

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-275
	成分名 (一般名)	レノグラスチム
	販売名	ノイトロジン注
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	①20%以上の頻度で発熱性好中球減少 febrile neutropenia(FN) を来すと予想される化学療法を行う場合、早期乳がんの術後化学療法、65歳以上のびまん性進行性リンパ腫の場合、G-CSF を初回から予防投与する。 ②20%未満の頻度でも、65歳以上、PS不良、FNの既往、低栄養、開放創や活動性の感染、より進行したがん、広範囲の放射線照射などの前治療歴、放射線と化学療法の同時併用、がんの骨髄浸潤、合併症などがある場合、初回化学療法から予防的 G-CSF 投与する。 ③先行する化学療法で高度な好中球減少や FN を経験した場合、次のコース以後、好中球が減少する前から G-CSF を投与する。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日 5 μ /kg 皮下注射
	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)

現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本剤は効能・効果として、既に「がん化学療法による好中球減少症」を取得している。要望内容に記載された投与タイミングに関しては、米国腫瘍学会 CSFs ガイドライン (以下 ASCO GL) から引用したと考えるが、ASCO GL 自体も 1994 年に公表されてから 4 回改訂されており、掲載された治療レジメンは固定されたものではない。本邦内においても米・欧州同様に、適応症は「がん化学療法による好中球減少症」としたうえで、投与タイミングなどその他具体的な治療レジメンは、最新の治療体系に沿い学会等で検討し、ガイドライン等にて提示、更新してゆくことが望ましいと考える。対象疾患やその投与開始条件を限定した個別の適応を取得しようとする開発治験の実施は、事実上困難であると判断している。 加えて本件は、過去に日本乳癌学会より厚生労働大臣宛に G-CSF 製剤 [レノグラスチム (ノイトロジ®、中外製薬株式会社)、フィルグラスチム (グラソ®、当時キリンファーマ)、ナルトグラスチム (ノイアツプ®、当時協和発酵)] に対し、「予防投与が認められているがん腫への乳癌 (根治的手術と併用) を適応追加することにおける早期承認要望書」(平成 19 年 6 月 15 日付) が提出され、3 社にて対応を協議した経緯がある。当時、海外承認状況、国内外の成書・ガイドライン、使用実績 (公表文献、症例報告等) を中心に精査・検討を行った結果、欧米との用法・用量の違いや国内使用実績が十分とは言えない等の状況から、「適応外使用に関わる医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知) に基づく「公知申請」は困難と判断し、厚生労働省医政局研究開発振興課長宛に報告している。それ以後も当該対象患者における臨床試験 (研究) に基づくエビデンスは十分蓄積されておらず、国内使用実績による「公知申請」は依然困難と判断した。
「医療上の必要性	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 (致命的な疾患)

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>がん化学療法後における好中球減少に対して、本剤の使用は当該患者の発熱・感染をマネジメントする上で重要であり、これによる治療延期・中断などが行われれば、原疾患治療における効果にも影響を及ぼす可能性があるため、ア 生命に重大な影響がある疾患に分類した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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</p> <p>ウ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>医療上の有用性については、既に「がん化学療法による好中球減少症」の効能・効果を取得しており、好中球減少時には治療的に投与が可能であることから、必ずしも当該基準に合致しないと判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1720 1378 2004"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Granocyte (Chugai Pharma UK Limited)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	—	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	Granocyte (Chugai Pharma UK Limited)
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)															
米国	販売名 (企業名)	—													
	効能・効果														
	用法・用量														
	備考														
英国	販売名 (企業名)	Granocyte (Chugai Pharma UK Limited)													

		<p>効能・効果</p>	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction in the duration of neutropenia in patients (with non myeloid malignancy) undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation (BMT) in patients considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. • Reduction of duration of severe neutropenia and its associated complications in patients undergoing established cytotoxic chemotherapy associated with a significant incidence of febrile neutropenia. • Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs).
		<p>用法・用量</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Therapy should only be given in collaboration with an experienced oncology and/or haematology centre.</p> <p>GRANOCYTE can be administered by sub-cutaneous injection or by intravenous infusion. Particular handling of the product or instructions for preparation are given in sections 6.6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The recommended dose of GRANOCYTE is 150 µg (19.2 MIU) per m² per day, therapeutically equivalent to 5 µg (0.64 MIU) per kg per day for: <ul style="list-style-type: none"> • Peripheral Stem Cells or bone marrow transplantation, • established cytotoxic chemotherapy • PBPC mobilisation after chemotherapy. <p>GRANOCYTE 13 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 0.7 m². GRANOCYTE 34 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 1.8 m². For PBPC mobilisation with GRANOCYTE alone, the recommended dose is 10 µg (1.28 MIU) per kg per day.</p>
		<p>備考</p>	

	独国	販売名（企業名）	Granocyte (Chugai Pharma Marketing Ltd.)
		効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction in the duration of neutropenia in patients (with non myeloid malignancy) undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation (BMT) in patients considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. • Reduction of duration of severe neutropenia and its associated complications in patients undergoing established cytotoxic chemotherapy associated with a significant incidence of febrile neutropenia. • Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs).
		用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Therapy should only be given in collaboration with an experienced oncology and/or haematology centre.</p> <p>GRANOCYTE can be administered by sub-cutaneous injection or by intravenous infusion. Particular handling of the product or instructions for preparation are given in sections 6.6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The recommended dose of GRANOCYTE is 150 µg (19.2 MIU) per m² per day, therapeutically equivalent to 5 µg (0.64 MIU) per kg per day for: <ul style="list-style-type: none"> • Peripheral Stem Cells or bone marrow transplantation, • established cytotoxic chemotherapy • PBPC mobilisation after chemotherapy. <p>GRANOCYTE 13 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 0.7 m². GRANOCYTE 34 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 1.8 m². For PBPC mobilisation with GRANOCYTE alone, the recommended dose is 10 µg (1.28 MIU) per kg per day.</p>

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Granocyte (Chugai Pharma France S.A.S)
		効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction in the duration of neutropenia in patients (with non myeloid malignancy) undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation (BMT) in patients considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. • Reduction of duration of severe neutropenia and its associated complications in patients undergoing established cytotoxic chemotherapy associated with a significant incidence of febrile neutropenia. • Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs).
		用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Therapy should only be given in collaboration with an experienced oncology and/or haematology centre.</p> <p>GRANOCYTE can be administered by sub-cutaneous injection or by intravenous infusion. Particular handling of the product or instructions for preparation are given in sections 6.6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The recommended dose of GRANOCYTE is 150 µg (19.2 MIU) per m² per day, therapeutically equivalent to 5 µg (0.64 MIU) per kg per day for: • Peripheral Stem Cells or bone marrow transplantation, • established cytotoxic chemotherapy • PBPC mobilisation after chemotherapy. <p>GRANOCYTE 13 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 0.7 m². GRANOCYTE 34 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 1.8 m². For PBPC mobilisation with GRANOCYTE alone, the recommended dose is 10 µg (1.28</p>

		MIU) per kg per day.
	備考	
加国	販売名 (企業名)	—
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	Granocyte (Hospira Australia Pty Ltd.)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • to reduce the duration of neutropenia and the severity of infections in patients with non-myeloid malignancy who have either undergone autologous or allogeneic bone marrow transplantation or undergone treatment with established cytotoxic chemotherapy. • to reduce the incidence of infection associated with established cytotoxic chemotherapy. • to mobilise peripheral blood progenitor cells (PBPCs) either with GRANOCYTE® alone, or after myelosuppressive chemotherapy, in order to accelerate haematopoietic recovery by infusion of such cells, after myelosuppressive or myeloablative therapy in patients with non-myeloid malignancies. GRANOCYTE® is also indicated to accelerate the engraftment of these cells after their reinfusion. • to mobilise peripheral blood progenitor cells (PBPCs) in healthy donors. • in the treatment of severe congenital neutropenia.
	用法・用量	<p>Adults</p> <p>In PBPC mobilisation following chemotherapy:</p> <p>After myelosuppressive chemotherapy, GRANOCYTE® should be administered daily at the recommended dose of 150 µg (19.2 million IU) per m² per day, clinically equivalent to 5 µg (0.64million IU) per kg per day, as a SC injection starting on the day after completion of chemotherapy until the expected nadir has passed and neutrophil count returns to a normal</p>

			<p>range compatible with treatment discontinuation.</p> <p>Leukapheresis should be performed when the post nadir leucocyte count is rising or after assessment of CD34+ cells in the blood with a validated method. For patients who have not had extensive chemotherapy, one leukapheresis is often sufficient to obtain the acceptable minimum yield of PBPC ($\geq 2.0 \times 10^6$ CD34+ cells/kg).</p> <p>In PBPC mobilisation with GRANOCYTE® alone:</p> <p>GRANOCYTE® should be administered daily at the recommended dose of 10 µg (1.28 million IU) per kg per day as a SC injection for 4 to 6 days. Leukapheresis should be performed between day 5 and 7. In patients who have not had extensive chemotherapy, one leukapheresis is often sufficient to obtain the acceptable minimum yield of PBPC ($\geq 2.0 \times 10^6$ CD34+ cells/per kg).</p> <p>In bone marrow transplantation (BMT) and post-PBPC reinfusion:</p> <p>GRANOCYTE® should be administered daily at the recommended dose of 150 µg/m²/day, clinically equivalent to 5 µg/kg/day as a SC injection, starting the day following reinfusion of PBPC. In BMT, the recommended dose of GRANOCYTE® can also be administered as a 30 minute intravenous infusion.</p> <p>Dosing should continue until the expected nadir has passed and the neutrophil count returns to a stable level compatible with treatment discontinuation, with, if necessary, a maximum of 28 consecutive days of treatment.</p> <p>It is anticipated that by day 14 following BMT, 50% of patients will achieve neutrophil recovery. When given post-reinfusion of PBPCs, the first dose of GRANOCYTE® should be</p>
--	--	--	--

			<p>administered at the recommended dose of 150 µg/m²/day, clinically equivalent to 5 µg/kg/day, at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy has ceased and at least 24 hours after reinfusion of PBPCs. The maximum duration of treatment with GRANOCYTE® post-PBPC reinfusion should also be defined according to the period required for achievement of acceptable neutrophil counts (ie., >0.5 x 10⁹/L for 3 consecutive days or > 1 x 10⁹/L for 1 day).</p> <p>In PBPC mobilisation in healthy donors In healthy donors, a 10 µg/kg daily dose administered subcutaneously for 5-6 days allows a CD34+ cells collection ≥ 3.0 x 10⁶/kg body weight with a single leukapheresis in 83% of subjects and with 2 leukaphereses in 97%.</p> <p><u>In established cytotoxic chemotherapy:</u> <u>The recommended dose of GRANOCYTE® is 150 µg (19.2 million IU) per m² per day, clinically equivalent to 5 µg (0.64 million IU) per kg per day.</u></p> <p>However, data from clinical studies suggest that a dose of 2 µg (0.256 million IU) per kg per day can reduce the days to neutrophil nadir, increase the total AUC value for neutrophils, and decrease the number of days with a neutrophil count < 1,000 x 10⁶/L in patients. It is a matter of clinical judgement whether patients require this treatment. GRANOCYTE® at the recommended dose should be administered daily as a SC injection starting on the day following completion of chemotherapy. Daily administration of GRANOCYTE® should continue until the expected nadir has passed and the neutrophil count returns to within the normal range, which usually occurs within 8 to 14 days after starting treatment.</p> <p>Even if a transient increase of neutrophil takes</p>
--	--	--	---

		<p>place within the first 2 days of treatment, with continuation of treatment the subsequent nadir usually occurs earlier and recovers more quickly.</p> <p>In severe congenital neutropenia: GRANOCYTE® at 150 µg/m²/day, clinically equivalent to 5 µg/kg/day, should be administered as a SC injection. The initial evaluation period of neutrophil recovery should be 7 to 14 days. Induction doses up to 20 µg (2.56 million IU) per kg may be required. Once obtained, neutrophil recovery may be sustained by continuation of treatment; cautious dose tapering and/or alternate day treatment may be feasible in some patients based on their ANC counts.</p>
	備考	

<p>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。)</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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>	
	<p>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)</p>	
米国	ガイドライン名	<p>2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline (文献 1)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1. Recommendations for Primary Prophylactic CSF Administration (First and Subsequent-Cycle Use) 2005 recommendations <u>General circumstances. Primary prophylaxis is recommended for the prevention of FN in patients who have a high risk of FN based on age, medical history, disease characteristics, and myelotoxicity of the chemotherapy regimen. For “dose dense” regimens, CSFs are required and recommended. New clinical trial data support the use of CSF when the risk of FN is in the range of approximately 20% or higher.</u> The use of regimens, if available, that do not require CSFs because of equal efficacy and lower risk of FN remains standard medical practice.</p>

		<p>In the absence of special circumstances, most commonly used regimens have risks of FN of less than 20%. In making the decision to use prophylactic CSF or not, oncologists should consider not only the optimal chemotherapy regimen, but also the individual patient risk factors and the intention of treatment; that is, curative, prolongation of life, or symptom control and palliation. Examples of appropriate use in the curative setting include adjuvant treatment of early-stage breast cancer with more intensive regimens such as TAC or FEC100 or the use of CHOP or CHOP-like regimens in older patients with aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. Special circumstances. Clinicians may occasionally be faced with patients who might benefit from relatively nonmyelosuppressive chemotherapy but who have potential risk factors for febrile neutropenia or infection because of bone marrow compromise or comorbidity. It is possible that primary CSF administration may be exceptionally warranted in patients at higher risk for chemotherapy-induced infectious complications, even though the data supporting such use are not conclusive. Certain clinical factors predispose to increased complications from prolonged neutropenia, including: patient age greater than 65 years; poor performance status; previous episodes of FN; extensive prior treatment including large radiation ports; administration of combined chemoradiotherapy; cytopenias due to bone marrow involvement by tumor; poor nutritional status; the presence of open wounds or active infections; more advanced cancer, as well as other serious comorbidities. In such situations, primary prophylaxis with CSF is often appropriate even with regimens with FN rates less than 20%. This was the consensus opinion of the expert committee. Such high-risk patients are most often excluded from</p>
--	--	--

		<p>clinical trials, and this is not a situation likely to have additional clinical data. The special circumstances have always been part of ASCO's CSF guidelines, in recognition that there are patient factors that predict for the rate and severity of febrile neutropenia. These special circumstances have been maintained from previous versions of the guideline. There are no additional new data on patients with special circumstances that predispose to high FN risk. The rate at which the use of CSFs should be considered has changed from 40% to 20%, consistent with the new evidence that demonstrates efficacy in reducing FN rates when the risk is approximately 20%, as noted above for usual risk patients.</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>10. Recommendations for CSF Initiation, Duration, Dosing, and Administration</p> <p>2005 recommendation for CSF dosing and administration</p> <p>CSF. CSF should be given 24 to 72 hours after the administration of myelotoxic chemotherapy. In the setting of high-dose therapy and autologous stem-cell rescue, CSF can be given between 24 and 120 hours after administration of high-dose therapy. CSF should be continued until reaching an absolute neutrophil count (ANC) of at least 2 to 310⁹/L. For PBPC mobilization, CSF should be started at least 4 days before the first leukapheresis procedure and continued until the last leukapheresis.</p> <p><u>In adults, the recommended CSF doses are 5μg/kg/d for G-CSF and 250 μg/m²/d for granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for all clinical settings other than PBPC mobilization. In the setting of PBPC mobilization, if G-CSF is used, a dose of 10μg/kg/d maybe preferable. The preferred route of CSF administration is subcutaneous. Pegylated G-CSF (pegfilgrastim). Pegfilgrastim 6 mg should be given once, 24 hours after completion of chemotherapy.</u></p>

			Pegfilgrastim is not currently indicated for stem cell mobilization. The safety and efficacy of pegylated G-CSF has not yet been fully established in the setting of dose-dense chemotherapy. The 6 mg formulation should not be used in infants, children, or small adolescents weighing less than 45 kg.
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HL, et al: Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibodies in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24: 2991-2997, 2006 (文献 2) • Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, 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 23:1178-1184, 2005 (文献 3)
		備考	
	英国	ガイドライン名	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 (文献 4)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>3.3. Commentary on recommendation 2: chemotherapy regimens associated with increased risk of FN</p> <p><u>The risk of FN associated with individual chemotherapy regimens must be taken into account when evaluating the need for prophylactic intervention.</u> A recent trend is the addition of targeted agents to established chemotherapy regimens. These new regimens have been shown to improve survival – for example, the addition of cetuximab or bevacizumab to chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. While targeted agents are generally associated with a good toxicity profile, myelosuppression may be exacerbated. A large scale randomised study has</p>

		<p>demonstrated that the addition of cetuximab/vinorelbine/cisplatin significantly increased the incidence of grade 3/4 febrile neutropenia from 15% to 22% (P = 0.0086) and grade 3/4 sepsis from <1% cases to 2% (P = 0.053). Similarly, increased incidence of febrile neutropenia has been reported in patients receiving bevacizumab and chemotherapy compared with chemotherapy alone. In CLL patients, neutropenia is more common amongst subjects receiving rituximab than those receiving chemotherapy alone. <u>Table 5 shows an updated summary of FN risk with commonly used chemotherapy regimens. Thresholds for these categories were >20%, 10–20% and <10%. Full details of regimen dosing are available in Appendix 4.</u> Level IV evidence from audits of clinical practice indicates that the regimen FEC-100 followed by docetaxel has a high rate of FN (25–46%) in the absence of primary prophylaxis. Three-quarters of FN episodes occurred during docetaxel treatment. All identified trials generally focused on overall results of therapy rather than FN incidence and the definitions of FN are heterogeneous. In addition, diverse FN rates are reported for the same chemotherapy regimens, possibly as a consequence of differences in the study populations and delivered dose intensity. In some studies, antibiotic prophylaxis was specified as being part of the protocol. However, in the majority of studies, it is unclear if this was the case and, therefore, no specific analysis was possible. Despite this heterogeneity it is evident that certain regimens in common usage are associated with the development of FN and FN-related complications.</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>—</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>• Gohil S, Sharma A, Harper-Wynne C.: Comparison of rates of febrile neutropenia using</p>

		<p>FEC100/Docetaxel100 chemotherapy in breast cancer patients with and without primary GCSF prophylaxis. In: National Cancer Research Institute Cancer Conference, 4–7 October, Birmingham, UK, 2009 [abstract B75] (文献 5)</p> <p>Head J, Archer C, Harper-Wynne C, et al.: Rates of neutropaenic sepsis with the use of adjuvant • FEC100-Docetaxel (FEC100–T) chemotherapy in high-risk nodepositive patients with early breast cancer; a UK perspective. In: National Cancer Research Institute Cancer Conference, 5–8 October, Birmingham, UK; 2008 [abstract B64]. (文献 6)</p>
	備考	
独国	ガイドライ ン名	英国と同様 (2010 update of EORTC guidelines)
	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	英国と同様 (2010 update of EORTC guidelines)
	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	
	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

<国内>

適応症関連については、ASCO ガイドラインで予防投与を推奨する非ホジキンリンパ腫（文献7）および乳癌（文献8）については、治験時に国内承認用量 $2 \mu\text{g/kg sc}$ での予防投与にて無投与群と比較した報告がある。

J.Jpan.Soc.Cancer Ther. 25(8): 1619-1634, 1990（文献7）

Biotherapy 7(12): 1709-1716, 1993（文献8）

用法用量については、非ホジキンリンパ腫（治療投与：0.4, 2, 5, 10 $\mu\text{g/kg/day}$, i.v., s.c.）[J.Jpn.Soc.Cancer Ther. 25(8):1619-1634,1990（文献7）]、非小細

胞肺癌（予防投与：0.4, 2, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, i.v., s.c.）[癌と化学療法 17(1):65-71,1990（文献9）]および頭頸部癌（治療投与：1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, s.c.）[Biotherapy 4(2):222-227,1990(文献10)]における用量設定試験の結果から、至適用法用量は静脈内投与で 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 皮下投与で 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ としている。

なお、上記4試験（文献7, 8, 9, 10）の成績とも、本邦における効能・効果および用法・用量の承認申請に使用している。

<海外（米国では未承認のため欧州を参照）>

適応症関連については、国内と同様 ASCO ガイドラインで予防投与を推奨している非ホジキンリンパ腫（文献11）および乳癌（文献12）について治験時に 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与での予防投与にてプラセボ群と比較した報告がある。

Leu. & Lym. 25:289-300,1997（文献11）

J.Clin.Oncol 13(7):1564-1571,1995（文献12）

用法用量については、固形癌およびリンパ腫を対象に治療投与にて 0.5, 2, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与で検討され 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与が至適用量と報告している。

Eur J Cancer 31A(13-14):2157-2163,1995（文献13）

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

メタ・アナリシスにて G-CSF 予防投与の有用性が報告された。

1) J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4198-214.（文献14）

2) Ann Intern Med. 2007 Sep 18;147(6):400-11.（文献15）

3) Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD007107.（文献16）

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外>

ASCO ガイドラインと同様の内容が、Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition 2008（文献17）に記載がある。

<国内>

がん診療レジデントマニュアル第5版など幾つかの書籍に ASCO ガイドライン（文献18）の抜粋として記載があり、併せて国内外における適応症および用法用量が異なることも注意喚起している。

（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：「欧米等6か国での標準的使用状況」の項を参照>

1) 米国腫瘍学会（ASCO）による CSFs ガイドラインが 1994 年に公表され、これまでに 4 回改訂された。（Smith J.T, et al.: J. Clin. Oncol. 24(19): 3187, 2006）（文献1）

<日本におけるガイドライン等>

2) 日本癌治療学会より G-CSF 適正使用ガイドラインが 2001 年に公表された。
(Int. J. Clin. Oncol. 6(S): 1, 2001.) (文献 19)

(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

報告なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

今回の要望のうち乳癌については、日本乳癌学会より厚生労働大臣宛に G-CSF 製剤 [レノグラスチム (ノイトロジ®、中外製薬株式会社)、フィルグラスチム (グラン®、当時キリンファーマ)、ナルトグラスチム (ノイアップ®、当時協和発酵)] に対し、「予防投与が認められているがん腫への乳癌 (根治的手術と併用) を適応追加することにおける早期承認要望書」(平成 19 年 6 月 15 日付) が提出され 3 社にて対応を協議している。海外の承認状況、国内外の成書・ガイドライン、使用実績 (公表文献、症例報告等) を中心に精査・検討を行った結果、欧米との用法・用量の違いや国内使用実績が十分とは言えない等の状況を踏まえ、「適応外使用に関わる医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知) に基づく公知申請は困難と判断し、この結論を厚生労働省医政局研究開発振興課長宛に報告した (平成 20 年 7 月 2 日付)。

また、第 1 回未承認薬・適応外薬検討会議の中でも要望が揚げられた (平成 22 年 2 月 26 日企業見解提出) が医療上の有用性が認められず検討が終了されている。

以上の経緯も踏まえ、今回の要望について妥当性を以下のとおり判断した。

<要望効能・効果について>

- 1) 本剤は効能・効果として、既に「がん化学療法による好中球減少症」を取得している。要望内容に記載された投与タイミングに関しては、ASCO GL から引用したと考えるが、ASCO GL 自体も 1994 年に公表されてから 4 回改訂されており、掲載された治療レジメンは固定されたものではない。本邦内においても米・欧州同様に、適応症は「がん化学療法による好中球減少症」としたうえで、投与タイミングなどその他具体的な治療レジメンは、最新の治療体系に沿って学会等で検討し、ガイドライン等にて提示、更新してゆくことが望ましいと考える。
- 2) 学会からの要望内容は妥当であると考え、対象疾患やその投与開始条件を限定した個別の適応を取得しようとする開発治験の実施は、事実上困難である。

<要望用法・用量について>

- 1) 本邦における「がん化学療法後の好中球減少症」に対する用法用量は、

非ホジキンリンパ腫（0.4, 2, 5, 10 µg/kg/day, i.v., s.c.）[J.Jpn.Soc.Cancer Ther. 25(8):1619-1634,1990（文献8）]、非小細胞肺癌（0.4, 2, 5, 10 µg/kg/day, i.v., s.c.）[癌と化学療法 17(1):65-71,1990（文献9）]および頭頸部癌（1, 2 µg/kg/day, s.c.）[Biotherapy 4(2):222-227,1990（文献10）]における用量設定試験の結果から、至適用法用量は静脈内投与で 5 µg/kg, 皮下投与で 2 µg/kg と設定しており、要望にある 5 µg/kg 皮下投与による有用性確認には用量設定試験が新たに必要である。

- 2) 現在 lenograstim として海外で承認されている用法用量は 150 µg/m²(≒ 5 µg/kg) 皮下または静脈内投与であること、及び骨髓抑制が最も高いと考えられる造血細胞移植後の好中球増加促進においても海外での承認用量は 5 µg/kg 皮下投与であり、本邦においては 5 µg/kg 静脈内投与での有効性が既に確認されていることから、必ずしも皮下投与とする必要性はないと考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 発熱性好中球減少症（FN）の頻度が高い化学療法の場合における G-CSF 製剤の予防投与の必要性はあると判断できるが、各疾患、各治療法において FN の頻度を把握することは困難であり、適応取得のための開発治験実施は難しい。
- 2) 用法用量設定の必要性、また公知申請の要件も満たせない現状においては、現行の効能・効果「がん化学療法による好中球減少症」において、好中球減少時に治療的に投与が可能であることから、承認されている用法用量において弾力的に適応され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

—

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) (要望書添付) Smith J.T, et al.: 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J. Clin. Oncol. 24(19): 3187, 2006
- 2) Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HL, et al: Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibodies in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24: 2991-2997, 2006
- 3) Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al: First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast

- cancer: A multicenter, double-blind, placebocontrolled phase III study. *J Clin Oncol* 23:1178-1184, 2005
- 4) (要望書添付) M.S. Aapro, et.al.: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours *Eur J Cancer* 47:8-32,2011
 - 5) FEC100/Docetaxel100 chemotherapy in breast cancer patients with and without primary G-CSF prophylaxis. In: National Cancer Research Institute Cancer Conference, 4-7 October, Birmingham, UK, 2009 [abstract B75]
 - 6) FEC100-Docetaxel (FEC100-T) chemotherapy in high-risk nodepositive patients with early breast cancer; a UK perspective. In: National Cancer Research Institute Cancer Conference, 5-8 October, Birmingham, UK; 2008 [abstract B64]
 - 7) 尾山淳ほか: 非ホジキンリンパ腫に対する recombinant human G-CSF(rG-CSF 注)の臨床検討 *J.Jpan.Soc.Cancer Ther.* 25(8): 1619-1634, 1990
 - 8) *Biotherapy* 7(12): 1709-1716, 1993
 - 9) 太田和雄ほか: 肺癌化学療法による好中球減少に対する Recombinant Human G-CSF(rG-CSF 注)の臨床検討 *癌と化学療法* 17(1):65-71,1990
 - 10) 佃守ほか: 頭頸部癌に対する Recombinant Human G-CSF(rG-CSF 注)の用量検討試験 *Biotherapy* 4(2):222-227,1990
 - 11) *Leu. & Lym.* 25:289-300,1997
 - 12) *J.Clin.Oncol* 13(7):1564-1571,1995
 - 13) *Eur J Cancer* 31A(13-14):2157-2163,1995
 - 14) (要望書添付) *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4198-214.
 - 15) (要望書添付) *Ann Intern Med.* 2007 Sep 18;147(6):400-11.
 - 16) (要望書添付) *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD007107.
 - 17) (要望書添付) Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 8th edition 2008
 - 18) (要望書添付) がん診療レジデントマニュアル第5版
 - 19) (要望書添付) *Int. J. Clin. Oncol.* 6(S): 1, 2001.