

2015年度 薬物治療塾 D コース 後期第 1 回勉強会要旨

開催日時：2015 年 11 月 15 日 13:10～16:20

場所：株式会社トレジャーリンク 会議室

対象：ペグフィルグラスチム（商品名：ジールスタ皮下注 3.6mg）

主な検討資料：

医薬品インタビューフォーム ジールスタ皮下注 3.6mg 2015 年 8 月改訂（第 1 版）協和発酵キリン株式会社

審議結果報告書 ジールスタ皮下注 3.6mg(平成 26 年8月 22 日)独立行政法人医薬品医療機器総合機構

論文；Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy, Support Care Cancer 2015; 23:1137–1143

PK 特徴づけ

医薬品名：ジールスタ皮下注 3.6mg

参照資料:医薬品インタビューフォーム ジールスタ皮下注 3.6mg 2015 年 8 月改訂（第 1 版）

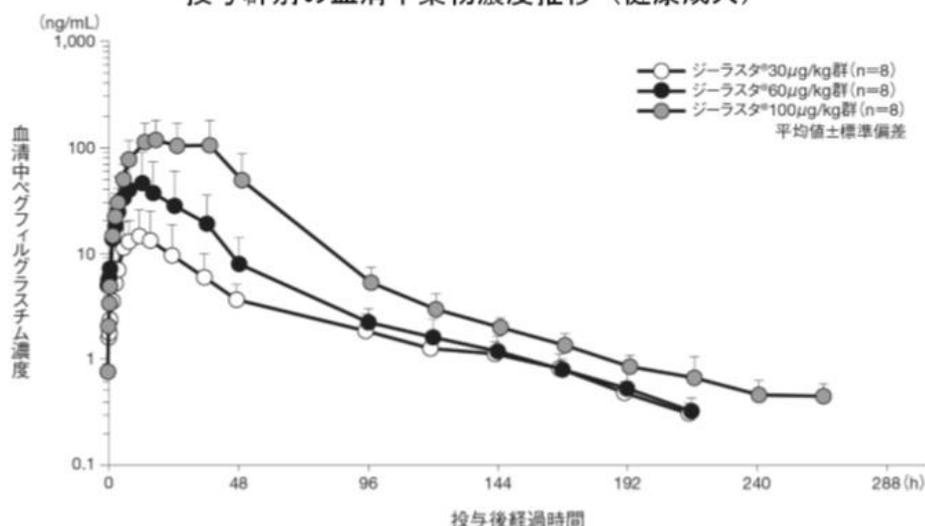
ジールスタ審議結果報告書(平成 26 年8月 22 日)

【PK パラメータ】

パラメータ	値	情報源
F	-	
Ae (%)	-	
CL _{tot} (mL/min)	-	
V _d (L)	-	
fu _B	-	
B/P	-	

① 健康成人における単回投与の検討(IF P37、38)

投与群別の血清中薬物濃度推移（健康成人）



投与群別の薬物動態パラメータ（健康成人 単回投与）

投与群	30 μ g/kg	60 μ g/kg	100 μ g/kg
被験者数	8	8	8
t _{max} (h)	10.0 (6,48)	12.0 (0.25,12)	14.0 (12,36)
C _{max} (ng/mL)	16.9 \pm 12.2	46.5 \pm 42.8	128.3 \pm 69.1
AUC _{0-∞} (ng \cdot h/mL)	610 \pm 278	1506 \pm 1325	5137 \pm 3048
CL/F (mL/h/kg)	57.7 \pm 23.6	58.3 \pm 29.6	28.8 \pm 20.2
V _z /F (mL/kg)	4092 \pm 1880	3959 \pm 1971	2298 \pm 2095
t _{1/2} (h)	48.9 \pm 10.1	48.5 \pm 15.6	50.6 \pm 11.0

平均値 \pm 標準偏差 (t_{max}は中央値(最小値,最大値))

健康成人に本剤を投与した場合、CL/F が 30~100 μ g/kg の範囲で 60~100 μ g/kg において AUC が用量比を上回る非線形的な変化を示しており、審査報告書では、その原因として、G-CSF 受容体を介した本薬の消失経路の飽和による CL/F 低下の可能性が検討されていた。(下記、審査報告書 P27 記述)

本剤の投与量は 3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与と定められており、上記の 60~100 μ g/kg 以上で非線形性を示す結果から、低体重の患者(60kg 未満)においては薬剤の代謝が遅延する可能性が示唆される。

審査報告書 P27

国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : KRN125/03-A01 試験<2003 年 9 月~2004 年 2 月>)

健康成人 24 例を対象に、本薬 30、60 又は 100 μ g/kg を単回皮下投与し、本薬の PK、薬力学 (以下、「PD」) 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って上昇し、本薬の CL/F 及び V_z/F は 30 及び 60 μ g/kg 群と比較して 100 μ g/kg 群で低値を示したことから、検討された用量範囲において本薬の PK は非線形を示すと考える。本薬の PK が非線形を示す理由としては、本薬の消失には主に G-CSF 受容体を介した消失が寄与していると考えられること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (6) 本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照) を踏まえると、本薬を高用量で投与した場合、G-CSF 受容体を介した本薬の消失過程が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

文献評価

論文名 : Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy, Support Care Cancer 2015; 23:1137–1143

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Introduction On the basis of~ TC 療法を受けた乳癌患者の FN 発生をペグフィルグラスチムで抑制できるかを示すための Phase III 試験のみの表記で明確な目的はない
Introduction の限界点 ・海外ではドセタキセルによるプラセボ比較試験でペグフィルグラスチム 6mg の有用性を検討しているが、本試験では TC 療法によるプラセボ比較試験で 3.6mg の有用性を検討している。FN のリスクは本試験の方が高いかもしれない。 →TC 療法を標準療法の根拠としている AP 療法との比較試験では、Grade4 の白血球減少は 51%認められている。 →NCCN の乳癌ガイドライン (2014) でも、TC 療法では全サイクルでフィルグラスチムの併用を推奨している。		
Method		
1. 試験デザインに記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1138 Study design 第Ⅲ相、多施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 The inclusion criteria~ : 20-69 歳女性、stage I ~Ⅲ、前治療歴のない浸潤性乳癌、ECOG PS0-2、ANC≥1500/ μ L、… Exclusion criteria~ : 心疾患、登録前 4 週間以内の放射線治療、がんの併発	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1138 Eligibility criteria 原発性乳癌で他抗がん剤や放射線治療の影響はない患者を基準としている。PS は保たれている患者が対象。70 歳以上の高齢者は除外。
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法 : (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集 : (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1138 Procedure TC 療法の用法、用量、スケジュールの記載あり。減量は 1 回までとし、3 週間延長した場合は脱落。 FN が起きた時にレスキュー (G-CSF による治療) を使用することは許容。 採血は day1,2,8,11,15 だが、Nadir を反映しているかは疑問が残る。 毎日体温を測定しており規定の体温上昇があれば翌日までに血算の測定が求められているので問題ないのではないかという意見もあり。
4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Efficacy Primary ~ : FN 発生の割合 Secondary ~ : Grade4 の白血球好中球減少、FN に関連した入院、FN で抗生剤を使用した患者の割合
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	乳癌 Stage I ~Ⅲ FN の定義は JSMO 安全性は CTCAE (4.0)
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical analyses

α 、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。		FNの発生がpegフィラスチム群 10.3%、プラセボ 23%とし、10%の脱落を仮定して人数を設定。
8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	第II相試験、乳癌に関連する海外臨床試験を参考文献として挙げているが、発熱の基準が異なっており、設定の基準として妥当とは言えない。
9. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Procedures Pegfilgrastim and placebo were~ FNが発生した後に治療継続する場合は open-label
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	χ^2 検定 FN発症の人数が少ない場合はフィッシャーの直接比較の方が望ましいが。
12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
Method の限界点		
<ul style="list-style-type: none"> FNの発生をプラセボで23%としているが海外臨床試験を含む試験を基準としており、FNの定義が異なっている。そのため、本試験ではFNの発症率が増加することに留意する必要がある。 採血は day1,2,8,11,15 だが、Nadirを反映しているかは疑問が残る。 年齢が若く、PSが良いことが前提であり、FNのリスク要因とされている高齢者やPS不良患者は除外されている。 		

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Patients Fig1
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Patients Fig1 治療を受けなかった患者以外はすべて組み込む FAS 解析しているが、規定を外れた患者、脱落患者などの記載は表に記載がない。
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Patients Between~ 2011年4月から2012年2月
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要エンドポイント：FAS 有効性も安全性も1回以上試験薬による治療を受けた患者
18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	差の信頼区間を算出しても良いのでは？
19. 解析で得られるP値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Safety Online Resouse
Result の限界点		
<ul style="list-style-type: none"> それぞれのクール数、減量患者数、脱落数、G-CSF製剤の使用回数等の記載はなし。 1サイクル目のANCの推移を見る限り、プラセボ群の大多数はGrade4の好中球減少症を発症しており、1クール目でFNを発症している可能性、open label となっている可能性がある。 ⇒2サイクル目からは大部分がブラインド下ではなく、投与量も減量されている？ 		

- ・ 対照群（プラセボ群）の FN 発症率が高すぎるが、FN による入院は発症者の 1 割程度。
⇒本試験の FN の定義が海外よりも厳しいため、それほど重症ではない可能性がある
- ・ プラセボ群では、全例で Grade4 の好中球減少症を発症している。
⇒本レジメンでの比較はプラセボ対照ではなく、実薬対照すべき結果ではないか。
- ・ 採血は Day2 の後、Day8 に行っており、その間にペグフィルグラスチム群の ANC が低下している可能性もある。
⇒ペグフィルグラスチム群で 1 サイクル目に 1 例 FN を発症しており、Day8、11 が Nadir を反映しているかは疑問が残る
- ・ 入院率が低く、入院基準の定義が曖昧である。

Discussion		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	FN のリスク減少について過去の試験成績と矛盾がないとしている。 95%信頼区間の記載がないが、平均値の差は事前に設定した差を上回る（プラセボでの FN 発症率の見積もりが低すぎたのが原因かもしれない）
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	プラセボの TC 療法の FN の発生や grade4 の発生が見積もりより大幅に多かったことに対して、海外と FN の定義が異なっていること、血液検査の時期と Nadir が一致したこと、日本で比較的多いことを挙げている TC 療法における予防投与は可能、他の癌種には外挿できない
23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	FN による入院、抗生剤の使用の減少から入院費の減少、QOL の向上、薬投与の負担の軽減を利点として挙げているが、実薬と比較すべきであったか。
Discussion の限界点		
<ul style="list-style-type: none"> ・ アジア人で FN 発症率が高いとしているが、実薬対照とすべきであったのではないかと。コスト面からも現在の標準治療と比較すべきであった。 ・ この試験結果で TC 療法における予防投与の推奨は可能だが、他の癌種に一般外挿はできない。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

< 試験結果 >

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 2	B 171	(a + b) 173
対照群	c 119	d 54	(c + d) 173
	(a + c) 121	(b + d) 225	

< 結果の評価 >

介入群の発生率 : $a/(a+b) = 0.012 = \text{EER}$
対照群の発生率 : $c/(c+d) = 0.688 = \text{CER}$
RR (相対リスク) = $\text{EER}/\text{CER} = 0.017$
RRR(相対リスク減少率) = $1 - \text{RR} = 0.98$
ARR(絶対リスク減少率) = $\text{CER} - \text{EER} = 0.676$
NNT(治療必要数) = $1/\text{ARR} = 1.47 \approx 2$

審議結果報告書評価

医薬品名: ペグフィルグラスチム(ジーラスタ皮下注 3.6mg) 平成 26 年 8 月 22 日

<承認審査の評価>

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者 診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて記載なし。

機構 P52 国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、がん化学療法によるFN の発症抑制についての本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。また、国内の診療ガイドラインである発熱性好中球減少症診療ガイドライン 日本臨床腫瘍学会編(南江堂、2012 年)(以下、「国内FN 診療ガイドライン」)及び米国National Cancer Institute Physician Data Query(NCI-PDQ)(2013 年7 月24 日版)において本薬に関する記載はなかった。なお、米国NCCN ガイドライン(v.1.2014)及び国内FN 診療ガイドラインにおいて、FN の高リスク患者(FN の発現率が20%以上)及びFN の中間リスク患者(FN の発現率が10~20%で、かつ、FN 発現のリスク因子を有する)に対しては、がん化学療法後のFN に対するG-CSF 製剤による一次予防が推奨される旨が記載されていた。

機構は、本薬をがん化学療法によるFN の発症抑制を目的とした治療の選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

意見 特に問題はないと考える。

申請者 本薬の投与対象について

P54 がん腫によらず、FN 発現のリスクが高い患者に対する本薬の臨床的有用性は認められると考える。また、「高齢」を含むFN 発現のリスク因子を有する患者に対する本薬の投与については、国内外における診療ガイドラインを参考として本薬の使用を考慮することが適切であると考え。

機構 P54 効能・効果に関連する使用上の注意の項において、①臨床試験に組み入れられた患者におけるFN 発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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旨、②本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすることを注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」と設定することが適切であると判断した。なお、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中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する本薬の使用を禁忌とすることについての申請者の説明は了承した。

意見 日本人患者を対象とした臨床試験で本薬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については、考慮する必要がある。

申請者 フィルグラスチムにおけるがん化学療法による好中球減少症以外の効能・効果に対する本薬の投与

P55 一部の効能・効果に対する本薬の試験成績が報告されており、本薬においても有効性を期待できる適応症はあると考える。

機構 P56 申請者の説明を了承。

意見 曖昧な表現であり、疑問は残る。

申請者 小児に対する本薬の投与について

P56 小児に対する本薬の使用経験がない旨は添付文書において注意喚起を行う。

機構 P56 がん化学療法における好中球減少症の予防は小児においても対策が必要であることから、製造販売後に本薬が小児に対して使用された場合には、その情報を把握するとともに、小児に対する適応の開発についても可能な限り速やかに検討すべきと考える。

意見 機構の評価は妥当。

2. 有効性

申請者 有効性の評価項目及び評価結果について

P44 有効性について、007試験では、がん化学療法の第1サイクルにおけるDSNを主要評価項目として、本薬群とフィルグラスチム群の非劣性が示された。また、008試験では、FNの発現割合を主要評価項目として、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意に低かった。Grade 4の好中球数の減少期間(DSN)が長いほど、FNの発現リスクが高まることが示されており(N Engl J Med 1991; 325: 164-70、Support Cancer Ther 2003; 1: 23-35)、また、欧州医薬品庁(EMA)のガイドライン(Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy (2007))において、G-CSF製剤の臨床試験で検討すべき評価項目として、FN及びGrade 4の好中球減少症の発現率とともにDSNが挙げられている。以上より、007試験における主要評価項目としてDSNを設定したことは適切であったと考えた。

機構 P44 初回のがん化学療法終了後の本薬投与は、FN発現割合の低下を期待して施行されるものであり、008試験の主要評価項目としてFN発現割合が設定されたことは適切。また、007試験の主要評価項目としてがん化学療法の第1サイクルにおけるDSNが設定されたことについては、フィルグラスチムががん化学療法後のFNの一次予防に関して薬事承認されていることを考慮すると、受け入れ可能である。007試験で、DSNについてフィルグラスチム群と比較して本薬群の非劣性が検証され、008試験で、FN発現割合についてプラセボ群と比較して本薬群の優越性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。

意見 007試験ではDSNの非劣性が示されているが、FNの発症率はその定義によって異なる

P45 BT>38度での評価では本薬群の方がFNの発症率が高い。

また、非盲検試験ではあるが、009試験においては、DSNの平均値、中央値は本薬群の方が長い。

レジメンによってはフィルグラスチムよりも有効性が劣る可能性があるか？

3. 安全性

申請者 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

P46、47 国内第Ⅲ相試験(007試験、008試験及び009試験)において、対照群と本薬群での有害事象の発現率に20%以上の差があった事象は、007試験(悪性リンパ腫)では認められず、008試験(乳癌)では末梢性浮腫(本薬群及び対照群でそれぞれ39.9及び16.8%、以下、同順)、血中LDH増加(39.3及び7.5%)、発熱(35.3及び11.0%)、白血球数減少(17.3及び99.4%)、好中球数減少(14.5及び99.4%)及びFN(1.2及び69.4%)、並びに009試験(非ホジキンリンパ腫)では食欲減退(8.0及び37.0%)であった。008試験において対照としたプラセボ群と比較して高発現した有害事象について、フィルグラスチムを対照とした007試験及び009試験では、本薬群と対照群との間で発現率に明らかな差異は認められなかったことから、G-CSF製剤で一般的に認められる有害事象であると考え。また、国内臨床試験において対象とされなかったがん腫における本薬の安全性について、海外の製造販売後等において乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌等に本薬が投与されており、当該成績からは、国内臨床試験において認められた有害事象以外の安全上の懸念は認められていない。国内安全性評価7試験(本薬群)におけるサイクル別の有害事象の発現状況は、第1、2、3、4、5及び6サイクルでそれぞれ628/632例(99.4%)、403/419例(96.2%)、344/359例(95.8%)、244/258例(94.6%)、93/96例(96.9%)、79/82例(96.3%)であった。他のサイクルと比較して第1サイクルで発現率が3倍以上高かった有害事象は、脱毛症291例(46.0%)、背部痛120例(19.0%)、FN73例(11.6%)、体重減少27例(4.3%)、血中ビリルビン増加13例(2.1%)及びγグルタミルトランスフェラーゼ10例(1.6%)であった。なお、他のサイクルと比較して第6サイクルで最も高発現した有害事象として、AST増加20例(24.4%)、ALT増加及び末梢性浮腫各15例(18.3%)等が認められたが、いずれの事象についても、G-CSF製剤投与又はがん化学療法により一般的に認められる有害事象であり、本薬の投与継続に伴う特段の安全上の懸念は認められないと考える。また、国内外で安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。なお、国内本薬3.6mg 群と海外本薬6.0mg 群での有害事象の発現率は、国内本薬群全体と海外本薬群全体の比較結果と同様であり、本薬の用量による明らかな差異は認められなかった。

機構 P48 フィルグラスチムと本薬で有害事象の種類等に明らかな差異はないと考えられるが、国内臨床試験に

においてプラセボ群又はフィルグラスチム群と比較して本薬群で発現率が高かった血小板減少症等の有害事象の発現状況については、適切に情報提供の必要があると考える。

意見

情報提供は必須。

PLTの低下、Hbの低下は国内の方が割合は高い。海外臨床試験は乳癌を中心としているが、国内臨床試験は悪性リンパ腫を対象としている。白血球減少症も50%出現していることから、化学療法のレジメンの違い、副作用の影響と思われる。

一方で、好中球減少症が50%出現していることは、有効性の部分(投与量3.6mgの妥当性)に不安が残るだろうか。

申請者 アナフィラキシーショック

P48 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。いずれの事象も治験薬投与開始後の化学療法施行時に発現した事象であり、発現した当日に消失又は回復した。いずれの事象も本薬と併用されたドセタキセル水和物によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群全体でアナフィラキシー様ショック及び薬物過敏症各1例、本薬3.6mg群でアナフィラキシー様ショック1例であり、プラセボ群及びフィルグラスチム群では認められなかった。

機構 P49 本薬投与群で治験薬の投与中止に至ったアナフィラキシーと関連する有害事象が認められていること、及び海外の製造販売後においては死亡に至った患者も認められていることから、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

意見 添付文書等を用いての注意喚起は必須と考える。

申請者 間質性肺疾患

P49 死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群全体で肺臓炎1例、本薬3.6mg群で肺臓炎1例、フィルグラスチム群で間質性肺疾患1例に認められた。さらに、間質性肺疾患に関連した有害事象として、007試験において本薬との因果関係が否定されなかったGrade 4の肺炎が認められており、重篤な有害事象とされた。また、海外の製造販売後における発現状況を検討した結果、死亡に至った患者4例を含む24例の間質性肺炎(肺臓炎)が報告されている。

機構 P49 国内臨床試験において、本薬群でプラセボ群又はフィルグラスチム群と比べて間質性肺疾患等の呼吸器系の有害事象の発現率が高い傾向にあること、また、海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない間質性肺炎により死亡に至った患者が認められていることから、初期症状の発現に注意し、必要に応じて胸部画像検査等による診断を行って遅滞なく対応するよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要がある。

意見 注意喚起は必要。(化学療法の副作用の可能性もある)

申請者 急性呼吸窮迫症候群

P49 本薬投与後の急性呼吸窮迫症候群は国内安全性評価7試験では認められなかったが、海外の製造販売後において、死亡に至った患者8例を含む23例の急性呼吸窮迫症候群が報告されている。

機構 P50 本薬の国内臨床試験では急性呼吸窮迫症候群が認められていないものの、海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない急性呼吸窮迫症候群により死亡に至った患者が認められていることから、初期症状の発現に注意し、必要に応じて胸部画像検査等による診断を行って遅滞なく対応するよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要がある。

意見 注意喚起は必要。(化学療法の副作用の可能性も考えられる)

申請者 骨痛・背部痛等の関連事象

P50 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。主な有害事象の発現時期について、関節痛は投与後3日において32.0%(55/172例)、筋肉痛は投与後2日において28.4%(44/155例)、並びに背部痛は投与後3及び8日においていずれも13.9%(20/144例)と最も多く認められた。

機構 P51 本薬の国内臨床試験において骨痛により死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められていないものの、骨痛・背部痛等に関する症状については観察を行い、症状に応じて鎮痛薬の投与等の適切な対応を必要とすることから、当該事象の発現状況については添付文書等を用いて適

切に医療現場に情報提供する必要があると考える。
意見 機構の判断は妥当だが、本薬に特異的な副作用の可能性もあるか。
申請者 二次性悪性腫瘍 P51 国内安全性評価7 試験において、骨髄異形成症候群(骨髄異形成症候群の疑いを含む)が本薬群全体で2/632 例(0.3%)に認められた。また、海外の製造販売後の使用成績として、2002 年1 月30 日に本薬が世界で初めて米国において承認されてから推定で435 万人に本薬が投与され、骨髄異形成症候群13 例及び急性骨髄性白血病11 例が認められた。本邦における急性骨髄性白血病のがん年齢調整罹患率は10 万人あたり1.9 人であるとの報告(Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 328-36)を踏まえると、海外の製造販売後の使用成績からは、本薬投与により二次性悪性腫瘍のリスクは増加していないと考える。また、がん化学療法後のG-CSF 製剤投与群では非投与群と比較して急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の発現リスクが0.41%高くなるものの、死亡リスクは3.40%低下するとの報告もあり(J Clin Oncol 2010; 28: 2914-24)、本薬投与による二次性悪性腫瘍のリスクがG-CSF 製剤を用いた治療により得られるベネフィットを上回ることはないと考えます。
機構 P51 国内臨床試験において一定の頻度で発現が認められていることから、当該事象の発現状況については添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。
意見 悪性リンパ腫等も対象としている事、化学療法を対象としていることから、本薬の副作用というよりは、化学療法の副作用による二次性の悪性腫瘍の可能性もある
4. その他
申請者 投与間隔 P57 国内外で実施された本薬の臨床試験における規定と同様に、がん化学療法終了の翌日以降にがん化学療法1 サイクルあたり1 回投与することが適切であると考えます。ただし、本検討結果において投与間隔が14 日未満の本薬投与に関する知見は限られたこと、またNCCN ガイドライン(v.2.2013)において、十分な成績がないことから、1 週間サイクルレジメンにおける本薬の投与を推奨しない旨の記載があることから、1 週間サイクルレジメンにおける本薬投与は推奨されないと考える。なお、これまでに実施された本薬の臨床試験において、がん化学療法1 サイクルあたり複数回投与した経験はない。
機構 P57 がん化学療法1 サイクルあたり1 回投与以外の投与回数における本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬の投与回数をがん化学療法1 サイクルあたり1 回投与と設定することは可能と判断した。ただし、1 サイクルの期間が14 日間未満の場合における本薬の安全性は不明であり、本薬の投与は推奨されないことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、1 サイクルの期間が14 日間未満のがん化学療法の施行後における本薬の安全性は確立していない旨を注意喚起すべきと考えます。また、各がん腫においてがん化学療法後に本薬が投与された臨床試験成績に関する複数の公表論文において、3 週間サイクルレジメンと比較して2 週間サイクルレジメンでFN の発現割合が高くなる傾向が認められていることから、本薬の投与間隔と安全性等の関連性について、製造販売後において今後も情報収集し、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。
意見 「がん化学療法1 サイクルあたり1 回投与以外の投与回数における本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬の投与回数をがん化学療法1 サイクルあたり1 回投与と設定することは可能と判断した」というコメントは各レジメン毎に1サイクルの日数が異なり、本薬の作用期間等を考えても不明確と思われる。 1週間サイクルレジメンではPEG化のメリットはないため、フィルグラスチムの投与が妥当
申請者 他のG-CSF 製剤との併用について P59 本薬投与後に他のG-CSF 製剤が併用された患者数は限られているが、他のG-CSF 製剤との併用について、特段の安全上の懸念は認められないと考える。
機構 P60 申請者の説明を了承。ただし、当該併用例における本薬の安全性情報については、製造販売後において引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに情報提供する必要があると考える。なお、008 試

験等の臨床試験で規定された他のG-CSF 製剤との併用に関する規定についても、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

意見 機構の評価は妥当

臨床試験において認められた有害事象など(P61以降)

P65(6)007 試験: 対照のフィルグラスチム群に比べて本薬群での FN の発症率が高い(WBC 低下は差がないが)

P(7)008 試験: 末梢神経障害、発熱、鼻咽頭炎はプラセボより本薬群で高い。PEG または G-CSF の影響?

P69(8) 009 試験: 好中球減少症の割合が本薬群で高い(PLT の低下は差がないが)

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

特に問題はないと考えるが、レジメンによっては従来療法よりも FN の発症率が高い、DSN が若干長いなどの傾向も認められており、注意する必要がある。

また、悪性リンパ腫では他の癌種と体内動態も若干異なる (Tmax が長いなど) 点などには注意する必要がある。