

審査報告書

平成 26 年 1 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] フィルグラスチム BS 注 75µg シリンジ「サンド」、同注 150µg シリンジ「サンド」、同注 300µg シリンジ「サンド」
[一 般 名] フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 3]
[申 請 者 名] サンド株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 3 月 21 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 シリンジ中にフィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 3]を 75µg、150µg 又は 300µg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品
[本 質]

（日本名） フィルグラスチムは、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、N 末端にメチオニンが結合した 175 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

（英 名） Filgrastim is a recombinant N-methionyl human granulocyte colony-stimulating factor consisting of 175 amino acid residues.

[アミノ酸配列]

Met-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Le-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-
Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-
Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-
Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-
Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-
Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-
Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-
Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-
Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-
Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-
Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-
Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro-

実線：ジスルフィド結合

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 再生医療製品等審査部

審査結果

平成 26 年 1 月 17 日

[販 売 名] フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「サンド」、同注 150 μ g シリンジ「サンド」、同注 300 μ g シリンジ「サンド」
[一 般 名] フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 3]
[申 請 者 名] サンド株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 21 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤は「グラン[®]注射液 75 及びグラン[®]シリンジ 75」他（以下、「グラン[®]」）と同等／同質であることが示され、本剤はグラン[®]のバイオ後続品に該当すると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] [用法・用量]

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]単独投与による動員

通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]400 μ g/m²を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]投与開始後 4～6 日目に施行する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]投与による動員

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]400 μ g/m²を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし 5 日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]300 μ g/m²を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の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。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、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）[後続3]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）[後続3]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。

(2) 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

通常、成人、小児ともに、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）[後続3]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）[後続3]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。

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。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 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）[後続3]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）[後続3]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数 $1,000/\text{mm}^3$ 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、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 $1,000/\text{mm}^3$ 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）[後続3]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）[後続3]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。

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。

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。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続3]200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続3]200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名] フィルグラスチム BS 注 75 シリンジ「サンド」、同注 150 シリンジ「サンド」、同注 300 シリンジ「サンド」
[一 般 名] フィルグラスチム (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] サンド株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 21 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にフィルグラスチム (遺伝子組換え) を 75 μ g、150 μ g 又は 300 μ g 含有する注射剤

[申請時効能・効果] [申請時用法・用量]

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 単独投与による動員
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μ g/m² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与開始後 4~6 日目に施行する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。

(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与による動員

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μ g/m² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし 5 日後からフィルグラスチム (遺伝子組換え) 300 μ g/m² を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の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。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後 (翌日以降) で骨髓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 μ g/m² 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 μ g/m² 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/mm³ に達した場合は投与を中止する。

(2) 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

通常、成人、小児ともに、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）50μg/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）100μg/m²を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 1,000/mm³未満で発熱（原則として 38℃以上）あるいは好中球数 500/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）50μg/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）100μg/m²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数 1,000/mm³未満で発熱（原則として 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）50μg/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）100μg/m²を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。

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。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200μg/m²を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200μg/m²を1日1回点滴静注する。

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が 3,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100μg/m²を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m²を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m²を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、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。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、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。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）は、炎症や好中球減少が刺激となり、単球（マクロファージ）、線維芽細胞、血管内皮細胞等において産生されるサイトカインである。その作用として、好中球前駆細胞の分化・増殖の促進、骨髄からの成熟好中球の放出促進及び好中球機能の亢進、並びに造血幹細胞の末梢血中への動員作用を有することが知られている。本邦では、遺伝子組換え G-CSF 製剤として、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）及びナルトグラスチム（遺伝子組換え）の 3 種の製剤が承認され、がん化学療法や再生不良性貧血による好中球減少症からの回復促進、同種及び自家末梢血幹細胞採取時の造血幹細胞の末梢血中への動員等に対して使用されている。

フィルグラスチム BS 注 75 シリンジ「サンド」、同注 150 シリンジ「サンド」及び同注 300 シリンジ「サンド」（以下、「本剤」）は、フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤である「グラン®シリンジ 75」他（以下、「グラン®」）（協和発酵キリン株式会社）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。本剤は、Sandoz 社（ドイツ）により欧州等での開発が行われ、2009 年 2 月に Neupogen®（欧州等で承認されているフィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤（Amgen 社（米国）））を先行バイオ医薬品とする biosimilar として欧州（ドイツ、英国、フランス等 28 カ国）において承認され、2013 年 10 月現在、54 カ国で承認されている。申請者は、海外での開発状況を踏まえて本邦での開発を行い、製造販売承認申請に至った。

なお、本剤は、フィルグラスチム BS 注 75 シリンジ「サンド」他を販売名として承認申請されたが、医療安全上の観点から申請時の販売名に含量の単位を加え、フィルグラスチム BS 注 $75\mu\text{g}$ シリンジ「サンド」他に販売名が変更された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒト G-CSF の cDNA 配列に基づき化学合成された遺伝子断片をプラスミドベクターに導入することにより、遺伝子発現構成体が作製された。当該遺伝子発現構成体で形質転換した大腸菌より、遺伝子組換えヒト G-CSF 産生大腸菌株が作製された。当該大腸菌株からマスターセルバンク（以下、「MCB」）が、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）がそれぞれ調製された。

MCB、WCB 及び生産培養後の細胞について、特性解析（ 、 、 、 、 又は ）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB 及び WCB について、純度試験（細菌汚染検査、並びに酵母及び真菌汚染検査）が実施され、異種微生物の汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は適切な条件下で保存される。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて更新され、更新時には上記の特性解析及び純度試験により適格性が確認される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、接種材料調製、種培養、生産培養、ハーベスト、 、 、 、 クロマトグラフィー（以下、「 」）、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー（以下、「 」）、 クロマトグラフィー（以下、「 」）、 （以下、「 」）、 クロマトグラフィー（以下、「 」）、最終ろ過及び充てん・保存からなる。最終ろ過後の調製液が原薬とされ、 （以下、「 」）容器に充てんした後、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存される。重要工程は、 、 、 、 、 、 、 クロマトグラフィー、 及び 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来原材料は使用されていない。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における主な製造方法の変更は、新たな の追加に伴う精製工程の である。当該製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

5) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

- ・ アミノ酸組成分析、N 末端アミノ酸配列分析、ペプチドマップ分析、並びに酵素消化ペプチドのタンデム質量分析法及びエドマン分解法によるアミノ酸配列分析の結果に基づき、本剤の有効成分のアミノ酸配列は理論配列と一致することが確認された。

ii) 高次構造

- ・ 非還元条件下のペプチドマップ分析及び酵素消化ペプチドの液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレーイオン化質量分析（以下、「LC-ESI-MS」）の結果に基づき、二カ所の

分子内ジスルフィド結合が確認された。

- ・ 遠紫外及び近紫外領域における円偏光二色性スペクトル（以下、「CD スペクトル」）は、天然型 hG-CSF の CD スペクトルと同様であり、CD スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（以下、「NMR」）分析の結果に基づき、 α -ヘリックスを [] 含む二次構造を有することが確認された。

②物理的・化学的性質

i) 分子量

- ・ 非還元及び還元条件下の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、いずれも約 [] kDa の主バンドが確認された。
- ・ サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）の結果、単量体を示す主ピークの他に、高分子量変化体を示すピークが認められた。
- ・ [] 法の結果、凝集体は認められなかったが、[] には [] 及び [] が認められた。
- ・ マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（以下、「MALDI-TOF-MS」）及び LC-ESI-MS の結果、フィルグラスチム（遺伝子組換え）の理論分子量とほぼ一致した。

ii) 電気泳動パターン

- ・ 等電点電気泳動（以下、「IEF」）の結果、主バンドの等電点は [] 付近であった。

iii) 液体クロマトグラフィーパターン

- ・ [] の結果、主ピークの他に脱アミド体由来のピークが確認された。
- ・ [] の結果、主ピークの他に脱アミド体及び [] に由来するピークが確認された。
- ・ [] クロマトグラフィー（以下、「[]」）の結果、主ピークの他に酸化体、脱アミド体及び [] に由来するピークが確認された。

iv) 分光学的性質

- ・ 吸光係数（[] nm）は [] (mg/mL)⁻¹cm⁻¹であった。

③生物学的性質

- ・ [] 法により本剤とヒト G-CSF 受容体の親和性が確認された。
- ・ マウス骨髄芽球性白血病細胞株 NFS-60 細胞を用いた細胞増殖試験により初代標準物質の比活性は [] U/mg と定義されており、WHO 国際標準品（[]）に対する検定結果に基づき、当該比活性単位は国際単位と同等であることが確認されている。

④目的物質関連物質

脱アミド体及び [] が目的物質関連物質とされている。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、 []

[]、 []、 [] 及び []

が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA 及びエンドトキシン含量については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

ii) 目的物質由来不純物

酸化体、二量体及び高分子量凝集体、
、
、
、並びに
が目的物質由来不純物とされた。これらは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、SEC、
、IEF）、pH、純度試験（SEC、
、IEF、HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、エンドトキシン、バイオバーデン、定量法（タンパク質含量（
））及び比活性が設定されている（「<審査の概略>（1）ペプチドマップについて」の項参照）。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	8	-20±5℃	製蓋付きの 製容器	カ月
加速試験	5	5±3℃		6カ月
苛酷試験	8	25±2℃、60%RH		6カ月
凍結融解サイクル試験	5	凍結融解サイクル* 3回繰返し		—

* : -20℃±5℃→5℃±3℃

長期保存試験では、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。加速試験では、一部のロットで SEC における高分子量変化体のピークのわずかな増加が認められた。苛酷試験では、
における目的物質関連物質及び目的物質由来不純物のピークの経時的な増加、並びに IEF における電荷変化体量の増加が認められた。凍結融解サイクル試験では、SEC における高分子量変化体のピークのわずかな増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、
製容器を用いて-20±5℃で保存するとき、
カ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ（1mL 容器）あたりフィルグラスチム（遺伝子組換え）75µg、150µg 又は 300µg を含有する注射剤である。製剤には、L-グルタミン酸、D-ソルビトール及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。二次包装はポリエチレンフィルム及び紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、添加剤溶液調製、薬液調製、無菌ろ過、充てん・打栓、試験・保管、
 ■■■■■・表示・包装及び試験・保管からなる。重要工程は薬液調製、無菌ろ過及び充て
 ん・打栓工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤の製造所の変更及び剤形の変更（バイアル製剤からプレフィル
 ドシリンジ製剤への変更）が行われ、品質に係る試験の結果より、変更前後の製剤の同等性／同
 質性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SEC、■■■HPLC）、pH、純度試験（SEC、
 ■■■HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（タンパク
 質含量（RP-HPLC））及び比活性が設定されている（「<審査の概略>（2）製剤の比活性につい
 て」の項参照）。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 製剤の主要な安定性試験の概略

	容れ目	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	75µg	4	5±3℃ 暗所	プレフィルド シリンジ	21 カ月*1
	150µg	4			
	300µg	3			
加速試験	75µg	4	25±2℃、60%RH 暗所	プレフィルドシリンジ (非包装又は アルミホイル包装)	6 カ月
	150µg	4			
	300µg	3			
光安定性試験	300µg*2	1	120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200w・h/m ² 以上	プレフィルドシリンジ (非包装又は アルミホイル包装)	8 時間
	480µg*2	1			

*1：安定性試験継続中

*2：欧州市販製剤。300µg 製剤は本邦申請製剤の 300µg 製剤と処方が同一であり、480µg 製剤は本邦申請製
 剤（75µg 製剤、150µg 製剤及び 300µg 製剤）と添加剤の組成は同一であるが有効成分濃度が異なる。

長期保存試験では、■■■HPLC における目的物質関連物質及び目的物質由来不純物のピークの
 わずかな増加傾向が認められたが、その他の試験項目においては、実施期間を通じて品質特性に
 明確な変化は認められず、実施期間において安定であることが示された。

加速試験においても、■■■における目的物質関連物質及び目的物質由来不純物のピーク
 の経時的な増加が認められた。また、欧州申請製剤を用いた光安定性試験においてタンパク質含
 量の低下、並びに■■■における目的物質関連物質及び目的物質由来不純物のピークの増加
 が認められたことから、本剤について遮光保存が必要であるとされている。

以上より、製剤の有効期間は、プレフィルドシリンジを用いて、遮光下、5±3℃で保存すると
 き、21 カ月とされた。なお、長期保存試験は■■■カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

標準物質は原薬のロットから選択される。ポリプロピレン製バイアルにおいて -60°C 以下で保存される。保存中の安定性は \blacksquare カ月ごとに確認される。なお、比活性については、国際単位と自社の比活性単位の同等性が評価済みであることから、設定済みの標準物質を用い、新規標準物質の検定が行われる。

標準物質の規格及び試験方法として、確認試験（ペプチドマップ、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare ）、pH、純度試験（ \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare ）、タンパク質含量（ \blacksquare 法）及び比活性が設定されている。

(4) 先行バイオ医薬品との比較

原薬及び製剤を用いて「グラン®シリンジ75」他（以下、「先行バイオ医薬品」）との品質特性の同等性／同質性評価が実施された。評価項目は、N末端アミノ酸配列分析、ペプチドマップ（RP-HPLC、LC-MS）、遠紫外及び近紫外領域におけるCDスペクトル、NMR、マイクロ・フロー・イメージング法（以下、「MFI」）、比濁分析法、分子量（LC-ESI-MS、MALDI-TOF-MS）、SEC、SDS-PAGE（非還元及び還元条件）、IEF、CEX、RP-HPLC、細胞増殖試験法、表面プラズモン共鳴法、並びにウェスタンブロット法である。なお、一部の評価項目では先行バイオ医薬品の公知情報との比較が行われた。IEF、CEX及びRP-HPLCにより検出される脱アミド体、並びにRP-HPLCにより検出される \blacksquare 含量が先行バイオ医薬品と比較して低いこと、またMFIにおける微粒子数及び比濁分析法における濁度が先行バイオ医薬品と比較して低値であることその他は、先行バイオ医薬品と同様の結果が得られた。

さらに、品質特性に関する同等性／同質性評価の一環として、製剤を用いて先行バイオ医薬品と加速条件下（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）での分解プロファイルが比較され、本剤の品質特性の変化は先行バイオ医薬品と同様であることが確認された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には高い類似性が認められ、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) ペプチドマップについて

申請時には、原薬の確認試験としてSEC、 \blacksquare HPLC及びIEFが設定され、ペプチドマップは設定されていなかった。申請者は、これまでに解析した全ての原薬及び製剤ロットについてN末端アミノ酸配列、ペプチドマップ及び分子量に違いは認められず、CDスペクトル及びNMR分析により二次構造及び三次構造に大きな違いがないことが確認されていること、原薬の保存期間においてもペプチドマップに変化が認められなかったこと、本剤の薬理作用に影響を与えうる構造特性の変化が生じた場合にも原薬の規格項目として設定している比活性の変化として検出されることから、原薬の規格項目にペプチドマップを設定する必要はないと説明した。

機構は、品質特性の恒常性を継続的に確認する観点からも、クロマトグラフィー等の純度試験では検出が困難な電荷の変化を伴わない一次構造の変異の有無等を確認する必要があると考えことから、ペプチドマップを原薬の規格項目に設定するよう求めた。

申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

(2) 製剤の比活性について

申請時には製剤の規格試験項目に比活性が設定されておらず、申請者はその理由を以下のよう
に説明した。本剤については、①製剤化工程を経ても、比活性には影響が認められていないこと、
②原薬及び製剤の長期保存試験（原薬：-20℃、36 カ月、製剤：5℃、18 カ月、欧州市販製
剤：5℃、30 カ月）において比活性の変化が認められていないこと、③苛酷試験（40℃、1 カ月）
及び光安定性試験（保存条件 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200w・h/m² 以上、8 時間）
において製剤の比活性に変化が認められていないこと、④RP-HPLC により定量した製剤中のタン
パク質含量と生物活性試験の結果に相関性が認められることから、原薬の規格として比活性を
設定していれば、製剤においては RP-HPLC によるタンパク質含量の定量により製剤の生物活性
を担保することができる。と考える。

機構は、提出資料からは、生物活性が低下した試料においても生物活性と RP-HPLC により定
量されたタンパク質含量に相関が認められるか不明であることから、製剤化工程又は保存期間
において予期しない条件に曝露された場合にも、生物活性への影響をタンパク質含量の定量結
果のみにより評価可能であると判断することは困難であると考え、製剤の規格項目として比活
性を設定する必要があるか検討を求めた。

申請者は、製剤の規格項目として比活性を設定すると回答し、機構はこれを了承した。

(3) 新添加剤について

本剤（製剤）には、静脈内投与及び皮下投与における使用前例のない L-グルタミン酸が使用
されているが、以下の検討から、製剤における当該 L-グルタミン酸の使用について問題はない
ものと判断した。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-グルタミン酸は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性につい
て問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、今回承認申請された製剤中の L-グルタミン酸の使用量におい
て、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、G-CSF 受容体を発現するマウス骨髄芽球性白血病細胞株 NFS-60 細
胞を用いた生物活性試験、並びに正常ラット及びシクロホスファミド（以下、「CPA」）誘発好中球
減少症モデルラットを用いた好中球数増加作用を検討する試験が実施された。なお、副次的薬理
試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

①生物活性試験 (3.2.R)

本剤（原薬及び製剤）、先行バイオ医薬品及び Neupogen[®]（欧州等で承認されているフィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤）について生物活性（細胞増殖促進作用）が検討された。NFS-60 細胞を用い、ATP を指標として被験物質の細胞増殖能を測定した結果、いずれの被験物質の比活性も ■■■■■～■■■■■ U/mg であった（「2.<提出された資料の概略>（1）5）③生物学的性質」の項参照）。

2) *in vivo* 試験

①正常ラットにおける検討（4.2.1.1-1）

雄性 SD 系ラットに、溶媒¹、本剤（製剤）又は Neupogen[®]（10、20、40、80 又は 160µg/kg/日）が 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与され、投与前（試験 0 日目）及び投与後（試験 2、3、4、5、6、7、8、12 日目）に血液学的検査が実施された。

好中球絶対数（以下、「ANC」）は、本剤及び Neupogen[®]群で投与量依存的に増加した。全ての投与量で試験 2～5 日目は高値で推移し、試験 6 日目には投与前値と同程度となった。また、本剤又は Neupogen[®]投与後の ANC の効果－時間曲線下面積（以下、「AUEC」）及び最大薬理効果（以下、「E_{max}」）は表 3 のとおりであった。

白血球数は、本剤及び Neupogen[®]群で投与量依存的に増加し、全ての投与量で試験 2～5 日目は高値で推移し、試験 6 日目には投与前値と同程度となった。

好酸球数及び好塩基球数は、本剤又は Neupogen[®]群で試験 2～5 日目は高値で推移し、試験 6 日目には投与前値と同程度となった。

血小板数はいずれの投与群でも変化は認められなかった。

表 3 正常ラットに本剤又は Neupogen[®]を 4 日間反復皮下投与したときの ANC のパラメータ

	投与量 (µg/kg)	例数	AUEC (10 ³ ・days/µL)	E _{max} (10 ³ /µL)
本剤	10	12	47.99 ± 10.78	8.80 ± 1.81
	20	12	60.41 ± 11.66	11.84 ± 2.62
	40	12	71.60 ± 13.83	14.29 ± 2.34
	80	12	90.32 ± 16.36	18.86 ± 3.51
	160	12	84.85 ± 16.21	18.95 ± 4.37
Neupogen [®]	10	12	43.14 ± 11.87	6.96 ± 1.73
	20	12	52.86 ± 10.62	10.07 ± 2.00
	40	12	71.50 ± 19.09	13.56 ± 2.78
	80	12	80.25 ± 10.76	16.42 ± 1.78
	160	12	101.15 ± 26.24	20.27 ± 5.54

算術平均値 ± 標準偏差

②好中球減少症モデルラットにおける検討（4.2.1.1-1）

CPA により好中球数減少を惹起させた雄性 SD 系ラットに、本剤（製剤）又は Neupogen[®]（30、60 又は 100µg/kg/日）が 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与され、CPA 腹腔内投与日（試験 0 日目）、本剤又は Neupogen[®]投与日（試験 1 日目）、及び本剤又は Neupogen[®]投与後（試験 2、3、4、5、6、7、8、12 日目）に血液学的検査が実施された。なお、対照群として CPA 非処理及び CPA 処理ラットに溶媒¹を投与した群（CPA 非処理プラセボ群及び CPA 処理プラセボ群）が設定された。

¹ ■■■■ mM L-グルタミン酸、■■■■ mg/mL D-ソルビトール、■■■■ %ポリソルベート 80 を含有する L-グルタミン酸緩衝液 (pH4.4)

CPA 処理プラセボ群では、CPA 処理により試験 3~4 日目に ANC が最も低下し、試験 8 日目までに回復が認められた。本剤及び Neupogen[®]群では、試験 2~3 日目に投与量依存的な ANC の増加が認められた後、試験 3~4 日目に減少し、試験 5~6 日目には再度投与量依存的な増加が認められ、試験 6~7 日目にかけて減少し、試験 8 日目には CPA 非処理プラセボ群及び CPA 処理プラセボ群と同程度まで回復した。本剤及び Neupogen[®]群で認められた投与後初期の ANC 増加は骨髄プールからの好中球の放出により、その後の減少は骨髄プールの枯渇、CPA 投与による白血球前駆体の減少及び末梢血循環プールからの急速な好中球損失等により、試験 5 日目の増加は被験物質の薬力学的な作用によると申請者は説明した。また、本剤又は Neupogen[®]投与後の ANC の AUEC 及び E_{max} は表 4 のとおりであった。さらに、ANC 減少 (<1,000/ μ L) の期間は、CPA 処理プラセボ群の中央値が 7 日であったのに対し、本剤及び Neupogen[®]群の中央値はいずれも 1 日であり、本剤と Neupogen[®]は同様に ANC 減少の期間を短縮した。

表 4 好中球減少症モデルラットに本剤又は Neupogen[®]を 4 日間反復皮下投与したときの ANC のパラメータ

	投与量 (μ g/kg)	例数	AUEC ($10^3 \cdot \text{days}/\mu\text{L}$)	E _{max} ($10^3/\mu\text{L}$)
本剤	30	12	24.25 \pm 5.87	4.95 \pm 1.69
	60	11	24.34 \pm 5.85	5.27 \pm 1.68
	100	11	28.96 \pm 10.91	6.53 \pm 1.86
Neupogen [®]	30	12	21.20 \pm 3.72	4.29 \pm 1.01
	60	12	24.32 \pm 5.51	5.78 \pm 2.44
	100	12	25.95 \pm 5.33	5.78 \pm 1.37

算術平均値 \pm 標準偏差

<機構における審査の概略>

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の *in vitro* 薬理試験（細胞増殖促進作用）において、類似した作用を示していることを確認した。また、*in vivo* 薬理試験において本剤と先行バイオ医薬品を直接比較した成績は得られていないが、本剤が好中球数増加作用を示すことを確認した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラットにおいて、本剤又は Neupogen[®]皮下投与時のトキシコキネティクスが検討された。なお、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は実施されていない。

血清中フィルグラスチム濃度は、酵素結合免疫吸着測定法により測定された。

(1) 吸収

1) 反復投与試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 Wistar ラットに本剤 0 (溶媒¹⁾)、20、100 若しくは 500 μ g/kg/日、又は Neupogen[®] 20 若しくは 500 μ g/kg/日を、1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときの第 3 日目及び第 28 日目の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。曝露量は投与量に相関し、500 μ g/kg/日群の雄では僅かに蓄積性が認められた。

表5 ラットに本剤又は Neupogen®を4週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別	例数	第3日目				第28日目			
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	20	雄	3	37.0	1.0	244.2	2.7	34.2	3.0	233.0	1.9
		雌	3	49.0	1.0	280.4	2.2	39.6	3.0	200.9	2.6
	100	雄	3	262.2	1.0	1,563.9	1.8	221.2	3.0	1,861.4	1.7
		雌	3	241.6	0.5	1,402.5	1.9	163.6	3.0	1,212.3	2.1
	500	雄	3	1,735.0	1.0	7,535.8	1.8	1,833.4	3.0	13,794.7	3.1
		雌	3	2,018.0	1.0	6,677.6	1.8	1,369.7	3.0	7,504.9	3.3
Neupogen®	20	雄	3	44.0	1.0	263.7	2.1	24.9	3.0	181.3	2.3
		雌	3	60.8	3.0	325.0	1.0	37.1	3.0	192.3	1.1
	500	雄	3	1,507.9	1.0	8,138.0	1.8	1,931.0	1.0	12,630.6	3.3
		雌	3	1,877.2	1.0	8,647.3	1.8	1,487.5	3.0	9,040.3	3.5

平均血清中濃度推移から算出

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料から本剤の薬物動態プロファイルを確認した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

(1) 反復投与毒性試験

ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験では、主な変化として、脾臓の腫大、好中球数の増加、骨髄において顆粒球の過形成、後肢の関節腫脹等が認められた。なお、ラットを用いた14日間反復皮下投与トキシコキネティクス試験(4.2.3.2-2)の高用量群(500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)において、海外第I相単回静脈内投与試験(EP06-102試験)で本剤5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したときの曝露量と比較して、 C_{max} で約14倍及び AUC_{0-t} で約23倍と十分な曝露量が認められたことから、反復静脈内投与毒性試験は実施されていない。

1) ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2-1)

雌雄 Wistar ラットに、申請製剤の処方と異なる本剤² (溶媒)、20、100 若しくは 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、又は Neupogen® 20 若しくは 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が1日1回4週間反復皮下投与された³。本剤群では20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群で血中アルカリフォスファターゼ(以下、「ALP」)の増加、脾臓の重量増加及び腫大、好中球数の増加、骨髄において顆粒球の過形成、100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群で摂餌量及び体重の減少、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の群で後肢の腫脹等が認められた。Neupogen®群でも本剤群と同様の所見がみられ、いずれも6週間の休薬により回復性が認められた。

以上の結果より、本剤の無毒性量は20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満と判断された。

2) ラットを用いた14日間反復皮下投与トキシコキネティクス試験(4.2.3.2-2)

² ■mM 酢酸、■mg/mL D-ソルビトール、■%ポリソルベート80を含有する酢酸緩衝液(pH4.0又は4.4)

³ 本剤100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で病理組織学的検査は実施されていない。

雄性 Wistar ラットに申請製剤の処方と異なる本剤²20、100 若しくは 500µg/kg/日、又は Neupogen[®] 20 若しくは 500µg/kg/日が、1 日 1 回 14 日間反復皮下投与された。本剤群では初回投与後に用量－曝露量 (C_{max}、AUC_{0-t}) の線形性がみられ、反復投与後も薬物動態に変化は認められなかった。

3) ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 Wistar ラットに、本剤 0 (溶媒¹)、20、100 若しくは 500µg/kg/日、又は Neupogen[®] 20 若しくは 500µg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与された³。本剤群では 20µg/kg/日以上で肝臓、脾臓及び骨髄において顆粒球の過形成、脾臓において造血細胞の増加、100µg/kg/日以上で血中 ALP の増加、好中球数の増加、脾臓の重量増加及び腫大、500µg/kg/日の群で骨髄の線維化、後肢の関節腫脹等が認められた。Neupogen[®]群でも本剤群と同様の所見がみられ、いずれも 6 週間の休薬により回復性が認められた。

以上の結果より、本剤の無毒性量は 20µg/kg/日未満と判断された。

(2) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた単回投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雌性 NZW ウサギに、本剤 480µg⁴、Neupogen[®]480µg、又は生理食塩液が、静脈内、皮下、筋肉内、動脈内及び静脈周囲にそれぞれ単回投与 (容量 0.5mL) された。静脈内、動脈内及び静脈周囲投与では、本剤の投与部位に紅斑及び浮腫が認められたが、生理食塩液群と比較して本剤群に特異的な刺激性は認められなかった。また、皮下及び筋肉内投与では、本剤の投与部位にこれらの変化は認められなかった。なお、Neupogen[®]群でも本剤群と同様の所見が認められた。

<機構における審査の概略>

申請者は、先行バイオ医薬品の毒性プロファイルを踏まえ、本剤の非臨床安全性を以下のように説明した。

公表されている先行バイオ医薬品の反復投与毒性試験 (医薬品研究 1990;21:270-86、医薬品研究 1990;21:287-306 等) と同様に、ラットを用いた本剤の 4 週間反復皮下投与毒性試験では、白血球数の増加、血中 ALP の増加、脾臓の重量増加及び腫大、後肢の腫脹、脾臓及び骨髄における顆粒球過形成等の G-CSF の薬理作用に起因する変化が認められたことから、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは同様と判断した。

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似していると判断し、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

4. 臨床試験に関する資料

<臨床データパッケージについて>

本申請における臨床データパッケージでは、薬物動態 (以下、「PK」) については EP06-106 試験及び EP06-107 試験が、薬力学 (以下、「PD」) については EP06-106 試験、EP06-107 試験、EP06-108 試験及び EP06-110 試験が、本剤と「グラン[®]シリンジ 75」他 (以下、「先行バイオ医薬品」) の同等性評価のための検証的試験として位置付けられており、本剤と先行バイオ医薬品の有効性

⁴ 2 種類の処方の本剤が投与された。

の同等性を検証することを目的とした試験は実施されていない。なお、参考資料として、健康成人を対象として本剤と Neupogen®（欧州等で承認されているフィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤）の PK 又は PD の同等性評価を目的とした海外第 I 相試験 6 試験（EP06-101 試験、EP06-102 試験、EP06-103 試験、EP06-104 試験、EP06-105 試験及び EP06-109 試験）の試験成績、乳癌患者を対象として本剤の安全性及び有効性評価を目的とした海外第 III 相試験（EP06-301 試験）の試験成績が提出されている。

申請者は、本申請における臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

先行バイオ医薬品は皮下投与及び静脈内投与の用法を有することから、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）（以下、「指針」）を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を両投与経路で確認することとした。また、以下の理由より、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は PD により確認することとし、有効性の同等性を検証するための臨床試験は実施しなかった。

先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」、「がん化学療法による好中球減少症」、「ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症」、「骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症」、「再生不良性貧血に伴う好中球減少症」及び「先天性・特発性好中球減少症」は、G-CSF の「好中球数増加作用」に基づく効能・効果であり、「造血幹細胞の末梢血中への動員」は G-CSF の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」に基づく効能・効果である。先行バイオ医薬品の「好中球数増加作用」を反映する PD マーカーは好中球絶対数（以下、「ANC」）であり、「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」を反映する PD マーカーは CD34 陽性（以下、「CD34⁺」）細胞数であると考えられる。指針を踏まえ、PK の同等性に加えて、先行バイオ医薬品が有する二つの薬理作用について各 PD マーカーを指標とした臨床薬理試験を実施し、本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性を示すことができれば、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証するための臨床試験を実施することなく、先行バイオ医薬品が有するすべての効能・効果を取得することは可能と考えた。

機構は、先行バイオ医薬品は遺伝子組換え G-CSF 製剤であり、その好中球数増加作用及び造血幹細胞の末梢血中への動員作用の発現により治療効果を示すものであること、並びに末梢血中の好中球及び造血幹細胞はそれぞれ ANC 及び CD34⁺細胞数としてこれらの作用を直接反映するものであることから、PK に加えて各 PD マーカーによる同等性評価の結果を以て、臨床上的有効性の同等性を確認するとして申請者の開発方針に問題はないと判断し、以下のとおり審査を行った。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血清中フィルグラスチム濃度は酵素結合免疫吸収測定法により測定された。血中 ANC は電気抵抗法及び顕微鏡法により測定された。血中 CD34⁺細胞数はフローサイトメトリー法により測定された。

抗フィルグラスチム抗体は、放射性免疫沈降法（以下、「RIP 法」）により測定され、RIP 法において陽性を示した場合、マウス骨髄芽球性白血病細胞株 NFS-60 細胞を用いた中和抗体測定法（以下、「NAB 法」）により中和抗体の有無が検討された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理試験として、健康成人を対象とした本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性評価を目的とした検証的試験が実施された。なお、特殊な患者集団を対象とした試験及び薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

(1) 健康成人における検討

<評価資料>

1) 国内第 I 相単回皮下投与試験 (EP06-106 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

20 歳以上 50 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤及び先行バイオ医薬品各 5 μ g/kg を単回皮下投与したときの PK 及び「好中球数増加作用」の同等性評価を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 21 日以上) が実施された。

24 例 (各群 12 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団⁵とされた。そのうち、第 II 期本剤投与前に後腹膜膿瘍のために中止となった 1 例を除く 23 例が薬物動態解析対象集団及び薬力学的解析対象集団とされた。

PK について、本剤及び先行バイオ医薬品投与後の PK パラメータ及び血清中フィルグラスチム濃度の推移は表 6 及び図 1 のとおりであった。

表 6 各製剤の PK パラメータの概要 (薬物動態解析対象集団)

	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	k _{el} (h)
本剤 (n=23)	404.00± 79.92	407.46± 79.93	55.45± 12.06	4.1± 1.0	10.74± 2.59	0.070± 0.029
先行バイオ医薬品 (n=23)	428.47± 68.98	432.44± 69.49	59.18± 10.22	4.4± 1.0	11.05± 2.94	0.072± 0.041

算術平均値±標準偏差、AUC_{0-last}: 投与前から最終採血時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_∞: 投与前から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血清中濃度、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、k_{el}: 消失速度定数

⁵ 第 II 期本剤投与前に後腹膜膿瘍が認められ第 II 期本剤投与が中止となった 1 例については、先行バイオ医薬品の投与のみが行われたため、先行バイオ医薬品についてのみ安全性評価が行われた。

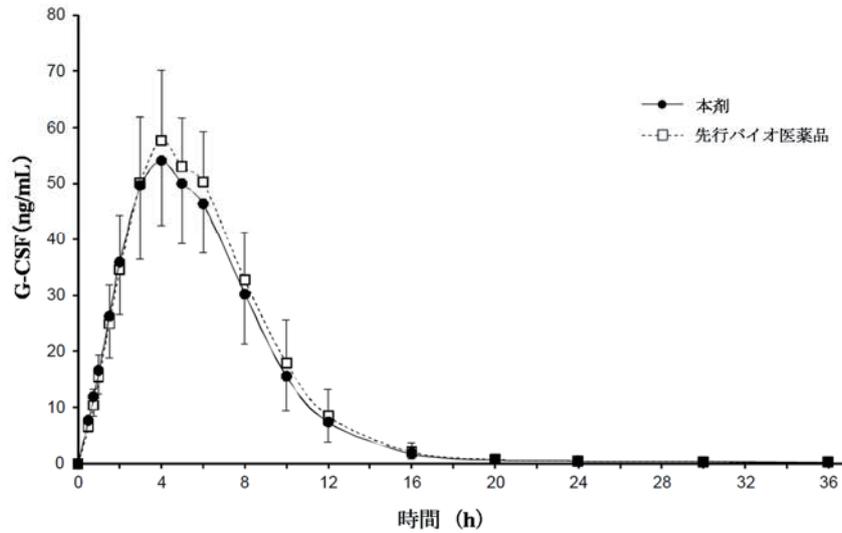


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度推移 (算術平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団)

主要評価項目である投与前から最終採血時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）及び最高血清中濃度（以下、「 C_{max} 」）について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.9405 [0.8999, 0.9830] 及び 0.9321 [0.8659, 1.0033] と、予め設定された同等性許容域 (0.80～1.25) の範囲内であり、同等性が示された（投与順序、治験薬及び試験期を固定効果、投与順序内での被験者を変量効果、各期の投与前 ANC 値を共変量とした共分散分析、以下同様）。

また、本剤及び先行バイオ医薬品投与後の ANC のパラメータ及び ANC の推移は、表 7 及び図 2 のとおりであった。

表 7 各製剤の ANC のパラメータの概要 (薬力学的解析対象集団)

	AUEC _{0-last} ($10^3 \cdot h/\mu L$)	E_{max} ($10^3/\mu L$)
本剤 (n=23)	1,002.69 ± 130.20	20.75 ± 3.11
先行バイオ医薬品 (n=23)	1,010.67 ± 121.29	20.63 ± 3.22

算術平均値±標準偏差、AUEC_{0-last}：投与前から最終採血時点までの効果－時間曲線下面積、 E_{max} ：最大薬理効果

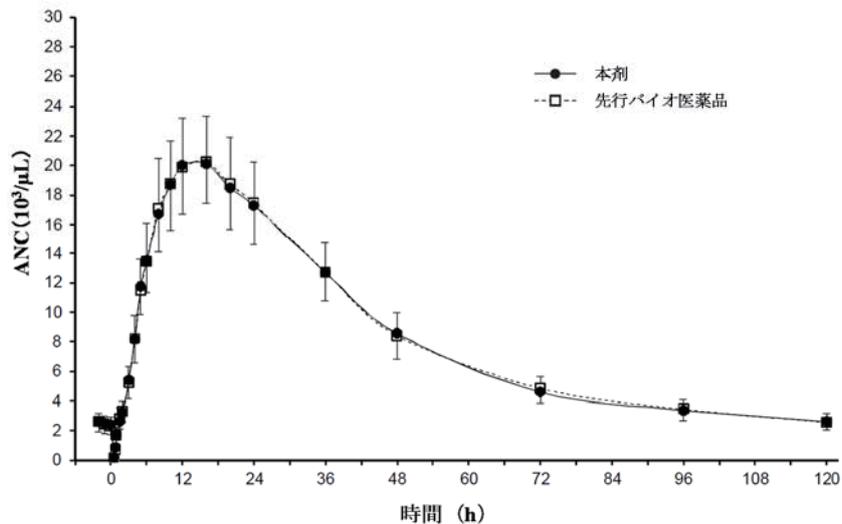


図2 本剤及び先行バイオ医薬品の ANC 推移 (算術平均値±標準偏差：薬力学的解析対象集団)

主要評価項目である ANC の最終採血時点までの効果-時間曲線下面積 (以下、「AUEC_{0-last}」) 及び最大薬理効果 (以下、「E_{max}」) について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比 [95% 信頼区間] はそれぞれ 0.9876 [0.9686, 1.0069] 及び 1.0035 [0.9646, 1.0440] と、予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であり、同等性が示された。

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤 10/23 例 (43.5%)、先行バイオ医薬品 11/24 例 (45.8%) に認められた。本試験で認められた有害事象は、後腹膜膿瘍 (本剤 0/23 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%)、頭痛 (本剤 3/23 例：13.0%、先行バイオ医薬品 3/24 例：12.5%)、腹痛 (本剤 0/23 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%)、背部痛 (本剤 3/23 例：13.0%、先行バイオ医薬品 4/24 例：16.7%)、注射部位疼痛 (本剤 4/23 例：17.4%、先行バイオ医薬品 6/24 例：25.0%)、発熱 (本剤 0/23 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%)、血中尿酸増加 (本剤 1/23 例：4.3%、先行バイオ医薬品 0/24 例：0%)、C-反応性蛋白増加 (本剤 0/23 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%)、白血球数増加 (本剤 0/23 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%) であり、いずれも回復した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤 9/23 例 (39.1%)、先行バイオ医薬品 10/24 例 (41.7%) に認められた。

重篤な有害事象として、第Ⅱ期本剤投与前の 1 例に後腹膜膿瘍が認められ試験中止に至ったが、試験中止後、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定された。

死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。また、抗フィルグラスチム抗体検査において、いずれの投与期においても抗体陽性例は認められなかった。

2) 国内第Ⅰ相単回点滴静脈内投与試験 (EP06-107 試験<20██年██月~20██年██月>)

20 歳以上 50 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤及び先行バイオ医薬品各 2.5μg/kg を単回点滴静脈内投与したときの PK 及び「好中球数増加作用」の同等性評価を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間：21 日以上) が実施された。

24 例（各群 12 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団⁶とされた。そのうち、第 I 期先行バイオ医薬品投与後にアナフィラキシー様反応のために中止となった 1 例、第 II 期本剤投与前にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加のために中止となった 1 例、投与量逸脱と判断された 1 例を除く 21 例が薬物動態解析対象集団及び薬力学的解析対象集団とされた。

PK について、本剤及び先行バイオ医薬品投与後の PK パラメータ及び血清中フィルグラスチム濃度の推移は表 8 及び図 3 のとおりであった。

表 8 各製剤の PK パラメータの概要（薬物動態解析対象集団）

	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	k _{el} (h)
本剤 (n=21)	248.87± 34.91	250.21± 35.22	87.95± 10.38	0.6± 0.1	11.77± 2.49	0.065± 0.035
先行バイオ医薬品 (n=21)	265.15± 42.54	266.61± 42.83	95.42± 14.20	0.5± 0.1	11.46± 2.48	0.068± 0.039

算術平均値±標準偏差

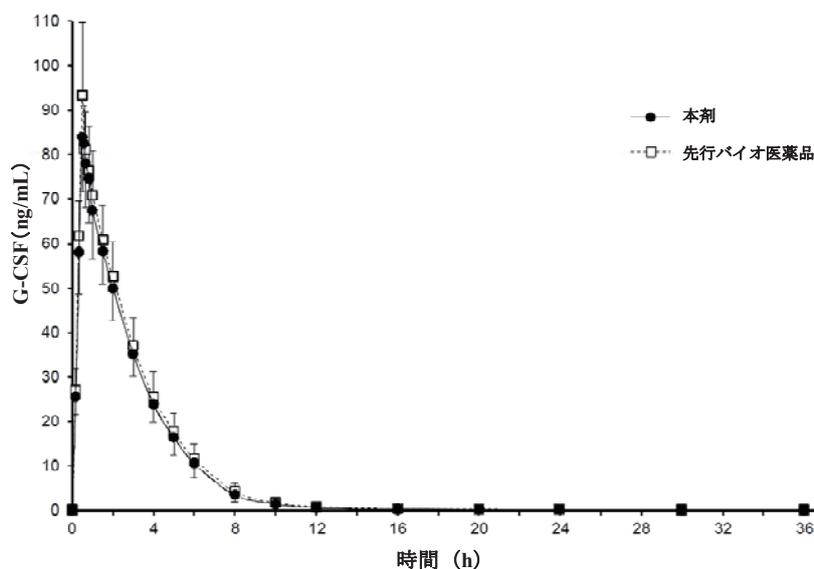


図 3 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度推移（算術平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団）

主要評価項目である投与前から最終採血時点までの AUC_{0-last} 及び C_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.9478 [0.9268, 0.9693] 及び 0.9396 [0.8984, 0.9827] と、いずれも予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であり、同等性が示された（投与順序、治験薬及び試験期を固定効果、投与順序内での被験者を変量効果、各期の投与前 ANC 値を共変量とした共分散分析、以下同様）。

また、本剤及び先行バイオ医薬品投与後の ANC のパラメータ及び ANC の推移は、表 9 及び図 4 のとおりであった。

⁶ 第 I 期先行バイオ医薬品投与後にアナフィラキシー様反応が認められ第 II 期本剤投与が中止となった 1 例、及び第 II 期本剤投与前に ALT 増加が認められ第 II 期本剤投与が中止となった 1 例については、先行バイオ医薬品の投与のみが行われたため、先行バイオ医薬品についてのみ安全性評価が行われた。

表9 各製剤のANCのパラメータの概要（薬力学的解析対象集団）

	AUEC _{0-last} (10 ³ ・h/μL)	E _{max} (10 ³ /μL)
本剤 (n=21)	681.12±106.73	16.96±2.94
先行バイオ医薬品 (n=21)	696.16±125.36	16.60±3.51

算術平均値±標準偏差

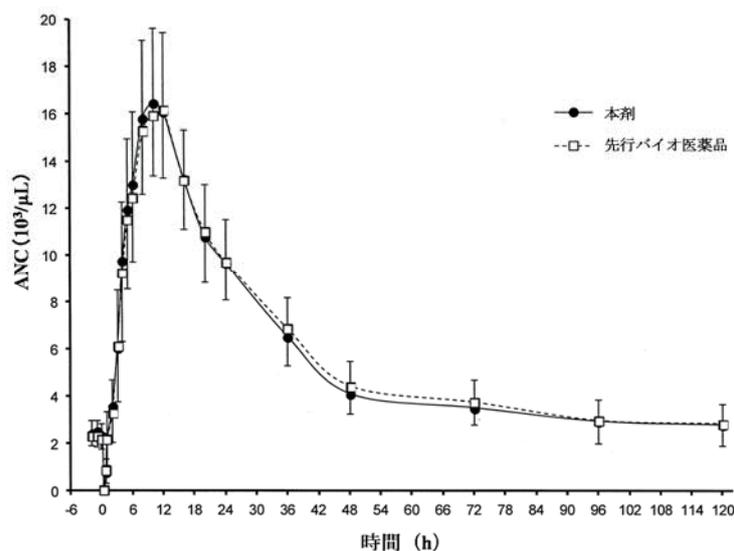


図4 本剤及び先行バイオ医薬品のANC推移（算術平均値±標準偏差：薬力学的解析対象集団）

主要評価項目であるANCのAUEC_{0-last}及びE_{max}について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比〔95%信頼区間〕はそれぞれ0.9686〔0.9308, 1.0078〕及び1.0080〔0.9749, 1.0423〕と、いずれも予め設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であり、同等性が示された。

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤 2/22 例（9.1%）、先行バイオ医薬品 6/24 例（25.0%）に認められた。本試験で認められた有害事象は、アナフィラキシー様反応（本剤 0/22 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%）、浮動性めまい（本剤 0/22 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%）、失神寸前の状態（本剤 0/22 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%）、ALT 増加（本剤 2/22 例：9.1%、先行バイオ医薬品 2/24 例：8.3%）、アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（本剤 0/22 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%）、血中尿酸増加（本剤 0/22 例：0%、先行バイオ医薬品 2/24 例：8.3%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）増加（本剤 0/22 例：0%、先行バイオ医薬品 1/24 例：4.2%）、であり、いずれも回復した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤 2/22 例（9.1%）、先行バイオ医薬品 2/24 例（8.3%）に認められた。

重篤な有害事象及び死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。また、抗フィルグラスチム抗体検査において、いずれの投与期においても抗体陽性例は認められなかった。

3) 国内第I相反復皮下投与試験（EP06-108 試験<20 年 月～20 年 月>）

20歳以上50歳以下の日本人健康成人男性（目標症例数34例）を対象に、本剤及び先行バイオ医薬品各5μg/kgを1日2回、3日間連日皮下投与したときの「造血幹細胞の末梢血中への動員」

の同等性評価を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験(休薬期間:28 日以上)が実施された。

34 例(各群 17 例)に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団⁷とされた。そのうち、第 I 期本剤投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 1 例、第 I 期先行バイオ医薬品投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 1 例、第 II 期本剤投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 2 例、第 II 期先行バイオ医薬品投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 6 例の計 10 例を除く 24 例が薬力学的解析対象集団とされた。

本剤及び先行バイオ医薬品投与後の CD34⁺細胞数のパラメータ及び CD34⁺細胞数の推移は、表 10 及び図 5 のとおりであった。

表 10 各製剤の CD34⁺細胞数のパラメータの概要(薬力学的解析対象集団)

	AUEC _{0-last} (cells · h/μL)
本剤 (n=24)	341.29 ± 235.17
先行バイオ医薬品 (n=24)	439.04 ± 394.15

算術平均値 ± 標準偏差

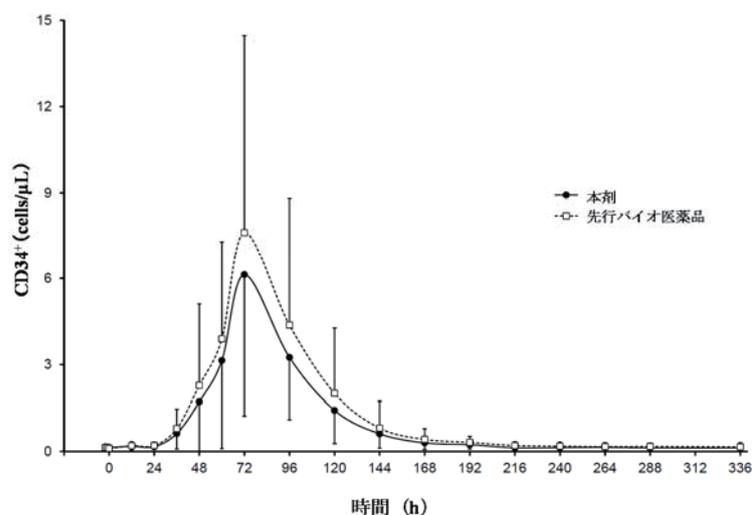


図 5 本剤及び先行バイオ医薬品の CD34⁺細胞数推移(算術平均値 ± 標準偏差:薬力学的解析対象集団)

主要評価項目である CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比 [95%信頼区間] は 0.9509 [0.7920, 1.1417] と、予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲を逸脱しており、同等性は示されなかった(投与順序、治験薬及び試験期を固定効果、投与順序内での被験者を変量効果とした分散分析)。

⁷ 第 I 期治験薬投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 2 例のうち、1 例は本剤のみ、1 例は先行バイオ医薬品のみ投与が行われたため、各 1 例は本剤又は先行バイオ医薬品についてのみ安全性評価が行われた。

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤 32/33 例 (97.0%)、先行バイオ医薬品 32/33 例 (97.0%) に認められ (表 11)、いずれも回復した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤 32/33 例 (97.0%)、先行バイオ医薬品 32/33 例 (97.0%) に認められた。

白血球数増加が 10 例 (本剤 3/33 例 : 9.1%、先行バイオ医薬品 7/33 例 : 21.2%) に認められ、治験中止に至ったが、試験中止後、回復した。これらの有害事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象及び死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。また、抗フィルグラスチム抗体検査において、いずれの投与期においても抗体陽性例は認められなかった。

表 11 EP06-108 試験で認められた全有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	例数 (%)	
	本剤 (33例)	先行バイオ医薬品 (33例)
全有害事象	32 (97.0)	32 (97.0)
インフルエンザ	1 (3.0)	0
尿道炎	1 (3.0)	0
頭痛	8 (24.2)	7 (21.2)
失神寸前の状態	0	1 (3.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	1 (3.0)
起立性低血圧	0	1 (3.0)
口腔咽頭痛	2 (6.1)	1 (3.0)
腹部不快感	1 (3.0)	1 (3.0)
関節痛	3 (9.1)	5 (15.2)
背部痛	28 (84.8)	21 (63.6)
筋肉痛	4 (12.1)	3 (9.1)
頸部痛	3 (9.1)	0
四肢痛	3 (9.1)	3 (9.1)
顎関節症候群	1 (3.0)	0
胸痛	1 (3.0)	0
注射部位反応	9 (27.3)	16 (48.5)
倦怠感	3 (9.1)	4 (12.1)
発熱	0	1 (3.0)
ALT増加	3 (9.1)	2 (6.1)
AST増加	2 (6.1)	1 (3.0)
血中尿酸増加	1 (3.0)	0
体温上昇	0	2 (6.1)
白血球数増加	3 (9.1)	7 (21.2)

4) 国内第 I 相反復皮下投与試験 (EP06-110 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

20 歳以上 50 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 78 例) を対象に、本剤及び先行バイオ医薬品各 5µg/kg を 1 日 2 回、3 日間連日皮下投与したときの「造血幹細胞の末梢血中への動員」の同等性評価を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 28 日以上) が実施された。

78 例 (各群 39 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団⁸とされた。そのうち、第 I 期本剤投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 2 例、第 I 期先行バイ

⁸ 第 I 期治験薬投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった 6 例のうち 2 例は本剤のみ、4 例は先行バイオ医薬品のみ、また第 I 期先行バイオ医薬品投与後に発熱を伴う咽頭炎のため中止となった 1 例は先行バイオ医薬品のみ投与が行われたため、2 例は本剤についてのみ、5 例は先行バイオ医薬品についてのみ安全性評価が行われた。

オ医薬品投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった4例及び発熱を伴う咽頭炎のため中止となった1例、第Ⅱ期本剤投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった2例、第Ⅱ期先行バイオ医薬品投与後に白血球数が中止・脱落基準に抵触したため中止となった7例の計16例を除く62例が、薬力学的解析対象集団とされた。

本剤及び先行バイオ医薬品投与後のCD34⁺細胞数のパラメータ及びCD34⁺細胞数の推移は、表12及び図6のとおりであった。

表12 各製剤のCD34⁺細胞数のパラメータの概要（薬力学的解析対象集団）

	AUEC _{0-last} (cells · h/μL)	E _{max} (cells/μL)
本剤 (n=62)	1515.24 ± 631.67	25.51 ± 12.81
先行バイオ医薬品 (n=62)	1481.94 ± 605.92	24.45 ± 12.29

算術平均値 ± 標準偏差

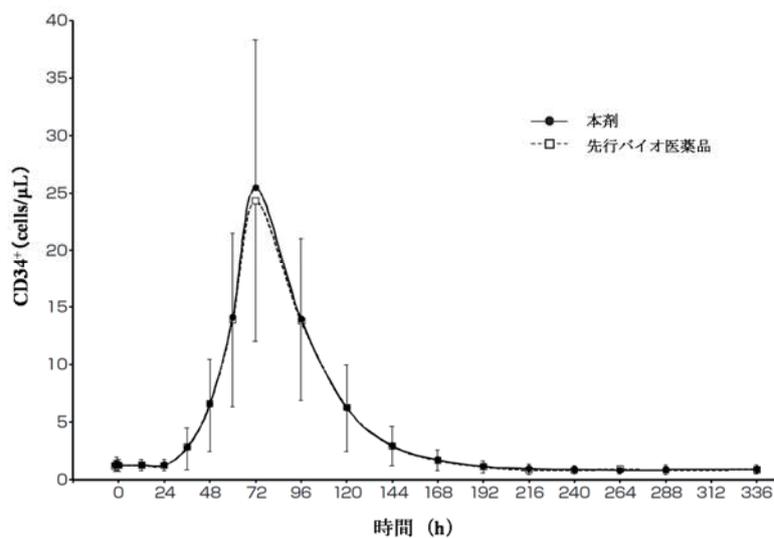


図6 本剤及び先行バイオ医薬品のCD34⁺細胞数推移（算術平均値 ± 標準偏差：薬力学的解析対象集団）

主要評価項目であるCD34⁺細胞数のAUEC_{0-last}及びE_{max}について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比[95%信頼区間]はそれぞれ1.0250[0.9683, 1.0851]及び1.0467[0.9501, 1.1530]と、予め設定された同等性許容域(0.80~1.25)の範囲内であり、同等性が示された(投与順序、治験薬及び試験期を固定効果、投与順序内での被験者を変量効果とした分散分析)。

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤61/73例(83.6%)、先行バイオ医薬品70/76例(92.1%)に認められ(表13)、いずれも回復した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤60/73例(82.2%)、先行バイオ医薬品70/76例(92.1%)に認められた。

発熱を伴う咽頭炎が1例(本剤0/73例:0%、先行バイオ医薬品1/76例:1.3%)、白血球数増加が15例(本剤4/73例:5.5%、先行バイオ医薬品11/76例:14.5%)に認められ、治験中止に至ったが、試験中止後、回復した。前者は治験薬との因果関係は否定されたが、後者は治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象及び死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。また、抗フィルグラスチム抗体検査においていずれの投与期においても抗体陽性例は認められなかった。

表 13 EP06-110 試験で認められた全有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	例数 (%)	
	本剤 (73例)	先行バイオ医薬品 (76例)
全有害事象	61 (83.6)	70 (92.1)
咽頭炎	0	2 (2.6)
頭痛	18 (24.7)	18 (23.7)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0
悪心	0	1 (1.3)
関節痛	5 (6.8)	12 (15.8)
背部痛	55 (75.3)	56 (73.7)
筋肉痛	1 (1.4)	0
頸部痛	5 (6.8)	3 (3.9)
四肢痛	9 (12.3)	11 (14.5)
顎関節症候群	1 (1.4)	0
四肢不快感	1 (1.4)	0
胸痛	2 (2.7)	1 (1.3)
注射部位反応	18 (24.7)	28 (36.8)
倦怠感	4 (5.5)	3 (3.9)
発熱	1 (1.4)	0
ALT増加	1 (1.4)	1 (1.3)
AST増加	0	1 (1.3)
血中尿酸増加	1 (1.4)	2 (2.6)
体温上昇	1 (1.4)	2 (2.6)
γ-GTP増加	1 (1.4)	0
白血球数増加	4 (5.5)	11 (14.5)

<機構における審査の概略>

(1) 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、EP06-106 試験及び EP06-107 試験において、主要評価項目である AUC_{0-last} 及び C_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であったことから、静脈内投与時及び皮下投与時における本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。

(2) 本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、本剤と先行バイオ医薬品の「好中球数増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性は示されたと考えるが、本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性については専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

1) 「好中球数増加作用」の同等性について

機構は、EP06-106 試験及び EP06-107 試験において、主要評価項目である ANC の $AUEC_{0-last}$ 及び E_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比の 95%信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であり、また本剤及び先行バイオ医薬品投与後の ANC の推移

が類似していたことも踏まえて、本剤と先行バイオ医薬品の「好中球数増加作用」は同等であると判断した。

2) 「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性について

EP06-108 試験において、主要評価項目である CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の 95%信頼区間は予め設定された同等性許容域の範囲を満たさなかった。

申請者は、当該試験結果について、以下のように説明している。

本試験に組み入れられた 34 例の被験者のうち、投与期間中に白血球数が中止・脱落基準に抵触した被験者 10 例が試験から脱落し、治験実施計画書で薬学的解析対象集団として定義された全投与完了被験者集団（以下、「PP 集団」）24 例における本剤と先行バイオ医薬品の CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} の幾何平均値の比の 95%信頼区間を求めた結果、同等性許容域を満たさなかった。しかしながら、本試験の被験者のうち、AUEC_{0-last} 及び E_{max} の時期の比（第 I 期／第 II 期）が他の被験者と著しく異なり統計的に外れ値と判定される 1 例を除外した被験者集団（以下、「PPS」集団）について解析を行った結果、PPS 集団における本剤と先行バイオ医薬品の CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} の幾何平均値の比の 95%信頼区間は、予め設定された同等性許容域の範囲内であった。

また、開鍵後、独立した外部専門家に CD34⁺細胞数の測定データの確認を依頼したところ、CD34⁺細胞数測定法に不備があるとの指摘を受けたため、盲検下で全ての被験者の測定データの再解析を実施した。再解析の結果、PP 集団及び PPS 集団のいずれにおいても、本剤と先行バイオ医薬品の CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} の幾何平均値の比の 95%信頼区間は、予め設定された同等性許容域の範囲内であった。なお、再解析前に外れ値と判定された 1 例の結果については、再解析では他の被験者の結果と著しく異なるものではなく、外れ値とは判定されなかった。

以上より、PP 集団において AUEC_{0-last} が同等性許容域を満たさなかった原因は CD34⁺細胞数の測定法上の問題によるものであり、本剤と先行バイオ医薬品の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

開鍵後に行われた再解析結果は補足的な結果として取り扱うべきものであり、その結果に基づいて本剤と先行バイオ医薬品の同等性を説明することは適切ではない。また、申請者は、第 I 期に比べ第 II 期の CD34⁺細胞数（AUEC_{0-last} 及び E_{max}）が高く AUEC_{0-last} 及び E_{max} の時期の比（第 I 期／第 II 期）が他の症例と著しく異なった 1 症例を外れ値と判定したが、第 I 期に比べ第 II 期の CD34⁺細胞数が高いことが異常な値であるとする明確な根拠はないと考えることから、この結果のみを以て当該症例を外れ値と判断して除外することは適切ではない。さらに、外れ値と判断された症例を除外した場合に本剤と先行バイオ医薬品の同等性をより示しやすくなると一般的に考えられることから、当該症例を除外することの適切性が明確でない状況において、当該症例を除外した解析に基づき同等性を主張することは適切ではない。

EP06-108 試験については、治験実施計画書で定義された PP 集団において、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} の幾何平均値の比の 95%信頼区間が同等性許容域を満たしておらず、両製剤の同等性を強く支持するような情報もないと考えることから、

EP06-108 試験において本剤と先行バイオ医薬品の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性が示されたとは結論できないと考える。

一方、EP06-108 試験後に実施された EP106-110 試験は、CD34⁺細胞数の測定法の変更、測定値の変動係数や試験からの脱落率等を再度検討した上で症例数の設定等が行われ、主要評価項目である CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} 及び E_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の 95%信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であった。

機構は、EP06-110 試験は EP06-108 試験の経験を踏まえて実施された試験であり、EP06-110 試験における本剤及び先行バイオ医薬品投与後の CD34⁺細胞数の推移は類似していたことも踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」が同等であることは示されたと判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性評価を目的として患者を対象に実施された臨床試験成績については、参考資料として乳癌患者を対象とする海外第Ⅲ相試験（EP06-301 試験）成績が提出されており、本剤の安全性評価の参考情報として利用した（「<機構における審査の概略>（2）安全性について」の項参照）。

(1) 海外臨床試験

<参考資料>

1) 海外第Ⅲ相試験（EP06-301 試験<2006年3月～2006年12月>）

18歳以上のドセタキセル/ドキシソルビシンによる化学療法を施行予定で化学療法未実施の乳癌患者（目標症例数 170 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性評価を目的とした非盲検非対照試験が実施された。化学療法は 3 週毎に最大 4 サイクル施行され、各サイクルの 2 日目から本剤 300µg/日（60kg 未満の被験者）又は 480µg/日（60kg 以上の被験者）が最大 14 日間皮下投与された。ANC が $10 \times 10^9/L$ を越えた場合には投与は中止された。

本試験には 170 例が登録され、治験薬が投与された 170 例が、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象は 168/170 例（98.8%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 28/170 例（16.5%）に認められた。重篤な有害事象が 19 例に認められたが（発熱性好中球減少症 14 例、下痢 2 例、貧血 1 例、心房細動 1 例、高血圧クレーゼ 1 例）、いずれも回復し、本剤との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は、重篤な有害事象である発熱性好中球減少症 1 例及び心房細動 1 例、非重篤な有害事象であるアレルギー性皮膚炎 1 例で、いずれの事象も試験中止後、回復した。なお、アレルギー性皮膚炎については、本剤との因果関係は否定されなかった。

治験期間中に 1 例（疾患の進行）の死亡が認められたが、本剤及び化学療法剤との因果関係は否定された。なお、当該 1 例の他、化学療法 4 サイクル完了後、本剤投与終了後の事後調査期間中に 2 例（疾患の進行、自動車事故による傷害）の死亡が認められたが、いずれも本剤及び化学療法剤との因果関係は否定された。

抗フィルグラスチム抗体検査において抗体陽性例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、「4. 臨床試験に関する資料<臨床データパッケージについて>」で述べたように、本申請においては、EP06-106 試験、EP06-107 試験及び EP06-110 試験における PD の評価を以て臨床上の有効性の同等性を示すとの申請者の方針に問題はないと判断している。機構は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<機構における審査の概略>」で示したように、本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性が示されており、臨床上の有効性の同等性は確認されたと判断しているが、本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、現時点で、本剤の安全性について、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき事象はないと考えた。ただし、現時点で得られている情報は、健康成人及び乳癌患者を対象に実施された臨床試験成績に基づいた限定的なものであるため、本剤の安全性に係る情報は製造販売後に引き続き調査し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 先行バイオ医薬品との比較について

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 4 試験 (EP06-106 試験、EP06-107 試験、EP06-108 試験及び EP06-110 試験) において、本剤投与時に認められた有害事象は、いずれも先行バイオ医薬品で既知の事象であり回復が認められている又は先行バイオ医薬品で未知の事象については本剤との因果関係が否定されていること、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の発現頻度に特段の差異は認められないことを確認した (「(ii) <提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討」の項参照)。また、国内第 I 相試験 4 試験では死亡例は認められず、重篤な有害事象は EP06-106 試験での先行バイオ医薬品投与時の後腹膜膿瘍 1 例のみであった。

2) 海外第 III 相試験 (EP06-301 試験) で認められた有害事象について

申請者は、EP06-301 試験の安全性の評価について、以下のように説明している。

ドセタキセル/ドキシソルピシンによる化学療法を施行中の乳癌患者に対する本剤の安全性及び有効性を評価した EP06-301 試験における本剤の投与量は、体重 60kg 未満の被験者に 300µg/日、体重 60kg 以上の被験者に 480µg/日の用量と設定され、平均投与量は $6.14 \pm 0.87 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (算術平均値 ± 標準偏差)、最低投与量及び最高投与量はそれぞれ 3.69 及び 8.42µg/kg であった。これは、先行バイオ医薬品の承認用量 (がん化学療法による好中球減少症に対する皮下投与用量である 50~100µg/m²/日 ; 1.25~2.5µg/kg/日に相当) を上回る用量であるため、EP06-301 試験での安全性情報は本邦での本剤の安全性評価に利用できると考えた。

また、申請者は、EP06-301 試験において、1 例でアレルギー性皮膚炎により本剤の投与が中止され、副作用とされたこと、及び海外での承認後に、本剤に起因する又はその可能性がある症例としてアナフィラキシー反応が 2 例報告されていることに関して、以下のように説明している。

先行バイオ医薬品の添付文書には、慎重投与、重要な基本的注意及び副作用の項にアレルギー反応に関する記載があり、本剤についても添付文書及び患者向け医薬品ガイドにて同様にアレルギー

ギー反応に関する注意喚起を行う。また、ショック、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとして、医薬品リスク管理計画で取り扱うと共に、製造販売後調査の重点調査項目として「過敏性反応（ショック等）」を設定して情報を収集する。

機構は、EP06-301 試験における用法・用量は先行バイオ医薬品の承認用法・用量と異なるが、EP06-301 試験において、本剤の投与により先行バイオ医薬品で既に注意喚起されている事象以外で新たに問題となるような事象、注意喚起すべき事象の発現は示唆されていないと判断した。また、先行バイオ医薬品の添付文書においてアナフィラキシー等について注意喚起されており、アレルギー素因のある患者に対しては慎重投与とされていることを踏まえると、申請者の説明のとおり、先行バイオ医薬品と同様に添付文書においてアレルギー反応に関する注意喚起を行うとともに、投与後の管理を行う必要があると考える。また、製造販売後に過敏性反応の発現状況について引き続き調査し、得られた情報を適切に医療現場に提供する等の対応が必要であると考え。そのような対応がなされるのであれば、現時点において本剤の過敏性反応の発現リスクは許容可能なものとする。

なお、EP06-301 試験における主な有害事象及び全ての副作用（本剤との因果関係が否定されない有害事象）はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりである。

表 14 主な有害事象（5%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類・事象名	全症例（170例）
	例数（%）
全有害事象	168（98.8）
血液およびリンパ系障害	
貧血	27（15.9）
発熱性好中球減少症	14（8.2）
白血球減少症	50（29.4）
好中球減少症	123（72.4）
血小板減少症	22（12.9）
代謝および栄養障害	
食欲不振	9（5.3）
胃腸障害	
下痢	18（10.6）
悪心	74（43.5）
口内炎	15（8.8）
嘔吐	15（8.8）
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	151（88.8）
筋骨格系および結合組織障害	
骨痛	15（8.8）
筋肉痛	23（13.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	45（26.5）
疲労	41（24.1）
発熱	13（7.6）
障害、中毒および処置合併症	
処置による疼痛	12（7.1）

表 15 全ての本剤の副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類・事象名	全症例（170例）
	例数（%）
全副作用	28（16.5%）
血液およびリンパ系障害	
貧血	1（0.6）
白血球増加症	8（4.7）
好中球減少症	1（0.6）
代謝および栄養障害	
食欲減退	1（0.6）
神経系障害	
頭痛	1（0.6）
皮膚および皮下組織障害	
アレルギー性皮膚炎	1（0.6）
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	1（0.6）
骨痛	7（4.1）
筋肉痛	16（9.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1（0.6）
疲労	6（3.5）
発熱	1（0.6）

3) 抗フィルグラスチム抗体について

国内第Ⅰ相試験 4 試験において、治験期間中に抗フィルグラスチム抗体発現例は認められなかった。

海外第Ⅰ相試験 6 試験（EP06-101 試験、EP06-102 試験、EP06-103 試験、EP06-104 試験、EP06-105 試験及び EP06-109 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EP06-301 試験）で収集した血清 1259 検体についてスクリーニング RIP 法で分析し、そのうちカットオフ値以上であった 38 検体を確認 RIP 法で測定した結果、3 検体が結合抗体陽性と判定され、当該検体はいずれも EP06-102 試験の健康成人被験者 1 例から採取したもの（治験薬投与前、第Ⅱ期投与前、試験終了後に採取した検体）であった。なお、NAB 法による分析の結果、中和抗体陽性と判定された検体はなかった。

申請者は、EP06-102 試験において認められた抗体発現陽性例について、本剤及び Neupogen[®]投与前に採取した検体の値が第Ⅱ期投与前及び試験終了後に採取した他の 2 検体より高かったことから、当該分析結果は治験薬投与との関連はないと考えると説明した。

機構は、現時点では、先行バイオ医薬品と同様に、抗フィルグラスチム抗体の発現に関する注意喚起は必要ないと考えますが、得られている情報は限定的であることから、本剤の免疫原性による情報を製造販売後調査等において引き続き収集する必要があると考える。また、製造販売後調査等において本剤投与による抗フィルグラスチム抗体の発現の情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

(3) 効能・効果及び用法・用量について

先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量は、以下のとおりである。

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員
通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え） $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の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。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、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。

(2) 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

通常、成人、小児ともに、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。

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。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 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数 $1,000/\text{mm}^3$ 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、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 $1,000/\text{mm}^3$ 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。

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。

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。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、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回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、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回点滴静注する。

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、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回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、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。小児には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m²を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量について、以下のように考える。

先行バイオ医薬品は、「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」に基づく効能・効果と「好中球数増加作用」に基づく効能・効果を有している。本申請においては、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証するための臨床試験は実施されていない。しかしながら、本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性が示されたことに加え、「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」及び「好中球数増加作用」をそれぞれ反映するCD34⁺細胞数及びANCをPDマーカーとした臨床薬理試験において、本剤と先行バイオ医薬品のPDの同等性が示されたことより、本剤は、先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量において先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと判断した。

また、提出された臨床試験成績より、本剤の安全性について、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき点は認められていないことから、先行バイオ医薬品投与時と同様に、有害事象の観察及び管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本剤は先行バイオ医薬品と同一の投与対象において忍容可能であると判断した。

以上の点から、本剤の効能・効果及び用法・用量を先行バイオ医薬品と同一とすることは可能と判断した。ただし、本剤の患者への投与経験は限られていることから、製造販売後調査等で本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適当であると考え。本剤に対し先行バイオ医薬品の有するすべての効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

(4) 製造販売後調査等について

申請者は、表16に示す製造販売後調査の実施を計画している。

表16 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	使用実態下における副作用の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を与える要因を把握する	長期使用実態下における副作用の発生状況、及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式	
調査実施期間	（ ）	
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の末梢血中への動員 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 がん化学療法による好中球減少症 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症 再生不良性貧血に伴う好中球減少症 先天性・特発性好中球減少症
予定症例数		
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の末梢血中への動員作用 薬効低下、過敏症反応（ショック等）、腰痛、頭痛、関節痛 好中球増加作用 薬効低下、過敏症反応（ショック等）、腰痛、骨痛、発熱 	

機構は、本剤の患者への投与経験は限られていることから、製造販売後に本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが必要と考える。申請者が提示する製造販売後調査の計画について、本剤の投与対象は多岐にわたり、取得予定の効能・効果により用法・用量が異なること、また、投与期間が長期にわたる適応もあることから、全ての効能・効果及び長期投与時の本剤の安全性及び有効性に係る情報を一定数以上収集することが可能となるように、対象患者を分けて使用成績調査及び特定使用成績調査を計画し、調査毎に予定症例数を設定したことは適切と考える。しかしながら、特定使用成績調査の予定症例数については、先行バイオ医薬品における長期使用成績調査を踏まえ、少なくとも■カ月以上の長期投与症例が一定数以上収集できるように計画することが必要と考えることから、申請者に再検討を求めることとした。さらに、本剤の免疫原性に関する情報を収集する必要があると考えるため（「(2) 3) 抗フィルグラスチム抗体について」の項参照）、薬効低下、アナフィラキシー又はショックの発現等で抗フィルグラスチム抗体発現による副作用が疑われる症例について重点的に情報を収集するとともに、積極的に抗フィルグラスチム抗体検査を実施し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-2、5.3.4.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、実施医療機関に対する重篤な副作用等に係る定期報告の遅延が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に高い類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の細胞増殖促進作用が認められ、毒性プロファイルも類似していると判断できること、臨床薬理試験において皮下投与時及び静脈内投与時における PK について先行バイオ医薬品との同等性が示されたこと、両製剤の「好中球数増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」が同等であることは示され、臨床の有効性は同等と考えられること、並びに本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品と比較して特に問題は認められていないことから、総合的に判断して本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、グラン®を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 1 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「サンド」、同注 150 μ g シリンジ「サンド」、同注 300 μ g シリンジ「サンド」
[一 般 名]	フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 3] ⁹
[申 請 者 名]	サンド株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 有効性について

(1) 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、本剤は顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤であり、好中球数増加作用及び造血幹細胞の末梢血中への動員作用の発現により治療効果を示すものであること、末梢血中の好中球絶対数（以下、「ANC」）及び CD34 陽性細胞数（以下、「CD34⁺細胞数」）はこれらの作用を直接的に反映する薬力学（以下、「PD」）マーカーであることから、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する臨床試験を実施することなく、薬物動態（以下、「PK」）に加えて PD（「好中球数増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」）の同等性評価の結果を以て、临床上の有効性の同等性を確認することとした申請者の開発方針に問題はないと判断した。この機構の判断は、専門委員から支持された。

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK、「好中球数増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」について同等性が示されていること、したがって临床上の有効性の同等性は確認されたとする機構の判断は、専門委員から支持された。

以下の項に「好中球数増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」における同等性評価に関する議論と専門委員の意見を踏まえた検討結果を記載する。

(2) 本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性について

1) 「好中球数増加作用」の同等性について

機構は、EP06-106 試験及び EP06-107 試験において、主要評価項目である ANC の AUEC_{0-last} 及び E_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の調整幾何平均値の比の 95%信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であり、また本剤及び先行バイオ医薬品投与後の ANC の推移

⁹ 平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

が類似していたことも踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の「好中球数増加作用」は同等であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性について

EP06-108 試験では、主要評価項目である CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の 95%信頼区間は予め設定された同等性許容域の範囲を満たしていなかった。しかしながら、EP06-108 試験の結果も踏まえて EP06-108 試験後に実施した EP06-110 試験では、主要評価項目である CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} 及び E_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の 95%信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であった。

機構は、EP06-110 試験は EP06-108 試験の経験を踏まえて症例数の設定等を行った上で実施した試験であり、EP06-110 試験における本剤及び先行バイオ医薬品投与後の CD34⁺細胞数の推移が類似していたことも踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性は示されたと判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、専門委員より、EP06-110 試験における CD34⁺細胞数の AUEC_{0-last} 及び E_{max} について、第 I 期の方が第 II 期よりも高い値を示しており、投与時期による効果が認められていることから、時期効果が同等性評価へ与える影響を確認する必要があるとの意見が出された。

機構は、EP06-110 試験で認められた時期効果が同等性評価に及ぼす影響について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

造血幹細胞の末梢血中への動員に関して、同一健康人ドナーに対して 7~1428 日の休薬期間で二度目の G-CSF 製剤による動員を行った際、一度目の動員に比べて採取可能な CD34⁺細胞数は減少することが報告されている (J Hematother Stem Cell Res 2002 ; 11 : 705-9、Br J Haematol 1999 ; 106 : 152-8)。EP06-110 試験では、第 II 期における CD34⁺細胞数は第 I 期の約 80%であり (薬力学的解析対象集団の AUEC_{0-last} 及び E_{max} の算術平均値の比較)、時期効果が認められた。しかしながら、いずれの薬力学パラメータにも投与順序による影響は認められていなかったことから、本剤と先行バイオ医薬品の被験者内比較は時期効果によって損なわれていないと考える。なお、EP06-110 試験の休薬期間については、本剤を 7 日間連続投与した海外第 I 相試験 (EP06-101 試験及び EP06-103 試験) において第 I 期の治験薬最終投与後 28 日以内に CD34⁺細胞数が第 I 期の治験薬投与前のベースライン値に戻っていたことを踏まえて設定しており、実際に EP06-110 試験においても、第 II 期の治験薬投与前の CD34⁺細胞数は第 I 期の治験薬投与前のベースライン値に戻っていた。

機構は、以下のように考える。

G-CSF 製剤による二度目の動員を行った場合に一度目の動員に比べて採取可能な CD34⁺細胞数は減少することが報告されていること (J Hematother Stem Cell Res 2002 ; 11 : 705-9、Br J Haematol 1999 ; 106 : 152-8 等) を踏まえると、EP06-110 試験はクロスオーバー試験ではなく並行群間比較

試験として実施する方法もあったと考える。一方で、G-CSF 製剤を健康人に投与した際の末梢血中の CD34⁺細胞数は個体差が大きいと考えられ (Ann Hematol 2010 ; 89 : 971-78、J Hematother Stem Cell Res 2002 ; 11 : 705-9、Br J Haematol 1999 ; 106 : 152-8 等)、実際に EP06-110 試験においても個体間変動が大きかったこと、第Ⅱ期における CD34⁺細胞数の低下は比較評価に影響を及ぼす程ではないと考えられること、投与順序による影響は認められていないことを踏まえると、EP06-110 試験において本剤と先行バイオ医薬品の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の比較評価は可能と考える。

機構は、以上の専門協議を踏まえた検討も含め、「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」について、本剤と先行バイオ医薬品が同等であることは示されたと判断した。

2. 安全性について

機構は、審査報告書 (1) の「Ⅱ.4. (iii) <機構における審査の概略> (2) 安全性について」の項に記載した検討の結果、現時点で、本剤の安全性について、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき事象は認められないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、専門委員より、EP06-108 試験及び EP06-110 試験において、白血球数増加の有害事象の発現例数が本剤投与群に比べて先行バイオ医薬品投与群で多いことに関して、両製剤投与時の白血球数増加の程度に違いがないか確認しておく必要があるとの意見が出された。

機構は、EP06-108 試験及び EP06-110 試験における治験薬別の白血球数の推移に関するデータの提出を申請者に求め、検討した結果、白血球数が試験において予め設定された 50,000/μL を超えて有害事象と判定された被験者数は先行バイオ医薬品で多かったものの、被験者全体の治験薬投与後の白血球数の推移に特に差異は認められないことを確認した。

3. 効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ.4. (iii) <機構における審査の概略> (3) 効能・効果及び用法・用量について」の項に記載したように、臨床薬理試験において、本剤と先行バイオ医薬品の「好中球数増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性が示されたため、本剤は、先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量において先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと判断した。また、本剤の安全性プロファイルについて、先行バイオ医薬品と大きな差異はなく新たに注意すべき点は認められないと考えられることから、先行バイオ医薬品投与時と同様に、投与後の観察及び管理、並びに休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本剤は先行バイオ医薬品と同一の投与対象において忍容可能であると判断した。以上の点から、本剤の効能・効果及び用法・用量を先行バイオ医薬品と同一とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

4. 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告(1)の「II.4.(iii) <機構における審査の概略> (4) 製造販売後調査等について」の項に記載したように、申請者が提示する製造販売後調査計画骨子(案)は概ね受入れ可能であると考え、特定使用成績調査の予定症例数については、先行バイオ医薬品における長期使用成績調査を踏まえ、少なくとも■カ月以上の長期投与症例を一定数以上収集できるように計画することが必要と考えた。また、審査報告(1)の「II.4.(iii) <機構における審査の概略> (2) 3) 抗フィルグラスチム抗体について」の項に記載したように、本剤の免疫原性に関する情報を収集する必要があると考えるため、薬効低下、アナフィラキシー又はショックの発現等の抗フィルグラスチム抗体発現による副作用が疑われる症例について重点的に情報を収集するとともに、そのような症例に対しては積極的に抗フィルグラスチム抗体検査を実施し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、上記の内容を踏まえ、製造販売後調査計画を再検討するよう申請者に指示したところ、申請者は以下のように回答した。

少なくとも■カ月以上の長期投与症例として■例程度の情報を収集するため、特定使用成績調査の予定症例数を■例とする。また、社内で抗フィルグラスチム抗体を測定できる体制を整え、抗体検査の実施体制について医療現場に周知するとともに、本剤の免疫原性に関して得られた情報について適切に医療現場に提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表17に示す安全性検討事項及び有効性検討事項を設定すること、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ショック、アナフィラキシー • 間質性肺炎 • 急性呼吸窮迫症候群 • 芽球の増加 • 脾腫、脾破裂 • Sweet 症候群 	<ul style="list-style-type: none"> • 免疫原性(抗 G-CSF 抗体の発現) • 健常人ドナーにおける血球及びリンパ球の腫瘍原性 • 毛細血管漏出症候群 	なし
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の造血幹細胞の末梢血中への動員作用及び好中球数増加作用に対する有効性の確認 		

表 18 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査* • 特定使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向け資料の作成及び配布

* : 表 19 参照

表 19 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	使用実態下における副作用の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を与える要因を把握する	長期使用実態下における副作用の発生状況、及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式	
調査実施期間	（ ）	
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の末梢血中への動員 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 がん化学療法による好中球減少症 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症 再生不良性貧血に伴う好中球減少症 先天性・特発性好中球減少症
予定症例数	（ ）	
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の末梢血中への動員作用 薬効低下、過敏症反応（ショック等）、腰痛、頭痛、関節痛 好中球数増加作用 薬効低下、過敏症反応（ショック等）、腰痛、骨痛、発熱 	

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果] [用法・用量]

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]単独投与による動員

通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]投与開始後4～6日目に施行する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/ mm^3 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/ mm^3 に達した場合は投与を中止する。

(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]投与による動員

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/ mm^3 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/ mm^3 に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3]300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

なお、本剤投与の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。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、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）[後続3]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）[後続3]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。

(2) 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

通常、成人、小児ともに、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）[後続3]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）[後続3]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。

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。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 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）[後続3]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）[後続3]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数 $1,000/\text{mm}^3$ 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、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 $1,000/\text{mm}^3$ 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）[後続3]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）[後続3]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。

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。

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。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続3]200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続3]200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[後続 3] $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。