中球数減少期間: ANC<500/ $\mu$ L の日数)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)
FN	Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー形成刺激因子)

### 用語の定義

用語	定義
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub>	無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
CL/F	みかけの全身クリアランス
V <sub>d</sub> /F	消失相におけるみかけの分布容積
CHASE 療法	Cyclophosphamide/Cytarabine/Etoposide/Dexamethasone (シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン及びエトポシド) 併用療法
CHASE(R)療法	CHASE + Rituximab (リツキシマブ) 併用療法
CHOP 療法	Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) 併用療法
(R)CHOP 療法	Rituximab (リツキシマブ) + CHOP 併用療法 ※ (R)CHOP 療法開始日は、(R)CHOP 療法のうち、リツキシマブを除く薬剤の投与を開始した日とする。
Nadir	治験薬投与後の ANC の最小値
PS	全身状態
TAC 療法	Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (ドセタキセル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド) 併用療法
TC 療法	Docetaxel/Cyclophosphamide (ドセタキセル及びシクロホスファミド) 併用療法

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

がん化学療法の多くは標的腫瘍のみならず、骨髄などの正常細胞に対しても作用するため、多くの患者で好中球減少症が発現する。発熱を伴う好中球減少症は「発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia ; FN)」と呼ばれ、感染リスクが高まり、時に生命の危険を及ぼす可能性がある。

顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) は、好中球の分化増殖を促進する分子量約 20,000 のタンパク質である。G-CSF 製剤 (遺伝子組換え) [フィルグラスチム等] は、がん化学療法後の好中球減少症を中心とする各種の好中球減少症の治療および造血幹細胞の末梢血中への動員に対して使用されてきた。

しかし、本邦では既存の連日投与型の G-CSF 製剤 (グラン®) の承認適応では、がん腫ごとに用法・用量が異なり、多くのがん腫では FN の発症抑制を目的とした投与が認められていなかった。また連日投与型の G-CSF 製剤 (グラン®) は血中半減期が短いため、好中球数 (ANC) が回復するまで連日投与が必要になり、特に外来がん化学療法においては患者の負担が大きいことが課題であった。さらに、がん化学療法を受けている患者に好中球減少症が認められた場合には、FN や感染症のリスクを低減させるため、がん化学療法剤の減量や投与間隔の延長を余儀なくされる場合がある。そのため、血中半減期の長い G-CSF 製剤の開発と、がん腫やレジメンによらず FN 発現リスクに基づき投与が可能な G-CSF 製剤の適応が求められていた。

ジーラスタ® [一般名：ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)] は、フィルグラスチム (遺伝子組換え) の血中半減期を延長する目的で Amgen Inc. (米国) が創製した、ポリエチレングリコール (PEG) 1 分子 (分子量約 20,000) をフィルグラスチムの N 末端に共有結合した修飾タンパク質である。PEG は水溶性高分子であり、タンパク質に PEG を結合させることにより、腎臓におけるクリアランスを低下させるとともに、プロテアーゼによる加水分解を遅延させ、血中半減期を延長させる<sup>1)</sup>。

#### 1) がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

Amgen Inc. は、米国、欧州諸国においてペグフィルグラスチムの臨床試験を実施し、2002 年 1 月に米国で初めて「好中球減少症の期間短縮または FN に代表される感染症の発現頻度の減少」の適応で承認を取得した。

国内では、ジーラスタ®の効果の持続性を期待して、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を適応として、麒麟麦酒株式会社 (現、協和キリン株式会社) が 2003 年に開発に着手した。対象には、治癒が期待でき、治療強度 (dose intensity) の強い化学療法が実施される悪性リンパ腫および乳癌を選択し、第Ⅱ相で至適用量を決定した上で第Ⅲ相試験を実施した。その結果、グラン® [フィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液] に対する非劣性、プラセボ群に対する優越性が確認されたことから、がん腫やがん化学療法レジメンを問わず、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能又は効果として 2014 年 9 月に承認された。

国内では、ジーラスタ®の効果の持続性を期待して、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を適応として、麒麟麦酒株式会社 (現、協和キリン株式会社) は 2003 年に開発に着手した。対象には、治癒が期待でき、治療強度 (dose intensity) の強い化学療法

が実施される悪性リンパ腫及び乳癌を選択し、第Ⅱ相で至適用量を決定した上で第Ⅲ相試験を実施した。その結果、グラン® [日本薬局方 フィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液] に対する非劣性、プラセボ群に対する優越性、及び高齢患者に対する有用性がグラン®と同程度であることが確認されたことから、がん腫やがん化学療法レジメンを問わず、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の効能・効果で2014年9月に承認された。

## 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対する臨床開発

健康成人ドナーから末梢血幹細胞を採取する際には、グラン®は連日投与が必要だがジーラスタ®は連日投与の必要がなく、ドナーの通院回数を減らすことでドナーの負担を軽減することが期待された。ドナーの負担の軽減は、非血縁ドナーの確保に繋がり、ひいては同種末梢血幹細胞移植を必要とする患者により多くの移植機会を提供するための重要な解決策の1つとして期待され、また、連日の投与とそれに伴う入院・通院、頻回な血球モニタリングが軽減されることで、医療従事者の負担軽減、入院ベッド数の制約の解消等の便益も同時に期待された。

協和キリン株式会社は、ジーラスタ®の特徴から、造血幹細胞の末梢血への動員をジーラスタ®の適応に追加することを計画し、国内で健康成人を対象とした第Ⅱ相試験（125-101試験）を実施した。その結果、健康成人にジーラスタ®7.2mgを単回皮下投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を動員できるという有効性が確認されたことから、「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」を追加の効能又は効果として、2022年2月に承認された。

## 2.製品の治療学的特性

1. 乳癌患者においてがん化学療法剤投与終了後、1サイクルに1回の投与で、FNの発現は本剤投与群1.2%、プラセボ投与群68.8%となり、プラセボ投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された（ $\chi^2$ 検定、 $P < 0.001$ ）。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 5.(4)1)②」参照）

2. 悪性リンパ腫患者においてがん化学療法剤投与終了後、1サイクルに1回の投与におけるFN発症抑制において、フィルグラスチム投与群に対する本剤投与群の非劣性が検証された。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 5.(4)1)①」参照）

3. 健康成人を対象とした治験において、Evaluationフェーズでは、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/ $\mu$ Lを超えた被験者は23例中23例（100%）であった。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 5.(3)③」参照）

### 4. 安全性

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目 8.」参照）

#### ・ 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、間質性肺疾患（0.5%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）、芽球の増加（頻度不明）、脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明）、毛細血管漏出症候群（頻度不明）、Sweet症候群（頻度不明）、皮膚血管炎（頻度不明）、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（頻度不明）



注) 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の臨床試験では、上記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度はがん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績に基づく。

・ **その他の副作用**

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉(5%以上)

発疹、背部痛、関節痛、筋肉痛、ALT 上昇、AST 上昇、白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、頭痛、LDH 上昇、発熱、倦怠感、Al-P 上昇

〈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〉(80%以上)

Al-P 上昇 (100%)、LDH 上昇 (100%)

**3.製品の製剤学的特性**

1. がん化学療法剤投与終了後の翌日以降に、化学療法 1 サイクルあたり 1 回の皮下投与が可能となった\*持続型 G-CSF 製剤である。 (「V. 治療に関する項目 1.」参照)

\* 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

2. 単回皮下投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の動員を可能とした\*持続型 G-CSF 製剤である。 (「V. 治療に関する項目 1.」参照)

\* 効能又は効果：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

**4.適正使用に関して周知すべき特性**

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

**5.承認条件及び流通・使用上の制限事項**

(1) **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。

(「I.6. RMPの概要」の項参照)

〈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〉

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

(2) **流通・使用上の制限事項：**

該当しない

## 6.RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月：2020年9月

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】
間質性肺疾患	二次性悪性腫瘍	小児への使用
脾腫・脾破裂	重篤な血小板減少	
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		
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）		
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
使用成績調査	なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
使用成績調査	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名 :

ジーラスト<sup>®</sup>皮下注 3.6mg

(2) 洋名 :

G-LASTA<sup>®</sup>Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来 :

G-CSF の"G"と、持続的などという意味の"lasting"を組み合わせて命名した。

### 2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

Pegfilgrastim (Genetical Recombination) (JAN)

pegfilgrastim (r-INN)

(3) ステム (s t e m) :

-grastim : granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) type substances  
顆粒球コロニー刺激因子

### 3.構造式又は示性式

メトキシポリエチレングリコール (分子量: 約 20,000) 1分子がフィルグラスチム (遺伝子組換え) の Met1 のアミノ基に結合した修飾タンパク質である。

### 4.分子式及び分子量

分子式 :  $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$  (ポリペプチド部分)

分子量 : 約 40,000

### 5.化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

### 6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号 : KRN125

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明の液

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当しない

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル：極大吸収波長は 280nm 付近、極小吸収波長は 250nm 付近であり、典型的なタンパク質の吸収スペクトルを示す。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	暗所	ポリプロピレン ボトル	1、2、3、6、 9、12、15 箇月	規格内
加速試験	25℃	暗所	ポリプロピレン ボトル	1、3、6 箇月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 箇月以降に SDS-PAGE (CBB 染色) で主泳動帯以外の泳動帯を認め規格外となった</li> <li>・ 1 箇月までは規格内</li> </ul>
苛酷試験	40℃	暗所	ポリプロピレン ボトル	1、2 箇月	1 箇月以降に純度試験で主ピークの低下等を認め規格外となった
光安定性試験	2～8℃	a)	ポリプロピレン ボトル	b)	曝光後では純度試験で主ピークの低下等を認め規格外であった
			ポリプロピレン ボトル遮光		規格内

試験項目：含量、性状、確認試験（SDS-PAGE (CBB 染色)、ペプチドマップ）、pH、純度試験、エンドトキシン、生物学的活性 等

- a) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ
- b) 総照度として 120 万 lx・h+総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m<sup>2</sup>

### 3.有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：SDS ポリアクリルアミド電気泳動法、ペプチドマップ法  
定量法      ：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別：  
注射剤（シリンジ入り）
- (2) 製剤の外観及び性状：  
色・性状：無色透明の液
- (3) 識別コード：  
該当しない
- (4) 製剤の物性：  
pH : 3.7～4.3  
浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）
- (5) その他：  
該当しない

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	ジーラスタ皮下注 3.6mg	
容量	1 シリンジ 0.36mL	
有効成分	ベグフィルグラスチム（遺伝子組換え）	3.6mg
添加物	D-ソルビトール	18mg
	氷酢酸	0.216mg
	水酸化ナトリウム	適量
	ポリソルベート 20	0.0144mg

- (2) 電解質等の濃度：  
該当しない
- (3) 熱量：  
該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4.力価

該当しない

#### 5.混入する可能性のある夾雑物

高分子量体、切断体 等

#### 6.製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	光	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	暗所	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装	36 箇月	規格内
加速試験	25℃	暗所	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装	1、3、6 箇月	3 箇月以降に SDS-PAGE (CBB 染色) で主泳動帯以外の泳動帯を 認め規格外となった
苛酷試験	40℃	暗所	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装	1、2 箇月	1 箇月以降に主ピークの低下等を 認め規格外となった
光安定性試験	2~8℃	a)	プラスチックシリンジ	b)	曝光後では主ピークの低下等を認 め規格外であった
			プラスチックシリンジ /フィルム包装		規格内
			プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装		

試験項目：含量、性状、確認試験 (SDS-PAGE (ウェスタンブロット))、pH、純度試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性、SDS-PAGE (CBB 染色) 等

a) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

b) 総照度として 120 万 lx・h+総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m<sup>2</sup>

#### 7.調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

該当しない

溶解後の安定性

該当しない

#### 8.他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9.溶出性

該当しない

## 10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

0.36mL [1 シリンジ]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

	外筒	ガスケット	パッキン
プラスチックシリンジ	環状ポリオレフィン	ブチルゴム	ブチルゴム

## 11.別途提供される資材類

該当資料なし

## 12.その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

- 5.1 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、「17.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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 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〉

- 5.3 「17.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製剤の使用についても慎重に検討すること。[1、17.1.3 参照]

#### 〔解説〕

- 5.1 本剤は「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」に対して使用可能だが、国内臨床試験において本剤の臨床的有用性が確認された対象疾患・化学療法レジメンは限られていることから、その内容を熟知の上、適応患者の選択を行う必要があることから設定した。国内の第Ⅲ相試験の概要は以下のとおりである。

〔「V.3.(2)」の項参照〕

#### 【国内第Ⅲ相試験（悪性リンパ腫）】

悪性リンパ腫患者<sup>注1)</sup> 109 例を対象にフィルグラスチムを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法<sup>注2)</sup> 1 サイクルあたり本剤 3.6mg の 1 回皮下投与はフィルグラスチム 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup> 連日皮下投与の好中球数減少抑制効果に劣らず、好中球数 500/mm<sup>3</sup> 未満の日数（平均値±標準偏差）は本剤投与群 4.5 ± 1.2 日、フィルグラスチム群 4.7 ± 1.3 日であった。

注 1) 化学療法開始前 2 週間以内の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上
- ・血小板数が 7.5×10<sup>4</sup>/ $\mu$ L 以上
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下
- ・クレアチニンが 1.5mg/dL 以下

注 2) エトポシド 100mg/m<sup>2</sup> を Day1 から 3 に、デキサメタゾン 40mg を Day1 から 3 に、シクロホスファミド水和物 1,200mg/m<sup>2</sup> を Day1 に、シタラビン 2,000mg/m<sup>2</sup> を Day2 から 3 にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ（遺伝子組換え）（投与時期、用法及び用量は規定せず）を併用可能とされた。

### 【国内第Ⅲ相試験（乳癌）】

乳癌患者<sup>注1)</sup> 346例を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法<sup>注2)</sup> 1サイクルあたり本剤 3.6mg の1回皮下投与はプラセボと比較して有意に発熱性好中球減少症の発症を抑制し（ $p$  値 $<0.001$ 、 $\chi^2$  検定）、発熱性好中球減少症の発症割合は本剤投与群 1.2%（173例中2例）、プラセボ群 68.8%（173例中119例）であった。

なお、本剤の国内第Ⅲ相試験（乳癌）においては、発熱性好中球減少症が認められた場合、他の G-CSF 製剤のレスキュー投与を許容していた。国内第Ⅲ相試験（悪性リンパ腫）においては、他の G-CSF 製剤のレスキュー投与は禁止していた。

注1) 化学療法開始前2週間以内の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が 1,500/ $\mu$ L 以上
- ・ヘモグロビン濃度が 10g/dL 以上
- ・血小板数が  $1.0 \times 10^5$ / $\mu$ L 以上
- ・AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設基準値上限の3倍以下
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
- ・クレアチニンが 1.5mg/dL 以下

注2) 21日を1サイクルとして、ドセタキセル水和物 75mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド水和物 600mg/m<sup>2</sup> を Day1 にそれぞれ静脈内投与することとされた。

- 5.2 国内外の最新の診療ガイドラインの記載内容を十分理解した上で使用する必要があることから設定した。

<参考>

1. ASCO : American Society of Clinical Oncology 「ASCO ガイドライン」
  2. EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer 「EORTC G-CSF 使用に関するガイドライン」
  3. NCCN : National Comprehensive Cancer Network 「NCCN ガイドライン」
  4. 日本癌治療学会 「G-CSF 適正使用ガイドライン」
- 5.3 現時点において、本剤と連日投与型 G-CSF 製剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績が得られておらず、本剤の有効性及び安全性の情報は限定的であること、本剤は単回投与で用いる持続型製剤であり、投与頻度におけるドナーの負担を軽減するメリットがある一方で、連日投与型製剤のようにドナーの状態に応じた用量調節はできないこと等から、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 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設定した。

健康成人を対象とした国内臨床試験では、Evaluation フェーズで 23例に本剤 7.2mg を単回皮下投与した結果、本剤投与日を1日目としたとき、7日目までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/ $\mu$ L を超えた被験者数及び被験者割合(95%信頼区間)は、23例中 23例及び 100%(85.2, 100.0%)であった。

### 3.用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

##### 〈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、PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg 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PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。

（「V.5.(2) 臨床薬理試験」「V.5.(3) 用量反応探索試験」「V.5.(4) 検証的試験」「V.5.(5) 患者・病態別試験」の項参照）

### 4.用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

7.1 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〉

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

#### 〔解説〕

7.1 G-CSF 製剤の影響が残存している期間にがん化学療法剤を投与すると、重篤な骨髄抑制を発現する可能性があることが知られていることから、臨床試験で安全性が示されている本剤投与から化学療法剤投与までの投与間隔を明記する必要があると考え設定した。

本剤投与から化学療法剤投与までの間隔と安全性等の関連について、海外で実施された非小細胞肺癌患者及び他の胸部腫瘍患者を対象とした臨床試験において、本剤投与から 14 日後に化学療法剤が投与され、安全性に特段の懸念が認められなかったことから設定した。

化学療法剤投与後の本剤投与時期に関しては、海外試験成績では化学療法施行終了から本剤投与までの期間が短いと薬効が減弱する可能性が報告されていることより、本剤の国内臨床試験においてがん化学療法剤の投与終了後 24 時間以降に本剤を投与する規定としていたことから設定した。

7.2 健康成人を対象とした国内臨床試験において、末梢血中 CD34 陽性細胞数を指標とした有効性の評価により、健康成人に対し本剤 7.2mg を単回皮下投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量動員できることが示唆され、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100,000/ $\mu$ L 以上）等の臨床的に重要な所見は見られなかったことより、健康

成人に対する安全性にも懸念がないと考えられた。また、本剤 7.2mg を投与された患者の CD34 陽性細胞数は本剤投与日を 1 日目として投与 4～6 日目で最大となった。これらを踏まえ、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おける用法及び用量、用法及び用量に関連する注意を上記のように設定した。

## 5.臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

実施地域	試験番号種類	症例数	試験概要	資料区分
国内	A01 試験 第 I 相	30 $\mu$ g/kg : 8 例 60 $\mu$ g/kg : 8 例 100 $\mu$ g/kg : 8 例	健康成人男性を対象とした単回皮下投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討	評価
	A02 試験 第 I 相	30 $\mu$ g/kg : 6 例 60 $\mu$ g/kg : 6 例 100 $\mu$ g/kg : 6 例	肺癌患者を対象とした単回皮下投与時の薬物動態、安全性の検討及び有効性に関する予備情報の取得	評価
	A04 試験 第 II 相	本剤投与群 1.8mg : 25 例 3.6mg : 25 例 6.0mg : 27 例 フィルグラスチム投与群 : 25 例	悪性リンパ腫患者を対象とした化学療法の 1 サイクルごとの単回皮下投与時の有効性及び安全性を考慮した推奨用量の検討	評価
	007 試験 第 III 相	本剤投与群(3.6mg) : 54 例 フィルグラスチム投与群 : 55 例	悪性リンパ腫患者を対象とした二重盲検比較試験による有効性、安全性の検討	評価
	008 試験 第 III 相	本剤投与群(3.6mg) : 173 例 プラセボ投与群 : 173 例	乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験による有効性、安全性の検討	評価
	009 試験 第 III 相	本剤投与群(3.6mg) : 25 例 フィルグラスチム投与群 : 27 例	高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした並行群間比較試験による有効性、安全性の検討	評価
海外	980226 試験 第 III 相	本剤投与群(100 $\mu$ g/kg) : 151 例 フィルグラスチム投与群 : 150 例	乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験による有効性、安全性の検討	参考
	990749 試験 第 III 相	本剤投与群(6mg) : 78 例 フィルグラスチム投与群 : 77 例	乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験による有効性、安全性の検討	参考
	2001014 4 試験 第 III 相	本剤投与群(6mg) : 463 例 プラセボ投与群 : 465 例	乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験による有効性、安全性の検討	参考

実施地域	試験番号種類	症例数	試験概要	資料区分
国内	005 試験 第Ⅱ相	1.8mg : 30 例 3.6mg : 30 例 6.0mg : 29 例	悪性リンパ腫患者を対象とした並行群間比較試験による有効性、安全性及び薬物動態を考慮した推奨用量の検討	評価
	006 試験 第Ⅱ相	1.8mg : 29 例 3.6mg : 29 例 6.0mg : 29 例	乳癌患者を対象とした並行群間比較試験による有効性、安全性及び推奨用量の検討	評価

〈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〉

実施地域	試験番号種類	症例数	試験概要	資料区分
国内	A01 試験 第Ⅰ相	30µg/kg : 8 例 60µg/kg : 8 例 100µg/kg : 8 例	健康成人男性を対象とした単回皮下投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討	参考
海外	970230 試験 第Ⅰ相	30µg/kg : 8 例 60µg/kg : 8 例 100µg/kg : 8 例 300µg/kg : 8 例	健康成人を対象とした単回皮下投与時の安全性、薬力学及び薬物動態の検討	参考
国内	125-101 試験 第Ⅱ相	Pilot フェーズ : 3.6mg : 6 例 7.2mg : 6 例 Evaluation フェーズ : 7.2mg : 23 例	健康成人を対象とした単回皮下投与時の末梢血中に動員される造血幹細胞を指標とした、推奨用量及び有効性、安全性、薬物動態、免疫原性の検討。	評価

(2) 臨床薬理試験※ :

① 忍容性試験

● 健康成人男性 (A01 試験) <sup>2)</sup>

健康成人男性 24 例を対象に、本剤を 30µg/kg より単回皮下投与を開始し、投与後 15 日目まで安全性確認期間を設けた後、新たな被験者に 60µg/kg、100µg/kg と順次増量し投与した (各ステップ 8 例)。本剤の単回皮下投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討した結果、安全性については、発現した有害事象は、いずれも一過性で消失・回復したこと、また、処置により Grade1 の範囲内にコントロール可能であり、臨床検査値異常は、それを反映する臨床症状が認められなかったことから、健康成人男性における本剤の 100µg/kg までの単回皮下投与における忍容性が確認された。

【本剤の承認された用法及び用量】 :

〈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、PEGフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、3.6mg 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PEGフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

## ②薬力学試験<sup>3)</sup>

### ●健康成人男性（A01 試験）<sup>2)</sup>

健康成人を対象として、本剤 30、60 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与したとき、ANC は本剤投与後 45 分から 1 時間を極小値として一過性に減少した後、経時的に増加し、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では投与後 36 時間に最大 22469/ $\mu\text{L}$ （平均値、以下同様）、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では投与後 48 時間に最大 33463/ $\mu\text{L}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では投与後 72 時間に最大 36451/ $\mu\text{L}$  となり、投与後 336 時間ではいずれの群でもおおむね本剤投与前の値に減少した。60 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群での ANC は同様な推移を示した。

### ●がん患者

<肺癌患者（A02 試験）><sup>4)</sup>

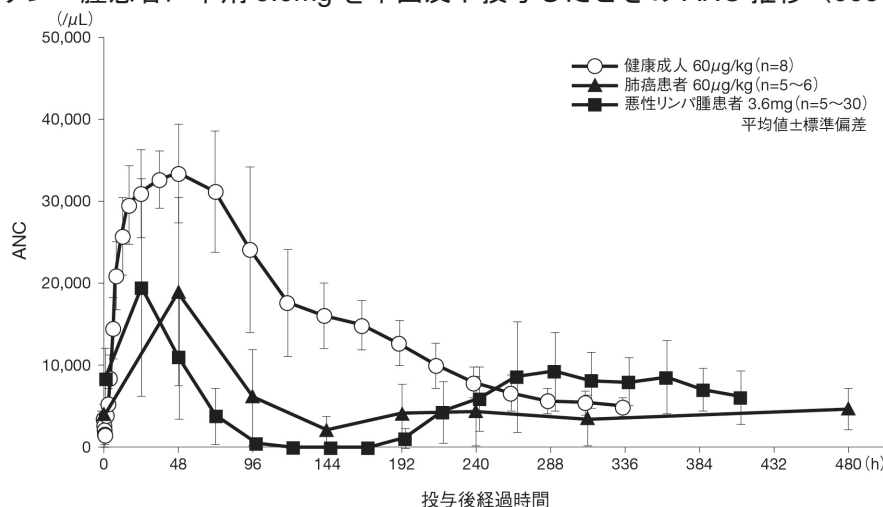
肺癌患者を対象として、本剤 30、60 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したとき、ANC は、いずれの投与群においても本剤投与後 48 時間に最大及び投与後 144 時間に最小となり、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では最大 16598/ $\mu\text{L}$ （平均値、以下同様）及び最小 3563/ $\mu\text{L}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では最大 19009/ $\mu\text{L}$  及び最小 2106/ $\mu\text{L}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では最大 21054/ $\mu\text{L}$  及び最小 3121/ $\mu\text{L}$  であった。その後、ANC は増加し、投与後 192 時間に本剤投与前と同様の値まで回復した。ANC 推移に関してはいずれの投与群においても同様であった。

副作用は 94.4%（17/18 例）に認められたが、重篤なものはなく、いずれの投与群でも本剤投与第 1 サイクルにおいて用量制限毒性（DLT）と判断された事象は認められなかった。

<悪性リンパ腫患者（A04 及び 005 試験）><sup>5,6)</sup>

悪性リンパ腫患者（A04 及び 005 試験）を対象として、本剤 1.8、3.6 及び 6.0mg をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したとき、ANC はいずれの群においても本剤投与後 24 時間に最大（18626～24183/ $\mu\text{L}$ ）となった後に減少し、投与後 144～192 時間に最小（7～707/ $\mu\text{L}$ ）となった。その後増加し、投与後 264～336 時間に本剤投与前と同様の値に回復した。

健康成人及び肺癌患者に本剤 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与、又は悪性リンパ腫患者に本剤 3.6mg を単回皮下投与したときの ANC 推移（005 試験）



がん患者は本剤投与後に ANC が一時的に増加しているが、これは比較的成熟していた好中球が骨髄より循環血中に放出されたことによるものと考えられる<sup>7)</sup>。その後、ANC はがん化学療法の骨髄抑制により減少し始め Nadir となり、本剤の薬理作用により速やかに好中球産生能が回復し、再び増加しているものと考えられる。

[安全性に関して (A04 試験)]

全サイクルにおける副作用は本剤 1.8mg 群で 87.5% (21/24 例)、3.6mg 群で 80.0% (20/25 例)、6.0mg 群で 88.5% (23/26 例) に認められた。最も高頻度に発現した副作用は、「血中乳酸脱水素酵素増加」であり、本剤 1.8mg 群に 10 例 (41.7%)、3.6mg 群に 10 例 (40.0%)、6.0mg 群に 17 例 (65.4%) であった。

重篤な副作用は、本剤 3.6mg 群及び 6.0mg 群で「骨髄異形成症候群」が各 1 例 (4.0%、3.8%) に認められた。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

(005 試験の安全性については、「V.3.(4) 探索的試験」の項参照)

【本剤の承認された用法及び用量】:

〈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、3.6mg 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、7.2mg を 1 回皮下投与する。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

### ③QT/QTc 評価試験

該当資料なし

<参考> <sup>3, 8)</sup>

本剤は国内の申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価 (平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号)」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

なお、本剤は米国及び欧州において 2002 年に承認を受け、世界 105 の国と地域 (2013 年 1 月 31 日現在) で承認され、市販後 (臨床試験を除く) に本剤を投与された患者は約 435 万人と推定されるが、Amgen Inc. の企業中核データシート、米国及び欧州の添付文書に QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関する記載はない。

また、カンクイザルに本剤 0、100、1000 及び 10000µg/kg を単回皮下投与したとき、本剤は無麻酔下の血圧、心拍数及び心電図に対して影響を及ぼさなかった。

※: 本剤の投与と抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現との関連性は不明である。(「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

(3) 用量反応探索試験※：

① 悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（005 試験）<sup>6)</sup>

試験デザイン

オープン、ランダム化、並行群間比較試験

対象

悪性リンパ腫患者

主な登録基準

- ・ 非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者
- ・ CHASE(R)療法を実施予定であり、1 サイクル目からの治験参加が可能かつ 1 サイクル目の化学療法がフルドーズの患者
- ・ ECOG PS が 2 以下である患者
- ・ CHASE(R)療法開始前 2 週間以内の直近の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者
  - (1) ANC が 1000/ $\mu$ L 以上
  - (2) 血小板数が  $7.5 \times 10^4$ / $\mu$ L 以上
  - (3) 総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下
  - (4) 血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランスが 60mL/min 以上

主な除外基準

- ・ 治療を要する重複がんを有している患者
- ・ 骨髄移植又は造血幹細胞移植歴を有する患者
- ・ 過去に救済化学療法が 3 レジメン以上施行されている患者

試験方法

CHASE(R)療法施行終了の翌日（Day4 かつ化学療法施行終了後 24 時間以降）に、本剤 1.8mg、3.6mg、又は 6.0mg を単回皮下投与した。投与期間は、化学療法 1 サイクル以上、最大 4 サイクルまでとした。

主要評価項目

化学療法の第 1 サイクル（以下、第 1 サイクル）における ANC が 500/ $\mu$ L 未満の日数（DSN）

主な副次評価項目

- ・ 第 1 サイクルにおける ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数（DN）
- ・ 第 1 サイクルにおける Nadir から ANC が 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数
- ・ 第 1 サイクルにおける本剤投与から ANC が 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数
- ・ 第 1 サイクルにおける ANC の Nadir の値
- ・ FN の発現割合

FN：体温 38℃以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

1.8 mg 群：30（30）例、3.6mg 群：30（30）例、6.0mg 群：29（29）例



## 結 果

### ●主要評価項目

ANC はすべての患者で 500/ $\mu$ L 未満に減少し、第 1 サイクルにおける DSN は、1.8mg 群が  $5.0 \pm 1.4$  日（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、3.6mg 群が  $4.2 \pm 1.1$  日及び 6.0mg 群が  $4.0 \pm 1.2$  日であった。

### ●副次評価項目

#### ・ ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数 (DN)

DN は、1.8mg 群が  $6.0 \pm 1.8$  日、3.6mg 群が  $4.8 \pm 1.2$  日及び 6.0mg 群が  $4.6 \pm 1.1$  日であった。

#### ・ Nadir から ANC が 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数

Nadir から ANC が 500/ $\mu$ L 以上となるまでの日数は、1.8mg 群が  $3.2 \pm 1.2$  日、3.6mg 群が  $2.5 \pm 1.0$  日及び 6.0mg 群が  $2.4 \pm 1.1$  日であった。また、Nadir から ANC が 1000/ $\mu$ L 以上となるまでの日数は、1.8mg 群が  $3.9 \pm 1.7$  日、3.6mg 群が  $2.8 \pm 1.0$  日及び 6.0mg 群が  $2.8 \pm 1.0$  日であった。

#### ・ 本剤投与から ANC が 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数

本剤投与日から ANC が 500/ $\mu$ L 以上となるまでの日数は、1.8mg 群が  $9.2 \pm 0.9$  日、3.6mg 群が  $8.5 \pm 0.6$  日及び 6.0mg 群が  $8.1 \pm 0.9$  日であった。また、治験薬投与日から ANC が 1000/ $\mu$ L となるまでの日数は、1.8mg 群が  $9.9 \pm 1.4$  日、3.6mg 群が  $8.8 \pm 0.8$  日及び 6.0mg 群が  $8.5 \pm 0.8$  日であった。

#### ・ ANC の Nadir の値

Nadir は、1.8mg 群が  $2.3 \pm 3.3/\mu$ L、3.6mg 群が  $13.4 \pm 41.1/\mu$ L 及び 6.0mg 群が  $9.0 \pm 18.6/\mu$ L であった。

#### ・ FN の発現割合

FN（体温が 38 $^{\circ}$ C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満）は、1.8mg 群で 30 例中 15 例（50.0%）、3.6mg 群で 30 例中 11 例（36.7%）及び 6.0mg 群で 28 例中 11 例（39.3%）の被験者で発現した。

### ●安全性

化学療法全サイクルでは、1.8mg 群で 30 例中 21 例（70.0%）、3.6mg 群で 30 例中 23 例（76.7%）及び 6.0mg 群で 29 例中 21 例（72.4%）に副作用が発現した。最も発現割合が高かった副作用は、「背部痛」であり、1.8mg 群で 7 例（23.3%）、3.6mg 群で 10 例（33.3%）及び 6.0mg 群で 9 例（31.0%）に認められた。

その他、いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した副作用は、1.8mg 群、3.6mg 群及び 6.0mg 群でそれぞれ、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 5 例（16.7%）、12 例（40.0%）及び 7 例（24.1%）、「発熱」が 3 例（10.0%）、4 例（13.3%）及び 3 例（10.3%）、「白血球数増加」が 3 例（10.0%）、1 例（3.3%）及び 1 例（3.4%）、「血中リン減少」が 1 例（3.3%）、3 例（10.0%）及び 2 例（6.9%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」が 1 例（3.3%）、2 例（6.7%）及び 5 例（17.2%）、「骨痛」が 2 例（6.7%）、4 例（13.3%）及び 3 例（10.3%）、「頭痛」が 1 例（3.3%）、4 例（13.3%）及び 0 例、「発疹」が 3 例（10.0%）、2 例（6.7%）及び 3 例（10.3%）並びに「下痢」が 0 例、0 例及び 3 例（10.3%）に認められた。

また、死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

**【本剤の承認された用法及び用量】：**

**〈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、PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

**【その他の注意】：15.1 臨床使用に基づく情報（抜粋）**

本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。（「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

② 乳癌患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（006試験）<sup>9)</sup>

**試験デザイン**

オープン、ランダム化、並行群間比較試験

**対象**

乳癌患者

**主な登録基準**

- ・ 臨床的又は病理学的に stage II/III の原発性浸潤性乳癌と診断された女性の患者
- ・ 術前又は術後がん化学療法として第1サイクルから TAC 療法をフルドーズで実施予定の患者
- ・ ECOG PS が 2 以下である患者
- ・ TAC 療法第1サイクル施行前2週間以内の直近の検査で、ANC が 2,000/ $\mu$ L 以上、血小板数が  $10 \times 10^4$ / $\mu$ L 以上等の患者

**主な除外基準**

- ・ 治療を要する重複がんを有している患者
- ・ 骨髄異形成症候群及び再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有する患者

**試験方法**

適格性が確認された被験者を対象に、乳癌の術前又は術後 TAC 療法後（Day2 かつドセタキセル投与終了後 24 時間以降）に本剤 1.8mg、3.6mg、6.0mg のいずれかを単回皮下投与した。

投与期間は、がん化学療法1サイクルごとに1回とし、最大6サイクルまでとした。

**主要評価項目**

TAC 療法の第1サイクル（以下、第1サイクル）における ANC が 500/ $\mu$ L 未満の日数（DSN）

**主な副次評価項目**

- ・ 第1サイクルにおける ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数（DN）
- ・ 第1サイクルにおける Nadir から ANC が 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数
- ・ 第1サイクルにおける本剤投与から ANC が 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数
- ・ 第1サイクルにおける ANC の Nadir の値
- ・ 第1サイクルにおける FN の発現割合

FN：体温 38℃以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満

**症例数**（安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団）

1.8 mg 群 : 29 (29) 例、3.6mg 群 : 29 (29) 例、6.0mg 群 : 29 (29) 例

## 結 果

### ●主要評価項目

第1サイクルにおける DSN は、1.8mg 群が  $2.2 \pm 0.9$  日、3.6mg 群が  $1.5 \pm 0.9$  日及び 6.0mg 群が  $1.4 \pm 0.7$  日であった。また、DSN が 0 日であった被験者は、1.8mg 群で 1 例 (3.4%)、3.6mg 群で 4 例 (13.8%)、6.0mg 群で 2 例 (6.9%) であった。

### ●副次評価項目

#### ・ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数 (DN)

DN は、1.8mg 群が  $3.0 \pm 1.1$  日、3.6mg 群が  $2.2 \pm 0.9$  日及び 6.0mg 群が  $2.0 \pm 0.7$  日であった。

#### ・ANC が Nadir から 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数

ANC が Nadir から 500/ $\mu$ L 以上となるまでの日数は、1.8mg 群が  $1.6 \pm 0.6$  日、3.6mg 群が  $1.3 \pm 0.7$  日及び 6.0mg 群が  $1.2 \pm 0.6$  日であった。また、ANC が Nadir から 1000/ $\mu$ L 以上となるまでの日数は、1.8mg 群が  $2.2 \pm 0.8$  日、3.6mg 群が  $1.8 \pm 0.5$  日及び 6.0mg 群が  $1.6 \pm 0.6$  日であった。

#### ・ANC が治験薬投与から 500/ $\mu$ L 又は 1000/ $\mu$ L 以上に回復するまでの日数

治験薬投与日から ANC が 500/ $\mu$ L 以上となるまでの日数は、1.8mg 群が  $7.3 \pm 1.6$  日、3.6mg 群が  $5.9 \pm 2.5$  日及び 6.0mg 群が  $6.1 \pm 1.8$  日であった。また、治験薬投与日から ANC が 1000/ $\mu$ L となるまでの日数は、1.8mg 群が  $7.9 \pm 1.8$  日、3.6mg 群が  $7.1 \pm 0.8$  日及び 6.0mg 群が  $6.7 \pm 1.4$  日であった。

#### ・ANC の Nadir の値

Nadir 値は、1.8mg 群が  $183.8 \pm 211.5/\mu\text{L}$ 、3.6mg 群が  $239.6 \pm 207.7/\mu\text{L}$  及び 6.0mg 群が  $255.5 \pm 287.4/\mu\text{L}$  であった。

#### ・FN の発現割合

FN (体温が  $38^{\circ}\text{C}$  以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満) は、1.8mg 群で 29 例中 2 例 (6.9%)、3.6mg 群で 29 例中 3 例 (10.3%) 及び 6.0mg 群で 29 例中 1 例 (3.4%) に発現した。

### ●安全性

化学療法全サイクルでは、1.8mg 群で 29 例中 18 例 (62.1%)、3.6mg 群で 29 例中 25 例 (86.2%) 及び 6.0mg 群で 29 例中 24 例 (82.8%) に副作用が発現した。最も発現割合が高かった副作用は、「血中乳酸脱水素酵素増加」であり、1.8mg 群で 8 例 (27.6%)、3.6mg 群で 10 例 (34.5%) 及び 6.0mg 群で 8 例 (27.6%) に認められた。

その他、いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した副作用は、1.8mg 群、3.6mg 群及び 6.0mg 群でそれぞれ、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」が 6 例 (20.7%)、7 例 (24.1%) 及び 8 例 (27.6%)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 7 例 (24.1%)、「倦怠感」が 4 例 (13.8%)、6 例 (20.7%) 及び 7 例 (24.1%)、「関節痛」が 4 例 (13.8%)、6 例 (20.7%) 及び 4 例 (13.8%)、「リンパ球数減少」が 3 例 (10.3%)、7 例 (24.1%) 及び 3 例 (10.3%)、「背部痛」が 1 例 (3.4%)、6 例 (20.7%) 及び 6 例 (20.7%)、「頭痛」が 1 例 (3.4%)、4 例 (13.8%) 及び 5 例 (17.2%)、「白血球数増加」が 3 例 (10.3%)、2 例 (6.9%) 及

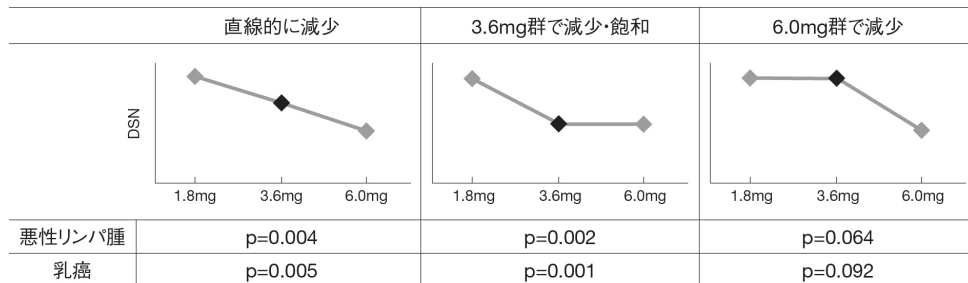
び3例(10.3%)、「血小板数減少」が1例(3.4%)、4例(13.8%)及び2例(6.9%)、「好中球数増加」が2例(6.9%)、1例(3.4%)及び3例(10.3%)、「ヘモグロビン減少」が2例(6.9%)、3例(10.3%)及び1例(3.4%)、「血中アルカリホスファターゼ増加」が2例(6.9%)、1例(3.4%)及び3例(10.3%)、「発疹」が1例(3.4%)、2例(6.9%)及び3例(10.3%)に認められた。  
また、重篤な副作用として「倦怠感」が6.0mg群で1例認められた。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

**【本剤の承認された用法及び用量】：**

**〈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、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。  
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

＜参考：用量反応プロファイルの検討（005及び006試験）＞



対比パターンごとのP値は試験内の検定の多重性を調整済み

上記2試験（005及び006試験）のDSNは、005試験では1.8mg群、3.6mg群、6.0mg群でそれぞれ $5.0 \pm 1.4$ 日、 $4.2 \pm 1.1$ 日、 $4.0 \pm 1.2$ 日であり、006試験では $2.2 \pm 0.9$ 日、 $1.5 \pm 0.9$ 日、 $1.4 \pm 0.7$ 日であった。

また、DSNの用量反応性を「直線的に減少」、「3.6mg群で減少・飽和」、「6.0mg群で減少」の3対比パターンで検討したところ、いずれも「直線的に減少」及び「3.6mg群で減少・飽和」に統計的有意差が認められ、かついずれのp値も「3.6mg群で減少・飽和」が最も小さかった。

さらに、安全性、薬物動態を考慮し、がん腫に関係なく化学療法を施行した患者の好中球減少症に対する本剤の推奨用量は3.6mgに設定された。

※：本剤の投与と抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現との関連性は不明である。（「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

③ 健康成人を対象とした造血幹細胞の末梢血への動員に関する第II相臨床試験(125-101試験)<sup>10)</sup>

試験デザイン

単施設、オープン、群逐次増量試験

対象

健康成人

主な登録基準

- ・本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている健康成人男女
- ・同意取得時の年齢が20歳以上55歳以下の日本人

- ・事前検査時の体重が、40kg 以上 80kg 以下の女性、又は 45kg 以上 80kg 以下の男性

## 試験方法

### Pilot フェーズ:

ステップ 1 (本剤 3.6mg 単回皮下投与) から治験を開始し、ステップごとに有効性及び安全性を評価しながら、次のステップへ移行した。

ステップ 3 終了時<sup>※1</sup> 又は次ステップへの移行が不要又は不適切と判断<sup>※2</sup> した時点で終了することとした。

Evaluation フェーズ (ステップ 4) 移行の可否、移行する場合はその投与量を Pilot フェーズで有効性及び安全性が確認された中から決定することとした。

※1. ステップ 2 までの結果で推奨用量を設定したため、ステップ 3 は実施されなかった。

※2. ステップ 1 又は 2 で安全性に問題がなく、有効性が十分に認められた場合、次ステップへの移行は不要と判断することとした。

ステップ 1~3 で白血球数が 100000/ $\mu$ L を超える被験者が複数例認められた場合、脾破裂の有害事象が 1 例以上に認められた場合、被験者の安全に影響を及ぼすと判断された有害事象が発現した場合は、次ステップへの移行は不適切と判断した。

### Evaluation フェーズ (ステップ 4) :

治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認した。治験責任医師等は、適格性が確認された 23 例の被験者に本剤を単回皮下投与した。

### 各ステップにおける本剤の用法及び用量

Pilot フェーズ <sup>※1</sup>		Evaluation フェーズ
ステップ 1	ステップ 2	
Day1 に本剤 3.6mg を単回皮下投与	Day1 に本剤 7.2mg を単回皮下投与	Pilot フェーズの結果から決定した投与量を Day1 に単回皮下投与

※1. ステップ 2 までの結果で推奨用量を設定したため、ステップ 3 は実施されなかった。

## 主要評価項目

ベースラインから Day7 までの、末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/ $\mu$ L 超達成の有無

## 主な副次評価項目

- ・ベースラインから、末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/ $\mu$ L を超えるまでの期間
- ・ベースラインから末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間
- ・末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数

被験者数 (安全性解析対象集団、括弧内は最大の解析対象集団)

35 例 (ステップ 1、2 : 各 6 例、ステップ 4 : 23 例)

## 結果

### ●主要評価項目

Pilot フェーズのステップ 1 (3.6mg) では、ベースラインから Day7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/ $\mu$ L を超えた被験者は 6 例中 5 例 (83.3%) であった。ステップ 2 (7.2mg) では、ベースラインから Day7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/ $\mu$ L を超えた被験者は 6 例中 6 例 (100%) であった。

Evaluation フェーズ (7.2mg) では、ベースラインから Day7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL を超えた被験者は 23 例中 23 例 (100%) であった。達成した被験者割合の 95%信頼区間の下限は 85.2%であった。閾値として設定した 60%を上回ったことから、本剤 7.2mg 末梢血中 CD34 陽性細胞動員に対する有効性が確認された。

各フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合

Pilot フェーズ				Evaluation フェーズ	
ステップ 1(3.6mg)、N=6		ステップ 2(7.2mg)、N=6		(7.2mg)、N=23	
n(%)	95%信頼区間	n(%)	95%信頼区間	n(%)	95%信頼区間
5 (83.3)	(35.9, 99.6)	6 (100.0)	(54.1, 100.0)	23 (100.0)	(85.2, 100.0)

●副次評価項目

- ・ベースラインから、末梢血中CD34 陽性細胞数が初めて20/μL を超えるまでの期間  
末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値 (最小値, 最大値、以下同様) は、Pilot フェーズのステップ 1 (3.6mg)、ステップ 2 (7.2mg)、及び Evaluation フェーズ (7.2mg) のいずれにおいても 4.0 日 (3, 4 日) であった。
- ・ベースラインから末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間  
末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は、Pilot フェーズのステップ 1 (3.6mg)、ステップ 2 (7.2mg) で共に 5.0 日 (4, 5 日) であった。Evaluation フェーズ (7.2mg) では 5.0 日 (4, 6 日) であった。

各フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約

		Pilot フェーズ		Evaluation フェーズ
		ステップ 1 (3.6mg)、N=6	ステップ 2 (7.2mg)、N=6	(7.2mg)、N=23
初めて 20/μL を超えるまでの期間(Day)	n 平均値±標準偏差 中央値(最小値,最大値)	5 3.6±0.5 4.0 (3, 4)	6 3.8±0.4 4.0 (3, 4)	23 3.7±0.4 4.0 (3, 4)
最大値に到達するまでの期間(Day)	n 平均値±標準偏差 中央値(最小値,最大値)	6 4.8±0.4 5.0 (4, 5)	6 4.7±0.5 5.0 (4, 5)	23 5.0±0.3 5.0 (4, 6)

・末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数

<末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移>

Pilot フェーズのステップ 1 (3.6mg) では、ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は 1.40/μL (1.0, 2.6/μL) であった。本剤投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に増加し、中央値は Day4 で 42.20/μL (13.1, 69.4/μL)、Day5 で最大となり 56.90/μL (13.5, 90.5/μL)、Day6 で 36.40/μL (7.9, 86.7/μL) であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day15 で 1.45/μL (0.9, 2.3/μL) となり、ベースライン付近まで低下した。

ステップ 2 (7.2mg) では、ベースラインの中央値は 1.85/μL (1.1, 3.2/μL) であった。本剤投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に増加し、中央値は Day4 で 56.65/μL (29.9, 168.6/μL)、Day5 で最大となり 61.55/μL (41.5, 145.4/μL)、Day6 で 44.10/μL (26.9, 130.9/μL) であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day15 で 2.25/μL (1.6, 5.0/μL) となり、ベースライン付近まで低下した。

Evaluation フェーズ (7.2mg) では、ベースラインの中央値は 1.70/ $\mu$ L (0.6, 4.7/ $\mu$ L) であった。本剤投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数はおおむね経時的に増加し、中央値は Day4 で 61.70/ $\mu$ L (21.8, 187.8/ $\mu$ L)、Day5 で最大となり 85.30/ $\mu$ L (24.1, 258.1/ $\mu$ L)、Day6 で 52.00/ $\mu$ L (21.2, 225.4/ $\mu$ L) であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day15 で 1.60/ $\mu$ L (0.8, 4.8/ $\mu$ L) となり、ベースライン付近まで低下した。

#### <白血球数及び好中球数の推移>

Pilot フェーズのステップ 1 (3.6mg) では、ベースラインの白血球数の中央値は 4800.0/ $\mu$ L (3300, 5700/ $\mu$ L) であった。本剤投与後、白血球数は経時的に増加し、中央値は Day4 で最大となり 41750.0/ $\mu$ L (34300, 51600/ $\mu$ L) であった。その後、経時的に減少し、中央値は Day15 で 5300.0/ $\mu$ L (1700, 10500/ $\mu$ L) となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は  $2.4 \times 10^9$ /L ( $1 \times 10^9$ ,  $3 \times 10^9$ /L) であった。本剤投与後、好中球数は経時的に増加し、中央値は Day4 で最大となり  $35.5 \times 10^9$ /L ( $31 \times 10^9$ ,  $45 \times 10^9$ /L) であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day15 で  $3.4 \times 10^9$ /L ( $1 \times 10^9$ ,  $9 \times 10^9$ /L) となり、ベースライン付近まで低下した。

ステップ 2 (7.2mg) では、ベースラインの白血球数の中央値は 5100.0/ $\mu$ L (3000, 6900/ $\mu$ L) であった。本剤投与後、白血球数は経時的に増加し、中央値は Day4 で最大となり 46600.0/ $\mu$ L (38600, 68500/ $\mu$ L) であった。その後、経時的に減少し、中央値は Day15 で 6450.0/ $\mu$ L (4800, 8000/ $\mu$ L) となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は  $2.7 \times 10^9$ /L ( $1 \times 10^9$ ,  $4 \times 10^9$ /L) であった。本剤投与後、好中球数は経時的に増加し、中央値は Day4 で最大となり  $38.8 \times 10^9$ /L ( $32 \times 10^9$ ,  $57 \times 10^9$ /L) であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day15 で  $4.4 \times 10^9$ /L ( $3 \times 10^9$ ,  $6 \times 10^9$ /L) となり、ベースライン付近まで低下した。

Evaluation フェーズ (7.2mg) では、ベースラインの白血球数の中央値は 5400.0/ $\mu$ L (3600, 9800/ $\mu$ L) であった。本剤投与後、白血球数は経時的に増加し、Day4 で最大となり 46800.0/ $\mu$ L (29600, 91900/ $\mu$ L) であった。その後、経時的に減少し、Day15 で 6600.0/ $\mu$ L (3500, 18700/ $\mu$ L)、Day29 で 5500.0 (3300, 11600/ $\mu$ L) となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は  $2.8 \times 10^9$ /L ( $2 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$ /L) であった。本剤投与後、好中球数は経時的に増加し、Day4 で最大となり  $41.0 \times 10^9$ /L ( $23 \times 10^9$ ,  $73 \times 10^9$ /L) であった。その後は経時的に減少し、Day15 で  $4.5 \times 10^9$ /L ( $2 \times 10^9$ ,  $16 \times 10^9$ /L)、Day29 で  $2.9 \times 10^9$ /L ( $1 \times 10^9$ ,  $9 \times 10^9$ /L) となり、ベースラインまで低下した。

#### ●安全性

本治験では 35 例全ての被験者に副作用が発現した。

事象別では、「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 35 例 (100%) に発現した。その他、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 34 例 (97.1%)、「背部痛」が 27 例 (77.1%)、「血小板数減少」が 25 例 (71.4%)、「血中尿酸増加」が 23 例 (65.7%)、「頭痛」が 22 例 (62.9%)、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 19 例 (54.3%) に発現した。

また、「関節痛」が 5 例 (14.3%)、「悪心」が 4 例 (11.4%)、「疲労」が 3 例 (8.6%)、「腹水」及び「筋骨格痛」が各 2 例 (5.7%)、「下痢」「頸部痛」「皮下出

血」「蕁麻疹」「悪寒」「発熱」「血中ビリルビン増加」及び「血中クレアチニン増加」が各1例（2.9%）に発現した。

発現した副作用は全て軽度であった。また、死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

#### ●免疫原性

本剤投与前に抗PEGフィルグラスチム結合抗体が陽性であった被験者は、Pilot フェーズのステップ1（3.6mg）、ステップ2（7.2mg）、Evaluation フェーズ（7.2mg）でそれぞれ6例中0例、6例中0例、23例中2例（8.7%）であった。

Day15に抗PEGフィルグラスチム結合抗体が陽性であった被験者は、それぞれ6例中2例（33.3%）、6例中0例、23例中4例（17.4%）であり、本剤投与後に抗PEGフィルグラスチム結合抗体陽性となった被験者はそれぞれ6例中2例（33.3%）、6例中0例、21例中3例（14.3%）であった。

本剤投与前も含め、抗PEGフィルグラスチム結合抗体が陽性となったすべての検体において抗PEGフィルグラスチム中和抗体は陰性であった。抗PEG抗体は陽性であった。

#### 【本剤の承認された用法及び用量】：

〈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PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

#### 【その他の注意】：15.1 臨床使用に基づく情報（抜粋）

本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

（「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

#### (4) 検証的試験※：

##### 1) 有効性検証試験：

##### 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 比較試験

##### ① 悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（007試験）<sup>11)</sup>

##### 試験デザイン

ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験

##### 対象

悪性リンパ腫患者

##### 主な登録基準

- ・非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者
- ・第1サイクルのCHASE(R)療法をフルドーズで実施予定であり、第1サイクルの治験参加が可能な患者
- ・ECOG PSが2以下である患者
- ・CHASE(R)療法開始前2週間以内の直近の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

(1) ANCが1000/ $\mu$ L以上

(2) 血小板数が $7.5 \times 10^4$ / $\mu$ L以上



(3) 総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下

(4) 血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下

#### 主な除外基準

- ・ 治療を要する重複がんを有している患者
- ・ 骨髄移植又は造血幹細胞移植歴を有する患者
- ・ 過去に救援化学療法が 3 レジメン以上施行されている患者

#### 試験方法

CHASE(R)療法\*を実施した翌日以降に、本剤投与群には本剤 3.6mg 及びフィルグラスチムプラセボを、フィルグラスチム投与群にはフィルグラスチム 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup> 及び本剤プラセボをそれぞれ皮下投与した。本剤又は本剤プラセボは、Day4 かつ CHASE(R)療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与したが、フィルグラスチム又はフィルグラスチムプラセボは Day4 に皮下投与を開始し、Day5 以降、ANC が Nadir 経過後 5000/ $\mu$ L 以上が確認されるまで 1 日 1 回連日皮下投与した。

\* エトポシド 100mg/m<sup>2</sup> を Day1 から 3 に、デキサメタゾン 40mg を Day1 から 3 に、シクロホスファミド水和物 1,200mg/m<sup>2</sup> を Day1 に、シタラビン 2,000mg/m<sup>2</sup> を Day2 から 3 にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ（遺伝子組換え）（投与時期、用法及び用量は規定せず）を併用可能とされた。

#### 主要評価項目

ANC が 500/ $\mu$ L 未満の日数 (DSN)

#### 主な副次評価項目

- ・ ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数 (DN)
- ・ ANC の Nadir の値
- ・ FN の発現割合

FN : 体温 38°C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満

FN : 体温 37.5°C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団）

本剤投与群：54（54）例、フィルグラスチム投与群：55（55）例

#### 結果

##### ●主要評価項目

DSN は、本剤投与群が 4.5  $\pm$  1.2 日（平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様）及びフィルグラスチム投与群が 4.7  $\pm$  1.3 日であった。DSN が 0 日であった被験者は認められなかった。

DSN の差（本剤群-フィルグラスチム群）は-0.2 日 [95%信頼区間: -0.7~0.3 日] であった。非劣性検証を行った結果、p 値は<0.001（Student の t 検定）であった（非劣性検証は本剤群の DSN の基本統計量と、フィルグラスチム群の DSN の平均値に非劣性マージンとして設定した 1 を足したときに算出される検定統計量を用い、有意水準を片側 p 値で 2.5%として実施した）。

## ●副次評価項目

### ・ANCが1000/ $\mu$ L未満の日数(DN)

DNは、本剤投与群が $5.2 \pm 1.3$ 日及びフィルグラスチム投与群が $5.1 \pm 1.3$ 日であった。DNの差(本剤投与群-フィルグラスチム投与群)は0.1日[95%信頼区間:-0.4~0.6日]であった。

### ・ANCのNadirの値

Nadirは、本剤投与群が $13.1 \pm 26.1/\mu\text{L}$ 、フィルグラスチム投与群が $17.5 \pm 55.2/\mu\text{L}$ であった。Nadirの差(本剤投与群-フィルグラスチム投与群)は $-4.4/\mu\text{L}$ [95%信頼区間:-21.0~12.2/ $\mu\text{L}$ ]であった。

### ・FNの発現割合

FN(体温が $38^{\circ}\text{C}$ 以上かつANCが $500/\mu\text{L}$ 未満)は、本剤投与群で53例中19例(35.8%)及びフィルグラスチム投与群で54例中14例(25.9%)に発現した。また、FN(体温が $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上かつANCが $500/\mu\text{L}$ 未満)は、本剤投与群で53例中30例(56.6%)及びフィルグラスチム投与群で54例中30例(55.6%)に発現した。

## ●安全性

副作用は、本剤投与群で54例34例(63.0%)及びフィルグラスチム投与群で55例39例(70.9%)に発現した。

事象別では、本剤投与群で「背部痛」が最も多く、11例(20.4%)に発現した。次いで、「血中乳酸脱水素酵素増加」が8例(14.8%)、「発熱」及び「血中ビリルビン増加」が各3例(5.6%)、「血小板数減少」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「肝機能検査異常」、「関節痛」、「筋骨格痛」及び「紅斑」が各2例(3.7%)に発現した。フィルグラスチム投与群で最も多く発現した副作用は「血中乳酸脱水素酵素増加」であり、17例(30.9%)に発現した。次いで「背部痛」が16例(29.1%)、「血中アルカリホスファターゼ増加」が6例(10.9%)、「発熱」及び「骨痛」が5例(9.1%)、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」及び「頭痛」が各4例(7.3%)、「血中ビリルビン増加」、「肝機能異常」、「C-反応性蛋白増加」及び「関節痛」が各2例(3.6%)に発現した。

いずれの副作用も、本剤投与群で発現割合が顕著に高い傾向は認められなかった。

また、重篤な副作用として「肺炎」が本剤投与群で1例認められた。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

### 【その他の注意】: 15.1 臨床使用に基づく情報(抜粋)

本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている(0.3%、2/632例)。(「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

## ②乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（008 試験）<sup>12)</sup>

### 試験デザイン

ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験

### 対象

乳癌患者

### 主な登録基準

- ・臨床的又は病理学的に stage I～Ⅲの原発性浸潤性乳癌と診断された女性の患者
- ・術前又は術後がん化学療法として TC 療法を 4～6 サイクル実施予定であり、第 1 サイクルの TC 療法をフルドーズで実施予定の患者
- ・ECOG PS が 2 以下である患者
- ・TC 療法第 1 サイクル開始前 2 週間以内の直近の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者
  - (1)ANC が 1500/ $\mu$ L 以上
  - (2)ヘモグロビン濃度が 10g/dL 以上
  - (3)血小板数が  $10 \times 10^4$ / $\mu$ L 以上
  - (4)AST 及び ALT が施設基準値上限の 3 倍以下
  - (5)総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下
  - (6)HBs 抗原及び HBc 抗体が陰性（化学療法第 1 サイクル施行前 3 ヶ月以内の検査でも可）
  - (7)血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下

### 主な除外基準

- ・両側性乳癌（同時・異時）を有する患者
- ・治療を要する重複がんを有している患者
- ・骨髄異形成症候群及び再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有する患者

### 試験方法

TC 療法\*の翌日（Day2）かつ TC 療法終了後 24 時間以降に、二重盲検下で本剤 3.6mg 又はプラセボを TC 療法 1 サイクルごとに 1 回単回皮下投与した。また、FN が発現した次のサイクル以降からはオープン期へ移行し、非盲検下で本剤 3.6mg を同じ用法で投与することを可とした。治験薬の投与は、二重盲検期とオープン期の合計で 4～6 サイクルとした。

\* 21 日を 1 サイクルとして、ドセタキセル水和物 75mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド水和物 600mg/m<sup>2</sup> を Day1 にそれぞれ静脈内投与することとされた。

### 主要評価項目

FN の発現割合

FN：腋窩温 37.5℃以上の発熱かつ NCI-CTCAE v4.0 の Grade4 の好中球数減少（Grade4 の好中球数減少が確認された日の前後 1 日以内に発熱が確認されれば FN とした）

### 主な副次評価項目

- ・第 1 サイクルの FN 発現割合
- ・第 4 サイクルまでの FN 発現割合

- ・好中球数減少（Grade4）の発現割合
- ・FNによる入院の発生割合
- ・FNによる抗生剤の使用割合

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団）

本剤投与群：173（173）例、プラセボ投与群：173（173）例

## 結果

### ●主要評価項目

FNを発現した患者は、本剤投与群では173例中2例（1.2%）、プラセボ投与群では173例中119例（68.8%）であった。FN発現割合の差（プラセボ群-本剤群）は67.6%であり、FNの発現割合を指標としたときの、プラセボ投与群に対する本剤投与群の優越性が示された（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）。

### ●副次評価項目

#### ・第1サイクルのFN発現割合

第1サイクルを完了した被験者（治験薬投与後19日までに試験を中止しなかった患者。ただし、第1サイクルの治験薬投与後19日までにFNが発現している被験者は中止の有無に関係なく対象被験者とした。）のうち、FNを発現した患者は、本剤投与群では171例中1例（0.6%）、プラセボ投与群では173例中100例（57.8%）であった（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）。

#### ・第4サイクルまでのFN発現割合

第4サイクルまで完了した被験者（第4サイクルの治験薬投与後19日までに試験を中止しなかった患者。ただし、第4サイクルの治験薬投与後19日までにFNが発現している被験者は中止の有無に関係なく対象被験者とした。）のうち、FNを発現した患者は、本剤投与群では160例中2例（1.3%）、プラセボ投与群では172例中119例（69.2%）であった（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）。

#### ・好中球数減少（Grade4）の発現割合

好中球数減少（Grade4）を発現した被験者は、本剤投与群では173例中7例（4.0%）、プラセボ投与群では173例中173例（100.0%）であった（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）。

#### ・FNによる入院の発生割合

FNによって入院した被験者は、本剤投与群では173例中0例（0.0%）、プラセボ投与群では173例中12例（6.9%）であった（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）。

#### ・FNによる抗生剤の使用割合

FNのために抗生剤を使用した被験者は、本剤投与群では173例中1例（0.6%）、プラセボ投与群では173例中98例（56.6%）であった（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）。

### ●安全性

化学療法全サイクルでは、本剤投与群で173例中142例（82.1%）及びプラセボ投与群で173例中85例（49.1%）に副作用が発現した。

事象別では、本剤投与群で「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く、52例（30.1%）に発現した。次いで、「関節痛」が48例（27.7%）、「発熱」が38例（22.0%）、「筋肉痛」が32例（18.5%）、「倦怠感」及び「背部痛」が各30例（17.3%）に発現した。プラセボ投与群で最も多く発現した副作用は「関節痛」

であり、25例（14.5%）に発現した。次いで、「倦怠感」が19例（11.0%）、「筋肉痛」が17例（9.8%）、「背部痛」が16例（9.2%）及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が10例（5.8%）に認められた。

全サイクルの副作用発現割合は、プラセボ投与群に比べて本剤投与群で顕著に高かったが、プラセボ投与群では早い段階でFNを発現して二重盲検期を終了し、オープン期に移行する被験者が多かったこともその要因と考えられた。実際に、第1サイクルで二重盲検期を終了し、オープン期に移行した被験者数は、本剤投与群で173例中1例であったのに対し、プラセボ投与群では173例中94例であった。このため、以降のサイクルでは本剤投与群に、より多くの副作用が発現したと推測された。

オープン期を含む本剤投与群では284例中215例（75.7%）に副作用が発現した。事象別では、「関節痛」が最も多く、67例（23.6%）に発現した。次いで、「血中乳酸脱水素酵素増加」が63例（22.2%）、「発熱」が62例（21.8%）、「筋肉痛」が47例（16.5%）及び「背部痛」が43例（15.1%）に発現した。重篤な有害事象は、本剤投与群の7例及びプラセボ投与群の18例（オープン期に発現した事象を含む）に認められ、そのうち本剤投与群の「倦怠感」（2例）、「低ナトリウム血症」、「蕁麻疹」、「鼻出血」（各1例）及びプラセボ投与群の「肺臓炎」、「イレウス」、「嘔吐」、「発熱性好中球減少症」、「腸炎」、「咽頭炎」及び「蕁麻疹」（各1例）については治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

## 2) 安全性試験：

<参考：長期投与時における効果の持続、耐薬性（008試験）><sup>12)</sup>

本剤を繰り返し投与した際の有効性は、008試験で検討した。

本剤投与群で二重盲検期における有効性を評価した173例のうち、合計157例が4サイクル以上本剤を投与された（第4サイクルで終了：144例、第5サイクルで終了又は中止：各1例、第6サイクルで終了：12例）。なお、プラセボ投与群では173例中59例が4サイクル以上プラセボを投与された。

本剤投与群173例のうち、FNの発現例は2例（1.2%、第1及び第2サイクルで発現）、FNによる入院例は認められず、FNによる抗生剤使用例1例（0.6%、第1サイクルでFNが発現した症例）、好中球数減少の発現例は7例（4.0%）であった。一方で、プラセボ投与群173例では、それぞれ119例（68.8%）、12例（6.9%）、98例（56.6%）、173例（100.0%）であり、いずれの項目についても本剤群で発現した被験者は少数であり、発現割合にプラセボ投与群と顕著な差（ $p<0.001$ 、 $\chi^2$ 検定）が認められた。

このように、本剤投与群では多くの被験者が第4サイクル以上投与され、そのうちわずかな被験者でFNが発現したが、いずれも投与開始初期の発現であり、長期間繰り返し投与した場合でも効果が持続することが示された。

また、第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相臨床試験のいずれの試験においても抗ペグフィルグラスチム抗体又は抗フィルグラスチム抗体は産生されず、本剤を繰り返し投与した際に耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

<参考：抗体検査の評価> <sup>13)</sup>

国内安全性評価試験において、各サイクルの本剤投与前及び治験終了時又は中止時に、血清中抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体を測定した。本剤を1回以上投与された630例において、測定したいずれの時点でも抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体は「陰性」と判定され、結合抗体及び中和抗体は認められなかった。なお、フィルグラスチム又はプラセボ投与例でも、抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体はすべて「陰性」であった。

海外臨床試験では、外国人乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(20010144試験)で登録された928例のうち861例(本剤投与群：521例、プラセボ投与群：340例)で抗体検査が実施され、本剤投与患者(オープン投与期として本剤を少なくとも一度投与された患者を含む)521例のうち、4例(1%未満)で抗ペグフィルグラスチム抗体が検出された。プラセボを投与された患者でも1例(1%未満)で検出された。抗ペグフィルグラスチム抗体が検出されたいずれの患者でも、中和抗体は「陰性」であった。なお、本試験では本剤又はプラセボ投与前の約6%(51/849例)で結合抗体が検出されている。

その他の外国人乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(980226試験及び990749試験)では、結合抗体及び中和抗体のいずれも認められなかった。

#### (5) 患者・病態別試験：

##### ① 高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(009試験) <sup>14)</sup>

###### 試験デザイン

オープン、ランダム化並行群間比較試験

###### 対象

満65歳以上の非ホジキンリンパ腫患者

###### 主な登録基準

- ・ 満65歳以上の非ホジキンリンパ腫患者(リンパ芽球性リンパ腫及びバーキットリンパ腫の患者を除く)
- ・ 第1サイクルの(R)CHOP療法をフルドーズで実施予定の患者
- ・ ECOG PSが2以下である患者
- ・ (R)CHOP療法開始前2週間以内の直近の検査で、下記の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者
  - (1) ANCが2000/ $\mu$ L以上
  - (2) 血小板数が $10 \times 10^4$ / $\mu$ L以上
  - (3) 総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
  - (4) 血清クレアチニンが1.5mg/dL以下
  - (5) 左室駆出率が50%以上

###### 主な除外基準

- ・ 治療を要する重複がんを有する患者
- ・ 骨髄移植又は造血幹細胞移植歴を有する患者
- ・ 骨髄異形成症候群及び再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有する患者

## 試験方法

(R)CHOP 療法終了の翌日 (Day2 かつ(R)CHOP 療法施行終了後 24 時間以降) に、本剤 3.6mg を第 1 サイクルのみに単回皮下投与した。フィルグラスチム投与群には (R)CHOP 療法終了の翌日からフィルグラスチム 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日皮下投与した。フィルグラスチムの投与は ANC が Nadir 経過後 5000/ $\mu$ L 以上が確認されるまで、又は Day20 まで実施した。

## 主要評価項目

ANC が 500/ $\mu$ L 未満の日数 (DSN)

## 主な副次評価項目

- ・ ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数 (DN)
- ・ ANC の Nadir の値
- ・ FN の発現割合

FN : 体温 38°C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満

FN : 体温 37.5°C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満

症例数 (安全性解析対象集団、括弧内は最大の有効性解析対象集団)

本剤投与群 : 25 (25) 例、フィルグラスチム投与群 : 27 (27) 例

## 結果

### ●主要評価項目

DSN は、本剤投与群が 1.6  $\pm$  1.0 日 (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) 及びフィルグラスチム投与群が 1.3  $\pm$  1.3 日であった。DSN が 0 日であった被験者は、本剤投与群が 5 例 (20.0%)、フィルグラスチム投与群が 11 例 (40.7%) であった。

DSN の差 (本剤投与群-フィルグラスチム投与群) は 0.3 日 [95%信頼区間 : -0.4 ~ 1.0 日] であった。

### ●副次評価項目

- ・ ANC が 1000/ $\mu$ L 未満の日数 (DN)

DN は、本剤投与群が 2.5  $\pm$  1.1 日及びフィルグラスチム投与群が 1.9  $\pm$  1.3 日であった。DN の差 (本剤投与群-フィルグラスチム投与群) は 0.6 日 [95%信頼区間 : -0.1 ~ 1.2 日] であった。

- ・ ANC の Nadir の値

Nadir は、本剤投与群が 317  $\pm$  323/ $\mu$ L、フィルグラスチム投与群が 560  $\pm$  617/ $\mu$ L であった。Nadir の差 (本剤投与群-フィルグラスチム投与群) は -243/ $\mu$ L [95%信頼区間 : -521 ~ 34/ $\mu$ L] であった。

- ・ FN の発現割合

FN (体温が 38°C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満) は、本剤投与群では発現せずフィルグラスチム投与群で 27 例中 1 例 (3.7%) に発現した。また、FN (体温が 37.5°C 以上かつ ANC が 500/ $\mu$ L 未満) は、本剤投与群で 25 例中 1 例 (4.0%) 及びフィルグラスチム投与群で 27 例中 5 例 (18.5%) に発現した。

### ●安全性

副作用は、本剤投与群で 25 例中 12 例 (48.0%) 及びフィルグラスチム投与群で 27 例中 14 例 (51.9%) に発現した。

事象別では、本剤投与群で「背部痛」が最も多く、5 例 (20.0%) に発現した。次いで、「発熱」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 2 例 (8.0%) に発現し

た。フィルグラスチム投与群では「倦怠感」が最も多く、4例（14.8%）に発現した。次いで、「発熱」及び「背部痛」が各3例（11.1%）、「悪心」、「食欲減退」、「頭痛」、「口腔咽頭痛」及び「高血圧」が各2例（7.4%）に発現した。フィルグラスチム投与群と比較して本剤投与群で発現割合が顕著に高い副作用は認められなかった。また、死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

**【本剤の承認された用法及び用量】：**

**〈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、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

**【特定の背景を有する患者に関する注意】：9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。（「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照）

**【その他の注意】：15.1 臨床使用に基づく情報（抜粋）**

本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。（「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

※：本剤の投与と抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現との関連性は不明である。（「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

**(6) 治療的使用：**

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない



(7) その他 :

<参考：臨床試験におけるがん化学療法レジメン一覧>

●悪性リンパ腫

CHASE(R)療法 :

[Cyclophosphamide/Cytarabine/Etoposide/Dexamethasone (シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン及びエトポシド) + Rituximab (リツキシマブ) 併用療法]

薬剤	用法及び用量	投与時期
エトポシド デキサメタゾン シクロホスファミド シタラビン リツキシマブ	100mg/m <sup>2</sup> (1時間かけて静脈内投与) 40mg (静脈内投与) 1200mg/m <sup>2</sup> (2時間かけて静脈内投与) 2000mg/m <sup>2</sup> (3時間かけて静脈内投与) 規定しない(未投与も可)	Day 1~3 Day 1~3 Day 1 Day 2~3 規定しない

デキサメタゾンはエステル化物として 40mg とした  
CHASE(R)療法の開始：リツキシマブを除く抗がん剤の投与開始

(R)CHOP 療法 :

[Rituximab (リツキシマブ) + CHOP ; Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) 併用療法]

薬剤	用法及び用量	投与時期
シクロホスファミド ドキソルビシン塩酸塩 硫酸ビンクリスチン プレドニゾロン リツキシマブ	750mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与 50mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与 1.4mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与 (最大で 2.0mg/body) 40mg/m <sup>2</sup> 経口投与 規定しない(未投与も可)	Day 1 Day 1 Day 1 Day 1~5 規定しない

(R)CHOP 療法の開始：リツキシマブを除く抗がん剤の投与開始  
(R)CHOP 療法の終了：プレドニゾロンを除く抗がん剤の投与終了

●乳癌

TAC 療法 :

[Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (ドセタキセル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド) 併用療法]

薬剤	用法及び用量	投与時期
ドキソルビシン シクロホスファミド ドセタキセル	50mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与 500mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与 75mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与	Day 1 Day 1 Day 1

薬剤はドキソルビシン→シクロホスファミド→ドセタキセルの順に投与

TC 療法 :

[Docetaxel/Cyclophosphamide (ドセタキセル及びシクロホスファミド) 併用療法]

薬剤	用法及び用量	投与時期
ドセタキセル シクロホスファミド	75mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与 600mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与	Day 1 Day 1

薬剤はドセタキセル→シクロホスファミドの順に投与

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

M-CSF 製剤：ミリモスチム（遺伝子組換え）

G-CSF 製剤：フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 1]、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 2]

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

ペグフィルグラスチムは、遺伝子組換え技術によって大腸菌で産生されたヒト顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）であるフィルグラスチムの N 末端にポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させた蛋白質修飾体で、血中半減期が延長し、がん化学療法の 1 サイクルごとに 1 回の投与で効果を発揮する特徴がある。ペグフィルグラスチムはフィルグラスチムと同様に、顆粒球・マクロファージ系造血前駆細胞の細胞表面に発現している G-CSF 受容体に特異的に結合して好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させると推察される。

#### ①ヒト G-CSF 受容体に対する親和性（*in vitro*）<sup>15)</sup>

ヒト好中球をペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム共存下で、<sup>125</sup>I 標識 YPY-G-CSF\*と 15℃で 3 時間反応させ、細胞画分の放射能を測定して、特異的に結合した標識体を検出した。ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムは、<sup>125</sup>I 標識 YPY-G-CSF とヒト好中球の結合を競合的に阻害し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）はペグフィルグラスチムが 286pmol/L、フィルグラスチムが 232pmol/L であった。

※YPY-G-CSF：ヒト G-CSF の threonine-1 と leucine-3 を tyrosine に置換した組換えヒト G-CSF 変異体で、G-CSF と同等の生物活性を有する<sup>16)</sup>。

#### ②ヒト CFU-GM コロニー形成に対する作用（*in vitro*）<sup>15)</sup>

ヒト骨髄 CD34 陽性細胞を遺伝子組換え IL-3（10ng/mL）存在下で 4 日間液体培養した後、各濃度（0.098～100ng/mL）のペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム存在下で培養し、培養 8 日目に CFU-GM コロニー数を計測した。ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムのコロニー形成が確認された最低濃度、形成された CFU-GM コロニーの最大数及び 50%有効濃度（EC<sub>50</sub>）の平均値は以下の通りであった。

ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムによるヒト CFU-GM コロニー形成作用 (*in vitro*)

試験 番号	コロニー形成初濃度 (ng/mL)		最大コロニー数 (個/dish)		EC <sub>50</sub> (ng/mL)	
	ペグフィル グラスチム	フィルグラ スチム	ペグフィル グラスチム	フィルグラ スチム	ペグフィル グラスチム	フィルグラ スチム
Exp.2	0.781	0.781	145.0 ± 3.8 <sup>a)</sup>	144.3 ± 8.5 <sup>a)</sup>	11.25	7.53
Exp.5	0.781	0.781	327.7 ± 21.4 <sup>a)</sup>	285.3 ± 6.5 <sup>a)</sup>	4.16	3.72
Exp.6	0.781	0.781	215.7 ± 8.4 <sup>a)</sup>	207.3 ± 6.6 <sup>a)</sup>	6.44	8.09
平均値			229.5 ± 53.2 <sup>a)</sup>	212.3 ± 40.8 <sup>a)</sup>	7.28 ± 2.09 <sup>a)</sup>	6.45 ± 1.37 <sup>a)</sup>

同内容の試験を 6 回実施して試験が成立した 3 試験の結果を示した。

a) 平均値 ± 標準誤差

③ マウス CFU-GM コロニー形成に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

BALB/c 雄性マウス骨髄非付着性単核細胞を各濃度 (0.0049~5ng/mL) のペグフィルグラスチムまたはフィルグラスチム存在下で培養し、培養 5 日目に形成されたコロニー数を計測した。ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムともに CFU-GM コロニーのみを形成し、他系統のコロニー形成は認められなかった。ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムのコロニー形成が確認された最低濃度及び形成された CFU-GM コロニーの最大数、EC<sub>50</sub> の平均値は以下の通りであった。

ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチムによるマウス CFU-GM コロニー形成作用 (*in vitro*)

試験 番号	コロニー形成初濃度 (ng/mL)		最大コロニー数 (個/dish)		EC <sub>50</sub> (ng/mL)	
	ペグフィル グラスチム	フィルグラ スチム	ペグフィル グラスチム	フィルグラ スチム	ペグフィル グラスチム	フィルグラ スチム
Exp.1	0.0391	0.0195	136.8 ± 8.3 <sup>a)</sup>	143.3 ± 5.5 <sup>a)</sup>	0.37	0.15
Exp.2	0.1563	0.781	145.0 ± 10.4 <sup>a)</sup>	160.3 ± 8.7 <sup>a)</sup>	0.55	0.44
Exp.3	0.1563	0.781	189.8 ± 7.6 <sup>a)</sup>	195.8 ± 6.0 <sup>a)</sup>	0.36	0.25
平均値			157.2 ± 16.5 <sup>a)</sup>	166.5 ± 15.5 <sup>a)</sup>	0.43 ± 0.06 <sup>a)</sup>	0.28 ± 0.09 <sup>a)</sup>

同内容の試験を 3 回実施した。

a) 平均値 ± 標準誤差

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

■ 好中球増加作用

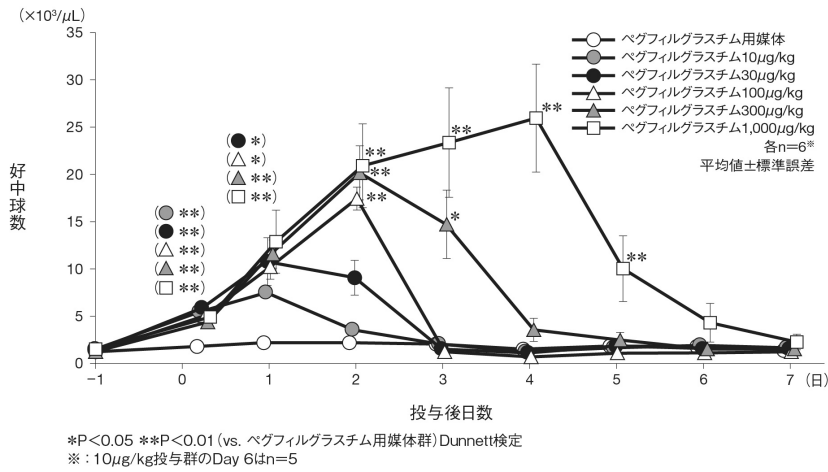
① ペグフィルグラスチム及びフィルグラスチム投与による好中球数推移 (正常マウス)<sup>17)</sup>

【単回投与】

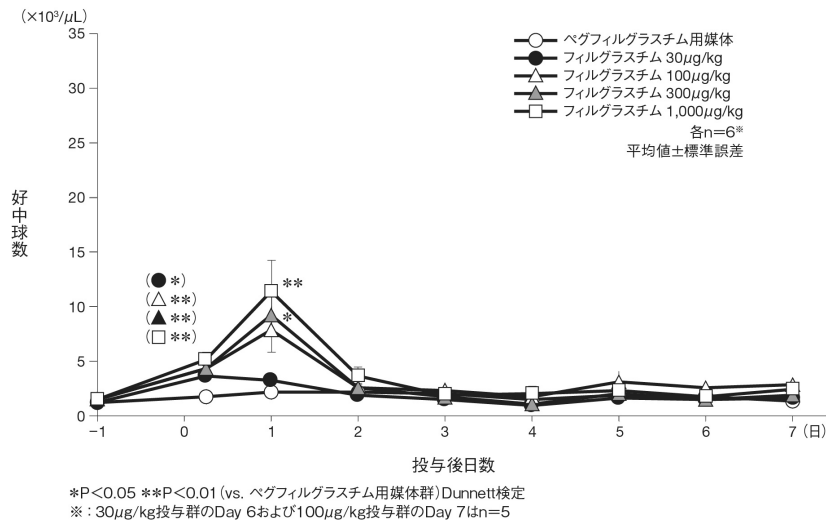
BALB/c 雄性マウスにペグフィルグラスチム (10~1000µg/kg) またはフィルグラスチム (30~1000µg/kg) を単回皮下投与 (Day 0) し、投与前日 (Day -1)、投与 6 時間後及び 1~7 日後 (Day 1~7) の末梢血中の好中球数を測定した。

ペグフィルグラスチム投与群は、投与 6 時間後から媒体群に比べ有意な好中球数の増加作用を示し、好中球数は投与量の増加に伴い、より高値になる傾向があり、さらに高値が持続する期間も延長する傾向が認められた。フィルグラスチム投与群では、ペグフィルグラスチム投与群に比べて好中球の増加作用は弱く、高値が持続する期間も短かった。

ペグフィルグラスチム単回皮下投与時の好中球数の推移（正常マウス）



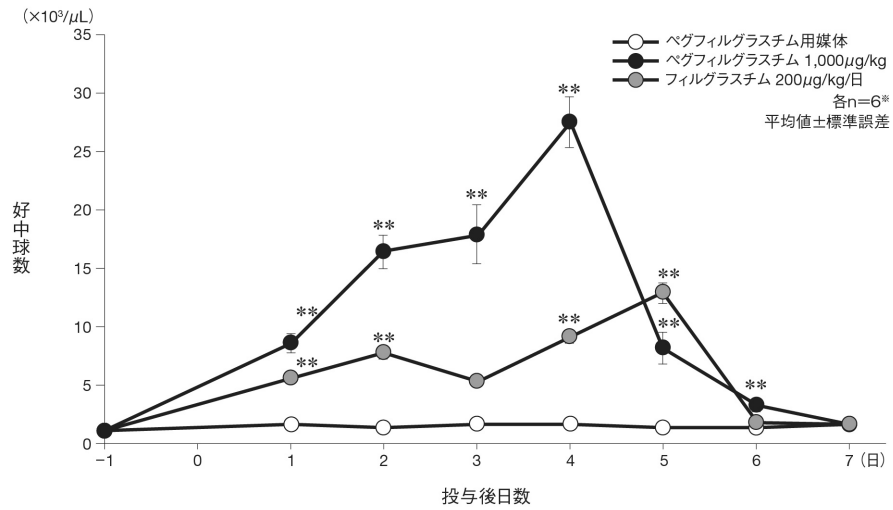
フィルグラスチム単回皮下投与時の好中球数の推移（正常マウス）



【単回投与または連日投与】

BALB/c 雄性マウスにペグフィルグラスチム 1000μg/kg を単回皮下投与 (Day 0) またはフィルグラスチム 200μg/kg/日を 5 日間連日皮下投与 (Day 0~4) し、末梢血中の好中球数を測定した。ペグフィルグラスチム投与群及びフィルグラスチム投与群は好中球数高値の期間が同等であり、好中球数の増加の程度はペグフィルグラスチム投与群で大きいことが示された。

### ペグフィルグラスチム単回皮下投与時の好中球数の推移（正常マウス）

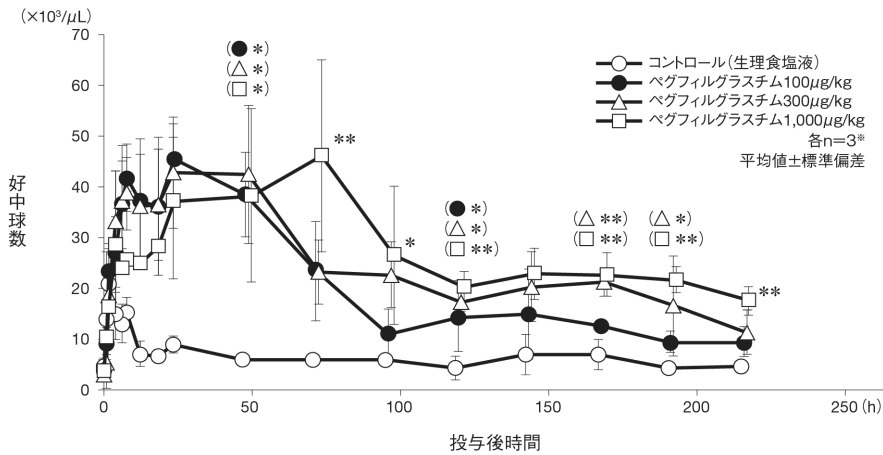


\*P<0.05 \*\*P<0.01 (vs. ペグフィルグラスチム用媒体群)Dunnett検定  
 ※：ペグフィルグラスチム用媒体投与群のDay 5およびペグフィルグラスチム1,000μg/kg投与群のDay 2はn=5

### ②単回皮下投与による好中球増加作用（正常ラット、正常カニクイザル）<sup>17)</sup>

正常ラットにペグフィルグラスチム 1~1400μg/kg を単回皮下投与し、末梢血中の好中球数を測定した結果、投与量の増加に伴い好中球数はより高値になる傾向があり、高値が持続する期間も延長する傾向が認められた。一方、カニクイザルに 100~1000μg/kg を単回皮下投与した結果、好中球数の増加の程度及び高値が持続する期間に用量依存性は認められず、いずれの投与量においてもほぼ同等の好中球増加作用を示した。

### ペグフィルグラスチム単回皮下投与時の好中球数の推移（正常カニクイザル）



\*P<0.05 \*\*P<0.01 (vs. コントロール群)Dunnett検定  
 ※：1,000μg/kg投与群の投与後1.5, 6, 8, 12および18時間はn=2

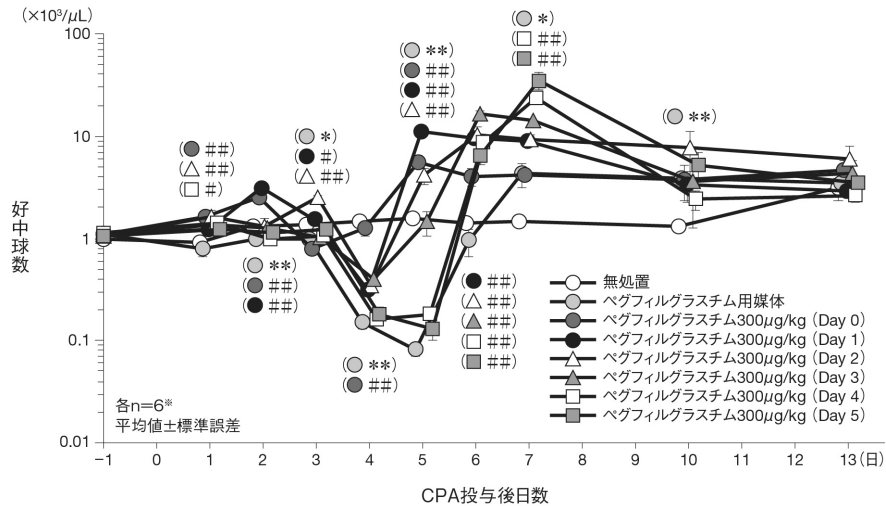
### ③CPA 惹起好中球減少モデルにおける好中球増加作用（マウス）<sup>18)</sup>

#### 【投与時期の違いによる好中球増加作用】

シクロホスファミド（CPA）200mg/kg を単回腹腔内投与（Day 0）して、好中球が減少した BALB/c 雌性マウス（CPA 惹起好中球減少マウス）に CPA 投与同日、投与 1、2、3、4、5 日後（Day 0、1、2、3、4、5）のいずれかの日に 300μg/kg のペグフィルグラスチムを単回皮下投与した。CPA 投与前日（Day -1）、Day 1~7 及び Day 10、13 の末梢血中の好中球数を測定した。

CPA 無処置群と比較して、Day 0～3 に投与した群は、CPA 投与により誘導される好中球数の低下が軽減され、低値となる期間の短縮が観察された。一方、Day 4～5 に投与した群では、明らかな好中球減少の軽減は認められなかった。

CPA 投与マウスにおける本剤単回皮下投与時の好中球数の推移



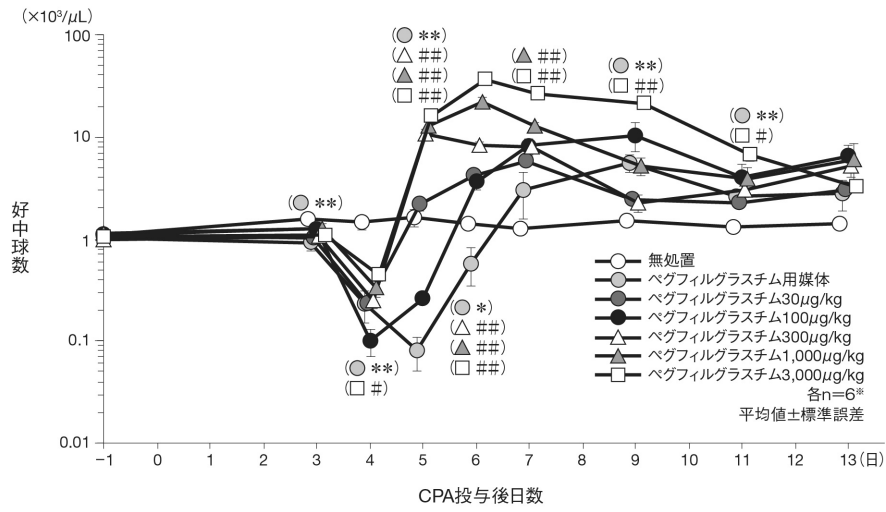
\*P<0.05 \*\*P<0.01 (vs. 無処置群) Student-t検定  
 #P<0.05 ##P<0.01 (vs. ペグフィルグラスチム用媒体群) Dunnett検定  
 ※ : Day 0投与群のDay 1およびDay 3投与群のDay 5はn=5

**【投与量の違いによる好中球増加作用】**

CPA 惹起好中球減少マウスに CPA 投与 1 日後 (Day 1) にペグフィルグラスチム (30～3000μg/kg) を単回皮下投与し、CPA 投与前日 (Day -1)、Day 3～7 及び Day 9、11、13 の末梢血中の好中球数を測定した。

ペグフィルグラスチム 300μg/kg 以上の投与群では、媒体投与群の好中球数が最低値を示す Day 5 において好中球数が有意に高値を示した。有意差を認めなかった 30 及び 100μg/kg 投与群においても、好中球数が高値となる傾向を示した。30μg/kg 以上のペグフィルグラスチムの投与において、CPA 投与により誘導される好中球数の低下が軽減され、低値となる期間の短縮が観察された。

CPA 投与マウスにおける本剤単回皮下投与時の好中球数の推移



\*P<0.05 \*\*P<0.01 (vs. 無処置群) Student-t検定  
 #P<0.05 ##P<0.01 (vs. ベグフィルグラスチム用媒体群) Dunnett検定  
 ※: 無処置群のDay 4およびベグフィルグラスチム用媒体投与群のDay 5にn=5

(3) 作用発現時間・持続時間:

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度※：

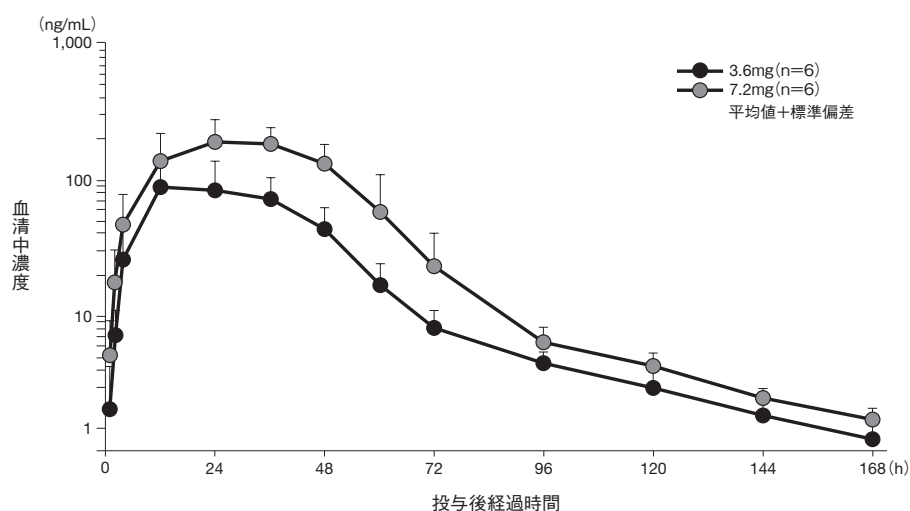
##### 1) 単回投与<sup>3)</sup>

本剤を単回皮下投与した時の薬物動態は、対象集団（健康成人、肺癌患者、悪性リンパ腫患者）により差が認められた。これは、がん化学療法の有無及び違いによりペグフィルグラスチムの細胞内分解に寄与する好中球の変動が異なることが原因と考えられた。

##### ■ 健康成人<sup>19)</sup>

健康成人 12 例に本剤 3.6mg 及び 7.2mg を単回皮下投与したときの  $t_{max}$  の中央値はそれぞれ、18.0 時間及び 24.0 時間、 $t_{1/2}$  の平均値はそれぞれ 56.8 時間及び 51.9 時間、 $C_{max}$  の平均値は 92.8ng/mL 及び 213ng/mL、 $AUC_{0-t}$  の平均値は 4100ng·h/mL 及び 9380ng·h/mL であった。

健康成人に単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）





### 健康成人に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	3.6mg	7.2mg
被験者数	6	6
t <sub>max</sub> (h)	18.0 (12.0,24.0)	24.0 (12.0,36.0)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	92.8 ± 56.7	213 ± 78
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	4140 ± 1890	9220 ± 3130 <sup>a)</sup>
CL/F (L/h)	1.03 ± 0.43	0.890 ± 0.414 <sup>a)</sup>
V <sub>z</sub> /F (L)	75.1 ± 23.8	69.7 ± 52.4 <sup>a)</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	56.8 ± 20.4	51.9 ± 20.1 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差 (t<sub>max</sub> は中央値(最小値,最大値))

a) n=5

#### 【本剤の承認された用法及び用量】:

##### 〈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、3.6mg 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〉

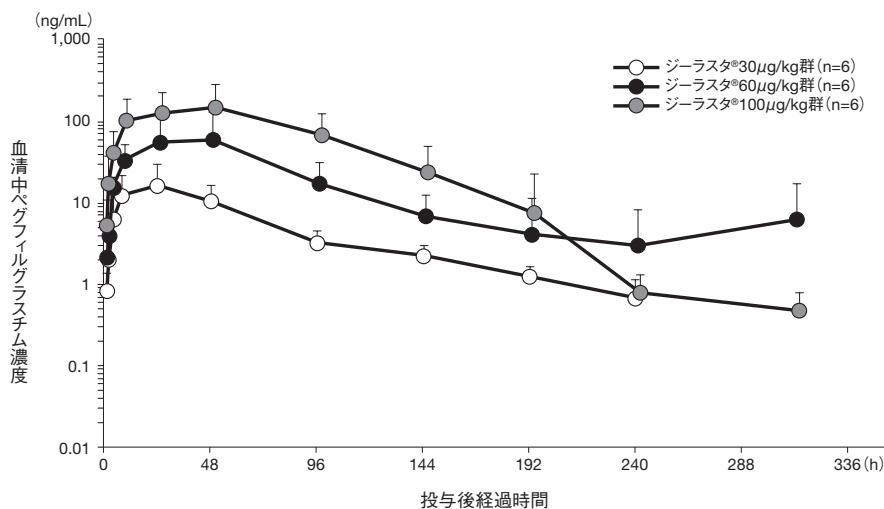
通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

### ■ 肺癌患者<sup>4)</sup>

がん化学療法施行後の肺癌患者 18 例に本剤 30、60 及び 100µg/kg を単回皮下投与したとき、血清中ペグフィルグラスチム濃度は投与量の増加に伴い上昇した。また、各投与量における t<sub>max</sub> の中央値はそれぞれ、36.0、47.6 及び 46.8 時間、t<sub>1/2</sub> の平均値はそれぞれ 57.4、44.8 及び 38.4 時間であった。肺癌患者に本剤 30、60 及び 100µg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態は非線形であった。

#### 肺癌患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



肺癌患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	30 $\mu$ g/kg	60 $\mu$ g/kg	100 $\mu$ g/kg
被験者数	6	6	6
t <sub>max</sub> (h)	36.0 (8,48.1)	47.6 (8.0,263.1)	46.8 (24.0,141.3)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.5 $\pm$ 14.0	74.2 $\pm$ 63.5	157.0 $\pm$ 127.3
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> (ng $\cdot$ h/mL)	1285 $\pm$ 520	5497 $\pm$ 4704 <sup>a)</sup>	13364 $\pm$ 9187
CL/F (mL/h/kg)	26.1 $\pm$ 9.1	18.0 $\pm$ 12.4 <sup>a)</sup>	10.3 $\pm$ 5.1
V <sub>z</sub> /F (mL/kg)	2474 $\pm$ 2574	1386 $\pm$ 1274 <sup>a)</sup>	582 $\pm$ 358
t <sub>1/2</sub> (h)	57.4 $\pm$ 38.7	44.8 $\pm$ 21.1 <sup>a)</sup>	38.4 $\pm$ 10.5

平均値 $\pm$ 標準偏差 (t<sub>max</sub> は中央値(最小値,最大値)) a) n=5

【本剤の承認された用法及び用量】:

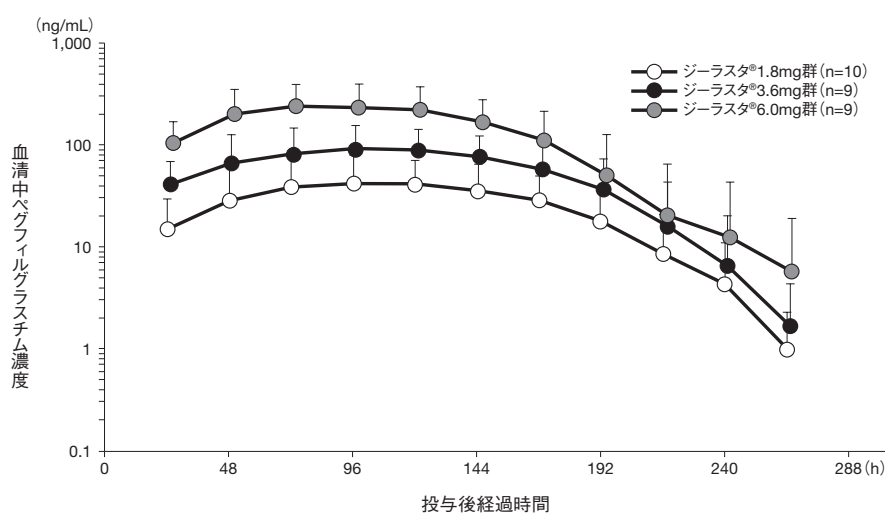
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。  
 （「V.3. 用法及び用量」の項参照）

■悪性リンパ腫患者<sup>6)</sup>

がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者 28 例に本剤 1.8mg、3.6mg 及び 6.0mg を単回皮下投与したとき、血清中ペグフィルグラスチム濃度は投与量の増加に伴い上昇した。また、各投与量における t<sub>max</sub> の中央値はそれぞれ 110.9、109.8 及び 64.3 時間、t<sub>1/2</sub> の平均値はそれぞれ 16.9、29.3 及び 27.5 時間であった。悪性リンパ腫患者に本剤 1.8mg、3.6mg 及び 6.0mg を単回皮下投与したときの薬物動態は非線形であった。

悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



## 悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	1.8 mg	3.6 mg	6.0 mg
被験者数	10	9	9
t <sub>max</sub> (h)	110.9 (60.2,134.8)	109.8 (61.5,113.8)	64.3 (13.0,110.6)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	47.7 ± 40.5	96.8 ± 64.8	249.2 ± 163.6
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	6177 ± 5818	13393 ± 9349	32501 ± 24807
CL/F (mL/h)	519.5 ± 376.8	704.1 ± 990.2	381.3 ± 421.2
V <sub>z</sub> /F (mL)	13769 ± 12308	27792 ± 32831	14532 ± 16224
t <sub>1/2</sub> (h)	16.9 ± 4.4	29.3 ± 13.5	27.5 ± 7.4

平均値±標準偏差 (t<sub>max</sub> は中央値(最小値,最大値))

**【本剤の承認された用法及び用量】:**

**〈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、PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。  
 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)

**【その他の注意】: 15.1 臨床使用に基づく情報（抜粋）**

本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている (0.3%、2/632 例)。(「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

## 2) 反復投与<sup>4, 20)</sup>

肺癌患者を対象として、本剤 30、60 及び 100µg/kg をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したときのがん化学療法 2~4 サイクルにおける血清中PEGフィルグラスチムトラフ濃度（補正前\*）は、いずれの投与群においても、定量下限値未満（0.2ng/mL）又は定量下限近傍の値であった。反復投与による顕著な蓄積性はないものと考えられた。

また、悪性リンパ腫患者を対象として、本剤 1.8、3.6 及び 6.0mg を化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したときのがん化学療法 2~4 サイクルにおける血清中PEGフィルグラスチムトラフ濃度（補正前\*）は、いずれの投与群においても、すべて定量下限値未満（0.2ng/mL）であり、反復投与による蓄積性はないものと考えられた。

\* 血清中PEGフィルグラスチム濃度は、2 抗体サンドイッチ分析法で測定しており、本測定法ではPEGフィルグラスチムと内因性 G-CSF を分別定量することはできない。したがって、本剤投与後の血清中PEGフィルグラスチム濃度（補正前）が投与前濃度の 1.5 倍以上である場合に、内因性 G-CSF 濃度に相当する本剤投与前の血清中PEGフィルグラスチム濃度を減算し、血清中PEGフィルグラスチム濃度（補正後）として用いた。しかし、本試験では、血清中PEGフィルグラスチムトラフ濃度（補正前）が低く、初回投与前の血清中濃度に近接していたため、血清中PEGフィルグラスチムトラフ濃度は補正前濃度を評価に用いた。

**【本剤の承認された用法及び用量】:**

**〈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、PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。  
 （「V.3. 用法及び用量」の項参照）

### 3) 腎機能低下患者における薬物動態（外国人）<sup>21)</sup>

国内で実施した臨床試験における除外基準に腎機能に関する事項があり、本剤は重度な腎障害を持つ患者には投与されなかった。

海外では、健康成人（クレアチニンクリアランス（Ccr）>80mL/min/1.73m<sup>2</sup>）又は腎機能低下患者（軽度（Ccr=50-80mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、中程度（Ccr=30-49mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、重度（Ccr<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、末期腎不全）30例に対して本剤6mgを単回皮下投与し、薬物動態を検討した試験が実施されたが、薬物動態パラメータと腎障害の程度に関連は認められず、本剤の薬物動態は腎機能による影響を受けにくいと考えられた。

#### 本剤を単回皮下投与したときの腎機能別の薬物動態パラメータ

投与群	腎機能（腎不全）				
	正常	軽度	中程度	重度	末期腎不全
被験者数	6	6	6	6	6
t <sub>max</sub> (h)	30 (24,36)	24 (12,36)	36 (16,48)	30 (16,36)	30 (16,48)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	188 ± 67	201 ± 114	148 ± 130	189 ± 64	147 ± 116
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	8513 ± 4292	8250 ± 6097	7510 ± 7028	8872 ± 3333	7681 ± 6436
t <sub>1/2</sub> (h)	51.2 ± 21.3	62.0 ± 13.7	80.3 ± 19.0	63.4 ± 7.5	64.5 ± 14.1

平均値±標準偏差（t<sub>max</sub>は中央値（最小値,最大値））

#### 【本剤の承認された用法及び用量】：

##### 〈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、PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg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PEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。

（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

### 4) 肝機能障害の影響

国内で実施した臨床試験における除外基準に肝機能に関する事項があり、本剤は重度な肝障害を持つ患者には投与されなかった。

なお、肺癌患者と悪性リンパ腫患者を対象とした臨床試験において、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の肝機能検査値（AST及びALT）に対する分布に一定の傾向がなく、本剤の薬物動態に肝機能検査値による顕著な差異は認められなかった。

## 5) 年齢の影響

肺癌患者と悪性リンパ腫患者を対象とした臨床試験において、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の年齢に対する分布に一定の傾向はなく、本剤の薬物動態に年齢による顕著な差異は認められなかった。

なお、国内では、18歳未満の被験者を対象を含む臨床試験は実施していない。

### 【特定の背景を有する患者に関する注意】：9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。（「VIII.6.(8) 高齢者」の項参照）

※：本剤の投与と抗ペグフィルグラステム抗体及び抗フィルグラステム抗体の発現との関連性は不明である。（「VIII.12.(1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

## (3) 中毒域：

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響：

### 1) 食事の影響

該当資料なし

### 2) 併用薬の影響

該当資料なし

## 2.薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法：

ノンコンパートメント解析

### (2) 吸収速度定数：

該当資料なし

### (3) 消失速度定数：

該当資料なし

### (4) クリアランス：

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5) 分布容積：

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (6) その他：

該当資料なし

### 3.母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

### 4.吸収

・バイオアベイラビリティ

<参考：ラット> <sup>22)</sup>

雄性ラットに本剤を皮下投与した時の F は 5.0～31.5%であった。

・吸収部位：皮下組織

### 5.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

「VII.5.(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット> <sup>23)</sup>

SD 系妊娠ラットにペグフィルグラスチムを 1000µg/kg/回の投与量で妊娠 6、8、10、12、14、16 及び 18 日に反復皮下投与し、最終投与直前及び投与後経時的に母動物血漿、羊水及び胎児血漿を採取してペグフィルグラスチム濃度を測定した。羊水及び胎児血漿中には定量下限濃度以上のペグフィルグラスチムが検出されたが、羊水及び胎児血漿中濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  は母動物血漿中濃度の 0.5%未満と非常に低かった。

(3) 乳汁への移行性：

<参考>

本剤の乳汁排泄については、公表論文も含め、現時点で知見は得られていない。フィルグラスチムでは、ヒトにおける乳汁排泄を示した報告があり、600µg/day（初日 600µg/day、2～5 日目 300µg×2 回/day）を反復投与した際の乳汁中 G-CSF 濃度は、初回投与開始後 12 時間から検出され、同 22 時間で最高値 188pg/mL となった後、徐々に減少し、最終投与後 70 時間で検出下限（10pg/mL）未満となった記載がある <sup>24)</sup>。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> <sup>25, 23)</sup>

・組織中濃度

SD 系雄性ラットに  $^{125}\text{I}$  標識ペグフィルグラスチムを  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量で単回皮下投与したときの組織中総放射能濃度を組織摘出法で検討したところ、甲状腺に高い放射能が認められた。甲状腺を除き、全体として放射能の組織への移行性は低かった。

SD 系雄性ラットに  $^{125}\text{I}$  標識ペグフィルグラスチムを単回皮下投与したときの組織中放射能濃度

組織/臓器	放射能濃度 (ng eq./g or mL)			
	4h	12h	72h	168h
血漿	83.0 ± 9.3 (1.00)	153 ± 25 (1.00)	19.8 ± 3.8 (1.00)	4.24 ± 0.72 (1.00)
血液	55.2 ± 0.9 (0.67)	93.7 ± 14.8 (0.61)	12.5 ± 2.1 (0.63)	2.69 ± 0.23 (0.63)
大脳	2.09 ± 0.41 (0.03)	2.36 ± 0.24 (0.02)	1.00 ± 0.38 (0.05)	0.289 ± 0.055 (0.07)
小脳	2.11 ± 0.51 (0.03)	2.48 ± 0.15 (0.02)	0.816 ± 0.148 (0.04)	0.375 ± 0.079 (0.09)
脊髄	2.02 ± 0.31 (0.02)	3.42 ± 0.79 (0.02)	0.864 ± 0.101 (0.04)	0.541 ± 0.078 (0.13)
下垂体	17.5 ± 6.8 (0.21)	23.8 ± 7.4 (0.16)	11.6 <sup>a)</sup> (0.59)	ND (NC)
眼球	7.15 ± 0.75 (0.09)	11.2 ± 0.2 (0.07)	1.48 ± 0.25 (0.07)	0.654 ± 0.127 (0.15)
ハーダー腺	12.0 ± 1.7 (0.14)	14.6 ± 1.3 (0.10)	2.52 ± 0.68 (0.13)	0.819 ± 0.149 (0.19)
甲状腺	21600 ± 5200 (260.24)	168000 ± 43000 (1098.04)	151000 ± 15000 (7626.26)	69300 ± 12100 (16344.34)
顎下腺	12.3 ± 0.8 (0.15)	21.7 ± 5.0 (0.14)	10.7 ± 2.1 (0.54)	1.14 ± 0.56 (0.27)
胸腺	8.97 ± 1.23 (0.11)	12.2 ± 0.1 (0.08)	3.69 ± 0.94 (0.19)	0.469 ± 0.063 (0.11)
心臓	10.7 ± 0.5 (0.13)	16.8 ± 1.0 (0.11)	3.77 ± 1.47 (0.19)	0.736 ± 0.129 (0.17)
肺	19.0 ± 1.9 (0.23)	32.5 ± 2.1 (0.21)	4.23 ± 0.38 (0.21)	1.47 ± 0.34 (0.35)
肝臓	14.5 ± 0.5 (0.17)	23.2 ± 0.9 (0.15)	5.92 ± 1.26 (0.30)	2.32 ± 0.53 (0.55)
腎臓	36.8 ± 1.3 (0.44)	56.6 ± 7.0 (0.37)	8.21 ± 0.90 (0.41)	3.75 ± 0.60 (0.88)
副腎	14.3 ± 0.6 (0.17)	25.0 ± 5.7 (0.16)	10.3 ± 12.3 (0.52)	1.63 ± 0.28 (0.38)
脾臓	13.6 ± 0.3 (0.16)	21.2 ± 1.5 (0.14)	3.54 ± 0.53 (0.18)	1.67 ± 0.25 (0.39)
膵臓	16.0 ± 1.5 (0.19)	19.1 ± 0.3 (0.12)	2.17 ± 0.27 (0.11)	0.803 ± 0.187 (0.19)
白色脂肪	3.04 ± 2.14 (0.04)	3.22 ± 0.69 (0.02)	0.858 ± 0.248(0.04)	0.501 ± 0.127 (0.12)
褐色脂肪	7.35 ± 1.74 (0.09)	29.9 ± 18.8 (0.20)	2.66 ± 0.51 (0.13)	1.52 ± 1.26 (0.36)
骨格筋	4.93 ± 0.35 (0.06)	6.09 ± 0.47 (0.04)	2.60 ± 2.97 (0.13)	0.384 ± 0.085 (0.09)
皮膚	26.1 ± 3.7 (0.31)	43.1 ± 5.2 (0.28)	7.07 ± 3.01 (0.36)	4.05 ± 1.02 (0.96)
骨髄	19.4 ± 2.4 (0.23)	30.9 ± 3.5 (0.20)	2.96 <sup>a)</sup> (0.15)	ND (NC)
大腿骨	9.51 ± 1.21 (0.11)	14.5 ± 2.5 (0.09)	2.10 ± 0.68 (0.11)	1.01 ± 0.26 (0.24)
大動脈	12.4 ± 2.6 (0.15)	28.2 ± 0.6 (0.18)	4.60 ± 0.64 (0.23)	2.77 ± 0.50 (0.65)
腸間膜リンパ節	15.3 ± 1.7 (0.18)	26.2 ± 3.7 (0.17)	3.39 ± 1.09 (0.17)	1.26 ± 0.27 (0.30)
精巣	9.09 ± 0.77 (0.11)	20.4 ± 0.5 (0.13)	2.16 ± 0.68 (0.11)	0.560 ± 0.094 (0.13)
精巣上体	11.6 ± 2.3 (0.14)	18.5 ± 0.9 (0.12)	2.07 ± 0.37 (0.10)	0.677 ± 0.144 (0.16)
前立腺	13.0 ± 1.0 (0.16)	26.2 ± 2.4 (0.17)	2.09 ± 0.31 (0.11)	0.727 ± 0.176 (0.17)
胃	59.1 ± 9.8 (0.71)	79.2 ± 13.9 (0.52)	4.91 ± 0.80 (0.25)	1.62 ± 0.60 (0.38)

組織/臓器	放射能濃度 (ng eq./g or mL)			
	4h	12h	72h	168h
小腸	14.9 ± 4.1 (0.18)	19.9 ± 8.6 (0.13)	2.65 ± 0.15 (0.13)	1.23 ± 0.35 (0.29)
盲腸	9.94 ± 2.69 (0.12)	17.5 ± 3.3 (0.11)	3.86 ± 1.32 (0.19)	1.12 ± 0.11 (0.26)
大腸	9.37 ± 0.61 (0.11)	16.9 ± 1.6 (0.11)	2.36 ± 0.44 (0.12)	0.845 ± 0.171 (0.20)
膀胱	19.4 ± 0.3 (0.23)	70.5 ± 24.8 (0.46)	4.14 ± 0.30 (0.21)	1.49 ± 0.45 (0.35)
胃内容物	305 ± 96 (3.67)	204 ± 139 (1.33)	11.2 ± 4.3 (0.57)	2.22 ± 0.29 (0.52)

表中の値は3例の平均±標準偏差、カッコ内の数値は血漿中放射能濃度に対する比  
 ND：検出不能、NC：算出不能  
 a)：n=2

#### ・血球移行

SD系雄性ラットに<sup>125</sup>I標識ペグフィルグラスチムを100µg/kgの投与量で単回皮下投与し、投与後の血液を採取して血球移行率を算出したところ、4.8~12.9%であった。

#### (6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

### 6.代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路：

本剤の代謝には、好中球及び好中球前駆細胞に発現しているG-CSF受容体を介して、細胞内分解を受ける経路が寄与していると考えられる<sup>26)</sup>。

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

該当資料なし

### 7.排泄

#### ■排泄部位及び経路、排泄率

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>27)</sup>

SD系雄性ラットに<sup>125</sup>I標識ペグフィルグラスチムを100µg/kgの投与量で単回皮下投与したときの尿中及び糞中への放射能の排泄を検討したところ、投与後168時間までに、尿中には投与放射能の86.4%、糞中には6.0%の放射能が排泄された。投与後168時間までの尿及び糞中総放射能排泄率は投与放射能の92.4%であった。体内残存率は投与放射能の8.6%であった。また、投与後168時間までのTCA不溶性画分中放射能の尿中排泄率は投与放射能の5.9%であった。



## ■排泄速度

該当資料なし

## 8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9.透析等による除去率

該当資料なし

## 10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11.その他

<参考：消失> <sup>26)</sup>

本剤の消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介して本剤が細胞内へ取りこまれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察される。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

##### 〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される末梢血幹細胞提供ドナー（ドナー）についてのみ投与すること。また、本剤の投与に先立ち、ドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。[5.3、8.11 参照]

#### 〔解説〕

「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」のために本剤を投与する際には、本剤の特性、他の連日投与型製剤の選択肢も存在すること、副作用発現時の対応等について考慮された上で、ドナー及びその家族に十分に説明し、同意を得てから使用されることが重要と考え設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

2.1 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〉

2.2 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 [8.4、11.1.4 参照]

#### 〔解説〕

2.1 薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項である。本剤の成分（有効成分、添加物）又は他の G-CSF 製剤に対し、過敏症がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を発現するおそれがあることから設定した。なお、国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても添付文書上で同一の注意喚起を行っている。

2.2 G-CSF 受容体は白血病細胞にも発現しており、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、急性骨髄性白血病患者への使用に対して、注意喚起を行う必要があることから設定した。なお、国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても、急性骨髄性白血病患者での使用に対して添付文書上で同一の注意喚起を行っている。[「VIII.5.」、「VIII.8.(1)」の項参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

#### 4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

#### 5.重要な基本的注意とその理由

##### 8. 重要な基本的注意

###### 〈効能共通〉

- 8.1 過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

###### 〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

- 8.4 急性骨髄性白血病患者では本剤投与により芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。[2.2、11.1.4 参照]

###### 〈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〉

- 8.5 ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。
- 8.6 本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与するとともに、本剤投与終了後においても安全性の確認を十分に行うこと。
- 8.7 末梢血幹細胞採取に伴い、心停止等の重篤な事象や、全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。
- 8.8 末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。
- 8.9 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、ドナーの状態に十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
- 8.10 末梢血幹細胞採取終了後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、ドナーの状態に十分注意すること。
- 8.11 本剤を投与したドナーでの長期の安全性は確立していない。[1.参照]

##### 〔解説〕

- 8.1 国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できないアナフィラキシー関連事象は発現していないが、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「ショック」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー様反応」が報告されていることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても本事象の発現を認めている。[「VIII.6.」、「VIII.8.(1)」の項参照]

- 8.2 乳がん患者を対象とした本剤の国内臨床試験において、化学療法第1サイクルでの骨痛の発現は本剤投与群（173例）及びプラセボ投与群（173例）でそれぞれ11例（6.4%）及び4例（2.3%）、背部痛の発現はそれぞれ33例（19.1%）及び26例（15.0%）であり、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で本事象の発現割合が高くなった。肺がん患者、悪性リンパ腫患者、乳がん患者又は高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床試験（計632例）では、骨痛29例（4.6%）、背部痛121例（19.1%）と発現頻度が高い副作用であり、海外のプラセボ対照試験においてもプラセボ群と比較して5%以上差があった副作用として報告されている。また、健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できない「背部痛」の発現が認められている（23例/29例、79.3%）ことから設定した。国内で製造販売している既存のG-CSF製剤においても本事象の発現を認めている。本事象の多くは、非麻薬性鎮痛薬による対症療法によりコントロール可能であることが報告されている。
- 8.3 悪性リンパ腫患者を対象とした本剤の国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できない「脾腫」の発現が認められていること（国内臨床試験併合解析において2例/632例、0.3%）、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脾腫」及び「脾破裂」が報告されていること及び、非臨床試験において本剤の薬理作用に起因すると考えられる顆粒球系の髄外造血、脾臓腫大及び脾臓重量増加を認めていることから設定した。国内で製造販売している既存のG-CSF製剤においても本事象の発現が報告されている。
- 健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験では、脾腫・脾破裂の有害事象の発現は報告されなかったが、腹部超音波検査の結果、本剤投与後に脾臓は増大する傾向にあり、7.2mg投与群の29例において、ベースラインからの増加率は本剤投与後6日目で最も高く $39.11 \pm 15.57\%$ （平均値±標準偏差）となったが、その後は緩徐に減少し、ベースライン付近まで縮小した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.4 G-CSF受容体は白血病細胞にも発現しており、急性骨髄性白血病患者においてG-CSF製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、急性骨髄性白血病患者への使用に対して、注意喚起を行う必要があることから設定した。なお、国内で製造販売している既存のG-CSF製剤においても、急性骨髄性白血病患者での使用に対して添付文書上で同様の注意喚起を行っている。[「VIII.2.」、「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.5 ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン等を参考に適切に行うことを追加記載した。
- <参考>
1. 日本造血・免疫細胞療法学会「造血細胞移植学会ガイドライン」
  2. 公益財団法人 日本骨髄バンク「非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル」
- 8.6 ドナーへの本剤の使用に際する基本的な留意事項として設定した。
- 8.7 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて末梢血幹細胞の採取時に心停止等の重篤な事象や、全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等の症状を呈することが報告されていることから設定した。
- 8.8 他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤同様、健康成人を対象とした国内臨床試験では、骨痛及び腰痛等が高頻度に認められた。これらの症状に対しては、非麻薬性鎮痛剤が効果的であった。一方で血小板減少が現れることがある末梢血幹細胞採取時

に、血小板凝集抑制作用を有するアスピリン等の薬剤を使用することは、末梢血幹細胞採取時に使用される ACD 液による抗凝固作用に加えて出血傾向をさらに助長する可能性があるため、注意が必要と考え設定した。

- 8.9 健康成人を対象とした国内臨床試験において、血小板減少が 35 例中 25 例 (71.4%) といずれも軽度であったが高頻度で認められた。また、アフエレーシスは血小板減少の大きな要因と考えられ、ガイドラインにおいてもアフエレーシス直後に血小板減少を認めた場合に末梢血幹細胞採取産物より作成した自己多血小板血漿の輸注を実施することが提案されていることから、注意が必要と考え設定した。
- 8.10 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤投与後の末梢血幹細胞採取終了後に白血球 (好中球) 減少が認められていることから、本剤でも注意が必要と考え設定した。
- 8.11 健康成人を対象とした国内臨床試験では、造血幹細胞の末梢血中への動員の検討までを実施し、末梢血幹細胞採取を含め、末梢血幹細胞採取後の長期フォローアップは実施しておらず、長期の安全性は確立されていないため記載した。[「VIII.1.」の項参照]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

- |   |
|---|
| 9.1 合併症・既往歴等のある患者                       |
| 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者<br>[8.1、11.1.1 参照] |
| 9.1.2 アレルギー素因のある患者<br>[8.1、11.1.1 参照]   |

#### [解説]

G-CSF 製剤において重篤なアレルギーが発現しており、ショック、アナフィラキシー等の発現の可能性は否定できないため設定した。製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤なショック、アナフィラキシーショック等が報告されている。[「VIII.5.」、「VIII.8.(1)」の項参照]

### (2) 腎機能障害患者：

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者：

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

〔解説〕

本剤の国内臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(6) 授乳婦：

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

〔解説〕

本剤の国内臨床試験において、授乳中の女性に対する使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

本剤の乳汁移行の検討はしておらず、非臨床試験での検討結果もない。

(7) 小児等：

**9.7 小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

本剤の国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者：

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

〔解説〕

65歳以上の患者を対象とした国内臨床試験において、具体的な注意喚起が必要と考えられる有害事象は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、本剤投与後は患者の状態を慎重に観察する必要があるため設定した。

## 7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

設定されていない

## 8.副作用

### 11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 〔解説〕

「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」における承認時までの国内臨床試験、「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」の承認に関する国内臨床試験における副作用発現状況は「VIII.8. ●国内臨床試験における副作用発現状況一覧」の項を参照すること。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

###### 11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

肺臓炎、肺障害等の間質性肺疾患が発現又は増悪することがある。発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

###### 11.1.3 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

###### 11.1.4 芽球の増加（頻度不明）

急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがある。[2.2、8.4 参照]

###### 11.1.5 脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明）

脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

###### 11.1.6 毛細血管漏出症候群（頻度不明）

低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

###### 11.1.7 Sweet 症候群（頻度不明）

###### 11.1.8 皮膚血管炎（頻度不明）

###### 11.1.9 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（頻度不明）

発熱、CRP 上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注) 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の臨床試験では、上記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度はがん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績に基づく。

〔解説〕

- 11.1.1 国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できないアナフィラキシー関連事象は発現していないが、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「ショック」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー様反応」が報告されていることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても本事象の発現を認めている。なお、本剤の投与時には観察を十分に行い、アナフィラキシーが疑われた場合には、本剤の投与を中止する等、迅速に適切な処置を行う必要がある。[「VIII.5.」、「VIII.6.」の項参照]

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」（厚生労働省、平成 20 年 3 月）

- 11.1.2 肺がん患者及び乳がん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できない「肺臓炎」の発現が認められている（国内臨床試験併合解析において 3 例/632 例、0.5%）。乳がん患者を対象とした国内臨床試験で発現した 1 例は重篤と報告されている（医師記載名：薬剤性肺炎、重篤性：入院）。重篤と報告された「肺臓炎」は、乳癌に対する TC 療法（ドセタキセル、シクロホスファミド）第 4 サイクルにおいて発現している。本事象は、化学療法の影響が高いと考えられるものの、本剤投与後に発現しており本剤との因果関係も否定できないと判断されている。なお、悪性リンパ腫患者を対象とした試験で「肺炎（医師記載名：肺炎、重篤性：死亡恐れ）」と報告された 1 例についても、薬剤性の疑いは完全には否定できないことが報告されている。

海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「間質性肺疾患」16 件、「肺臓炎」28 件、「急性間質性肺臓炎」2 件、「肺障害」16 件が報告されている（2014 年 1 月時点）。

国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても本事象の発現が報告されている。

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験において、間質性肺疾患は発現していない。国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においては、ドナーでの間質性肺疾患の発現が認められている。

以上より、本項目を設定した。

肺臓炎の発生机序として、G-CSF 製剤投与により好中球が増殖・活性化し、細胞障害性の活性酸素を産生し肺胞上皮細胞に作用するとともに、肺胞マクロファージの活性化により増殖因子が産生・分泌されて線維芽細胞の増殖や細胞外基質蛋白の産生を促進し、間質性病変を伴った肺炎を形成するという発現機序が報告されている。本剤の投与時には観察を十分に行い、本剤投与後に発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行う必要がある。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）」（厚生労働省、平成 18 年 1 月）



11.1.3 国内臨床試験において、「急性呼吸窮迫症候群」は発現していないが、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「急性呼吸窮迫症候群」及び「急性呼吸不全」が報告されていることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても本事象の発現が報告されている。

G-CSF 製剤投与により動員された好中球が肺毛細血管や肺胞内に集積し、エラスターゼ、活性酸素及び炎症性メディエーター等が産生・放出され、血管内皮障害、毛細血管の透過性亢進により組織障害が進展する可能性の発現機序が報告されている。

本剤の投与時には観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行う必要がある。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」（厚生労働省、平成 18 年 11 月）

「ARDS に対する Clinical Practice Guideline 第 2 版」（日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会、2004 年）

11.1.4 G-CSF 受容体は白血球細胞にも発現しており、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、急性骨髄性白血病患者への使用に対して、注意喚起を行う必要があることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤において本事象の発現が報告されている。なお、本剤の国内臨床試験においては、急性骨髄性白血病患者を対象とした試験は実施しておらず、芽球の増加は認められていない。[「VIII.2.」、「VIII.5.」の項参照]

11.1.5 悪性リンパ腫患者を対象とした本剤の国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できない「脾腫」の発現が認められていること（国内臨床試験併合解析において 2 例/632 例、0.3%）、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脾腫」及び「脾破裂」が報告されていること及び、非臨床試験において本剤の薬理作用に起因すると考えられる顆粒球系の髄外造血、脾臓腫大及び脾臓重量増加を認めていることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤において本事象の発現が報告されている。

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験では、脾腫・脾破裂の有害事象の発現は報告されなかったが、腹部超音波検査の結果、本剤投与後に脾臓は増大する傾向にあり、7.2mg 投与群の 29 例において、ベースラインからの増加率は本剤投与後 6 日目で最も高く  $39.11 \pm 15.57\%$ （平均値±標準偏差）となったが、その後は緩徐に減少し、ベースライン付近まで縮小した。

本剤の投与時には、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行う必要がある。[「VIII.5.」の項参照]

- 11.1.6 国内臨床試験において、「毛細血管漏出症候群」は発現していないが、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として本事象が報告されていることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても本事象の発現が報告されており、ドナーでの毛細血管漏出症候群の発現も認められている。
- 「毛細血管漏出症候群」は、血管壁の蛋白透過性亢進のため、血管内の膠質浸透圧が維持できないために、体液の血管内から間質へのシフトを引き起こし、全身の浮腫、胸水、腹水等を生じる。また、血管内容量の極度の減少によって、血管内容量減少性ショックをきたすことが報告されている<sup>28)</sup>。
- 本剤の投与時に低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置が必要となる。これまでに明らかに有効な治療薬は報告されていないが、有効性が報告されている薬剤として、急性期：テオフィリン、維持期：テオフィリン、テルブタリン等がある<sup>29,30)</sup>。
- 11.1.7 国内臨床試験において、「Sweet 症候群」は発現していないが、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「急性熱性好中球性皮膚症」が報告されていることから設定した。国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても本事象の発現が報告されている。
- 11.1.8 国内臨床試験において、「皮膚血管炎」は発現していないが、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「白血球破砕性血管炎」が報告されていることから設定した。
- 11.1.9 本剤の有効成分「ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）」の企業中核データシート（CCDS）に「大動脈炎」が追記されたこと、国内において本剤との関連性が否定できない「大動脈炎」が報告されていること、及び大動脈炎は一般集団における発現頻度が低いために見過ごされた場合に重篤な転帰に繋がる可能性もあることから、「重大な副作用」の項に「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」を追記し、注意喚起を行うこととした。（2018年6月5日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発0605 第1号）また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤でも大型血管炎関連事象の発現が認められている
- なお、健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験において大型血管炎は発現していない。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用				
〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	じん麻疹、紅斑、そう痒症	多形紅斑、皮膚剥脱	
筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛	
消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎		
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 増加		
血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加	
代謝及び栄養		電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常、高血糖、食欲減退		
精神神経系	頭痛	味覚異常、めまい、異常感覚	感覚鈍麻、不眠症	
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難	
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH 上昇、発熱、倦怠感、Al-P 上昇	潮紅、浮腫、CRP 上昇、疼痛、胸痛	血中アルブミン減少、尿酸増加、注射部位反応（注射部位疼痛を含む）	

〈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〉			
	80%以上	50~80%未満	10~50%未満
筋・骨格		背部痛	関節痛
消化器			悪心
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇	
血液		血小板減少	
精神神経系		頭痛	
その他	Al-P 上昇（100%）、LDH 上昇（100%）	尿酸増加	

〔解説〕

「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の承認時までに実施した国内臨床試験（632例）、及び「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」の承認に関する国内臨床試験（29例）に発現した副作用に基づき記載した。「その他の副作用」に記載した副作用については、次のとおり、類似の副作用を含めて発現頻度を算出した。

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
発疹	ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮膚疹、丘疹性皮膚疹、紅斑性皮膚疹、湿疹、接触皮膚炎、中毒性皮膚疹、発疹、斑状丘疹状皮膚疹、斑状皮膚疹、蕁麻疹
じん麻疹	蕁麻疹
紅斑	紅斑
そう痒症	そう痒症
多形紅斑	多形紅斑
皮膚剥脱	皮膚剥脱
背部痛	背部痛
関節痛	関節痛
筋肉痛	筋肉痛
骨痛	骨痛
四肢痛	四肢痛
筋骨格痛	筋骨格痛
下痢	下痢
便秘	便秘
腹痛	上腹部痛、腹痛
腹部不快感	消化不良、腹部不快感、腹部膨満
悪心	悪心
嘔吐	嘔吐
口内炎	口内炎
ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇
AST 上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
肝機能異常	肝機能異常、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、肝酵素異常、肝酵素上昇
血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加
γ-GTP 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
白血球数増加	白血球数増加
好中球数増加	好中球数増加
リンパ球数減少	リンパ球数減少
貧血	ヘモグロビン減少、貧血
血小板数減少	血小板数減少

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
白血球減少	好中球数減少、白血球数減少
単球増加	単球数増加
電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常	血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム減少、血中クロール減少、血中クロール増加、血中ナトリウム減少、血中ナトリウム増加、血中リン減少、血中リン増加、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
高血糖	血中ブドウ糖増加、高血糖
食欲減退	食欲減退
頭痛	頭痛
味覚異常	味覚消失、味覚障害、味覚不全
めまい	体位性めまい、浮動性めまい、労作性めまい
異常感覚	異常感覚、錯感覚
感覚鈍麻	感覚鈍麻
不眠症	不眠症
口腔咽頭痛	口腔咽頭痛
咳嗽	咳嗽
呼吸困難	呼吸困難
LDH 上昇	血中乳酸脱水素酵素増加
発熱	発熱
倦怠感	倦怠感、疲労
Al-P 上昇	血中アルカリホスファターゼ増加
潮紅	ほてり、潮紅
浮腫	顔面浮腫、全身性浮腫、浮腫、末梢腫脹、末梢性浮腫
CRP 上昇	C-反応性蛋白増加
疼痛	顔面痛、皮膚疼痛、疼痛
胸痛	胸痛、筋骨格系胸痛
血中アルブミン減少	血中アルブミン減少
尿酸増加	血中尿酸増加、高尿酸血症
注射部位反応（注射部位疼痛を含む）	注射部位反応

\* 糸球体腎炎については、国内臨床試験での報告がなく、海外における報告となることから、本リストには掲載していない。

●国内臨床試験における副作用発現状況一覧

①がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

	発現状況	
安全性評価対象例数	632 例	
副作用発現例数 (%)	474 例 (75.0%)	
分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
<b>[血液およびリンパ系障害]</b>	8	1.3
貧血	3	0.5
発熱性好中球減少症	2	0.3
脾腫	2	0.3
リンパ節症	1	0.2
<b>[心臓障害]</b>	6	0.9
洞性頻脈	2	0.3
動悸	2	0.3
右脚ブロック	1	0.2
上室性頻脈	1	0.2
<b>[耳および迷路障害]</b>	2	0.3
片耳難聴	1	0.2
耳鳴	1	0.2
<b>[眼障害]</b>	14	2.2
流涙増加	3	0.5
眼乾燥	2	0.3
結膜炎	1	0.2
眼瞼炎	1	0.2
結膜出血	1	0.2
硝子体浮遊物	1	0.2
眼部不快感	1	0.2
注視麻痺	1	0.2
潰瘍性角膜炎	1	0.2
眼充血	1	0.2
角膜浸潤	1	0.2
<b>[胃腸障害]</b>	65	10.3
下痢	21	3.3
便秘	19	3.0
悪心	13	2.1
上腹部痛	10	1.6
口内炎	8	1.3
嘔吐	7	1.1
腹痛	6	0.9
消化不良	4	0.6

分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
腹部不快感	4	0.6
歯痛	2	0.3
胃炎	1	0.2
肛門直腸障害	1	0.2
腸炎	1	0.2
排便回数増加	1	0.2
歯肉出血	1	0.2
イレウス	1	0.2
食道痛	1	0.2
口腔内不快感	1	0.2
口腔粘膜紅斑	1	0.2
口唇炎	1	0.2
歯肉腫脹	1	0.2
腹部膨満	1	0.2
血便排泄	1	0.2
口腔内出血	1	0.2
<b>[一般・全身障害および投与部位の状態]</b>	<b>173</b>	<b>27.4</b>
発熱	91	14.4
倦怠感	65	10.3
疲労	13	2.1
胸痛	7	1.1
疼痛	6	0.9
末梢性浮腫	6	0.9
胸部不快感	3	0.5
浮腫	2	0.3
顔面浮腫	2	0.3
無力症	2	0.3
異常感	2	0.3
顔面痛	1	0.2
全身性浮腫	1	0.2
注射部位反応	1	0.2
熱感	1	0.2
口渇	1	0.2
カテーテル留置部位紅斑	1	0.2
カテーテル留置部位分泌物	1	0.2
<b>[肝胆道系障害]</b>	<b>6</b>	<b>0.9</b>
肝機能異常	6	0.9
<b>[感染症および寄生虫症]</b>	<b>18</b>	<b>2.8</b>
麦粒腫	3	0.5

分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
鼻咽頭炎	3	0.5
咽頭炎	3	0.5
毛包炎	2	0.3
肺炎	2	0.3
膀胱炎	2	0.3
上気道感染	2	0.3
歯肉炎	1	0.2
鼻炎	1	0.2
歯肉膿瘍	1	0.2
腹部膿瘍	1	0.2
<b>[傷害、中毒および処置合併症]</b>	<b>4</b>	<b>0.6</b>
転倒	2	0.3
創合併症	1	0.2
処置後合併症	1	0.2
<b>[臨床検査]</b>	<b>264</b>	<b>41.8</b>
血中乳酸脱水素酵素増加	162	25.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	61	9.7
血中アルカリホスファターゼ増加	61	9.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45	7.1
白血球数増加	45	7.1
好中球数増加	41	6.5
リンパ球数減少	35	5.5
ヘモグロビン減少	17	2.7
血小板数減少	15	2.4
肝機能検査異常	14	2.2
血中ビリルビン増加	14	2.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	2.1
血中リン減少	9	1.4
C-反応性蛋白増加	9	1.4
白血球数減少	7	1.1
血中カルシウム減少	7	1.1
血中アルブミン減少	6	0.9
血中カリウム増加	6	0.9
血中ナトリウム減少	5	0.8
単球数増加	5	0.8
血中ブドウ糖増加	4	0.6
血中尿酸増加	4	0.6
血中クロール減少	4	0.6
血中クロール増加	2	0.3



分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
血中ナトリウム増加	2	0.3
尿中血陽性	2	0.3
リンパ球数増加	2	0.3
血中リン増加	2	0.3
血小板数増加	2	0.3
肝酵素上昇	2	0.3
血中尿素増加	2	0.3
好中球数減少	1	0.2
血圧低下	1	0.2
総蛋白減少	1	0.2
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2
腎機能検査異常	1	0.2
肝酵素異常	1	0.2
血中クレアチニン増加	1	0.2
体重減少	1	0.2
アミラーゼ増加	1	0.2
血中乳酸脱水素酵素減少	1	0.2
血中カリウム減少	1	0.2
血中尿素減少	1	0.2
好酸球数増加	1	0.2
尿中蛋白陽性	1	0.2
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.2
<b>[代謝および栄養障害]</b>	<b>23</b>	<b>3.6</b>
食欲減退	8	1.3
高血糖	6	0.9
低ナトリウム血症	5	0.8
低血糖症	4	0.6
低リン酸血症	1	0.2
低カリウム血症	1	0.2
食欲亢進	1	0.2
痛風	1	0.2
高尿酸血症	1	0.2
低カルシウム血症	1	0.2
<b>[筋骨格系および結合組織障害]</b>	<b>233</b>	<b>36.9</b>
背部痛	121	19.1
関節痛	90	14.2
筋肉痛	51	8.1
骨痛	29	4.6
四肢痛	12	1.9

分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
筋骨格痛	6	0.9
尾骨痛	2	0.3
頸部痛	2	0.3
単径部痛	1	0.2
顎痛	1	0.2
筋骨格系胸痛	1	0.2
筋骨格不快感	1	0.2
<b>[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]</b>	<b>2</b>	<b>0.3</b>
骨髄異形成症候群	2	0.3
<b>[神経系障害]</b>	<b>76</b>	<b>12.0</b>
頭痛	53	8.4
味覚異常	13	2.1
異常感覚	5	0.8
感覚鈍麻	5	0.8
浮動性めまい	5	0.8
錯感覚	3	0.5
体位性めまい	3	0.5
味覚消失	1	0.2
頸腕症候群	1	0.2
意識消失	1	0.2
失神寸前の状態	1	0.2
顔面痙攣	1	0.2
労作性めまい	1	0.2
末梢性ニューロパチー	1	0.2
<b>[精神障害]</b>	<b>5</b>	<b>0.8</b>
不眠症	5	0.8
<b>[腎および尿路障害]</b>	<b>3</b>	<b>0.5</b>
排尿困難	1	0.2
頻尿	1	0.2
尿閉	1	0.2
腎機能障害	1	0.2
<b>[生殖系および乳房障害]</b>	<b>2</b>	<b>0.3</b>
月経障害	1	0.2
性器出血	1	0.2
<b>[呼吸器、胸郭および縦隔障害]</b>	<b>25</b>	<b>4.0</b>
口腔咽頭痛	6	0.9
咳嗽	5	0.8
呼吸困難	5	0.8
鼻出血	4	0.6

分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
肺臓炎	3	0.5
発声障害	2	0.3
喘息	1	0.2
鼻漏	1	0.2
口腔咽頭不快感	1	0.2
<b>[皮膚および皮下組織障害]</b>	<b>112</b>	<b>17.7</b>
発疹	37	5.9
蕁麻疹	28	4.4
紅斑	14	2.2
湿疹	9	1.4
そう痒症	9	1.4
薬疹	5	0.8
全身性皮疹	4	0.6
皮膚剥脱	3	0.5
紅斑性皮疹	3	0.5
多形紅斑	3	0.5
色素沈着障害	3	0.5
丘疹性皮疹	2	0.3
爪変色	2	0.3
全身性そう痒症	2	0.3
皮膚乾燥	2	0.3
多汗症	2	0.3
皮膚疼痛	2	0.3
紫斑	2	0.3
ざ瘡様皮膚炎	1	0.2
斑状丘疹状皮疹	1	0.2
爪の障害	1	0.2
接触性皮膚炎	1	0.2
発汗障害	1	0.2
斑状皮疹	1	0.2
皮膚亀裂	1	0.2
黄色板腫	1	0.2
そう痒性皮疹	1	0.2
中毒性皮疹	1	0.2
<b>[血管障害]</b>	<b>18</b>	<b>2.8</b>
潮紅	11	1.7
ほてり	3	0.5
低血圧	1	0.2
血栓性静脈炎	1	0.2

分類・副作用名	発現例数	発現率(%)
高血圧	1	0.2
深部静脈血栓症	1	0.2

副作用については、MedDRA/J バージョン 15.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

なお、プラセボを対照とした国内第Ⅲ相試験 (乳癌) において、化学療法第 1 サイクルでは本剤、プラセボが各 173 例に投与された。本剤投与群 (173 例) とプラセボ群 (173 例) を比較して、本剤投与群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、「血中乳酸脱水素酵素増加 (本剤 35.8%、プラセボ 2.3%)」、「発熱 (本剤 20.8%、プラセボ 7.5%)」、「関節痛 (本剤 43.9%、プラセボ 35.3%)」、「血小板数減少 (本剤 6.9%、プラセボ 0.0%)」、「倦怠感 (本剤 50.3%、プラセボ 43.9%)」、「筋肉痛 (本剤 31.2%、プラセボ 25.4%)」、「食欲減退 (本剤 23.1%、プラセボ 17.3%)」及び「血中アルカリホスファターゼ増加 (本剤 6.4%、プラセボ 1.2%)」であった。

## 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

対象：ペグフィルグラスチム単独

	発現状況	
安全性評価対象例数	29 例	
副作用発現例数 (%)	29 例 (100.0%)	
分類・副作用名	発現症例数	発現率(%)
<b>[神経系障害]</b>	21	72.4
頭痛	21	72.4
<b>[胃腸障害]</b>	6	20.7
悪心	4	13.8
腹水	2	6.9
<b>[皮膚および皮下組織障害]</b>	2	6.9
皮下出血	1	3.4
蕁麻疹	1	3.4
<b>[筋骨格系および結合組織障害]</b>	23	79.3
背部痛	23	79.3
関節痛	4	13.8
筋骨格痛	2	6.9
頸部痛	1	3.4
<b>[一般・全身障害および投与部位の状態]</b>	3	10.3
悪寒	1	3.4
疲労	1	3.4
発熱	1	3.4
<b>[臨床検査]</b>	29	100.0
血中乳酸脱水素酵素増加	29	100.0
血中アルカリホスファターゼ増加	29	100.0
血中尿酸増加	21	72.4

分類・副作用名	発現症例数	発現率(%)
血小板数減少	21	72.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	62.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	55.2
血中ビリルビン増加	1	3.4
血中クレアチニン増加	1	3.4

MedDRA/J version (23.1)

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

設定されていない

## 11.適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

#### 〔解説〕

プランジャーロッドの無理な操作やバックストップを外すことにより、プランジャーロッドやガスケットが脱落する可能性があること、またシリンジ内部の無菌性が保証されていない部分に本剤が接液し、本剤の無菌性を確保できない可能性があることから、設定した。

## 12.その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

15.1.2 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少（ $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）のリスクが増加したとの報告がある<sup>31)</sup>。

15.1.3 本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.4 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。

15.1.5 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、急性虹彩炎、痛風性関節炎等が

みられたとの報告がある。また、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。

〔解説〕

- 15.1.1 本剤の国内臨床試験において、ESHAP+R 療法（エトポシド、メチルプレドニゾロン、シスプラチン及びシタラビン+リツキシマブ）後に本剤が投与されたびまん性 B 大細胞型悪性リンパ腫患者で骨髄異形成症候群が報告されていることから設定した（国内臨床試験併合解析において 2 例/632 例、0.3%）。これらの事象は本剤投与開始から各々約 5 ヶ月及び 7 ヶ月後に発現している。
- 15.1.2 本剤では、「副作用」の「その他の副作用」の項に血小板減少を記載し、注意喚起を行っている。  
この度、PMDA が MID-NET<sup>®</sup>を用いて行った「G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査」において、本剤投与後に血小板減少（ $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$  未満）のリスクの増加が示唆されたことから、「その他の注意」の項に追記した。（2020 年 3 月 31 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0331 第 1 号）
- 15.1.3 これまでに実施した国内臨床試験にて得られた結果に基づき情報を更新した。
- 15.1.4 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞提供ドナーにおいて骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病の発症が報告されているため、情報提供が必要と考え設定した。
- 15.1.5 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞提供ドナーにおいて心筋梗塞、脳血管障害、急性虹彩炎、痛風性関節炎等が見られたとの旨が、ガイドラインに記載されている。また、末梢血幹細胞の採取時に一過性の心停止を認めたとの報告があるため、注意が必要と考え設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

〔解説〕

腫瘍及び腫瘍細胞株に G-CSF 受容体を認める場合があり、本剤が腫瘍増殖に与える可能性は否定できないことから設定した。また、国内で製造販売している既存の G-CSF 製剤においても同様の注意喚起を行っている。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験<sup>8)</sup>：

試験項目	動物種 (性：例数)	投与経路及び 投与量 (µg/kg)	試験成績
中枢神経系に及ぼす影響			
一般症状及び行動 (Irwin 法)	SD 系ラット (雄：6)	皮下： 0、100、1000、 10000	一般症状及び行動に対する影響は認められ なかった。
心血管系に及ぼす影響			
血圧、心拍数、 心電図	カンクイザル (雄：4)	皮下： 0、100、1000、 10000	血圧、心拍数及び心電図に対する影響は認 められなかった。
呼吸器系に対する影響			
呼吸数、換気量	SD 系ラット (雄：6)	皮下： 0、100、1000、 10000	1 回換気量並びに 1 分間の呼吸数及び換気 量に対する影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>32)</sup>

(1) 単回投与毒性試験：

動物種 (性：例数)	投与経路	投与量 (µg/kg)	概略の致死量 (µg/kg)
SD 系ラット (雄雌：各 5)	静脈内	0、100、1000、 3000、10000	雌雄：>10000
カンクイザル (雄雌：各 3)	皮下	0、100、1000、 3000、10000	雌雄：>10000

(2) 反復投与毒性試験：

動物種 (性：例数)	投与期間、 頻度	休業期間	投与経路及び投 与量(μg/kg/回)	試験成績
SD系ラット (雄雌： 各10)	2週間、 隔日	なし	皮下： 0、50、100、 500、1000	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量：100μg/kg/回 (350μg/kg/週)</li> <li>本剤の薬理作用である顆粒球造血の亢進に起因する変化が認められた。また、500μg/kg/回以上の投与群で、回復性がないと考えられる骨髄の線維化並びに大腿骨及び胸骨の骨過形成が認められた。</li> </ul>
SD系ラット (雄雌： 各10～15)	3及び6 ヵ月、 1回/週	2ヵ月 <sup>a)</sup>	皮下： 0、100、300、 1000 静脈内： 0、300	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量：&gt; 1000μg/kg/回 (&gt; 1000μg/kg/週)</li> <li>いずれの変化も本剤の薬理作用である顆粒球造血の亢進に起因する変化であり、毒性所見は認められなかった</li> </ul>
カニクイ ザル (雄雌： 各3～5)	1ヵ月、 1回/週	1ヵ月	皮下： 0、75、250、750	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量：&gt; 750μg/kg/回 (&gt; 750μg/kg/週)</li> <li>いずれの変化も本剤の薬理作用である顆粒球造血の亢進に起因する変化であり、毒性所見は認められなかった</li> </ul>

a) 皮下投与の0、1000μg/kg/回投与群並びに静脈内投与の0及び300μg/kg/回投与群の3ヵ月反復投与群

(3) 遺伝毒性試験：

ペグフィルグラスチムはバイオテクノロジー応用医薬品であり、一般的に遺伝毒性を惹起する懸念は低いと考えられるため、「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」(薬食審査 発 0323 第1号、平成24年3月23日)も考慮し、*in vitro* 遺伝毒性試験は実施しなかった。

ラットを用いた骨髄小核試験

動物種 (性：例数)	投与経路・頻度	投与量(μg/kg)	試験結果
SD系ラット (雄：5)	皮下2回投与、24 時間間隔	0、2500、5000、 10000、	小核誘発性：陰性

また、PEGは遺伝毒性陰性と報告されている<sup>33)</sup>。

(4) がん原性試験：

ペグフィルグラスチムはバイオテクノロジー応用医薬品であることから、標準的ながん原性試験は実施しなかった。なお、ラットにおける3及び6ヵ月反復投与毒性試験で、がん原性を示唆する増殖性の変化は認められなかった。



(5) 生殖発生毒性試験：

動物種 (性：例数)	投与期間、 投与方法	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 回)	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 回)	毒性所見 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 回)	
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
SD系ラット (雄雌： 各25)	週1回皮下 投与 <sup>a)</sup> (雄：9～10 回、雌：5～ 6回)	0、 100、 300、 1000	親動物の一般毒性： $>1000^{*1}$ 親動物の生殖： $>1000^{*1}$ 初期胚の発生： $>1000^{*1}$	毒性所見は認められなかった	
胚・胎児発生に関する試験					
SD系ラット (妊娠雌： 21～22)	妊娠6～18 日に隔日皮 下投与 (計7回)	0、 100、 300、 1000	母動物の一般毒性： $>1000^{*2}$ 母動物の生殖： $>1000^{*2}$ 胚・胎児発生： $>1000^{*2}$	毒性所見は認められなかった	
NZW系ウ サギ (妊娠雌： 20～22)	妊娠6～18 日に隔日皮 下投与 (計7回)	0、 10、 50、 200	母動物の一般毒性： $10^{*3}$ 母動物の生殖： $10^{*3}$ 胚・胎児発生： $10^{*3}$	母動物の一般毒性： $50^{*4}$ (体重増加量及び摂餌量の低 値) 母動物の生殖：影響なし 胚・胎児発生： $50^{*4}$ (胎児体重の低値、着床後死 亡率の高値及び生存胎児数の 低値)	
再 評 価	NZW系 ウサギ (妊娠 雌：17～ 19)	妊娠6～10 日に隔日皮 下投与 (計3回)	0、 10、 30、 100	母動物の一般毒性： $<10^{*5}$ 母動物の生殖： $>100^{*6}$ 胚・胎児発生： $>100^{*6}$	母動物の一般毒性： $10^{*7}$ (体重増加量及び摂餌量の低 値) 母動物の生殖、胚・胎児発 生：影響なし
	NZW系 ウサギ (妊娠 雌：16～ 20)	妊娠10～ 14日に隔日 皮下投与 (計3回)		母動物の一般毒性： $<10^{*5}$ 母動物の生殖： $30^{*8}$ 胚・胎児発生： $30^{*8}$	母動物の一般毒性： $10^{*7}$ (体重増加量及び摂餌量 の低値) $100^{*9}$ (肺の障害による死亡) 母動物の生殖： $100^{*9}$ (流産) 胚・胎児発生： $100^{*9}$ (胚死亡率の高値及び胎児発 育抑制)
	NZW系 ウサギ (妊娠 雌：18～ 20)	妊娠14～ 18日に隔日 皮下投与 (計3回)		母動物の一般毒性： $<10^{*5}$ 母動物の生殖： $10^{*7}$ 胚・胎児発生： $10^{*7}$	母動物の一般毒性： $10^{*7}$ (体重増加量及び摂餌量の低 値) 母動物の生殖： $30^{*8}$ (流産) 胚・胎児発生： $30^{*8}$ (胚死亡率の高値及び胎児体 重の低値)

動物種 (性：例数)	投与期間、 投与方法	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 回)	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 回)	毒性所見 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 回)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
SD系ラット (妊娠雌： 21～22)	妊娠6日～ 授乳18日 に週1回皮 下投与 (計6回) <sup>b)</sup>	0、 100、 300、 1000	母動物の一般毒性： $>1000^{*1}$ 母動物の生殖： $>1000^{*1}$ F <sub>1</sub> 出生児の発育、生殖機能： $>1000^{*1}$ F <sub>2</sub> 胎児の発達： $>1000^{*1}$	毒性所見は認められなかった

a) 雄：交配前4週～交配後約5週まで 雌：交配前2週～妊娠14日まで

b) 妊娠：6、13、20日、授乳：4、11、18日の計6回

※1： $>1000\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※2： $>3500\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※3： $35\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※4： $175\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週

※5： $<30\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※6： $>300\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※7： $30\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※8： $90\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週、※9： $300\mu\text{g}/\text{kg}/$ 週

(6) 局所刺激性試験：

動物種 (性：例数)	投与経路、措置	投与量	試験結果
日本白色種ウサギ (雄：9)	左右側腹部に単 回皮下投与し、 14日間観察	10mg/mL、 投与部位あたり 1mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>肉眼的観察：異常所見なし</li> <li>病理組織学的検査：軽度な炎症性 変化</li> </ul>

(7) その他の特殊毒性：

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

(「X.4. 取扱い上の注意点」の項参照)

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

注) 「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照のこと

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：有り (日本語・英語)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フィルグラスチム (遺伝子組換え)、ナルトグラスチム (遺伝子組換え)、レノグラスチム (遺伝子組換え)、フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 1]、フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 2] 等

### 7. 国際誕生年月日

2002 年 1 月 31 日

8.製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジーラスタ® 皮下注 3.6mg	2014年9月26日	22600AMX01304000	2014年11月25日	2014年11月28日

9.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更内容	変更年月日
「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」 の効能又は効果、用法及び用量追加	2022年2月25日

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

8年：2014年9月26日～2022年9月25日

〈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〉

4年：2022年2月25日～2026年2月24日

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システムコード
ジーラスタ®皮下注3.6mg	3399410G1020	3399410G1020	123795501	622379501

14.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

### 1. 引用文献

文献請求 No

- 1) Molineux G. : *Cancer Treat Rev.* 2002; 28(Suppl A): 13-16 (PMID: 12173407) [025-353]
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) 社内資料：臨床薬理試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.1-4)
- 4) 社内資料：肺癌患者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 5) 社内資料：悪性リンパ腫患者における薬力学 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.6.2)
- 6) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした用量設定試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.10)
- 7) Bhatt V, et al. : *Ann Clin Lab Sci.* 2004; 34: 131-137 (PMID:15228223) [025-354]
- 8) 社内資料：安全性薬理試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.4)
- 9) 社内資料：乳癌患者を対象とした第 II 相臨床試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.11)
- 10) 社内資料：健康成人を対象とした第 II 相試験 (2022 年 2 月 25 日承認、CTD2.7.6.3)
- 11) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第 III 相臨床試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 12) 社内資料：乳癌患者を対象とした第 III 相臨床試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.5)
- 13) 社内資料：臨床的安全性試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.4.4.3)
- 14) 社内資料：高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 III 相臨床試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.6)
- 15) 社内資料：薬理試験 (顆粒球・マクロファージ系コロニー形成試験) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 16) Watanabe M, et al. : *Analytical Biochem.* 1991; 195: 38-44 (PMID: 1716070) [017-904]
- 17) 社内資料：薬理試験 (正常動物における好中球増加試験) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 18) 社内資料：薬理試験 (抗がん剤に起因する好中球減少改善試験) (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) 社内資料：健康成人を対象とした第 II 相臨床試験 (2022 年 2 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 20) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第 II 相臨床試験 (2014 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 21) Yang BB, et al. : *J Clin Pharmacol.* 2008; 48: 1025-1031 (PMID: 18524995) [025-110]

- 22) 社内資料：薬物動態試験（非臨床）（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.3.1）
- 23) 社内資料：薬物動態試験（分布）（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.4）
- 24) Kaida K, et al. : Acta Haematol. 2007; 118: 176-177 (PMID:17914246) [025-355]
- 25) 社内資料：ラットにおける組織中濃度（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 26) Yang BB, et al. : Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 295-306 (PMID: 21456630) [025-109]
- 27) 社内資料：薬物動態試験（排泄）（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.6）
- 28) 柴垣有吾 : Medicina. 2008; 45: 2044-2045 [025-166]
- 29) 中元秀友 : 日本臨牀 別冊. 2013; No.23: 721-728 [025-167]
- 30) Druey KM, et al. : Ann Intern Med. 2010; 153: 90-98 (PMID:20643990) [025-168]
- 31) MID-NET<sup>®</sup>を用いた調査結果の概要（G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査）：<https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf>
- 32) 社内資料：毒性試験（2014年9月26日承認、CTD2.6.6）
- 33) Williams GM. : Exp Toxic Pathol. 1992; 44: 457-463 (PMID:1493364) [025-356]
- 34) Arora S, et al. : Case Rep Nephrol Urol. 2012; 2: 165-171 (PMID: 23326257) [023-266]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

pegfilgrastim（遺伝子組換え）は、米国、欧州諸国及びその他の各国で申請され、2021年1月31日現在、「細胞毒性を有する化学療法を受けている悪性腫瘍細胞患者における好中球減少症の発現期間の減少、発熱性好中球減少症の発現頻度及び発熱性好中球減少症に代表される感染症の発現頻度の減少」を主要な適応として計78の国と地域で承認されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能又は効果	<p><b>4. 効能又は効果</b>            ○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</p> <p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b>  <b>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</b>            5.1 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、「17.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。[17.1.1、17.1.2 参照]            5.2 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。</p> <p><b>〈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〉</b>            5.3 「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製剤の使用についても慎重に検討すること。[1、17.1.3 参照]</p>
用法及び用量	<p><b>6. 用法及び用量</b>  <b>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</b>            通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、pegfilgrastim（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。</p> <p><b>〈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〉</b>            通常、成人にはpegfilgrastim（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。</p> <p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>  <b>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</b>            7.1 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。</p> <p><b>〈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〉</b>            7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目に施行する。</p>

米国での発売状況（2021年2月現在）

	米国添付文書
販売名	Neulasta® (pegfilgrastim)

	米国添付文書
剤形・含量	<p><b>3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b></p> <p>Neulasta is a clear, colorless, preservative-free solution available as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injection: 6 mg/0.6 mL in a single-dose prefilled syringe for manual use only.</li> <li>• Injection: 6 mg/0.6 mL in a single-dose prefilled syringe co-packaged with the on-body injector (OBI) for Neulasta (Neulasta Onpro kit).</li> </ul>
発売年	2002 年
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy</b>  Neulasta is indicated to decrease the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia, in patients with non-myeloid malignancies receiving myelosuppressive anti-cancer drugs associated with a clinically significant incidence of febrile neutropenia [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p><u>Limitations of Use</u>  Neulasta is not indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells for hematopoietic stem cell transplantation.</p> <p><b>1.2 Patients with Hematopoietic Subsyndrome of Acute Radiation Syndrome</b>  Neulasta is indicated to increase survival in patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation [<i>see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.2)</i>].</p>
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy</b>  The recommended dosage of Neulasta is a single subcutaneous injection of 6 mg administered once per chemotherapy cycle. For dosing in pediatric patients weighing less than 45 kg, refer to Table 1. Do not administer Neulasta between 14 days before and 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy.</p> <p><b>2.2 Patients with Hematopoietic Subsyndrome of Acute Radiation Syndrome</b>  The recommended dose of Neulasta is two doses, 6 mg each, administered subcutaneously one week apart. For dosing in pediatric patients weighing less than 45 kg, refer to Table 1. Administer the first dose as soon as possible after suspected or confirmed exposure to radiation levels greater than 2 gray (Gy). Administer the second dose one week after the first dose.</p> <p>Obtain a baseline complete blood count (CBC). Do not delay administration of Neulasta if a CBC is not readily available. Estimate a patient's absorbed radiation dose (i.e., level of radiation exposure) based on information from public health authorities, biodosimetry if available, or clinical findings such as time to onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetics.</p>



	米国添付文書															
用法及び用量	<p><b>2.3 Administration</b></p> <p>Neulasta is administered subcutaneously via a single-dose prefilled syringe for manual use or for use with the on-body injector (OBI) for Neulasta, which is co-packaged with a single-dose prefilled syringe. Use of the OBI for Neulasta is not recommended for patients with Hematopoietic Subsyndrome of Acute Radiation Syndrome. Use of the OBI for Neulasta has not been studied in pediatric patients.</p> <p>Prior to use, remove the carton from the refrigerator and allow the Neulasta prefilled syringe to reach room temperature for a minimum of 30 minutes. Discard any prefilled syringe left at room temperature for greater than 48 hours.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not administer Neulasta if discoloration or particulates are observed.</p> <p>The needle cap on the prefilled syringes contains dry natural rubber (derived from latex); persons with latex allergies should not administer these products.</p> <p><i>Pediatric Patients weighing less than 45kg</i></p> <p>The Neulasta prefilled syringe is not designed to allow for direct administration of doses less than 0.6 mL (6 mg). The syringe does not bear graduation marks, which are necessary to accurately measure doses of Neulasta less than 0.6 mL (6 mg) for direct administration to patients. Thus, the direct administration to patients requiring dosing of less than 0.6 mL (6 mg) is not recommended due to the potential for dosing errors. Refer to Table 1.</p> <p>Table 1. Dosing of Neulasta for pediatric patients weighing less than 45 kg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body Weight</th> <th>Neulasta Dose</th> <th>Volume to Administer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Less than 10 kg*</td> <td>See below*</td> <td>See below*</td> </tr> <tr> <td>10-20 kg</td> <td>1.5 mg</td> <td>0.15 mL</td> </tr> <tr> <td>21-30 kg</td> <td>2.5 mg</td> <td>0.25 mL</td> </tr> <tr> <td>31-44 kg</td> <td>4 mg</td> <td>0.4 mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>*For pediatric patients weighing less than 10 kg, administer 0.1 mg/kg (0.01 mL/kg) of Neulasta.</p>	Body Weight	Neulasta Dose	Volume to Administer	Less than 10 kg*	See below*	See below*	10-20 kg	1.5 mg	0.15 mL	21-30 kg	2.5 mg	0.25 mL	31-44 kg	4 mg	0.4 mL
Body Weight	Neulasta Dose	Volume to Administer														
Less than 10 kg*	See below*	See below*														
10-20 kg	1.5 mg	0.15 mL														
21-30 kg	2.5 mg	0.25 mL														
31-44 kg	4 mg	0.4 mL														

米国添付文書 (Neulasta® : 2021 年 2 月改訂) の詳細は下記を参照のこと  
[http://pi.amgen.com/united\\_states/neulasta/neulasta\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/neulasta/neulasta_pi_hcp_english.pdf)  
SmPC (Neulasta® : 2021 年 6 月改訂) の詳細は下記を参照のこと  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10091/smpe>

(いずれも 2022 年 2 月 9 日アクセス)

## 2.海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報（オーストラリア分類等）

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、オーストラリア分類、及び米国添付文書における記載を列記した。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。 <b>9.6 授乳婦</b> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<参考：オーストラリア分類>

	分類
オーストラリアの分類*：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2021年4月 database)

※pegfilgrastim

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
<p>米国添付文書* (2021年2月)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <b><u>Risk Summary</u></b></p> <p>Although available data with Neulasta use in pregnant women are insufficient to establish whether there is a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes, there are available data from published studies in pregnant women exposed to filgrastim products. These studies have not established an association of filgrastim product use during pregnancy with major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>In animal studies, no evidence of reproductive/developmental toxicity occurred in the offspring of pregnant rats that received cumulative doses of pegfilgrastim approximately 10 times the recommended human dose (based on body surface area). In pregnant rabbits, increased embryoletality and spontaneous abortions occurred at 4 times the maximum recommended human dose simultaneously with signs of maternal toxicity (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><b><u>Data</u></b></p> <p><b><i>Animal Data</i></b></p> <p>Pregnant rabbits were dosed with pegfilgrastim subcutaneously every other day during the period of organogenesis. At cumulative doses ranging from the approximate human dose to approximately 4 times the recommended human dose (based on body surface area), the treated rabbits exhibited decreased maternal food consumption, maternal weight loss, as well as reduced fetal body weights and delayed ossification of the fetal skull; however, no structural anomalies were observed in the offspring from either study. Increased incidences of post-implantation losses and spontaneous abortions (more than half the pregnancies) were observed at cumulative doses approximately 4 times the recommended human dose, which were not seen when pregnant rabbits were exposed to the recommended human dose.</p> <p>Three studies were conducted in pregnant rats dosed with pegfilgrastim at cumulative doses up to approximately 10 times the recommended human dose at the following stages of gestation: during the period of organogenesis, from mating through the first half of pregnancy, and from the first trimester through delivery and lactation. No evidence of fetal loss or structural malformations was observed in any study. Cumulative doses equivalent to approximately 3 and 10 times the recommended human dose resulted in transient evidence of wavy ribs in fetuses of treated mothers (detected at the end of gestation but no longer present in pups evaluated at the end of lactation).</p>

※Neulasta®

## (2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書* (2021年2月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of Neulasta have been established in pediatric patients. No overall differences in safety were identified between adult and pediatric patients based on postmarketing surveillance and review of the scientific literature. Use of Neulasta in pediatric patients for chemotherapy-induced neutropenia is based on adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients with sarcoma [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.1)</i> ]. The use of Neulasta to increase survival in pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation is based on efficacy studies conducted in animals and clinical data supporting the use of Neulasta in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. Efficacy studies of Neulasta could not be conducted in humans with acute radiation syndrome for ethical and feasibility reasons. Results from population modeling and simulation indicate that two doses of Neulasta (Table 1), administered one week apart provide pediatric patients with exposures comparable to that in adults receiving two 6 mg doses one week apart [see <i>Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)</i> ].

※Neulasta®  
米国添付文書の「小児等への投与」に関する記載については、「X II.1. 主な外国での発売状況」の項も参照すること

---

## XIII. 備考

---

### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

### 2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・がん化学療法（抗がん薬の治療）による好中球減少症-その実態と対策
- ・発熱性好中球減少症の発症を抑えるために～お薬説明書～
- ・患者さんのための医療費解説～高額療養費制度と医療費控除について～
- ・ジーラスタ®皮下注を投与されるドナーの方へ

●医療従事者向け資料

- ・ジーラスタ®投与ガイドブック

持続型G-CSF製剤

# ジーラスタ<sup>®</sup>皮下注3.6mgの使用法

監修：虎の門病院 臨床腫瘍科 高野利実 先生

※注射針は添付されておりませんので、別途ご用意ください。

- 1** ピロー包装を開封し、シリンジを取り出します。



注) バックストップは、投与終了後まではずさないでください。

- 4** シリンジ先端がルアーロックになっていますので、回しながら注射針を取りつけてください。



- 2** キャップをはずす前に、軽く「ワンプッシュ」して、手を外します。



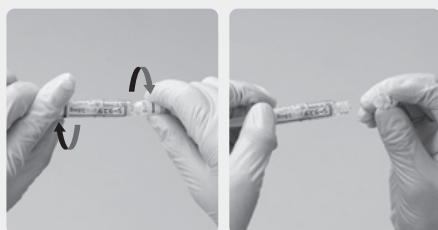
注) 必ず「ワンプッシュ」を行ってください。プランジャーロッドが動きやすくなります。  
※詳細は裏面に記載しています。

- 5** 注射針のキャップをはずし、プランジャーロッドを押し上げ、シリンジ内のエア抜きをします。



注) プランジャーロッドを必要以上に引かないように注意してください。

- 3** シリンジ先端部のフィルムとチップキャップを回しながら、同時にはずします。



- 6** ラベルにてジーラスタ<sup>®</sup>であることを最終確認してください。



## 適用上の注意

- (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。
- (2) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

## 貯法

遮光下、2～8℃に保存

## 取扱い上の注意

1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

注) シリンジと注射針、その他(ピロー包装、チップキャップ)は、各施設の基準にそって廃棄してください。

**Kyowa KIRIN**



協和キリン株式会社

GLS0001BBA22B