

(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	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-187
	成分名 (一般名)	フィルグラスチム (遺伝子組換え)
	販売名	「グラン注射液 75」他 全 6 品目
	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 g/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) 弊社では、持続型 G-CSF 製剤 (一般名 : pegfilgrastim、治験成分記号 : KRN125) の開発を進めており、現在、本要望を踏まえた形での治験を実施中である。よって、フィルグラスチムとして本要望を踏まえた開発は行わないこととしたい。
「医療上の必要性に係る基準」への該当	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 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 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 ^{2) 3)} 。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。

性
(
該
当
す
る
も
の
に
チ
ェ
ツ
ク
し
、
分
類
し
た
根
拠
に
つ
い
て
記
載
す
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
 - 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%CI 0.433~0.830, 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で有意に減少し、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 ASCO⁵⁾ および NCCN⁶⁾、欧州の EORTC⁷⁾ 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(疾患の治癒、延命、症状の管理・緩和)も考慮しなければならない。治癒を目指す場合の 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 や感染症の潜在的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

	<p>ASCO のガイドラインには、常にこのような特殊な状況が記載されている。</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

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。）	<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	
	[欧米等 6 개국での承認内容]	
		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）	Neupogen (Amgen)
	効能・効果	<p>【骨髄抑制のある化学療法を受けたがん患者】</p> <p>NEUPOGEN の適応症は、発熱を伴う高度な好中球減少症をきたし骨髄抑制のある抗癌剤の投与を受けた非骨髄性悪性腫瘍患者における感染症発症（発熱性好中球減少症に代表される）を減少させることである。白血球増多症を避け、好中球数を観察するため、化学療法前と、NEUPOGEN 投与中は週 2 回（臨床検査の項参照）血球数（CBC）及び血小板数を計測することが望ましい。第 3 相臨床試験においては化学療法による最低値経過後、好中球数（ANC）が</p>

			<p>10,000/mm³を超えた場合、NEUPOGEN の投与を中止した。</p> <p>【寛解導入及び地固め化学療法を受けた急性骨髄性白血病患者】 NEUPOGEN の適応症は、寛解導入及び地固め化学療法を受ける成人急性骨髄性白血病患者の好中球数回復迄の期間及び発熱期間を減少させることである。</p> <p>【骨髄移植（BMT）を受けたがん患者】 NEUPOGEN の適応症は、骨髄破壊的化学療法後に骨髄移植を受けた非骨髄性悪性腫瘍患者における好中球減少症の期間の短縮と好中球減少症に伴う続発症（発熱性好中球減少症に代表される）を減少させることである。骨髄移植後、骨髄機能の回復をみるため、少なくとも週 3 回（臨床検査の項参照）血球数及び血小板数を計測することが望ましい。</p> <p>【末梢血前駆細胞（PBPC）の採取及び治療を受ける患者】 NEUPOGEN の適応症は、アフレーシスによる採取時の造血前駆細胞の末梢血中への動員である。NEUPOGEN による前駆細胞の動員により、動員を行わないでアフレーシスを行った場合や骨髄採取の場合と比較して、生着可能な前駆細胞数を増加させることが可能となった。骨髄破壊的化学療法後、移植する前駆細胞の増加によって、より早い生着が可能となり、その結果として支持療法の必要性が減少する可能性がある。</p> <p>【重症慢性好中球減少症（SCN）の患者】NEUPOGEN の適応症は、</p>	
--	--	--	--	--

			<p>長期の投与により、先天性好中球減少症、周期性好中球減少症、特発性好中球減少症の患者の好中球減少症に伴う続発症（例えば発熱、感染症、口腔咽頭部潰瘍）の頻度と期間を減少させることである（臨床試験の項を参照）。</p> <p>NEUPOGEN 使用開始前には、定期的な血球分画及び血小板数を含む血液学的検査と骨髄検査（形態及び核型）が必要である。SCN の確定診断前に NEUPOGEN を使用すると診断が困難となり、SCN 以外の好中球減少症の原因の診断と治療が遅れる可能性がある。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>【骨髄抑制のある化学療法を受けたがん患者】</p> <p><u>NEUPOGEN の推奨された初期投与量は 5µg/kg/日で皮下あるいは短時間（15～30 分間）で静脈内に投与するか、持続皮下投与あるいは持続静注で 1 日 1 回投与する。</u></p> <p>NEUPOGEN 投与開始前と投与中は週 2 回全血球数と血小板数を測定すべきである。好中球最低値の期間及び重症度に応じて投与量を 5µg/kg ずつ、化学療法のクール毎に増量することができる。</p> <p><u>NEUPOGEN は化学療法剤投与後 24 時間以上経過してから投与すること。</u>また、化学療法剤投与前 24 時間は投与を避けること。</p> <p>NEUPOGEN の投与は連日最長 2 週間、化学療法による好中球最低値の経過後好中球数が 10,000/mm³ に達するまで投与すること。化学療法による好中球減少症を軽減するのに必要な NEUPOGEN の投与期間は、用い</p>	

			<p>た化学療法 of 骨髄抑制作用の程度による。化学療法による好中球最低値の経過後に好中球数が 10,000/mm³ 以上となった場合は NEUPOGEN の投与を中止すべきである。第 3 相試験では、4～8μg/kg/日 で有効性が認められた。</p> <p>【骨髄移植を受けたがん患者】</p> <p>BMT 後の NEUPOGEN の推奨された投与量は 10μg/kg/日 で 4 時間から 24 時間かけて静脈内に投与するか、24 時間持続皮下注で 1 日 1 回投与する。骨髄移植を受けた患者に対する NEUPOGEN の初回投与は少なくとも化学療法後 24 時間経過後かつ骨髄輸注の少なくとも 24 時間後に行うこと。好中球数回復期間中は、NEUPOGEN の投与量の調整は、好中球数の反応に従って行うこと。【がん患者における PBPC の採取と治療】</p> <p>PBPC の動員に用いる</p> <p>NEUPOGEN の推奨された投与量は 10μg/kg/日 皮下投与とし、通常の皮下注でも持続皮下注でもよい。NEUPOGEN は最初のアフエレーシスの前に少なくとも 4 日間は投与し、アフエレーシスが終了するまで続けること。</p> <p>NEUPOGEN の至適投与期間とアフエレーシスの最適なスケジュールは確立していないが、NEUPOGEN を 6 日間から 7 日間投与し、アフエレーシスは 5, 6, 7 日目に行うスケジュールで、安全性と有効性が確認された（臨床試験でのスケジュールについては臨床成績の項参照）。好中球数は NEUPOGEN 投与開始 4 日後に計</p>	
--	--	--	--	--

		<p>測し、白血球数が 100,000/mm³ を超えた患者については NEUPOGEN の投与量の調整を考慮すること。</p> <p>PBPC 動員についての NEUPOGEN の臨床試験では、採取細胞の再輸注後にも NEUPOGEN が投与された。</p> <p>【重症慢性好中球減少症患者】</p> <p>NEUPOGEN は先天性好中球減少症、周期性好中球減少症あるいは特発性好中球減少症の確定診断がついた患者に対し投与すること。好中球減少症を伴う他の疾患には投与しないこと。</p> <p>初回投与量：</p> <p>先天性好中球減少症：承認された初回投与量は 6µg/kg, 1 日 2 回、連日皮下投与である</p> <p>特発性または周期性好中球減少症：承認された初回投与量は 5µg/kg, 1 日 1 回、連日皮下投与である</p> <p>投与量の調整：</p> <p>長期間の連日投与が臨床的な有用性を維持するために必要である。ANC を有効性の単独の指標とすべきではない。投与量は ANC 同様患者の臨床症状をもとに個別に調整すること。第 3 相試験では、ANC の目標値は 1,500～10,000/mm³ であった。しかしながら、ANC がこの目標値より低い場合にも、臨床的有用性が認められるかも知れない。ANC が持続的に 10,000/mm³ を超える場合には減量すること。</p>	
	備考		
英国	販売名 (企	Neupogen (Amgen)	

		業名)		
		効能・効果	<p>NEUPOGEN は、悪性腫瘍（慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群を除く）に対するがん化学療法後の患者の好中球減少症の期間短縮、発熱性好中球減少症の頻度を減少させること、及び遷延する重症好中球減少症の危険性の増大が考慮される骨髄移植を伴う骨髄破壊的化学療法後の好中球減少症の期間を短縮することが適応とされている。</p> <p>NEUPOGEN は、単独投与あるいは骨髄抑制のある化学療法後の投与での末梢血中への前駆細胞の動員、骨髄抑制のある治療あるいは骨髄破壊的治療後の自家末梢血前駆細胞輸注後の造血能の回復が適応とされている。</p> <p>化学療法を受けた成人及び小児における NEUPOGEN の安全性及び有効性は同様である。</p> <p>小児又は成人における重症の先天性、周期性あるいは特発性好中球減少症で $ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$ となり重症感染又は感染症を繰り返す患者において、NEUPOGEN は長期投与により好中球数を増加させ、感染症状及びその期間を減少させることを適応とする。</p>	
		用法・用量	<p>【確立した化学療法】</p> <p><u>NEUPOGEN の推奨された投与量は 0.5MU (5μg) /kg/日である。</u></p> <p><u>NEUPOGEN の初回投与は化学療法後 24 時間以内に行わないこと。</u></p> <p>NEUPOGEN は連日皮下投与あるいは 5%ブドウ糖液で希釈し 30 分以上かけて連日静脈内投与することができる。大半の患者では、</p>	

			<p>皮下投与が選ばれている。単回投与試験の成績では、静脈内投与では効果の期間が短縮する事を裏付ける成績がある。頻回投与での効果の期間に関する臨床的な関連性は、明らかでない。投与経路は、患者個々の状況に応じて選択すべきである。無作為化臨床試験では $230\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ (4.0 から $8.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の皮下投与が行われた。</p> <p>NEUPOGEN 投与は、好中球数が最低値経過後、正常範囲に回復するまで連日投与すること。固形腫瘍に対する確立した化学療法後、治療期間として 14 日以内にこれらの基準を満たすことが期待される。</p> <p>急性骨髄性白血病に対する寛解導入、地固め療法後の治療期間は、使用する化学療法剤、使用量、投与スケジュールにより実質延長する (38 日まで)。</p> <p>化学療法を受けた患者の多くは NEUPOGEN 投与開始後 1 ~ 2 日で好中球数の一過性の回復が認められる。</p> <p>しかしながら、持続的な治療効果を得るため、好中球数が最低値経過後、正常範囲に回復するまで NEUPOGEN の投与を中止しないこと。好中球数最低値経過前に NEUPOGEN 治療を早期に中止することは推奨されない。</p> <p>【骨髄移植に伴う骨髄破壊的治療を施行する患者】</p> <p>NEUPOGEN の推奨される投与開始量は、1.0MU ($10\mu\text{g}$) /$\text{kg}/\text{日}$ の 30 分間又は 24 時間持続静脈内投与あるいは 1.0MU ($10\mu\text{g}$) /$\text{kg}/\text{日}$</p>	
--	--	--	--	--

			<p>の 24 時間持続皮下投与である。 NEUPOGEN は 5%ブドウ糖液 20mL で希釈すること。 NEUPOGEN の初回投与は化学療法後及び骨髄輸注後 24 時間以内には行わないこと。 好中球数最低値経過後は、 NEUPOGEN の 1 日投与量は、好中球数の反応にしたがって下記のとおり調整すること。(表略)</p> <p>【骨髄抑制のある化学療法あるいは骨髄破壊的化学療法後、(場合により骨髄移植と併用して) 自家 PBPC 移植を行う患者における PBPC の動員】</p> <p>単独投与により PBPC の採取を行う場合の、NEUPOGEN の推奨される投与量は、1.0MU (10μg) /kg/日を 24 時間持続皮下投与あるいは皮下投与で 6 日間連日投与である。投与に際しては、NEUPOGEN は 5%ブドウ糖液 20mL で希釈すること。アフエレーシスの時期:5、6、7 日目に 3 日間連日採取することが推奨される。</p> <p>骨髄抑制のある化学療法後に PBPC の動員を行う場合の NEUPOGEN の推奨される投与量は、化学療法終了翌日から好中球数が最低値経過後、正常範囲に回復するまで 0.5MU (5μg) /kg/日を連日皮下投与である。アフエレーシスは、ANC が 0.5$\times 10^9$/L 未満から 5.0$\times 10^9$/L 以上を超えるまでの期間中に行うこと。繰返し化学療法を受けていない患者では、多くの場合 1 回のアフエレーシスで十分採取できることがある。十分量を採取出来なかった場合には、ア</p>	
--	--	--	--	--

			<p>フェレーシスを追加することが推奨される。</p> <p>【同種造血前駆細胞 (PBPC) 移植のための、健常人ドナーにおける PBPC 動員】</p> <p>健常人ドナーでの PBPC 動員では、Neupogen が 10μg/kg/日で 4-5 日間の連日皮下投与されるべきである。アフレーシスは 5 日目に開始され、レシピエントの体重当たり 4 x 10⁶ CD34+ cells/kg を得るために必要であれば、6 日目まで行われる。</p> <p>【重症慢性好中球減少症の患者】</p> <p>先天性好中球減少症： 推奨される投与開始量は 1.2MU (12μg) /kg/日であり、単回又は分割皮下投与で行うこと。</p> <p>特発性好中球減少症あるいは周期性好中球減少症： 推奨される投与開始量は 0.5MU (5 μg) /kg/日であり、単回又は分割皮下投与で行うこと。</p> <p>投与量の調整： NEUPOGEN は好中球数が 1.5\times10⁹/L 以上に達し、それを維持するようになるまで連日皮下投与すべきである。好中球数の反応が得られた際には、それを維持出来る最少投与量を設定することが望ましい。十分な好中球数を維持するには、長期的な連日投与が必要である。投与開始 1~2 週間後、患者の好中球数の反応により、初期投与量は倍増あるいは半減することも考慮する。最終的に投与量は好中球数が平均的に 1.5\times10⁹/L ~ 10\times10⁹/L を維持するように、1~2 週間毎に患者個々に調整すること</p>	
--	--	--	--	--

		<p>が望ましい。重症感染症を併発している患者の場合は、増量スケジュールを速めることも考慮することが望ましい。臨床試験では、投与量が 24μg/kg/日以下で 97%の患者に十分な反応が得られている。重症慢性好中球減少症患者に対する 24μg/kg/日を超える投与量での長期投与における安全性は確立していない。</p> <p>【その他】</p> <p>NEUPOGEN 治療は、G-CSF 治療の経験、血液科を有する必要な診断施設及びがんセンターとの協力下で実施する。造血前駆細胞の動員とアフエーシスは、この分野で十分な経験があり、造血前駆細胞の測定が正確に行えるがん-血液センターの協力下で行うこと。NEUPOGEN の臨床試験には少数の高齢者も含まれてはいたが、特に高齢者を対象とした試験は実施していないので、これらの患者に対する特別な推奨用量は設定されていない。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Neupogen (Amgen)
	効能・効果	<p>本剤は悪性疾患（慢性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群を除く）の化学療法を受けた患者の好中球減少症持続期間の短縮および発熱性好中球減少症発生率の低下、ならびに骨髄抑制のある化学療法＋骨髄移植を受け長期の重度好中球減少症のリスクが高い患者の好中球減少症持続期間の短縮に使用する。本剤の安全性および有効性は癌化学療法を受けている成</p>

			<p>人および小児でほぼ同じである。本剤は造血前駆細胞 (PBPC) の末梢血中への動員に使用する。本剤は小児、成人を問わず好中球数が $0.5 \times 10^9/L$ 以下で重度または反復性感染症の既往がある重度の先天性、周期性、特発性好中球減少症患者に対し、好中球数の増加、感染症発生率の低下と持続期間の短縮を目的として長期投与する。本剤は HIV 感染進行期患者の持続性好中球減少症 (好中球数 $1 \times 10^9/L$ 以下) に対し、他の好中球減少症治療が不十分な場合、細菌感染のリスクを軽減するために使用する。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>癌化学療法後： <u>Neupogen の推奨量は $0.5 \text{ MU (} 5\mu\text{g)}/\text{kg}/\text{日}$ である。初回投与は化学療法終了後少なくとも 24 時間を経過した時点で行うこと。</u> Neupogen は皮下または 5%ブドウ糖液で希釈し 30 分の静脈内持続注入により連日投与すること。大多数の症例で投与経路は皮下を優先すること。単回投与試験の結果を見ると、静脈内投与の場合、作用持続時間が短縮するようである。このデータの反復投与時の臨床的意義は確立されていない。投与経路はケースバイケースで決定すること。無作為化臨床試験では $230\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ ($4 \sim 8.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) を皮下投与した。Neupogen は好中球数が最低値を越え正常値に回復するまで連日投与すること。固形腫瘍、リンパ腫、リンパ性白血病の有効な化学療法後に使用する場合の投与期間は 14 日までとする。</p>	

			<p>急性骨髄性白血病の寛解導入治療および地固め治療後に使用する場合の投与期間は、化学療法剤の種類、スケジュールに応じて大幅に延長してよい（38日まで）。癌化学療法後の患者での典型的な所見として、Neupogen 投与開始後1～2日に好中球数が一過性の増加を示す。しかし持続的な効果を得るためには、好中球数が最低値に達すると予測される日を経過し値が正常化するまで投与を続ける必要がある。最低値に達すると予測される日より前に投与を中断するのは勧められない。</p> <p>骨髄破壊的化学療法＋骨髄移植後：</p> <p>Neupogen の推奨初回量は 1 MU (10 µg)/kg/日で 30 分または 24 時間の静脈内持続投与、または 1 MU (10 µg)/kg/日を連続 24 時間皮下に持続投与する。Neupogen は 5%ブドウ糖液 20 mL で希釈すること。Neupogen の初回投与は化学療法＋骨髄輸注後少なくとも 24 時間を経過した時点で行うこと。好中球数が最低値を超えたならば、その値に応じて一日量を調整すること。</p> <p>骨髄抑制または骨髄破壊的化学療法＋自家造血前駆細胞 (PBPC) 移植における造血前駆細胞の末梢血中への動員：</p> <p>造血前駆細胞動員のために Neupogen を単独使用する場合の推奨量は 1 MU (10 µg)/kg/日で連続 5～7 日間、24 時間皮下に持続投与するか 1 日 1 回皮下投与する。持続投与の場合は 5%ブドウ糖</p>	
--	--	--	--	--

			<p>液 20 mL で希釈すること。アフエレーシスは日 5 および日 6 に 1～2 回行えば十分な場合が多い。状況によっては追加が必要なこともある。用量は最終アフエレーシスまで維持すること。骨髄抑制化学療法後の推奨量は 0.5 MU (5 μg)/kg/日 で 1 日 1 回皮下投与する。初回投与は化学療法終了翌日に行うこと。投与は好中球数が最低値に達すると予測される日を経過し値が正常化するまで続けること。アフエレーシスは好中球数が $0.5 \times 10^9/\text{L} \sim 5.0 \times 10^9/\text{L}$ になる期間に実施すること。強化化学療法を受けていない患者では一般に 1 回で十分である。その他の場合は追加して実施するのが望ましい。同種造血前駆細胞移植の健康ドナーにおける造血前駆細胞 (PBPC) の末梢血中への動員： 健常人ドナーの PBPC 動員に使用する Neupogen の推奨量は 1 MU (10 μg)/kg/日 で、4～5 日間皮下投与する。レシピエントの体重 1 kg あたり 4×10^6 個の CD34+細胞を採取するために、5 日目にアフエレーシスを開始し、必要ならば 6 日目まで続けること。 重症慢性好中球減少症患者： －先天性好中球減少症： 推奨初回量は 1.2 MU (12 μg)/kg/日 で 1 回または分割して皮下投与する。 －特発性または周期性好中球減少症： 推奨初回量は 0.5 MU (5 μg)/kg/日 で 1 回または分割して皮下投与する。</p>	
--	--	--	--	--

			<p>用量の調整：Neupogen は平均好中球数を $1.5 \times 10^9/L$ 以上に増加し維持するべく皮下注射により連日投与すること。効果が得られたならば、好中球数を維持するのに必要な最小有効量を求めること。適切な好中球数を維持するには長期の連日投与が必要である。投与1～2週後、効果に応じて初回量を倍増ないし半減してよい。その後は平均好中球数を $1.5 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$ に維持できるよう1～2週ごとに個別に用量を調整すること。重症感染症がある患者ではより増量幅を大きくした投与法を検討してもよい。臨床試験では有効例の97%が $24 \mu g/kg/日$ 以下の用量で著効を示した。重度慢性好中球減少症 (SCN) 患者に $>24 \mu g/kg/日$ で長期投与したときの忍容性は確立されていない。</p> <p>その他：</p> <ul style="list-style-type: none"> －Neupogen を投与する際は G-CSFs の使用経験がある腫瘍内科医または血液科専門医の意見を求めるのが望ましい。動員およびアフレーシスは、十分な経験を有し造血前駆細胞の採取量を正しくモニターできる腫瘍・血液学センターの協力を得て実施すること。 －高齢者： 臨床試験に参加した高齢者は少数である。また特別な試験も行われておらず、従って高齢者への推奨量を提示することはできない。 －重度の腎不全または肝不全患者： 重度の腎不全または肝不全患者を 	
--	--	--	---	--

			<p>対象に行った試験で、Neupogen の薬物動態および薬力学プロファイルは正常被験者と同様であることが明らかにされた。この場合、用量調整の必要はない。</p> <p>－癌腫および重症慢性好中球減少症（SCN）の小児での使用：</p> <p>重症慢性好中球減少症（SCN）での試験に参加した患者の65%が18歳未満だった。これらは主として先天性好中球減少症患者で、Neupogen の有効性が明白に認められた。重症慢性好中球減少症（SCN）の小児において忍容性プロファイルに差は見られなかった。小児を対象とした臨床試験データから Neupogen の安全性および有効性は癌化学療法を受けている成人および小児ではほぼ同じであることが明らかになった。小児への推奨量は骨髄抑制のある化学療法後の成人への推奨量と同じである。</p> <p>HIV 感染者：</p> <p>－好中球減少症の改善：</p> <p>Neupogen の推奨初回量は 0.1 MU (1 µg)/kg/日で 1 日 1 回皮下投与する。好中球数が正常値（好中球数>2×10⁹/L）に達し、それが安定して維持できるように、用量を 0.4 MU(4 µg)/kg/日まで漸増してよい。臨床試験ではこの用量が90%以上の患者で有効であり、好中球減少症の改善は中央値で 2 日間持続した。少数の患者（10%未満）では好中球減少症改善のため 1 MU (10 µg)/kg/日までの増量を要した。</p> <p>－正常な好中球数の維持：</p>	
--	--	--	---	--

		<p>好中球減少症に改善が見られたならば、好中球数を維持するために必要な最小有効量を求めること。用量の調整：2日に1日の割合で30 MU (300 µg)/日を皮下投与し用量を調整するのが望ましい。その効果に応じて平均好中球数を$2 \times 10^9/L$を上回る値に維持できるように用量を調整する。臨床試験において好中球数$>2 \times 10^9/L$を維持するには30 MU (300 µg)/日を週に1～7日投与する必要があった。投与回数の中央値は週3日であった。好中球数$>2 \times 10^9/L$を維持するには長期投与が必要な場合もある。</p>	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	Neupogen (Amgen)	
	効能・効果	<p>本剤は悪性疾患（慢性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群を除く）の化学療法を受けた患者の好中球減少症持続期間の短縮および発熱性好中球減少症発生率の低下、ならびに骨髄抑制のある化学療法＋骨髄移植を受け長期の重度好中球減少症のリスクが高い患者の好中球減少症持続期間の短縮に使用する。本剤の安全性および有効性は癌化学療法を受けている成人および小児でほぼ同じである。本剤は造血前駆細胞（PBPC）の末梢血中への動員に使用する。本剤は小児、成人を問わず好中球数が$0.5 \times 10^9/L$以下で重度または反復性感染症の既往がある重度の先天性、周期性、特発性好中球減少症患者に対し、好中球数の増加、感染症発生率の低下と持続期間の短</p>	

			<p>縮を目的として長期投与する。 本剤は HIV 感染進行期患者の持続性好中球減少症(好中球数 $1 \times 10^9/L$ 以下) に対し、他の好中球減少症治療が不十分な場合、細菌感染のリスクを軽減するために使用する。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>癌化学療法後： <u>Neupogen の推奨量は 0.5 MU (5μg)/kg/日である。初回投与は化学療法終了後少なくとも 24 時間を経過した時点で行うこと。</u> Neupogen は皮下または 5%ブドウ糖液で希釈し 30 分の静脈内持続注入により連日投与すること。大多数の症例で投与経路は皮下を優先すること。単回投与試験の結果を見ると、静脈内投与の場合、作用持続時間が短縮するようである。このデータの反復投与時の臨床的意義は確立されていない。投与経路はケースバイケースで決定すること。無作為化臨床試験では 230μg/m²/日 (4~8.4μg/kg/日) を皮下投与した。Neupogen は好中球数が最低値を越え正常値に回復するまで連日投与すること。固形腫瘍、リンパ腫、リンパ性白血病の有効な化学療法後に使用する場合は投与期間は 14 日までとする。急性骨髄性白血病の寛解導入治療および地固め治療後に使用する場合は投与期間は、化学療法剤の種類、スケジュールに応じて大幅に延長してよい (38 日まで)。癌化学療法後の患者での典型的な所見として、Neupogen 投与開始後 1~2 日に好中球数が一過性の増加を示す。しかし持続的な効果を得</p>	

			<p>るためには、好中球数が最低値に達すると予測される日を経過し値が正常化するまで投与を続ける必要がある。最低値に達すると予測される日より前に投与を中断するのは勧められない。</p> <p>骨髄破壊的化学療法＋骨髄移植後：</p> <p>Neupogen の推奨初回量は 1 MU (10 µg)/kg/日で 30 分または 24 時間の静脈内持続投与、または 1 MU (10 µg)/kg/日を連続 24 時間皮下に持続投与する。Neupogen は 5%ブドウ糖液 20 mL で希釈すること。Neupogen の初回投与は化学療法＋骨髄輸注後少なくとも 24 時間を経過した時点で行うこと。好中球数が最低値を超えたならば、その値に応じて一日量を調整すること。</p> <p>骨髄抑制または骨髄破壊的化学療法＋自家造血前駆細胞 (PBPC) 移植における造血前駆細胞の末梢血中への動員：</p> <p>造血前駆細胞動員のために Neupogen を単独使用する場合の推奨量は 1 MU (10 µg)/kg/日で連続 5～7 日間、24 時間皮下に持続投与するか 1 日 1 回皮下投与する。持続投与の場合は 5%ブドウ糖液 20 mL で希釈すること。アフエレーシスは日 5 および日 6 に 1～2 回行えば十分な場合が多い。状況によっては追加が必要なこともある。用量は最終アフエレーシスまで維持すること。骨髄抑制化学療法後の推奨量は 0.5 MU (5 µg)/kg/日で 1 日 1 回皮下投与す</p>	
--	--	--	---	--

			<p>る。初回投与は化学療法終了翌日に行うこと。投与は好中球数が最低値に達すると予測される日を経過し値が正常化するまで続けること。アフェレーシスは好中球数が $0.5 \times 10^9/L \sim 5.0 \times 10^9/L$ になる期間に実施すること。強化化学療法を受けていない患者では一般に1回で十分である。その他の場合は追加して実施するのが望ましい。同種造血前駆細胞移植の健康ドナーにおける造血前駆細胞 (PBPC) の末梢血中への動員： 健常人ドナーの PBPC 動員に使用する Neupogen の推奨量は 1 MU (10 μg)/kg/日で、4～5 日間皮下投与する。レシピエントの体重 1 kg あたり 4×10^6 個の CD34+細胞を採取するために、5 日目にアフェレーシスを開始し、必要ならば 6 日目まで続けること。 重症慢性好中球減少症患者： －先天性好中球減少症： 推奨初回量は 1.2 MU (12 μg)/kg/日で 1 回または分割して皮下投与する。 －特発性または周期性好中球減少症： 推奨初回量は 0.5 MU (5 μg)/kg/日で 1 回または分割して皮下投与する。 用量の調整：Neupogen は平均好中球数を $1.5 \times 10^9/L$ 以上に増加し維持するべく皮下注射により連日投与すること。効果が得られたならば、好中球数を維持するのに必要な最小有効量を求めること。適切な好中球数を維持するには長期の連日投与が必要である。投与 1</p>	
--	--	--	---	--

			<p>～2 週後、効果に応じて初回量を 倍増ないし半減してよい。その後 は平均好中球数を $1.5 \times 10^9/L \sim$ $10 \times 10^9/L$ に維持できるよう 1～2 週ごとに個別に用量を調整するこ と。重症感染症がある患者ではよ り増量幅を大きくした投与法を検 討してもよい。臨床試験では有効 例の 97%が $24 \mu\text{g/kg/日}$ 以下の用 量で著効を示した。重度慢性好中 球減少症 (SCN) 患者に $>24 \mu\text{g/kg/}$ 日で長期投与したときの忍容性は 確立されていない。</p> <p>その他：</p> <p>－Neupogen を投与する際は G-CSFs の使用経験がある腫瘍内 科医または血液科専門医の意見を 求めるのが望ましい。動員および アフェレーシスは、十分な経験を 有し造血前駆細胞の採取量を正し くモニターできる腫瘍・血液学セ ンターの協力を得て実施するこ と。</p> <p>－高齢者： 臨床試験に参加した高齢者は少数 である。また特別な試験も行われ ておらず、従って高齢者への推奨 量を提示することはできない。</p> <p>－重度の腎不全または肝不全患 者： 重度の腎不全または肝不全患者を 対象に行った試験で、Neupogen の薬物動態および薬力学プロフィ ールは正常被験者と同様であるこ とが明らかにされた。この場合、 用量調整の必要はない。</p> <p>－癌腫および重症慢性好中球減少 症 (SCN) の小児での使用： 重症慢性好中球減少症 (SCN) で</p>	
--	--	--	--	--

			<p>の試験に参加した患者の65%が18歳未満だった。これらは主として先天性好中球減少症患者で、Neupogenの有効性が明白に認められた。重症慢性好中球減少症（SCN）の小児において忍容性プロフィールに差は見られなかった。小児を対象とした臨床試験データからNeupogenの安全性および有効性は癌化学療法を受けている成人および小児でほぼ同じであることが明らかになった。小児への推奨量は骨髄抑制のある化学療法後の成人への推奨量と同じである。</p> <p>HIV 感染者：</p> <p>－好中球減少症の改善：</p> <p>Neupogenの推奨初回量は0.1 MU (1 µg)/kg/日で1日1回皮下投与する。好中球数が正常値（好中球数$>2 \times 10^9/L$）に達し、それが安定して維持できるように、用量を0.4 MU (4 µg)/kg/日まで漸増してよい。臨床試験ではこの用量が90%以上の患者で有効であり、好中球減少症の改善は中央値で2日間持続した。少数の患者（10%未満）では好中球減少症改善のため1 MU (10 µg)/kg/日までの増量を要した。</p> <p>－正常な好中球数の維持：</p> <p>好中球減少症に改善が見られたならば、好中球数を維持するために必要な最小有効量を求めること。</p> <p>用量の調整：2日に1日の割合で30 MU (300 µg)/日を皮下投与し用量を調整するのが望ましい。その効果に応じて平均好中球数を$2 \times 10^9/L$を上回る値に維持できる</p>	
--	--	--	--	--

		<p>ように用量を調整する。臨床試験において好中球数$>2 \times 10^9/L$を維持するには30 MU (300 μg)/日を週に1~7日投与する必要があった。投与回数の中央値は週3日であった。好中球数$>2 \times 10^9/L$を維持するには長期投与が必要な場合もある。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	Neupogen (Amgen)
	効能・効果	<p>1. 骨髄抑制のある化学療法を受けるがん患者</p> <p>NEUPOGEN(filgrastim)は、骨髄抑制のある抗癌剤の投与を受けた非骨髄性悪性腫瘍患者における、発熱を伴う高度な好中球減少症をきたす感染症発症（発熱性好中球減少症に代表される）を減少させることを適応とする。（急性骨髄性白血病患者の項参照）</p> <p>NEUPOGEN は骨髄抑制のある化学療法を受ける成人及び小児患者に適応される。</p> <p>血算値（CBC）及び血小板数を、化学療法実施前、及びNEUPOGEN治療中は週に2回（モニタリング及び臨床検査の項参照）、白血球増多症を避け好中球数をモニターするために測定すべきである。</p> <p>第Ⅲ相臨床試験においてNEUPOGEN治療は、好中球数（ANC）が化学療法によって最低値を示した後に $> 10 \times 10^9/L$となった場合に、中止されている。</p> <p>2. 急性骨髄性白血病患者</p> <p>NEUPOGEN は急性骨髄性白血病患者の寛解導入療法及び地固め療法後の好中球減少、発熱、抗生</p>

			<p>物質の使用、入院の期間を減少させる。</p> <p>3. 骨髄破壊的移植前治療を受ける患者 NEUPOGEN は骨髄移植前の骨髄機能破壊的治療を受けた患者において好中球減少症の期間や、例えば発熱性好中球減少症のような、好中球減少症関連の臨床上的続発症を減少させる。 CBC及び血小板数は骨髄移植後に骨髄再建をモニターするために週に3回は測定すべきである。(モニタリング及び臨床検査の項参照).</p> <p>4. 末梢血前駆細胞 (PBPC) の採取及び治療を受ける患者 NEUPOGEN は、自家末梢血前駆細胞の投与による血球回復を促進するための自家末梢血前駆細胞の動員、骨髄抑制的あるいは骨髄破壊的治療後にNEUPOGEN によって支持されることを適応とする。(臨床試験、臨床経験の項参照).</p> <p>5. 重症慢性好中球減少症患者 NEUPOGEN は先天性、周期性または特発性好中球減少症と診断された患者における、好中球数を増加させること、感染発症の減少および期間の短縮を適応とする。(臨床試験、臨床経験の項参照)</p> <p>6. HIV感染患者 NEUPOGEN はHIV感染患者における、正常な好中球数(例えば、2×10^9 と $10 \times 10^9/L$の間)を維持して好中球減少症の予防および治療を行うことを適応とする。 NEUPOGEN治療は好中球減少症</p>	
--	--	--	--	--

			<p>に関連する続発症（例えば細菌感染症）を減少させ、HIV及び関連した合併症の治療に使用される骨髄抑制性薬剤の投与ができる可能性を上げることを適応とする。 （臨床試験、臨床経験の項参照） 血球数及び血小板数はNEUPOGEN治療期間中定期的に測定されることを推奨する（例えば、開始時は週2回で2週間、その後週1回で2週間、その後月1回または臨床上適宜）（モニタリング及び臨床検査の項参照）</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>用法上の考慮について 骨髄抑制的化学療法を受けるがん患者 <u>NEUPOGEN は細胞毒性を示す化学療法剤投与後24時間以降に投与すること。</u>（警告と使用上の注意の項参照） 骨髄移植前骨髄破壊的化学療法を受けるがん患者 NEUPOGEN は細胞毒性化学療法剤投与後24時間より前に投与してはならず、骨髄輸注後24時間以降に投与すべきである 末梢血前駆細胞（PBPC）の採取及び治療を受けるがん患者 初回投与は、細胞毒性化学療法を受けた後、少なくとも24時間以降で、PBPC輸注後少なくとも24時間以降に行うべきである。 推奨用量及び投与量調整 骨髄抑制のある化学療法を受けるがん患者 NEUPOGEN (filgrastim)の推奨される初回用量は、成人患者で5 µg/kg/日で、1日1回皮下（bolus）投与、短時間（15-30分）の静脈内</p>	

			<p>投与、または持続的皮下または点滴により投与される</p> <p>小児のがん患者における推奨用量は、5 µg/kg/日で、皮下投与される。全血球計算（CBC）と血小板数はNEUPOGEN 治療の前に測定され、治療期間中は週に2回は測定されるべきである。投与は化学療法のサイクルごとに5 µg/kgまでで、絶対好中球数（ANC）の最低値を示す期間と重症度に従ってその投与期間が増やされる。治療は、ANCが最低値を経過した後、10 x 10⁹/Lを超えた場合、中止されるべきである。</p> <p>NEUPOGEN は、ANCが、化学療法で誘発される好中球の最低値を経過後、10 x10⁹/Lに到達するまで連日で2週間を限度に投与されるべきである。</p> <p>化学療法で引き起こされる好中球減少症を減少させるのに必要とされるNEUPOGEN 治療の期間は、受ける化学療法のレジメンの骨髄抑制強度に依存するだろう。</p> <p>NEUPOGEN治療は、化学療法で誘発される、予想される好中球の最低値を経過後、ANCが10 x 10⁹/Lを超えた場合、中止されるべきである。（警告と使用上の注意参照）</p> <p>第Ⅲ相臨床試験において、効果は4から8 µg/kg/日で認められている。</p> <p>骨髄移植前骨髄破壊的化学療法を受けるがん患者</p> <p>骨髄移植前のNEUPOGEN の推奨用量は、4時間から24時間の点滴静脈内投与、または24時間の持続的皮下投与での10 µg/kg/日であ</p>	
--	--	--	--	--

			<p>る。</p> <p>好中球の回復期間においては、NEUPOGEN の1日用量は、次に掲げる好中球反応により、規定される。</p> <p>ANCによるNEUPOGEN投与量調整</p> <p>ANCが 3日間連続で$1.0 \times 10^9/L$を超えた場合、$5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$へ減量(*下記参照)</p> <p>さらにANC が $1.0 \times 10^9/L$ を3日間連続で超えた場合、NEUPOGEN投与は中止されるべきである。もし、ANCが$1.0 \times 10^9/L$を下回った場合、$5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$で再開されるべきである。</p> <p>* もしANCが $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ での投与期間中に$1.0 \times 10^9/L$を下回った場合、いかなる場合でもNEUPOGEN は$10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$に増加され、上記のステップはその後に続けられるべきである。</p> <p>末梢血前駆細胞 (PBPC) の採取及び治療を受けるがん患者</p> <p>PBPC動員において推奨されるNEUPOGEN 投与は、1日1回の皮下投与または24時間の持続投与で、$10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$である。</p> <p>NEUPOGEN 治療は最初のアフエレーシスの少なくとも4日間前から実施され、最後のアフエレーシスの日まで継続されるべきである。採取は、5日目に実施され、血球前駆細胞が望ましい量が採取されるまで継続されるべきである。NEUPOGENで動員される末梢血前駆細胞(PBPC)については、7日間の投与レジメンにおいて5、6および7日目のアフエレーシスの</p>	
--	--	--	--	--

			<p>スケジュールが有効であることが分かっている。</p> <p>採取され再投与される目標前駆細胞数は、治療する意思によって決められる。</p> <p>次のことは考慮されるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 白血球採取物における、十分な血球再構築に必要な最少限または至適な前駆細胞数は決定されていない。しかし、研究では前駆細胞の、より多い数の投与は好中球と血小板の回復における、より短い期間と相関することが明らかになっている。 <p>前駆細胞を定量化する、CD34+やGM-CFUを測定するテストは標準化されておらず、検査室間の差異が存在する。そして</p> <ul style="list-style-type: none"> - NEUPOGEN 投与方法の他、前の細胞毒性化学または放射線療法といった因子も、動員された白血球の採取から集められた前駆細胞の数および質に影響するかもしれない。 <p>PBPC移植前のNEUPOGENの推奨用量は5 µg/kg/日で、皮下または静脈内投与される。NEUPOGEN 1日投与量は上記のスケジュールに従って規定されるべきである(骨髄移植前の骨髄破壊的化学療法を受けるがん患者)。</p> <p>HIV感染患者</p> <p>推奨されるNEUPOGEN開始用量は1 µg/kg/日 または 300 µg 週3回の皮下投与で、正常好中球数(ANC $\geq 2 \times 10^9/L$)に到達しそれが継続するまで行われる。投与量の調整は、患者のANCが2×10^9 か</p>	
--	--	--	--	--

			<p>ら $10 \times 10^9/L$に保たれていると決められるために必要である。</p> <p>好中球減少症の回復が達成されたとき、正常好中球数を維持する最少有効投与量が確立されたと考えられる。皮下投与による、$300 \mu g$ 週3回 である初期投与量が推奨される。さらなる用量調整が、ANCを2×10^9 と $10 \times 10^9/L$の間に維持するために必要となるかもしれない。</p> <p>臨床試験においては、NEUPOGENの最大用量は$10 \mu g/kg/日$を超えなかった。</p> <p>重症慢性好中球減少症患者 開始用量</p> <p>先天性好中球減少症： 推奨開始1日用量は、皮下投与（単回あるいは分割して）で、$12 \mu g/kg$である。</p> <p>特発性あるいは周期性好中球減少症： 推奨開始1日用量は、皮下投与（単回あるいは分割して）で、$5 \mu g/kg$である。</p> <p>用量調整</p> <p>NEUPOGEN はANCが$1.5 \times 10^9/L$を超えて増加し、維持できるように1日1回皮下投与されることになるだろう。慢性的な連日投与は十分に好中球数測定を継続することが求められる。治療開始1-2週後初期用量を2倍にするか、半量とすることになるだろう。つづいて、</p> <p>用量は個人ごとに1-2週ごとによりは多くはないが、ANCを$1.5 \times 10^9/L$ から $10 \times 10^9/L$に維持する</p>	
--	--	--	---	--

		<p>ために調整されることがあるだろう。</p> <p>WBC/ANCのモニターは、もしANCが$25 \times 10^9/L$に到達したなら、より頻繁に実施されるべきであり（例 1日おき）、そしてANCが1週間にわたって$25 \times 10^9/L$以上を維持している場合、用量は減量される。SCNの市販後調査によれば、NEUPOGENの1日の用量の中央値は、：先天性好中球減少症$6.9 \mu g/kg$；周期性好中球減少症 $2.1 \mu g/kg$；特発性好中球減少症 $1.2 \mu g/kg$ であったと報告されている（投与期間の中央値4.4年）</p> <p>SCN患者における臨床試験においては、NEUPOGEN 治療に反応した患者の91%は、$12 \mu g/kg/日$以下で反応した。</p> <p>患者の97%は、$24 \mu g/kg/日$以下で反応した。それゆえ、推奨初期用量に反応しないSCN患者は、反応するかどうか判断するために$24 \mu g/kg/日$まで増量すべきである。あるケースでは、より高い用量を試みられた場合においてもANCと臨床状況における改善が見られたのは数名にしか過ぎない。</p> <p>投与</p> <p>NEUPOGEN は、皮下投与または静脈内投与を意図されており、他のいかなる投与ルートで投与されるべきではない。</p> <p>NEUPOGEN は激しく振とうしてはいけない。</p> <p>医師が、患者が安全に効果的にNEUPOGENを自己投与できると判断する状況においては、患者は適切な用量と投与法を指導される</p>	
--	--	---	--

		べきである。 もし、自宅使用として処方された場合、患者は適切な廃棄と注射針、シリンジ、あるいは薬物の再利用に対する警告について徹底して指導されるべきである。 注射針が突き抜けない廃棄物容器は、患者が利用可能であるべきである。一杯になった容器は、医師により与えられた指示にしたがって廃棄されるべきである。
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Neupogen (Amgen)
	効能・効果	<p>NEUPOGEN は、骨髄抑制のある抗がん剤投与を受ける、通常骨髄移植を必要としない、非骨髄性がん患者において、発熱性好中球減少症によって示されるような、感染の発症を減少させることを適応とする。</p> <p>NEUPOGEN は、急性骨髄性白血病患者で寛解導入および地固め化学療法を受ける患者の、好中球減少症を伴う期間の短縮や、臨床上の続発症を減少させることを適応とする。</p> <p>NEUPOGEN は、自家末梢血前駆細胞のみ、または骨髄抑制性化学療法後の動員、非骨髄性がん患者において骨髄破壊的あるいは骨髄抑制的治療後にそのような細胞投与によって行われる、好中球および血小板の回復を促進することを適応とする。</p> <p>NEUPOGEN は、血液前駆細胞の同種移植の使用のために、末梢血前駆細胞の健常人からの動員のための使用を適応とする。</p>

			<p>骨髄破壊的化学療法を受ける患者において、NEUPOGEN は、自家または同種移植に続いて見られる、好中球減少症を伴う期間の短縮や、続発症を減少させることを適応とする。</p> <p>NEUPOGEN は、重症慢性好中球減少症患者において、好中球数を増加させ、感染の発症の減少及び期間を短縮させることを適応とする。</p> <p>NEUPOGEN はHIV感染患者において、抗ウイルス剤および/または他の骨髄抑制性薬剤の投与期間中に、臨床上重篤な好中球減少症の回復および十分な好中球数の維持を適応とする。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>標準投与量の細胞毒性化学療法を受けるがん患者または導入/地固め化学療法を受ける急性骨髄性白血病（AML）患者</p> <p><u>AMLに関して、寛解導入/地固め化学療法を受ける成人および小児において推奨開始用量は皮下投与で1日1回、5 µg/kg/日である。標準用量の細胞毒性化学療法を受ける、非骨髄性がん患者においては、推奨開始用量は1日1回、皮下投与、または短時間での静脈内投与（15分から30分間）で、5 µg/kg/日である。</u></p> <p>第Ⅲ相臨床試験においては、効果は4 to 8 µg/kg/日で見られている。NEUPOGENは、化学療法前24時間から、化学療法後24時間まで、投与すべきではない。（使用上の注意の項参照）</p> <p>化学療法に伴う発熱性好中球減少</p>	

			<p>症の改善に必要とされる</p> <p>NEUPOGENの治療期間は、使用される骨髄抑制性の化学療法の骨髄抑制強度に依存するだろう。標準用量の細胞毒性化学療法を受ける、非骨髄性がん患者において、NEUPOGEN は、予測される化学療法誘発の好中球最低値の後、ANCが$10 \times 10^9/L$ に到達するまで、連日最大2週間まで投与されるべきである。寛解導入または地固め化学療法を受けるAML患者において、NEUPOGEN は、予想される、化学療法で引き起こされる好中球の最低値経過後、ANCが$> 1.0 \times 10^9/L$で連続3日間、または1日$> 10 \times 10^9/L$に到達する日まで続けられるべきである。</p> <p>自家または同種の骨髄移植または末梢血前駆細胞移植時の高用量化学療法を受ける非骨髄性がん患者NEUPOGEN の推奨開始用量は$10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で、持続的な皮下投与または4-24時間の点滴静注である。</p> <p>NEUPOGEN は、5%ブドウ糖溶液で、25 から50 MLで希釈されるべきである。NEUPOGENの初回用量は細胞毒性化学療法後24時間以内、および骨髄またはPBPC移植の24時間以内に投与されるべきではない。</p> <p>一旦好中球最低値を過ぎた後、NEUPOGEN の1日投与量は次のように好中球の反応によって、漸増するべきである。：</p> <p>好中球数NEUPOGEN用量調整</p> <p>ANCが 3日間連続で$> 1.0 \times 10^9/L$となった場合、$5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$へ減量</p>	
--	--	--	--	--

		<p>(§下記参照)</p> <p>そして、もしANCが3日間連続で $> 1.0 \times 10^9/L$ となった場合、NEUPOGEN は投与中止。</p> <p>もし、ANCが $< 1.0 \times 10^9/L$ に減少した場合、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で投与再開。</p> <p>§ もしANCが5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与期間中に $< 1.0 \times 10^9/L$ へ減少した場合は、どのような場合でもNEUPOGEN 治療を10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に増加させること、そして上記のステップをその後に行うこと。</p> <p>ANC = absolute neutrophil count (絶対好中球数)</p> <p>自家または同種の骨髄移植または末梢血前駆細胞移植を受ける骨髄性がん患者</p> <p>移植に続けてレシピエントに与えられるNEUPOGENの推奨用量は5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で、好中球が回復するまで (28日間まで) である。移植後に投与される場合、NEUPOGEN は、細胞毒性化学療法後少なくとも24時間、骨髄またはPBPC移植後少なくとも24時間は投与すべきではない。</p> <p>自家末梢血前駆細胞採取および治療</p> <p>PBPC動員で単独で使用される際にはNEUPOGEN の推奨用量は10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で、1日1回皮下投与または24時間持続点滴静脈内投与である。</p> <p>NEUPOGEN 治療は最初のアフェレーシスの少なくとも4日前から行われ、最後のアフェレーシスの日まで継続すべきである。採取は5日目に開始し、造血前駆細胞が望ましい量を得られるまで連日実</p>	
--	--	--	--

			<p>施されるべきである。</p> <p>NEUPOGEN単独で動員されたPBPC に関して、7日投与レジメンにおいて5、6、7日目の採取が効果的であることが判明している。</p> <p>強化された前化学療法を受けた一部の患者では、望ましい量の細胞を得るための追加のアフェレーシスに伴う追加投与が必要かもしれない。</p> <p>(使用上の注意：末梢血前駆細胞採取及び治療：細胞毒性薬剤の前治療歴の項参照)</p> <p>骨髄抑制的化学療法後のPBPC動員のための NEUPOGEN の推奨用量は 5 µg/kg/日で、予想される好中球最低値の経過後好中球数が正常域に回復するまで、化学療法完了の後24時間以降に皮下投与される。</p> <p>アフェレーシスは、ANCが$< 0.5 \times 10^9/L$ から $> 5.0 \times 10^9/L$へ上昇する間に開始すべきである。アフェレーシスによる採取は、十分な前駆細胞数が採取されるまで連日繰り返されるべきである。(使用上の注意：末梢血前駆細胞採取と治療：細胞毒性薬剤の前治療歴 の項参照)</p> <p>PBPCの動員に関する</p> <p>NEUPOGENのすべての臨床試験において、NEUPOGENは、採取された細胞の輸注に続いて投与が行われた。</p> <p>無作為化された第Ⅲ相臨床試験においてNEUPOGENは、移植後、ANCが一定値 ($> 0.5 \times 10^9/L$)以上の値で維持されるまで、5 µg/kg/日が患者に投与された。(臨床薬</p>	
--	--	--	---	--

			<p>理学：臨床効果：末梢血前駆細胞の採取と治療の項参照)</p> <p>移植後投与される際は、NEUPOGENは細胞毒性化学療法後少なくとも24時間後、PBPC投与後少なくとも24時間後に投与されるべきである。</p> <p>健常人からの同種末梢血前駆細胞採取</p> <p>健常人からのPBPC動員のためにNEUPOGENは4-5日間連日、10 µg/kg/日 で皮下投与すべきである。</p> <p>アフエレーシスは5日目に開始され、レシピエントの体重で4 x 10⁶ CD34+ 細胞数/kg を目標に採取するために、6日目まで1日ごとに採取されるべきである。</p> <p>重症慢性好中球減少症患者</p> <p>SCNの診断</p> <p>NEUPOGEN治療開始前にSCNの確定が必要である。SCNはMDSとの区別が難しく、診断を確定する際には注意が必要である。</p> <p>鑑別を伴う連続した全血球数と血小板数、および骨髄の形態と核型の評価を、NEUPOGEN 治療の導入前に実施することが必要である。</p> <p>先天性好中球減少症での開始用量：</p> <p>推奨開始用量は12 µg/kgで、皮下への連日投与である（1日1回または分割して）。</p> <p>特発性または周期性好中球減少症：</p> <p>推奨開始用量は5 µg/kgで、皮下への連日投与である（1日1回または分割して）。</p>	
--	--	--	--	--

			<p>NEUPOGEN は平均好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ を超えるまで増加し継続されるように1日1回皮下投与されるだろう。</p> <p>十分な好中球数を維持するために必要な連日投与が求められる。1-2週の治療後、開始用量は2倍または半量にされるかもしれない。続いて、用量は1.5 と $10 \times 10^9/L$ の間に平均好中球数が維持できるように各1-2週を超えないうちに個人ごとに調整されるかもしれない。</p> <p>もし、ANCが1-2週にわたって $10 \times 10^9/L$ で継続した場合、用量は減量されるべきである。</p> <p>臨床試験において、NEUPOGEN に反応する97%の患者の用量は24 $\mu g/kg/日$であった。</p> <p>SCNの製造販売後調査において、NEUPOGENの一日量の中央値は次のように報告されている：</p> <p>6.0 $\mu g/kg$ (先天性好中球減少症)、 2.1 $\mu g/kg$ (周期性好中球減少症)、 および 1.2 $\mu g/kg$ (特発性好中球減少症)。</p> <p>まれに、先天性好中球減少症患者において、NEUPOGEN の必要用量として100 $\mu g/kg/日$ の場合があった。</p> <p>HIV感染患者：好中球減少症からの回復のため</p> <p>推奨されるNEUPOGEN開始用量は1 $\mu g/kg/日$ で、正常好中球数 (ANC $\geq 2 \times 10^9/L$) に到達し、それが継続するまで、5 $\mu g/kg/日$ までの調整により行われる。</p>	
--	--	--	--	--

			<p>臨床試験において、これらの用量でNEUPOGENに反応する患者の96%で、メジアン2日間で好中球減少症から回復することを達成した。</p> <p>少数の患者（2%）では好中球減少症からの回復を達成するのに10 µg/kg/日までの用量を必要とした。</p> <p>好中球数の維持のために</p> <p>好中球減少症からの回復が達成された場合、正常好中球数を維持するためのNEUPOGENの最小有効用量が確立されるべきである。開始用量は、皮下投与による300 µg/日の週3回に調整されることが推奨される。さらに用量調整は好中球数を$2.0 \times 10^9/L$に維持するために必要であり、患者のANCに基づき決定される。</p> <p>臨床試験において、週あたり1日から7日間で、300 µg/日を投与し、ANCを$2.0 \times 10^9/L$で維持する投与日数を検討した結果、投与頻度の中央値は3日であった。</p> <p>長期の投与が$2.0 \times 10^9/L$を維持するために必要であるかもしれない。</p> <p>NEUPOGEN投与は、骨髄抑制的薬剤投与が中止された場合や好中球減少症が再発しない場合は、減量されそして中止されるべきである。</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)</p>	<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> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="400 1915 1380 2016"> <tr> <td data-bbox="400 1915 507 2016"></td> <td data-bbox="507 1915 1380 2016">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table>					欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）					

<p>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>	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>

海外の無作為化比較試験については、次項に記載したメタアナリシスにおいて詳細に解析されている。ここでは日本での報告状況について記載する。

<日本における臨床試験等>

フィルグラスチムの固形腫瘍および悪性リンパ腫のがん化学療法に伴う好中球減少症に対する主な国内臨床試験は、悪性リンパ腫¹⁰⁾、肺癌¹¹⁾、乳がん¹²⁾、婦人科がん¹³⁾、尿路上皮がん¹⁴⁾、頭頸部がん¹⁵⁾、食道がん¹⁶⁾、種々の悪性腫瘍¹⁷⁾で実施され、本剤の承認申請資料として提出されている。いずれの試験も対照期をおき、ほとんどの試験では対照期に好中球ないし白血球減少が認められた症例に対し、次コースにフィルグラスチムを予防投与し、対照期との比較を実施している。以下にその概要を記載する。

なお、以下に示す臨床試験における用量は、基本的に本邦における承認用量に準じており、要望用法・用量に対する該当性がある場合でも、本要望における用量とは一致しない。

悪性リンパ腫

試験名、報告書名等	悪性リンパ腫化学療法後の好中球数減少に対する KRN 8601 (rhG-CSF) の第Ⅲ相試験 — プラセボを対照とする多施設二重盲検比較試験 —
投与対象	同一の化学療法を繰り返す非ホジキンリンパ腫患者で第一回目の化

	学療法時に好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下になった 16 歳以上の男女の入院例 (投与 63 例)
用法・用量	同一の化学療法 (1~5 日間) を 2 回行う。第 1 回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。この期間中に好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満に低下した症例に対して、第 2 回目は化学療法後に KRN8601 又はプラセボを 1 日 1 回 0.3 ml (75 μg) を皮下注投与する。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	好中球の推移から著効、有効、やや有効、無効の 4 段階評価を実施し、有効以上の有効率は、KRN8601 群で 89.3 %、プラセボ群で 13.8 % であり、両群間に差がみられた。 安全性について、安全、ほぼ安全、安全性にやや問題、安全性に問題の 4 段階評価を実施し、ほぼ安全、安全と判定された症例について、両群間で差は見られなかった。

肺がん

試験名、報告書名等	肺癌化学療法に伴う好中球減少に対する KRN 8601 の臨床試験成績
投与対象	組織診あるいは細胞診にて肺癌であることが確認され、2 カ月以上の生存が予想される症例 (投与 36 例)
用法・用量	同一の化学療法 (1~5 日間) を 2 回行う。第 1 回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。第 2 回化学療法終了 48 時間後から 1 日 1 回 50 あるいは $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下注投与を 14 日間連日繰り返す。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	$50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与時、 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 投与時ともに、対照期に比較して好中球数最低値は高く、また $1,000/\mu\text{l}$ 以下の日数および $2,000/\mu\text{l}$ までの回復日数は有意に短縮した。主治医による有効率は、 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ で 75 %、 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ で 100 %であった。 安全性について、いずれの症例も安全もしくはほぼ安全と判定された。抗 G-CSF 抗体の検査は 11 例に施行され、全員陰性であった。

乳がん

治療的に投与 (好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下) されており、本要望の用法・用量に該当しない。

婦人科がん

試験名、報告書名等	婦人科癌化学療法後の白血球減少症に対する KRN 8601 (rhG-CSF) の臨床試験成績 –皮下投与による検討–
投与対象	子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、絨毛癌等の婦人科悪性腫瘍症例、年齢 15 歳以上 75 歳以下 (投与 54 例)
用法・用量	同一の化学療法を 2 回行う。第 1 回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。この期間中に白血球数が 2,000/mm ³ 以下に低下した症例に対して、第 2 回目は化学療法後に KRN8601 を 12 日間、1 日 1 回連日 75µg/body を皮下注投与する。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	KRN8601 投与期では、対照観察期と比較し、白血球数減少の改善効果が認められた。医師による有効性判定では、KRN8601 期で有効以上が 93.6 %と非常に高い有効率を認めた。また、安全性について、54 例中 4 例に本剤投与に関係あると思われる副作用が発現した。すべてが骨痛あるいはそれに随伴すると思われる愁訴であった。KRN8601 期で「安全」と判定されたものが 90.7 %であったが、1 例について高度の骨痛が出現し、「安全性に問題あり」と判定された。

尿路上皮がん

試験名、報告書名等	尿路上皮癌化学療法後の好中球減少症に対する KRN 8601 (rhG-CSF) の第Ⅲ相臨床成績
投与対象	尿路上皮癌（膀胱腫瘍、腎盂腫瘍、尿管腫瘍等）と診断された症例。大半は 50 歳以上。 (投与 57 例)
用法・用量	M-VAC 療法を 2 コース以上繰り返し施行する。第 1 回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。この期間中に好中球数が 1,000/mm ³ 未満または白血球数が 2,000/mm ³ 未満に低下した症例に対して、第 2 回目は化学療法後に KRN8601 を第 5 日目～13 日目の 9 日間と第 16 日目～20 日目の 5 日間、計 14 日間、1 日 1 回 75µg/body を皮下注投与する。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	好中球数の回復効果を、好中球数の推移などを考慮しながら、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価した。KRN8601 投与期では、対照観察期と比較し、有意に好中球数減少の期間が短縮した。好中球数の回復効果は「中等度改善」以上の

	有効率が 100 %であった。 また、安全性について、56 例中 1 例 (1.8 %) に軽度の骨痛及び中等度の全身倦怠感が発現したが、いずれの症状も処置なしで KRN8601 投与期間中に焼失した。
--	--

頭頸部がん

試験名、報告書名等	頭頸部癌化学療法後の好中球減少症に対する KRN8601 (rhG-CSF) の臨床成績
投与対象	入院加療した頭頸部癌 (甲状腺癌を除く) を対照とした。年齢は 15 歳から 80 歳未満とした。 (投与 45 例)
用法・用量	同じ化学療法を 2 コース繰り返し施行する。第 1 回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。この期間中に好中球数が 1,000/mm ³ 未満に低下した症例に対して、第 2 回目は化学療法後 48 時間より KRN8601 を計 14 日間、1 日 1 回 75µg/body で皮下注投与する。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	好中球数の回復効果を、好中球数の推移などを考慮しながら、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価した。KRN8601 投与期では、担当医師判定による有効性評価は「中等度改善」以上が 94.7 %であった。また、副作用及び臨床検査値の異常により判定された安全性の評価は、「ほぼ安全」以上が 100 %で、安全性については特に問題なかった。

食道がん

試験名、報告書名等	KRN8601 (rhG-CSF) による食道癌化学療法後好中球減少症を対象とした臨床試験
投与対象	試験期間中は放射線治療を施行しない食道癌とし、対照期において好中球が 1,000/mm ³ に低下した症例 (投与 42 例)
用法・用量	同じ化学療法を 2 コース繰り返し施行する。第 1 回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。この期間中に好中球数が 1,000/mm ³ 未満に低下した症例に対して、第 2 回目は化学療法後 Day7 に、KRN8601 を計 14 日間、1 日 1 回 75µg/body で皮下注投与する。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	好中球数の回復効果を、好中球数の推移などを考慮しながら、「著明

	改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で評価した。KRN8601投与期では、担当医師判定による有効性評価は「中等度改善」以上が86.5%（委員会判定では89.2%）であった。また安全性評価については注射部位の発赤によって治験薬の投与を1日で中止した1症例は判定不能とした。臨床検査値異常が認められた症例で、ほぼ安全の判定がなされたものの、その他の症例については問題なかった。
--	--

種々の悪性腫瘍

試験名、報告書名等	癌化学療法後の白血球減少に対するKRN8601 (rhG-CSF) の臨床成績
投与対象	悪性腫瘍であることが組織診、あるいは細胞診にて確認された症例。肺癌53例（43.4%）、非ホジキン悪性リンパ腫37例（30.3%）、その他32例（26.2%）であった。その他の内訳は、骨腫瘍8例（6.6%）、胃癌4例（3.3%）、軟部組織腫瘍3例（2.5%）、乳癌、食道癌、大腸癌、膵癌、卵巣腫瘍が書く2例など（投与128例）
用法・用量	同じ化学療法を2コース繰り返し施行する。第1回目は被験薬を投与しない対照期として好中球の推移を観察。この期間中に好中球数が1,500 cells/mm ³ （または白血球数3,000 cell/mm ³ ）以下に低下した症例に対して、第2回目は化学療法後48時間よりKRN8601を計14日間、1日1回75μg/bodyで皮下注投与する。
要望用法・用量に対する該当性	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」に該当。
有効性及び安全性	化学療法開始から白血球数4,000/mm ³ までの回復に要する日数は、KRN8601投与により平均12.3日短縮され、有意な結果であった。好中球数でも同様に有意な結果であった。担当医師判定による有効性判定では、著効59.0%、著効、有効を併せると95.9%であり、無効例はみられなかった。また安全性評価において、副作用は7.8%に認められ、そのうち投薬を中止したものは2例であった。副作用の内訳は発熱3件（2.3%）、骨痛、腰痛2件（1.6%）、発疹、胸部しめつけ感、リンパ節腫脹、関節痛、下腿筋緊張感、悪心、嘔吐が各1件（0.8%）であった。程度はほとんど軽～中等度で、投与中に焼失する一過性のものが多かった。安全性評価について、128例中、安全と判定された症例は116例（90.6%）であった。「安全性にやや問題あり」と判定された4例は各副作用を発現した症例であった。「安全性に問題あり」と判定された1例は、高度の腰痛で投薬を中止した。

上記のとおり、ほとんどの試験では二次予防投与に関する有用性が検討され

ており、すべての試験において、対照期に比べ、有意な好中球最低値の底上げ、好中球回復日数の短縮が認められたことが報告されている。

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

本邦で承認されている効能・効果「がん化学療法による好中球減少症」において、今回の要望における既承認の範囲は、下記の表の下線部分である。

効能・効果	用法・用量			
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児	<u>通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）$50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）$100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。</u>	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。
	その他のがん腫	成人・小児	通常、がん化学療法により好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。 また、がん化学療法により好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則とし	

		<p>て38℃以上)あるいは好中球数500/mm³未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm³未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μg/m²を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μg/m²を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。</p>	
<p>なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。</p>			

今回の要望は、海外ガイドラインを基に行われていると考えられるが、本要望は、本邦の既承認用法・用量と比較し、以下2点において異なっている。

①用量

②好中球数が減少することを確認してから投与するのではなく、化学療法後に予防的に投与を開始する。

①の用量については、本邦の既承認用量と、海外での承認用量および海外エビデンスの中で用いられている用量が異なっている。すなわち、海外エビデンスとして挙げた論文においては、いずれも用量が5 μg/kgあるいは230 μg/m²を使用した成績であり、本邦の承認用量である50 μg/m²(皮下投与)あるいは100 μg/m²(静脈内投与)と異なっている。

また②の好中球数が減少することを確認してから投与するのではなく、化学療法後に予防的に投与を開始する、という用法については、本邦において、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がんについては認められているが、その他のがん腫については、認められていない。

以上より、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がんについては5 μg/kgの用量、また、その他がん腫については、化学療法の第1コースから、好中球の減少を確認する前に予防的に投与を5 μg/kgで開始するという用量・用法が既承認の範囲外であり、今回挙げた海外エビデンスは、すべてこれら既承認の範囲外におけるエビデンス

と考えている。

1. Kuderer NM et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. J Clin Oncol 2007; 25, 3158-3167 (参考文献 4.)

<目的> G-CSF の予防的投与に関するランダム化比較試験(RCT)は全身化学療法後の発熱性好中球減少症(FN)における有意な減少を示している。最近報告されたいくつかのRCT文献では、G-CSFの死亡率および相対的用量強度(RDI)に及ぼす影響について検討している。固形癌および悪性リンパ腫患者におけるG-CSFによる一次予防の臨床的転帰に及ぼす影響について検討する。

<データの検索> Medline、EMBASE、Cancerlit、Cochrane Database of Systematic Review、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Database of Abstracts of Reviews of Effect、Conference Proceedings(American Society of Clinical Oncology、American Society of Hematology)の各データベースを検索対象とした。さらに検索された文献の参考文献および関連した出版文献、本分野のリーダーからの参考文献をハンドサーチした。言語による制限は行わなかった。G-CSF、granulocyte colony-stimulating factor、colony-stimulating factor、recombinant G-CSF、lenograstim、filgrastim、pegfilgrastim、pegylated filgrastimをキーワードとしてRCTを検索した。

<採用された研究数と採用基準> 固形癌または悪性リンパ腫に対する標準用量化学療法を施行されている成人患者においてG-CSFによる一次予防とプラセボまたは無治療対照群と比較したRCTを採用した。対照群において第1サイクル後に同一のG-CSFによる二次予防を施行した試験も採用した。抗生剤の予防的投与は可能とし、G-CSFは好中球が回復するまで連続投与した。G-CSFの投与開始は骨髄破壊的化学療法の各サイクルの終了後1-3日とした。GM-CSFの使用、小児、白血病または多発性骨髄腫の患者、BMTまたはPBSCTの施行、経済分析について記述した研究は除外した。また確立された好中球減少またはFNへのG-CSFの投与は除外した。dose-denseまたは増量化学療法を施行した試験、群間でG-CSFまたは化学療法剤の異なった薬剤、用量、スケジュールを許可した試験も除外した。RCT 17試験、3493例が採用された。

<データの抽出> レビューアー2人が個別に基本的な研究デザイン、患者背景、研究結果試験の質をシステマティックに評価しデータを抽出した。全体の研究の質はJadadのスコア法により評価した。

<分析> 対照群と比較したG-CSF群の相対リスク(RR)の減少は感染関連死亡率が45%、早期死亡率(化学療法期間中の全死因死亡率)が40%、FNが46%であった。平均RDIはG-CSF群が対照群に比べて有意に高かった。骨痛または筋骨格痛は対照群で10.4%、G-CSF群で19.6%であった。対照群においてもG-CSFに

よる二次予防が許可された試験および両群とも同時抗生剤予防投与が行われた3試験において、G-CSFによるFNの有意な減少が認められた。

＜結論＞ 予防的G-CSFはFNのリスクおよび感染症関連死亡を含む早期死亡を減少させ、RDIを増加させるが、筋骨格痛も増加させると考えられた。G-CSFが無病生存率および全生存率に及ぼす影響を評価するにはデータが不十分であった。

2. Hackshaw A et al. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma? Br J Cancer 2004: 90, 1302-1305 (参考文献 8.)

＜目的＞ aggressive NHLにおける造血因子の予防的投与の有効性をメタアナリシスにより検討する。費用効果についても検討する。

＜データの検索＞ Medline、Embase、Cancerlit、Cochrane library、the UICCR Trials Register、the European Haematology Association および the American Society of Hematology の公開データベースについて、lymphoma、growth factors、G-CSF or GM-CSF、trialのタームを用いて検索した。

採用された研究数と採用基準:未治療のaggressive NHLにG-CSFまたはGM-CSFを投与したランダム化比較対照試験6件と非ランダム化比較試験1件。計779例(15-82歳)を評価対象とした。

＜データの抽出＞ 重症好中球減少症の頻度、重症または临床上重要な感染症の頻度、入院率、平均入院日数、化学療法が遅延率、CRまたはPR率、2年、2.5年、5年生存率のデータを抽出した。

＜分析＞ G-CSFまたはGM-CSFの使用によって、重症好中球減少症の頻度は44%、感染症による入院は60%、好中球減少症による治療遅延は80%、入院日数は47%それぞれ有意に減少した。腫瘍の寛解および生存率に対する効果は明らかでなかった。英国のG-CSF薬価に基づいて直接費用による費用効果を検討したところ、現在のG-CSFの価格では好中球減少症または感染症による入院率の高い患者においてのみ経済効果があることが示された。

＜結論＞ 造血因子の予防的投与は临床上有意義であることが明らかとなった。価格が下がれば全患者に有益と思われた。

3. Clark, OA et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2005: 23, 4198-4214 (参考文献 18.)

＜目的＞現在の発熱性好中球減少症の治療には、入院や経験的な広域スペクトルの抗生物質の使用、その他の支持療法も含まれている。コロニー刺激因子(CSF)が発熱性好中球減少症のアウトカムを改善するか否かについては、相反する臨床試験の結果が報告されている。本コクラン共同研究は、発熱性好中球減少症の患者に対するCSFの安全性や効果をさらに評価するために企画された。

＜方法＞ 主要なデータベース (CANCERLIT、EMBASE、LILACS、MEDLINE、SCI、CCTR) を網羅的に文献検索した。成人または小児の発熱性好中球減少症の治療で CSF と抗生物質併用 vs 抗生物質単独を比較しているすべてのランダム化比較試験を探し、選択した研究についてメタ解析を実施した。

＜結果＞ 8,000 件以上の論文をスクリーニングし、13 研究が選択基準に合致した。全死亡率に CSF は有意な影響を与えなかった (OR : 0.68 ; 98%信頼区間 : 0.43-1.08 ; P=0.1)。感染症関連死の減少について、辛うじて有意差が認められた (OR : 0.51 ; 95%CI : 0.26-1.00 ; P=0.05)。CSF で治療された患者では、入院期間が短く (HR : 0.63 ; 95%CI : 0.49-0.82 ; P=0.0006)、好中球の回復期間も短かった (HR : 0.32 ; 95%CI : 0.23-0.46 ; P<0.00001)

＜結論＞ 癌化学療法による発熱性好中球減少症の患者に対する CSF の使用は、入院期間と好中球回復期間を減少させる。感染症関連死に対する影響についてはさらに研究が必要である。

4. Sung, L et al. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med 2007;147, 400-411 (参考文献 19.)

＜目的＞ 癌患者および幹細胞移植 (SCT) 施行患者において予防的 CSF がプラセボまたは無治療よりも死亡率、感染症および発熱性好中球減少症発症率を低下させる可能性について検討する。

＜データの検索＞ "granulocyte colony-stimulating factor"、"granulocyte-macrophage colony-stimulating factor"、"neoplasm"、"stem cell transplant"、"bone marrow transplant" をキーワードに Ovid MEDLINE (1966 年-2007 年 4 月 24 日)、EMBASE (1980 年-2007 年 4 月 26 日)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (2006 年第 2 四半期まで) を電子検索した。また、検索には pegfilgrastim を含む G-CSF、GM-CSF の略称、ジェネリック医薬品名、商標名も使用した。G-CSF および GM-CSF の製薬業者ともコンタクトをとった。

＜採用された研究数と採用基準＞ 患者を CSF 群 (予防的 CSF を化学療法と同時または化学療法開始後に投与) とプラセボ群または無治療群に無作為に割り付けたあらゆる言語の報告を採用することとした。最終的に 148 試験 [16839 例 (CSF 群 8474、プラセボまたは無治療群 8365)、G-CSF 使用試験 83 件、GM-CSF 使用試験 61 件、試験対象: 白血病 40 件、固形癌またはリンパ腫 78 件、SCT 25 件] を採用した。

＜データの抽出＞ 短期 (原則として試験薬投与開始 1 ヶ月後まで) のあらゆる原因による死亡率をプライマリーアウトカム、感染症関連死亡率、微生物学および臨床的に認められた感染症、微生物学的に認められた感染症、発熱性好中球減少症発症率をセカンダリーアウトカムとした。2 名のレビューアーが独立してデータを抽出した。

＜分析＞ CSF 群と対照群における短期のあらゆる原因による死亡率は同等

であった(7.6% vs 8.0%)。感染症関連死亡率はCSF群3.1%、対照群3.8%となった。CSFはプラセボまたは無治療よりも微生物学のおよび臨床的に認められた感染症発症率(38.9% vs 43.1%)、微生物学的に認められた感染症発症率(23.5% vs 28.6%)、発熱性好中球減少症エピソード発生率(25.3% vs 44.2%)を低下させた。

＜結論＞ 癌化学療法またはSCT施行患者において予防的CSFは死亡率にほとんど影響を及ぼさないが、感染症発症率を低下させると考えられた。

5. Herbst C et al. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21: CD007107 (参考文献20.)

＜目的＞ 骨髄破壊的化学療法が施行されている癌患者の発熱、発熱性好中球減少症(FN)、感染症、感染症による死亡、早期死亡の予防、QOLの改善におけるG-CSFまたはGM-CSFと抗生物質の有効性をメタアナリシスにより比較する。

＜データの検索＞ Cochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE、EMBASE(1985年-2008年1月)、American Society of Clinical OncologyおよびAmerican Society of Hematologyの会議議事録(2000-2007年)を検索した。さらに、特定された研究の参考文献、関連するレビュー、ガイドライン、現在進行中の臨床試験データベースについてもスクリーニングした。

＜採用された研究数と採用基準＞ 化学療法またはBMTあるいは幹細胞移植が施行されているあらゆる年齢の癌患者における予防的G-CSFまたはGM-CSFと予防的抗生物質を比べたランダム化比較試験で、G-CSFまたはGM-CSF群と抗生物質群の化学療法レジメンおよび他の支持療法が同一のものを採用することとした。最終的に2試験(195例:成人小細胞肺癌および乳癌)を採用した。

＜データの抽出＞ 採用の可否、質の評価、データ(一般的な情報、試験の特性、患者特性、介入、アウトカム)の抽出、分析は重複して行った。データが欠如している場合は論文の著者とコンタクトをとった。

＜分析＞ 一方の試験はG-CSF(s.c.)とciprofloxacin+amphotericin B、もう一方はGM-CSF(s.c.)とcotrimoxazoleを比較していた。試験により報告されたアウトカムが異なったため、メタアナリシスに向けたデータのプールは不可能であった。両試験において抗生物質はG-CSFまたはGM-CSFよりも発熱またはFNによる入院の予防に効果的であったが、有意差は認められなかった。

＜結論＞ 骨髄破壊的化学療法施行中の癌患者における抗生物質とG-CSFおよびGM-CSFはどちらも感染症を良好に減少させることが報告されているが、本検討ではいずれか1つを推奨する直接的なエビデンスは十分に得られなかった。

6. Bohlius J et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8: CD003189 (参考文献 21.)

<目的> 悪性リンパ腫患者における好中球減少症、発熱性好中球減少症および感染症予防に関する G-CSF、GM-CSF の有効性をシステマティックレビューにて検討する。

<データの検索> The Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE、CancerLit および関連する他の文献データベース、現在進行中の臨床試験に関するインターネットデータベース、American Society of Clinical Oncology および American Society of Hematology の学会予稿集を検索した。

<採用された研究数と採用基準> 化学療法施行中の成人悪性リンパ腫患者を対象に G-CSF または GM-CSF による予防効果をプラセボまたは無処置と比較したランダム化比較試験 13 件、2,607 例を採用した。

<データの抽出> 研究デザイン、患者特性、介入、アウトカム[好中球減少症と発熱性好中球減少症の発生率および期間、化学療法中および化学療法後の死亡率、CR、freedom from treatment failure (FFTF)、全生存 (OS) など]に関するデータを 2 人のレビュー担当者が独自に抽出した。意見の不一致が起きた場合にはすりあわせを行ない、データが欠落している場合には著者より直接情報を得た。

<分析> 無処置に比し G-CSF および GM-CSF による OS [ハザード比 (HR)=0.97]、FFTF (HR=1.11) の改善は認められなかったが、重症好中球減少症 [相対リスク (RR)=0.67]、発熱性好中球減少症 (RR=0.74)、感染症 (RR=0.74) は有意に抑制された。静注抗生物質を要した患者数の減少 (RR=0.82)、感染症による死亡の減少 (RR=0.93)、CR の改善 (RR=1.03) は認められなかった。QOL を評価した試験 (n=1) では治療群間に有意差は認められなかった。

<結論> G-CSF および GM-CSF は化学療法中の成人悪性リンパ腫患者において予防的に使用した場合、好中球減少症、発熱性好中球減少症、感染症のリスクを有意に低下させたが、CR、OS および FFTF に対する有意な有効性は認められなかった。

(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 22.)

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

化学療法によるFNを抑制するためにG-CSF製剤を投与すべきと記載されているが、予防投与についての記載はなし。

3) Williams Hematology

記載なし

4) 新臨床腫瘍学 (参考文献23.)

改訂第2版 p808 に予防投与に関して以下の記載がある。

一部悪性リンパ腫などの治療では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の使用により治療の安全性、治療期間の短縮が認められている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン) (参考文献6.)

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version2.2011
に記載あり (エビデンスレベル: Category 2B)

化学療法レジメンのFN発現リスク、疾患、化学療法剤の用法・用量 (High Dose療法、Dose Dense療法、Standard Dose療法)、患者リスク因子及び治療目的 (治療的、緩和的) など様々な要素を総合的に判断して、全FN発現リスク (総合的なFN発現リスク) を評価する。この結果、全FN発現リスクが高度 (20%以上) と判断される場合は、G-CSF製剤の予防投与を推奨している。また、全FN発現リスクが中等度 (10～20%) の場合にもG-CSF製剤の予防投与を考慮することとしている。さらに、全FN発現リスクが低度 (10%未満) と判断される対象の場合にはG-CSF製剤を予防投与すべきではないとされている。なお、G-CSF製剤の予防投与をせずにFN又はがん化学療法の用量制限を要する好中球減少を認めた患者のうち、次サイクルでも同一の化学療法レジメンを継続して行う場合に、G-CSF製剤の予防投与 (二次予防投与) を考慮することとされている。

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン (参考文献5.)

2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline に記載あり

実施する予定の化学療法レジメンのFN発現リスクを評価し、FN発現リスクが20%以上の場合はG-CSF製剤の予防投与を推奨している。また、化学療法レジメンのFN発現リスクが20%未満であっても、患者リスク因子や治療目的を考慮したうえで、G-CSF製剤の予防投与の必要性を判断するように規定している。

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン (参考文献 24.)

Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications に記載あり

G-CSF 製剤の一次予防投与が認められる場合として、①化学療法の FN 発現リスクが約 20%以上の場合、②特別な状況により FN 発現リスクが約 20%以上となる場合：年齢 65 歳以上という FN リスク因子のある患者で治癒を期待できる化学療法を受ける、③化学療法の減量が治療効果に悪影響を及ぼすと判断される場合、が挙げられている。

二次予防投与は、化学療法の次のコースで感染リスクのある場合、許容以下に用量を下げるのを避ける場合、化学療法の遅延を避ける場合、化学療法プロトコルを維持しないと無病生存期間、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、について推奨されている。

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)

一次予防投与の記載なし

5) EORTC (参考文献 7.)

G-CSF製剤の予防投与に関する検討の流れがフローチャートとして示され、その中で明確に患者リスク因子の優先付けがなされている。Step 1として化学療法レジメンのFN発現リスクを評価し、20%以上の場合にはG-CSF製剤の予防投与を推奨している。化学療法レジメンのFN発現リスクが10~20%の場合には、Step 2として患者リスク因子(年齢65歳以上など)を評価している。最後にStep 3でこれら患者リスク因子と化学療法レジメンの組み合わせから、全FN発現リスクが20%以上であるか否かによって、G-CSF製剤の予防投与が適切か否かを検討するよう推奨している。

これらガイドラインでは、FN発現リスクを増加させる患者リスク因子が定義されている。共通で挙げられている患者リスク因子としては、高齢(65歳以上)、PS不良が挙げられ、その他の主な患者リスク因子としては、進行癌、FN発現歴、栄養状態不良、骨髄浸潤などが挙げられる。

以上のようにいずれのガイドラインにおいても、がん化学療法が施行される患者のFN発現リスクを評価した上で、G-CSF製剤の予防投与を推奨している。FN発現リスクの評価方法は、ガイドライン間で若干の違いは見られるものの、

化学療法レジメン、FN発現リスクを上昇させる患者背景、及び治療目的を併せて評価するという基本的な考え方は同様である。

(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

我が国においては、一部のがん腫（急性白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍、神経芽細胞腫、小児がん）において予防投与が用法用量で認められており、FN発症リスクが高い場合に、予防投与が選択されている。代表的ながん腫として、悪性リンパ腫が挙げられ、高齢者での化学療法や再発時の強力な化学療法において予防的に投与されるケースも少なくない。また、現在予防投与が認められないがん腫においても、乳癌診療ガイドライン 2011 年度版²⁵⁾では、予防投与について ASCO のガイドラインに準拠された形で触れられている。

(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>

要望内容は、用法・用量に該当するため、下記の<要望用法・用量について>に記載する。

<要望用法・用量について>

5 μ g/kg 皮下投与は、海外での当該効能・効果における用量であり、我が国での当該効能・効果における用法・用量と異なっている。また、FN発症リスクが 20%以上とされる化学療法を受ける患者への一次予防投与および二次予防投与については、我が国では一部のがん腫でしか認められていない。しかしながら、要望の用法・用量は、海外の主要国で承認されており、主要なガイドラインで標準的治療として認められていることから、要望は妥当であると考えられる。

なお、要望内容の効能・効果において、①の 65 歳以上のびまん性進行性リンパ腫については、既承認の範囲内である。

<臨床的位置づけについて>

今後の化学療法の国際標準化を想定した場合、国内においても現状よりもより効果的な治療レジメンを採択するためには、G-CSF 製剤の一次予防投与の必要性が高まるものと考えられる。ここには乳癌を例示しているが、他の癌腫においても同様な状況にある。

(1) 適応疾病の重篤性

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 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^{2) 3)}。とくに乳癌は、近年、手術可能例において、治療法の改善が認められるものの、リンパ節転移陽性等のリスク因子を有する患者における予後は依然として不良である。また、化学療法により重度の好中球減少症を来した場合は、FNに代表される感染症発症につながり、死亡リスクが上昇する。さらに、FN発症に伴い、本来予定していた治療を完遂できなかったことによる生存率の低下が危惧される。

以上より、本要望の適応疾病は生命に重大な影響がある疾患に該当すると考えられる。

(2) 医療上の有用性

欧米のガイドラインでは、癌腫もしくは手術との併用等の条件にかかわらず、化学療法レジメン及び患者背景を踏まえたFN発現リスクを評価し、それが20%以上と判断された場合、G-CSFの一次予防投与が推奨されている。例えば、乳癌では海外で標準的に用いられているTACやAC→T(dose denseレジメン)等の化学療法レジメンにおいて、G-CSFの一次予防投与が実施されている。TACやAC→T(dose denseレジメン)は、本邦における現状の治療レジメンよりも高い効果があると考えられているが、現状我が国ではG-CSFに当該用法・用量がなく、これらの化学療法は施行できない状況にある。

一方で、海外においては、既存のG-CSF製剤よりも消失半減期が長い持続型G-CSF製剤(一般名:pegfilgrastim)が承認されており、化学療法1サイクルにつき投与が1回で済むことから、外来癌化学療法に、より適した製剤として臨床使用されている。

本邦においても、昨今では外来癌化学療法が普及してきており、特に、乳癌における化学療法においては、外来がん化学療法が一般的であるが、これら外来癌化学療法を安全かつ確実に遂行するためには、癌化学療法に伴う副作用に対して適切な支持療法を実施することが、重要である。弊社では、このような実情を踏まえ、また、本要望に応えられるものとして、PegfilgrastimをKRN125という治験成分記号で「癌化学療法における好中球減少症」の治療薬として国内で開発中である。すなわち、多くの癌化学療法では骨髄抑制が生じるが、FNの発現頻度減少の目的には、既存のG-CSF製剤よりも、半減期を延長させた本剤が外来癌化学療法により適した製剤として、本要望に応えることが可能と考えている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号通知における「(2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論

文又は国際機関で評価された総説等がある場合」に該当すると考えられる。

公知申請への該当性に関して、平成 19 年 6 月 15 日に日本乳癌学会から厚生労働大臣宛に「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」が提出されており、弊社にて国内外の成書・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・検討を行い、貴省研究開発振興課及び審査管理課と相談を実施した。平成 20 年 3 月 12 日の両課との面談における両課の見解要旨は以下のとおりであった。

- ・日本において、乳癌化学療法に対する G-CSF 製剤の予防投与を前提とした TAC や AC→T（dose dense レジメン）などのエビデンスがない中では、現段階で公知申請が可能とは判断できない。

- ・海外の乳癌化学療法における予防投与の用量と日本で既承認（悪性リンパ腫、小細胞肺癌等）の予防投与の用量は異なることも踏まえ、日本で設定された用量を用いた予防投与のエビデンスを構築する等の対応が必要である。

上記見解を受け、弊社にて協議を行った結果、平成 20 年 7 月 2 日に学会からの要望書に沿った対応はできないとの結論に至った旨、両課に報告を行っている。

追加試験として、TAC や AC→T（dose dense レジメン）を化学療法レジメンとして設定した用量設定試験及びこれらの治療レジメンを設定し対照群として G-CSF 製剤を投与しない群、あるいは現行の適応である治療的投与を実施する群を設定した検証試験が想定される。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Cancer 106: 2258-66, 2006
2. Semin Oncol 30(4 suppl 13): 3-9, 2003
3. Drugs 62: Suppl 1: 65-78, 2002
4. J Clin Oncol 25: 3158-3167, 2007
5. J Clin Oncol 24: 3187-3205, 2006 (ASCO guideline)
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology “Myeloid Growth factors 2011 version 1
7. Eur J Cancer 47: 8-32, 2011
8. Br J Cancer 90: 1302-1305, 2004
9. Cochrane Database of Systematic Reviews CD003189, 2004
10. 癌と化学療法 17: 365-373, 1990

- 1 1. 癌と化学療法 17: 999-1003, 1990
- 1 2. Biotherapy 8: 1503-1516, 1994
- 1 3. 産科と婦人科 57: 1263-1274, 1990
- 1 4. 泌尿器外科 7: 189-199, 1994
- 1 5. 耳鼻咽喉科展望 38:104-115, 1995
- 1 6. Biotherapy 8: 111-121, 1994
- 1 7. 臨床医薬 6: 327-335, 1990
- 1 8. J Clin Oncol 2005: 23, 4198-421
- 1 9. Ann Intern Med 2007:147, 400-411
- 2 0. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21: CD007107
- 2 1. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8: CD003189
- 2 2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 8th Edition, p2626~p2627
- 2 3. 新臨床腫瘍学 改訂第2版 p808
- 2 4. Annals Oncol 21 (Supplement 5): v248-v251, 2010
- 2 5. 乳癌診療ガイドライン 2011年度版 (乳癌学会編 ; 金原出版)