

(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	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-67
	成分名 (一般名)	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)
	販売名	ジーラスタ皮下注 3.6 mg
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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
	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	約 3130 人 <推定方法> TC 療法施行患者を対象とし最新(2011 年次	

<p>いても記載する。)</p>	<p>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。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><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 checked="" type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし (特記事項等) 平成26年9月26日に本要望に該当する効能・効果が承認され、同年11月25日に薬価収載、同年11月28日より販売している。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><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)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」へ</p>	<p>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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) がん化学療法における抗がん剤の多くは骨髄機能を抑制する毒性を有しており、好中球減少症、さらにはFN(発熱性好中球減少症; febrile neutropenia)に代表される感染症発症などの死亡につながる重篤な副作用が発現することが知られている。実際に、FNで入院した患者(悪性リンパ腫、白血病及び固形癌)の約1割は死に至るという報告がある^{企業-1)}。がん化学療法を受けている患者に好中球減少が認められた場合には、主に抗がん剤の減量や投与間隔の延長が行われてきたが、このような対応は本来の抗がん剤の効力を減弱させ、生存率の低下につながることを報告されている^{企業-2,3)}。</p>

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。)

以上より、適応疾病である、抗がん剤により引き起こされる好中球減少症およびFNは、生命に重大な影響がある疾患であると考えられる。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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

エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

<イの根拠>

既存の療法である予防投与を実施しない方法と化学療法の初回コースから予防投与を実施する方法（一次予防投与）との比較に関しては欧米で複数の無作為化比較試験が実施されている。それらの無作為比較試験17件（3,497症例）のメタアナリシスが報告^{企業-4)}されており、以下にその成績を示す。

G-CSF投与群1,463例、対照群1,454例を対象とした12件の試験の結果から、感染症による死亡はG-CSF投与群1.5%、対照群2.8% であり、G-CSF投与群の相対リスク (RR) は0.552 [95% 信頼区間 (CI) 0.338~0.902, p=0.018] であった。早期死亡は、3,122例を対象とした13件の試験で報告されており、解析の結果、G-CSF投与群3.4%、対照群5.7% で、G-CSF投与群のRRは0.599 (95%CI0.433~0.830, p=0.002) であった。発熱性好中球減少症 (FN) の発症に関しては、3,182例を対象とした15件の試験の解析の結果、G-CSF 投与群が22.4%、対照群が39.5%、G-CSF投与群のRRは0.538 (95%CI 0.430~0.673, p<0.0001) であった。Relative dose-intensity (RDI) は10 試験で報告され、G-CSF投与群のRDIは91.0~99.0% (平均95.1%, 中央値95.5%)、対照群のRDI は71.0~95.0%(平均86.7%, 中央値88.5%) であり、RDIはG-CSF投与群で8.4%高く維持された (p=0.001)。14 試験、3,029例の解析から、G-CSF投与群19.6%、対照群10.4%に骨痛および筋肉痛が認められ、発現率はG-CSF 投与群で有意に高かった (RR 4.023, 95%CI 2.156~7.52, p<0.0001)。

FN発症、早期死亡、感染症による死亡のサブグループ解析では、FN発症はG-CSF投与群において、がん種 (悪性リンパ腫, 固形がん)、年齢、予防的抗生物質併用の有無のすべてで有意にRR を低下させた。早期死亡は固形がん有意に減少し、若年層、予防的抗生物質併用ありで減少傾向を示した。

化学療法実施下の成人がん患者に対する G-CSF 予防投与は、FN 発症リスクを有意に低減し、この効果はがん腫及び年齢の影響を受けなかったことから、様々ながん化学療法およびがん患者において有効であることが示唆

されたとともに、G-CSF 予防投与により、感染関連死亡を含む早期死亡リスクが低下し、RDI も高く維持された。

これらの結果から、予防投与を実施しない場合に比し、予防投与を実施した場合の臨床的メリットが明らかであることが臨床試験において示されていると考えられる。

<ウの根拠>

現時点で、欧米の臨床ガイドライン、代表的なものとして米国のASCO^{要望-1 9)} およびNCCN^{企業-5)}、欧州のEORTC^{要望-2 1)} 等において、G-CSFの予防投与について触れられており、欧米において標準的療法に位置付けられている。各ガイドラインの内容はほぼ共通であり、以下にASCOのガイドラインにおける予防投与に関する記載について概要を示す。

一般的な状況において、年齢、病歴、疾患特性、化学療法レジメンによる骨髄毒性からFNの発症リスクが高いと考えられる患者には、FNに対してCSFの一次予防投与が推奨される。Dose denseレジメンにはCSFが必要であり、かつ推奨される。最新の臨床試験データより、FNの発症リスクが約20%以上であればCSFを使用すべきであることが支持された。有効性が同等でFNの発症リスクが低いため、CSFの投与が必要ではないレジメンがある場合は、それを標準的治療法とする。特殊な状況でない場合、もっとも一般的に用いられているレジメンのFN発症リスクは20%未満である。予防的にCSFを投与するか否かを判断する場合、臨床腫瘍医は最適な化学療法レジメンを検討するだけでなく、個々の患者のリスク因子や治療目的（疾患の治療、延命、症状の管理・緩和）も考慮しなければならない。治療を目指す場合のCSF適正使用の例としては、早期乳がんに対するTACやFEC100などのより強力なレジメンによって術後補助化学療法を行う場合や、高齢のaggressive非ホジキンリンパ腫（NHL）患者に対するCHOPまたはCHOPlikeレジメンを使用する場合などがあげられる。

特殊な状況においては、骨髄抑制が比較的少ない化学療法でベネフィットが得られると考えられても、骨髄不全や併存疾患のためにFNや感染症の潜在リスク因子を有する患者に遭遇することがある。化学療法に伴う感染合併症の発症リスクが高い患者については、CSFを投与することが可能とされる場合もあるが、そのような使用法を支持する決定的なデータは得られていない。遷延する好中球減少症による合併症を増加させる臨床因子としては、65歳を超える年齢、一般状態（PS）不良、FN発症歴、広範囲への放射線照射などの強度の高い前治療、放射線併用化学療法歴、腫瘍の骨髄浸潤による血球減少、栄養状態不良、開放創や活動性感染、進行がん、その他の重篤な併存疾患などがあげられる。このような場合には、化学療法レジメンのFN発症率が20%未満であっても、CSFの一次予防投与を行うことが適切であることが多い。この点は専門委員会において意見が一致した。臨床試験では、ほとんどの場合、このようなハイリスクの患者は除外

	<p>されるため、新たな臨床データが得られる可能性は低い。患者因子より FN の発症率や重症度を予測することが可能であることから、CSF に関する ASCO のガイドラインには、このような特定の患者集団についても記載されている。</p> <p>また、前コースの化学療法時から好中球減少性の合併症をきたしている患者（一次予防投与が行われていなかった場合）で、治療薬の投与量を減量すると無病生存期間、全生存期間、あるいは治療アウトカムが損なわれる可能性のある場合には、CSF の二次予防投与が推奨される。多くの場合、投与量の減量や投与延期は合理的な選択肢となりうる。</p> <p>上記の通り、欧米において、FN 発症リスクの高い場合における G-CSF の予防投与は標準的療法に位置付けられており、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は期待できると考えられる。</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 개국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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																																						
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="410 1223 507 1261"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1223 1377 1261">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1261 507 1451" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1261 762 1312">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1261 1377 1312"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1312 762 1364">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1312 1377 1364"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1364 762 1415">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1364 1377 1415"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1415 762 1451">備考</td> <td data-bbox="762 1415 1377 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1451 507 1641" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1451 762 1503">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1451 1377 1503"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1503 762 1554">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1503 1377 1554"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1554 762 1606">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1554 1377 1606"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1606 762 1641">備考</td> <td data-bbox="762 1606 1377 1641"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1641 507 1832" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1641 762 1693">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1641 1377 1693"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1693 762 1744">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1693 1377 1744"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1744 762 1796">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1744 1377 1796"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1796 762 1832">備考</td> <td data-bbox="762 1796 1377 1832"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1832 507 2024" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="507 1832 762 1883">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1832 1377 1883"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1883 762 1935">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1883 1377 1935"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1935 762 1986">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1935 1377 1986"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1986 762 2024">備考</td> <td data-bbox="762 1986 1377 2024"></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を下線）		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）		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）																																						
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）																																						
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	備考																																						
独国	販売名（企業名）																																						
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	備考																																						
仏国	販売名（企業名）																																						
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	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）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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

<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>

<海外における臨床試験等>

要望書内容からの記載修正

【変更前】

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

【変更後】

②大腸がん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検化無作為化比較試験

<日本における臨床試験等[※]>

4) 悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相比較試験

悪性リンパ腫患者を対象として、フィルグラスチムに対するペグフィルグラスチムの非劣性の検証を目的とした多施設共同ランダム化二重盲検群間比較試験であり、主要評価項目は好中球数500/ μ L未満の日数（DSN：Duration of Severe Neutropenia）とした。主な選択基準は年齢20歳以上、第1サイクルのCHASE（R）療法をフルドーズで実施予定の患者、PS2以下等であった。111名の悪性リンパ腫患者が割付けられ、109名（ペグフィルグラスチム群54名、フィルグラスチム群55名）の被験者にCHASE療法が施行された。主要評価項目であるDSN（平均値 \pm S.D.）は、ペグフィルグラスチム群4.5日 \pm 1.2、フィルグラスチム群4.7日 \pm 1.3であった。また、有害事象及び副作用共に両群で特筆すべき傾向は認められず、安全性上問題となる事象は認められなかった。フィルグラスチムの連日皮下投与に対するペグフィルグラスチムの単回皮下投与の非劣性が検証された。また、安全上問題となる事象は認められなかった。

Y. Miyazaki, et al. A multicenter, double-blind, randomized Phase III study comparing KRN125 with filgrastim in lymphoma. The 75th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (abstract OS-1-60), 2013 (企業-6)

5) 高齢者非ホジキンリンパ腫患者を対象とした一般臨床試験

高齢者非ホジキンリンパ腫患者を対象として、ペグフィルグラスチムの有効性と安全性をフィルグラスチムと比較検討することを目的としたランダム化オープン並行群間比較試験であり、CHOP (R) 療法施行後、ペグフィルグラスチム群は単回皮下投与、フィルグラスチム群は連日皮下投与された。主要評価項目は、好中球数500/ μ L未満の日数

(DSN : Duration of Severe Neutropenia) であった。主な選択基準は年齢65歳以上、第1サイクルのCHOP (R) 療法をフルドーズで実施予定の患者、PS2以下等であった。52名の高齢の非ホジキンリンパ腫患者が割付けられた。主要評価項目であるDSN (平均値 \pm 標準偏差) はペグフィルグラスチム群1.6 \pm 1.0日、フィルグラスチム群1.3 \pm 1.3日であり、両群に顕著な差は認められなかった。また、有害事象及び副作用共に両群で特筆すべき傾向は認められず、安全上問題となる事象は認められなかった。

I. Yoshida, et al. A multicenter, open-label, randomized study comparing KRN125 with filgrastim in elderly NHL. The 75th Annual meeting of Japanese Society of Hematology (abstract OS-3-186), 2013 (企業-7)

※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)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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) NCI-PDQ

本剤の要望適応に関して、ガイドライン上の記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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>

<要望用法・用量について>

<臨床的位置づけについて>

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

要望-19. J Clin Oncol 24: 3187-3205, 2006 (ASCO guideline)

要望-21. Eur J Cancer 47: 8-32, 2011

企業-1. Cancer 106: 2258-66, 2006

企業-2. Semin Oncol 30(4 suppl 13): 3-9, 2003

企業-3. Drugs 62: Suppl 1: 65-78, 2002

企業-4. J Clin Oncol 25: 3158-3167, 2007

企業-5. NCCN clinical practice guidelines in oncology “Myeloid Growth factors 2014 version 2

企業-6. The 75th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology (abstract OS-1-60), 2013

企業-7. The 75th Annual meeting of Japanese Society of Hematology (abstract OS-3-186), 2013