

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>5 位 (全 5 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ペグフィルグラスチム</p>
	<p>販売名</p>	
	<p>会社名</p>	<p>協和発酵キリン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>抗癌剤投与による発熱性好中球減少症リスクが高い悪性腫瘍患者における感染発現頻度の減少</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>ペグフィルグラスチム 3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与</p>

	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用 医薬品の該 当性 (推定対 象患者数、推定 方法について も記載する。)	約 3130 人 <推定方法> TC療法施行患者を対象とし最新(2011年次症例)の「全国乳がん患者登録調査報告 -暫定版-」によると、上記患者数となる。ただし減量投与されている場合は、ペグフィルグラスチムが不要となる場合もある。	
国内の承認 内容(適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の 必要性に係 る基準」への 該当性 (該当するも のにチェック し、該当すると 考えた根拠に ついて記載す る。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 発熱性好中球減少症は、急速に重症化して死に至る危険性の高い病態であり、高リスク(20%以上)状況ではガイドライン上でも適切な予防が必要とされている。その一方、発熱性好中球減少症を恐れては根治目的の抗がん薬治療は困難であることも事実である。 根治可能ではあるが再発高リスクの原発乳癌において、G-CSFの予防投与を前提としたTACやDose-dense療法など用量強度を上げた治療を行うことで生存が改善することが報告されている。一方年齢や合併症のため、十分な用量強度で抗がん薬を投与出来ない患者も存在するが、抗がん薬の用量強度が落ちると再発率が高くなることも報告されている。このような状況で安全にかつ有効な抗がん薬治療を行うために、ガイドラインでも予防的G-CSF投与が推奨されている。従来短期作用型G-CSF製剤は連日の投与が必要であったため外来化学療法が困難であったが、ペグフィルグラスチムにより安全かつ有効な外来化学療法が可能になる。  2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている  ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる <input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる	

	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ペグフィルグラスチムは、がん化学療法 1 サイクルに 1 回の予防投与で、既存の G-CSF 製剤連日投与と同等のがん化学療法後の好中球減少症に対する有効性を示すこと、プラセボと比較して有意に FN の発現割合を低減させることが既に示されている。2002 年に米国、欧州で承認されて以来、2013 年 1 月 31 日現在、世界 105 の国と地域において、がん化学療法による FN の発症抑制を適応として承認されている。</p> <p>また、G-CSF の使用ガイドラインについては、米国では 2006 年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドライン改訂版及び 2013 年に全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドライン改訂版、欧州では 2010 年に欧州癌研究機構 (EORTC) ガイドライン改訂版がそれぞれ発行されている。いずれのガイドラインもがん化学療法レジメンと患者背景によって発熱性好中球減少症 (以下 FN) の発現リスクが高いと考えられる場合には、G-CSF 製剤の予防投与が推奨されている。</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	<p>販売名 (企業名)</p> <p>Neulasta (Amgen)</p>	<p>Neulasta is a leukocyte growth factor <u>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.</u></p> <p>Neulasta is not indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells for hematopoietic stem cell transplantation.</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>Neulasta is a leukocyte growth factor <u>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.</u></p> <p>Neulasta is not indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells for hematopoietic stem cell transplantation.</p>	
	<p>用法・用量</p>	<p>The recommended dosage of Neulasta is <u>a single subcutaneous injection of 6 mg administered once per chemotherapy cycle in adults.</u> Do not administer Neulasta between 14 days before and 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy.</p>	
	備考		

	英国	販売名（企業名）	Neulasta (Amgen)
		効能・効果	<u>Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).</u>
		用法・用量	<u>One 6 mg dose (a single pre-filled syringe) of Neulasta is recommended for each chemotherapy cycle, administered as a subcutaneous injection approximately 24 hours following cytotoxic chemotherapy.</u>
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Neulasta (Amgen)
		効能・効果	<u>Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).</u>
		用法・用量	<u>One 6 mg dose (a single pre-filled syringe) of Neulasta is recommended for each chemotherapy cycle, administered as a subcutaneous injection approximately 24 hours following cytotoxic chemotherapy.</u>
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Neulasta (Amgen)
効能・効果		<u>Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).</u>	
用法・用量		<u>One 6 mg dose (a single pre-filled syringe) of Neulasta is recommended for each chemotherapy cycle, administered as a subcutaneous injection approximately 24 hours following cytotoxic chemotherapy.</u>	
備考			

	加国	販売名（企業名）	Neulasta（Amgen）
		効能・効果	NEULASTA (pegfilgrastim) is <u>indicated to decrease the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia, in patients with non-myeloid malignancies receiving myelosuppressive anti-neoplastic drugs.</u>
		用法・用量	The recommended dosage of NEULASTA is <u>a single subcutaneous injection of 6 mg, administered once per cycle of chemotherapy. NEULASTA should be administered no sooner than 24 hours after the administration of cytotoxic chemotherapy.</u>
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	Neulasta（Amgen）
		効能・効果	Neulasta is <u>indicated for the treatment of cancer patients following chemotherapy, to decrease the duration of severe neutropenia and so reduce the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia.</u>
		用法・用量	The recommended dosage of Neulasta is <u>a single SC injection of 6 mg administered once per chemotherapy cycle. Neulasta should be administered approximately 24 hours after the administration of cytotoxic chemotherapy. In clinical studies, Neulasta has been safely administered 14 days before chemotherapy.</u>
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況  
（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国    英国    独国    仏国    加国    豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) 文献の検索方法

Pub Med にて clinical trial でフィルターし、pegfilgrastim + randomized で抽出された 49 報のうち、造血幹細胞移植、小児の適応、統合解析を除き、プラセボ又は実薬を対照とした無作為化比較試験である 9 報を抽出した。

<海外における臨床試験等>

##### 1) プラセボ対照二重盲検比較試験

##### ①乳癌患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

がん化学療法としてドセタキセル 100 mg/kg 投与の翌日にペグフィルグラスチム 6.0 mg 又はプラセボをがん化学療法の 1 サイクルにつき 1 回投与し FN の発現頻度を比較する優越性検証試験 (n=928) を実施した。その結果、主要評価項目である第 1 サイクルにおける FN 発現率はペグフィルグラスチム投与群 (n=463) で 1%、プラセボ投与群 (n=465) で 17% (p<0.001) であり、プラセボ投与群に対するペグフィルグラスチム投与群の優越性が示された。また、FN による入院はペグフィルグラスチム投与群で 1%、プラセボ投与群

で 14% ( $P < 0.001$ ) であり、ペグフィルグラスチム 投与群で有意に少なかった。更に、両群間で安全性プロファイルに顕著な差は認められず、G-CSF 製剤の副作用として知られている骨痛の発現頻度はペグフィルグラスチム 投与群で 31%、プラセボ投与群で 27%であった。

Vogel CL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1178-84. (参考文献 1)

## ②大腸がん患者を対象としたプラセボ対照オープン無作為化比較試験

がん化学療法として bi-weekly 化学療法 (FOLFOX4 (5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン), FOLFIRI (5-FU/ロイコボリン/イリノテカン) 又は FOIL (5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン/イリノテカン)) を施行予定の大腸がん患者に対し、がん化学療法 1 サイクルにつき 1 回ペグフィルグラスチム 6 mg 又はプラセボを day4 に投与した際の有効性及び安全性を比較した。主要評価項目は、グレード 3 又は 4 の好中球数減少の発現割合であった。

プラセボ群の 118 名及びペグフィルグラスチム群の 123 名が評価対象であった。グレード 3 又は 4 の好中球数減少の発現割合は、ペグフィルグラスチム群で 2%、プラセボ群で 8%であり、有意にペグフィルグラスチム群で少なかった ( $P = 0.04$ )。また、ペグフィルグラスチム投与群の安全性は忍容可能であった。最長 2 年間のフォローアップでは、無進行生存 (progression-free survival ; PFS) 及び全生存 (overall survival ; OS) に差は認められなかった。

Hecht JR, et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(2):95-101. (参考文献 2)

## 2) 実薬対照二重盲検比較試験

### ①乳癌患者を対象としたフィルグラスチム対照二重盲検試験

Pegfilgrastim 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群のフィルグラスチム投与群に対する非劣性を検証する二重盲検無作為化比較試験が実施された ( $n=310$ )。がん化学療法として AT 療法 (ドキシソルビシン/ドセタキセル併用がん化学療法) を受ける乳癌患者を対象に、化学療法 1 サイクルにつき 1 回のペグフィルグラスチム 投与と、実薬対照群としてフィルグラスチムの連日投与を比較した。その結果、主要評価項目であるがん化学療法第 1 サイクルにおける好中球数 (ANC) が 500/ $\mu\text{L}$  未満の日数 (DSN) について、フィルグラスチム群に対するペグフィルグラスチム 投与群の非劣性が示された

Holmes FA, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an

adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):727-31. (参考文献 3)

## ②乳癌患者を対象としたフィルグラスチム対照二重盲検試験

21 日ごとに 4 サイクル施行された転移性乳がん患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。pegフィルグラスチム 6.0 mg 投与群のフィルグラスチム投与群に対する非劣性を検証する二重盲検無作為化比較試験が実施された (n=157)。がん化学療法として AT 療法を受ける乳癌患者を対象に、化学療法 1 サイクルにつき 1 回のpegフィルグラスチム投与と、実薬対照群としてフィルグラスチムの連日投与を比較した。その結果、主要評価項目であるがん化学療法第 1 サイクルにおける DSN について、フィルグラスチム群に対するpegフィルグラスチム投与群の非劣性が示された

Green MD, et al.; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14(1):29-35. (参考文献 4)

### 3) その他用量設定試験の報告

## ①乳癌患者を対象としたフィルグラスチム対照用量設定試験

AT 療法が、21 日ごとに 4 サイクル施行された転移性乳がん患者を対象とした無作為化用量設定試験が実施された。被験者は各がん化学療法剤の投与終了の翌日にpegフィルグラスチムの 30、60 及び 100 µg/kg 単回投与を受ける群、又は各がん化学療法剤の投与終了の翌日以降にフィルグラスチムの 5 µg/kg/day 連日投与を受ける群に無作為化された。

主要評価項目であるがん化学療法のサイクル 1 における DSN の平均値は、pegフィルグラスチムの 30、60 及び 100 µg/kg 投与群のそれぞれについて 3.2、2.2 及び 1.5 日であり、フィルグラスチム投与群で 2.2 日であった。がん化学療法のサイクルあたり 1 回の 60 又は 100 µg/kg のpegフィルグラスチム投与は、フィルグラスチム連日投与と同様の好中球数回復効果を示し、100 µg/kg が第Ⅲ相試験におけるpegフィルグラスチムの至適用量とされた。有害事象の発現状況は、pegフィルグラスチム群とフィルグラスチム群で同様であった。Holmes FA, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(6):903-9. (参考文献 5)

## ②悪性リンパ腫患者を対象としたフィルグラスチム対照第Ⅱ相オープン無作為化比較試験

サルベージ化学療法として ESHAP 療法（エトポシド、メチルプレドニゾン、シスプラチン、シタラビン併用療法）を施行予定の再発又は再燃ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫患者を対象に、化学療法第 1 サイクルに単回のペグフィルグラスチム 100 µg/kg 皮下投与(n = 33)と、実薬対照群としてフィルグラスチム 5 µg/kg の連日皮下投与(n = 33)を比較した。主要評価項目は第 1 サイクルにおける DSN であった。

グレード 4 の好中球減少症は、ペグフィルグラスチム群及びフィルグラスチム群それぞれの 69%、68%に発現した。また、両群における第 1 サイクルの DSN は 2.8 日、2.4 日と同様であった。安全性プロファイルは同様であった。フィルグラスチムは平均 11 回投与されていた。

Vose JM, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003 ;21(3):514-9. (参考文献 6)

#### 4) その他試験の結果

##### ①肺がん患者を対象とした無作為化オープン群逐次増量試験

非小細胞肺がん (NSCLC) 患者を対象に、ペグフィルグラスチム 30、100 及び 300 µg/kg 単回皮下投与をフィルグラスチム 5 µg/kg/day 連日皮下投与と比較する多施設共同無作為化オープン群逐次増量試験が実施された。

薬力学的特性、薬物動態及び安全性が検討された。10 名にペグフィルグラスチムが投与され、3 名にフィルグラスチムが投与された。

ペグフィルグラスチム単回投与は化学療法後の ANC の回復 ( $2 \times 10^9/L$  以上) に対してフィルグラスチム連日投与と同様の結果を示した。有害事象はペグフィルグラスチム投与群とフィルグラスチム投与群で同様であった。ペグフィルグラスチムの薬物動態は NSCLC 患者及び他の胸部腫瘍患者において投与量及び ANC に依存しており、G-CSF 受容体介在性クリアランス経路によるものと考えられた。

Johnston E, et al, Randomized dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 ;18(13):2522-8. (参考文献 7)

##### ②高齢悪性リンパ腫患者を対象としたフィルグラスチム対照オープン無作為化比較試験

CHOP 療法を施行予定の非ホジキンリンパ腫患者 50 名に、ペグフィルグラスチム 60、100 µg/kg を化学療法 1 サイクルにつき 1 回皮下投与又はフィルグラスチム 5 µg/kg/day を連日皮下投与、若しくはサイトカイン療法無治療で、第 1 サイクルにおける DSN を比較した。DSN (S.D.) はそれぞれ 2.2 (1.2) 日、1.5 (1.1) 日、0.8 (1.2) 日、5.0 (2.0) 日であった。FN は全被験者の 10% 未満に発現した。ペグフィルグラスチムはフィルグラスチムと同様安全であっ

た。化学療法 1 サイクルにつき 1 回のペグフィルグラスチム投与は、フィルグラスチムと同様の臨床的有用性を示した。

Grigg A, et al; International Study Group. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1503-8. (参考文献 8)

<日本における臨床試験等\* >

以下の日本で実施され、公表された臨床試験結果は、すべて GCP に準拠して実施された。

#### 1) 肺癌患者を対象とした薬物動態試験

がん化学療法によって好中球減少症を認めた 18 名の肺癌患者にペグフィルグラスチムの 30、60 及び 100 µg/kg を化学療法のサイクルごとに単回皮下投与し、薬物動態、安全性及び有効性を検討した。

患者の年齢中央値は 63 歳であった。ペグフィルグラスチムの薬物動態には非線形性が認められた。また、ペグフィルグラスチムは 30~100 µg/kg の投与量において安全であり忍容性を示した。ペグフィルグラスチムの 30、60 及び 100 µg/kg 単回投与後に、Grade4 の好中球減少 (ANC<500 /µL) を認めた被験者 (発現割合) は、それぞれ 1 名 (16.7%)、1 名 (16.7%) 及び 2 名 (33.3%) であり、いずれの投与群においても同様の好中球数回復効果が認められた。

Yamamoto, N. et al. A pharmacokinetic and dose escalation study of pegfilgrastim (KRN125) in lung cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 39, 425-430 (2009). (参考文献 9)

#### 2) 乳癌患者を対象とした無作為化並行群間第 II 相用量設定試験

乳癌の術前又は術後化学療法 TAC 療法の 1 サイクルごとにペグフィルグラスチムを単回皮下投与し、ペグフィルグラスチムの好中球減少症に対する有効性および安全性ならびに推奨用量を検討した。有効性評価は、TAC 療法第 1 サイクルにおける DSN を指標とした。

用量群はペグフィルグラスチムの 1.8、3.6、6.0mg の 3 群とした。Day1 に TAC 療法 (ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロホスファミド) を施行し、Day2 にペグフィルグラスチムを単回皮下投与した。

1.8、3.6、6.0mg 投与群の各群 29 名、計 87 名にペグフィルグラスチムが投与された。被験者の平均年齢はそれぞれ 47.2 歳、45.8 歳、48.8 歳であった。

第 1 サイクルにおける DSN は、1.8mg 群が 2.2±0.9 日、3.6mg 群が 1.5±0.9 日、6.0mg 群が 1.4±0.7 日であった。用量反応プロファイルの検討の結果、推奨用量は 3.6mg に決定した。また、6.0mg までの用量で安全性が確認された。

Masuda N, et al. A multicenter randomized phase II study of KRN125 (pegfilgrastim) to determine the optimal dosage in Japanese breast cancer patients receiving TAC treatment. The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress (abstract 152), 2011 (参考文献 10)

### 3) 乳癌患者を対象としたプラセボ対照無作為化第Ⅲ相二重盲検比較試験

351名の乳癌患者が本試験に登録された。術前又は術後 TC 療法の 1 サイクルごとにペグフィルグラスチムもしくはプラセボを単回皮下投与し、プラセボに対するペグフィルグラスチムの優越性を検証した。主要評価項目は FN の発現割合であった。Day1 に TC 療法 (ドセタキセル、シクロホスファミド) を施行し、Day2 にペグフィルグラスチム又はプラセボを単回皮下投与し、4 サイクル以上最大 6 サイクルまで実施した。

ペグフィルグラスチム群 173 例、プラセボ群 173 例で有効性及び安全性評価を実施した。年齢 (平均値) はペグフィルグラスチム群、プラセボ群で各々 51.6 歳、50.8 歳であった。主要評価項目である FN の発現割合はペグフィルグラスチム群で 2 例 (1.2%)、プラセボ群で 119 例 (68.8%) であった ( $P < 0.001$ )。安全性では両群ともに全例で有害事象が認められたが、多くは TC 療法施行に伴うものであり、プラセボ群と比してペグフィルグラスチム群で特に安全性上問題となる事象は認められなかった。本試験の結果、プラセボに対するペグフィルグラスチムの優越性が検証された。また、安全性上問題となる事象は認められなかった。

Sagara Y, et al. A multicenter randomized phase III study of KRN125 (Pegfilgrastim) in Japanese breast cancer patients receiving TC chemotherapy. The 11th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology (abstract IS2-1), 2013 (参考文献 11)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### ①悪性リンパ腫患者の有害事象発現抑制のための顆粒球造血刺激因子の使用

Bohlius らは、悪性リンパ腫患者を対象にした無作為化比較試験、13 試験に参加した 2607 名について統合解析した。その結果、G-CSF 製剤の予防投与は、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  未満となる高度好中球減少症の発現リスクを 33%、FN の発現リスクを 26%、感染のリスクを 26%低下させることを示した。

Bohlius J, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;Issue 4. (参考文献 12)

### ②化学療法後の FN を抑制するためのコロニー形成刺激因子製剤の一次予防投

与

Renner らは、乳癌患者を対象にしたプラセボ対照無作為化比較試験、8 試験に参加した 2156 名について統合解析した。その結果、G-CSF 製剤の予防投与が FN の発現リスクを 73%低下させるだけでなく、入院リスクを 86%、試験期間中の早期死亡リスク（全死因）を 68%低下させることを示した。

Renner P, et al. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;Issue 10. (参考文献 13)

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (参考文献 14.)

8th Edition, p2626~P2627 に記載。

G-CSF の 1 次予防投与（化学療法後 FN などの兆候が現れる前に使用）、2 次予防投与（FN 発現後の次サイクルから予防的に使用）及び治療的投与をどのように使い分けるかについては、議論が残る。

現在提示されているエビデンスからは、G-CSF 製剤の一次予防投与を実施した場合、癌腫及びレジメンの種類によって差はあるものの、FN のリスクが約 50~90%低減することが示唆されている。

最新のデータによると、FN のリスクが 20%以上の化学療法を実施する場合及び FN リスクが 20%以下の場合でも年齢が 65 歳以上など特定のリスク因子を持つ場合には、G-CSF 製剤を一次予防投与すべきといわれている。

#### 2) Wintrobe's Clinical Hematology (参考文献 15.)

ASCO ガイドラインに基づき、化学療法による FN を抑制するために G-CSF 製剤を予防投与すべきと記載されている。

#### 3) 新臨床腫瘍学 (参考文献 16.)

改訂第 3 版 p648-652 に G-CSF の予防投与及びペグフィルグラスチムに関して以下の記載がある。

FN の発症率が 10~20%の抗がん薬療法を受ける患者では、65 歳以上の高齢患者、病期分類で進行期の患者、抗菌薬を予防投与されていない患者、FN の既往歴のある患者、の場合に G-CSF の予防投与が推奨される。FN の発症率が 10%未満の抗がん薬治療を受ける患者では、FN による重篤な経過が予測される患者に対してのみ G-CSF の予防投与を検討する。すでに発症した FN に対して一律に治療的な G-CSF 投与を行うことは推奨されないが、重篤化する危険因子を有する症例において検討することは妥当である。

薬物療法における G-CSF の予防投与について、ASCO のガイドラインでは、合併症を伴う高リスク因子を有する症例については投与を考慮すべき、として

いる。

悪性非Hodgkinリンパ腫の治療ではCHOP-14といった治療間隔を保つために予防的にG-CSFが使用される場合もあり、リンパ腫においては高齢者の治療においてG-CSFの使用による治療の安全性、治療期間の短縮が認められている。

欧米ではペグ化したG-CSFが承認されている。ペグ化したG-CSFは1回投与で長期の顆粒球刺激作用をもたらし、海外の臨床試験では従来のG-CSFと比較してFNの発症リスクを有意に低下させた、という報告があり、わが国でも現在臨床試験中である。しかし、その長期的な安全性や効果については、まだ不明な点は残るとされており、末梢血幹細胞動員のための使用は認められていない。

#### 4) What's New in Oncology (参考文献 17.)

改訂第2版 p75 に G-CSF の予防投与及に関して以下の記載がある。

一次的予防投与とは、好中球の減少を確認することなしにG-CSFを用いることである。ASCOは造血因子製剤の使用に関してのガイドラインにて、20%以上の確率で発熱性好中球減少が予想される化学療法を行う場合に使用を推奨するとしている。ただし高リスク患者もしくは、治癒を目指す強い化学療法を行う場合などの状況においては使用を考慮してもよい。

二次的予防投与とは、先行する抗がん薬治療によって発熱性好中球減少症が出現しその後の発熱性好中球減少症の出現が抗がん薬治療施行の妨げになる場合に用いられる。また同ガイドラインでは、好中球減少状態にある無熱患者に対するG-CSFの治療的投与は推奨していない。同様に発熱性好中球患者においてもルーチンの使用は推奨していないが、高リスク患者の場合には使用してもよい旨推奨している。

IDSAガイドライン(2010年)においては、G-CSFの適応として、予防的投与は発熱性好中球減少20%以上が予想される患者に推奨されるが、発熱性好中球減少症に対する一般的な使用は推奨されないとしている。

#### 5) 乳癌レビュー 2012 (参考文献 18.)

p228 に G-CSF の予防投与及に関して以下の記載がある。

一次予防投与:一次予防投与とは、初回化学療法から好中球減少の確認なしにG-CSFを予防的に使用することである。いわゆる‘Dose Dense’レジメン(通常治療間隔が3週のレジメンを2週の治療間隔で投与する方法)では、G-CSFは必須である。また、根治または延命が期待できる場合で、発熱性好中球減少リスクが20%以上の抗癌剤治療を行う場合もG-CSFの一次予防投与が高い科学的根拠に基づいて強く推奨されている。これらには、乳癌補助化学療法のFEC100やTACおよびTCレジメンが含まれる。これらのガイドラインによるとG-CSFは、殺細胞性化学療法投与24時間から72時間後に開始し好中級数が2,000~3,000ま

で回復するまで継続すべきであると記載されているが、国内において乳癌などでの予防投与は認められていない。

二次予防投与: 二次予防投与とは、先行する抗癌剤治療によって好中球減少関連事象が起こった場合に、抗癌剤の減量を行わず、かつ好中球減少関連事象の再発も起こさないように予防的にG-CSFを使用することである。根治または延命が期待できる場合で抗癌剤の減量が治療成績(無再発生存や生存)に影響を及ぼすと考えられる状況において推奨され、年齢その他のさまざまな影響で骨髓機能が十分でない患者および感染源を抱えたまま抗癌剤治療を行わざるをえない状況で必要になることが多い。しかしながら国内においては一次予防投与同様、適応外使用となっている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

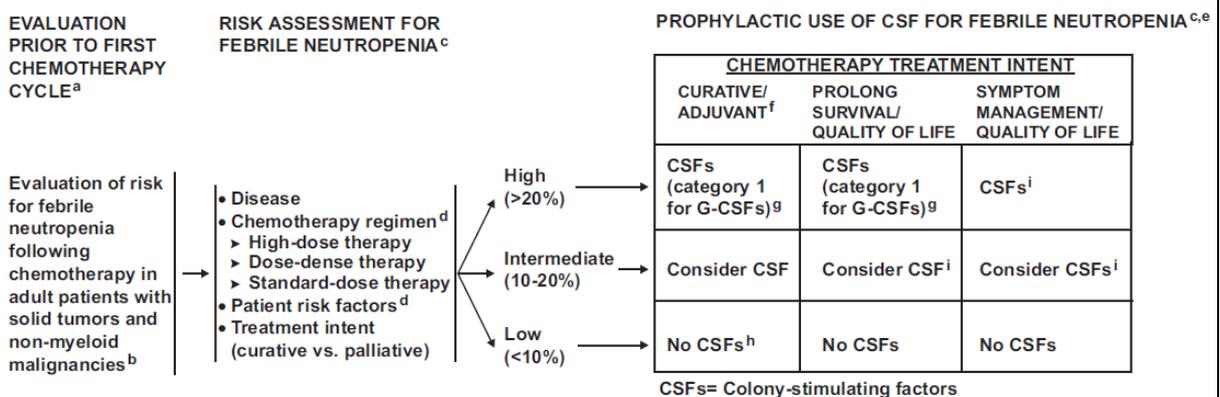
1) ASCO ガイドライン

FN 発現リスクが 20%を超える場合、CSF の使用が推奨される。年齢、病歴、疾患特性および化学療法の骨髓毒性に基づいて、FN のリスクが高い患者(20%以上)の場合に一予防投与を推奨する。好中球減少の持続に伴う合併症のリスク因子をもつ患者には、FN 発現率が 20%未満であっても一時的予防投与を推奨する。

Smith TJ, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-205. (引用文献 19)

2) NCCN ガイドライン

以下のように、がん化学療法レジメンのレジメン、患者固有の FN 発現リスク因子を評価し、FN 発現リスクが 20%以上と判断される場合には CSF の予防投与を推奨し、FN 発現リスクが 10-20%の場合には、CSF の使用を考慮することが推奨されている。

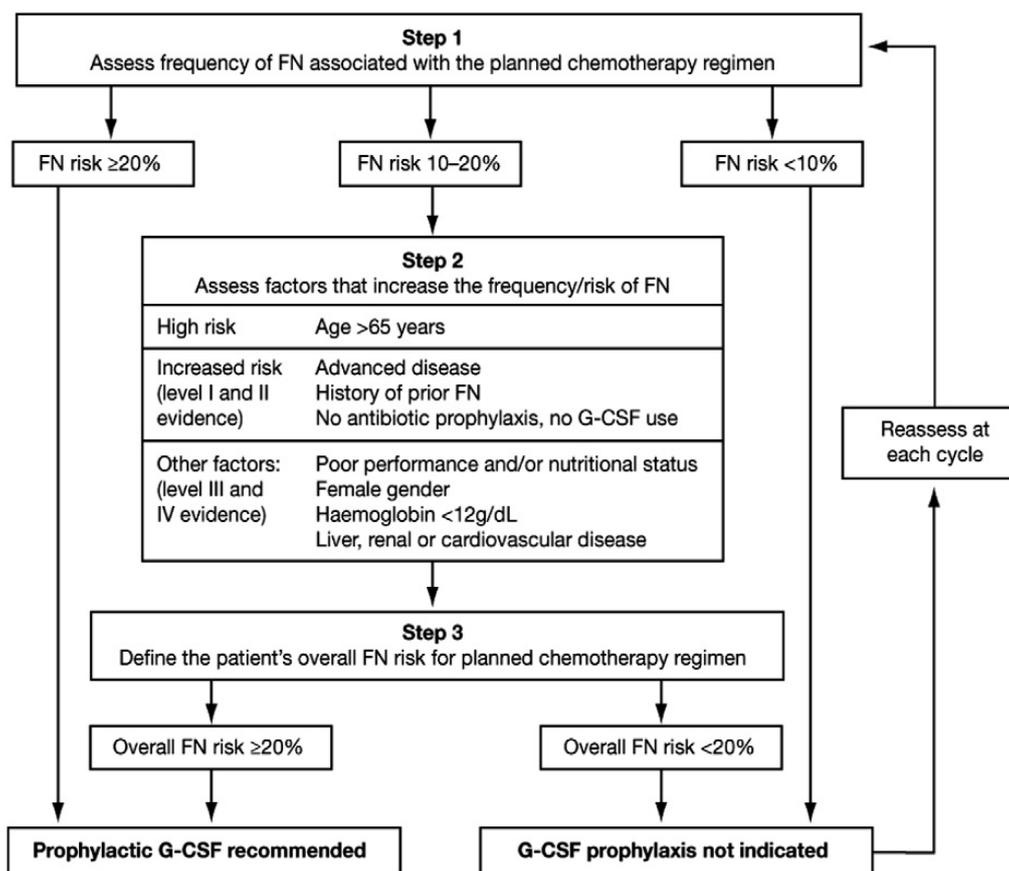


NCCN clinical practice guidelines in oncology - myeloid growth factors.

### 3) EORTC ガイドライン

FN 発現リスクが 20%以上のレジメンを施行する際の G-CSF の一次的予防投与を推奨する。また、FN 発現リスクが 10-20%のレジメンについては、被験者の有する FN 発現リスクを増大する因子を考慮する。

以下に概略図を記載する。



Aapro MS, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32. (引用文献 21)

#### <日本におけるガイドライン等>

日本ではペグフィルグラスチムは未承認であるため、ガイドラインへの記載はほとんどない。一方で、海外と同様にがん化学療法後に FN が発現するリスクが高いと考えられる患者に対しては、癌腫によらず G-CSF 製剤の予防投与が推奨されている。

1) G-CSF 適正使用ガイドライン (癌治療学会 ; 2013, <http://www.jSCO-cpg.jp/item/30/index.html>)

一次予防投与について FN 発症率が 20%以上のレジメンを使用するとき、FN を予防するために、G-CSF の一次予防的投与が推奨される。FN 発症率が 10~20%のレジメンを使用するとき、FN 発症または重症化のリスクが高いと考えられる因子を持つ患者では G-CSF の一次予防的投与が考慮されるが、それ以外の患者では G-CSF の一次予防的投与は推奨されない。FN 発症率が 10%未満のレジメンを使用するとき、G-CSF の一次予防的投与は推奨されない。

## 2. 一次予防投与について

(化学療法の骨髄抑制の強さと G-CSF 使用)

化学療法により高率に FN を来すことが予測されるようなスケジュール以外は、G-CSF を一次的予防投与として治療計画の中に入れるべきではない。

日本癌治療学会臨床試験委員会. G-CSF 適正使用ガイドライン. Int J Clin Oncol. 2001;6(Suppl):1-24. (引用文献 22)

## 2) 臨床腫瘍学会ガイドライン

Clinical question: FN に G-CSF 療法は有効か?

記載内容	推奨グレード
FN の発症率が 20%以上 (高リスク) のがん薬物療法を受ける患者では、初回がん薬物療法時から G-CSF の予防投与 (一次予防) が推奨される	A
FN の発症率が 10~20% (中間リスク) の抗がん薬治療を受ける患者では、以下の G-CSF の予防投与が推奨される。 ①65 歳以上の高齢患者 ②病期分類で進行期の患者 ③抗菌薬を予防投与されていない患者 ④FN の既往のある患者	B
FN の発症率が 10%未満 (低リスク) の抗がん薬治療を受ける患者では、FN による重篤な経過が予測される患者に対してのみ G-CSF の予防投与を検討する。	C1
すでに発症した FN に対して一律に G-CSF 投与を行うことは推奨されない。重篤化する危険因子を有する症例において検討することは妥当である。	C2

・※A:強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる C1: 科学的根拠はないが、行うよう勧められる C2: 科学的根拠はなく、行わないよう勧められる

日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012. p.47-9. (引用文献 23)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

### 1) Pegfilgrastim の使用について

本邦では未承認であり、使用されていない。

### 2) その他の G-CSF 製剤のがん化学療法に対する予防投与の使用実態

がん化学療法を受けた患者に対する既存の G-CSF 製剤 (商品名グラン®、一

般名フィルグラスチム（遺伝子組換え）等の承認用法・用量は、ガイドラインにより推奨される FN 発現リスクではなくがん腫に基づき定義されている。従来から強力な骨髄抑制を有するがん化学療法レジメンが使用される悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍等）、神経芽細胞腫、小児がん、急性白血病に対しては、患者の好中球数によらず、がん化学療法剤投与終了後の翌日以降から、G-CSF 製剤を投与することが認められており、これに従って臨床使用されている。

#### （6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

1) 国内外のガイドラインにおいて、G-CSF 製剤は FN のリスクが高いと考えられる患者には癌腫によらず予防投与することが共通して推奨されている。本邦においても、乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において海外のガイドラインに沿った使用方法で本剤の有用性が発揮されることが示されたため、海外の添付文書と同様の効能・効果が妥当と考えた。

##### <要望用法・用量について>

1) 本邦において実施された乳癌患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験において、ペグフィルグラスチム 3.6 mg の皮下投与は十分な好中球数回復効果を示した。また、乳癌患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、ペグフィルグラスチム 3.6 mg の皮下投与はがん化学療法後の FN の発現割合を劇的に低下させた。いずれの試験でも、ペグフィルグラスチム投与群で安全性に大きな懸念は認められなかった。このことから、がん化学療法 1 サイクルにつき 1 回のペグフィルグラスチム 3.6 mg 皮下投与は本邦において妥当な用量である。

##### <臨床的位置づけについて>

1) ペグフィルグラスチムは、既存の G-CSF 製剤と比較して、患者にとっては投薬のための来院や注射の苦痛、医療従事者にとっては業務量を減らすことが期待される。このため、特に外来がん化学療法実施時のベネフィットが大きく、外来化学療法を促進する薬剤となることが期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

#### 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覽

- 1) Vogel CL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1178-84.
- 2) Hecht JR, et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(2):95-101.
- 3) Holmes FA, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):727-31.
- 4) Green MD, et al.; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14(1):29-35.
- 5) Holmes FA, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(6):903-9.
- 6) Vose JM, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003 ;21(3):514-9.
- 7) Johnston E, et al, Randomized dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 ;18(13):2522-8.
- 8) Grigg A, et al; International Study Group. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(9):1503-8.
- 9) Yamamoto, N. et al. A pharmacokinetic and dose escalation study of pegfilgrastim (KRN125) in lung cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 39, 425–430 (2009).
- 10) Masuda N, et al. A multicenter randomized phaseII study of KRN125 (pegfilgrastim) to determine the optimal dosage in Japanese breast cancer patients receiving TAC treatment. *The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress* (abstract 152), 2011

- 11) Sagara Y, et al. A multicenter randomized phase III study of KRN125 (Pegfilgrastim) in Japanese breast cancer patients receiving TC chemotherapy. *The 11th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology* (abstract IS2-1), 2013
- 12) Bohlius J, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;Issue 4.
- 13) Renner P, et al. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Issue 10.
- 14) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. 8th Edition,p2626-P2627
- 15) Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition,p1765-1766
- 16) 新臨床腫瘍学 改訂第3版 p649-652
- 17) What's New in Oncology. 2<sup>nd</sup> Edition p75
- 18) 乳癌レビュー 2012. p228
- 19) Smith TJ, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205.
- 20) NCCN clinical practice guidelines in oncology - myeloid growth factors. 2013;Version 2.
- 21) Aapro MS, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
- 22) 日本癌治療学会臨床試験委員会. G-CSF 適正使用ガイドライン. *Int J Clin Oncol*. 2001;6(Suppl):1-24.
- 23) 日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012. p.47-9.