

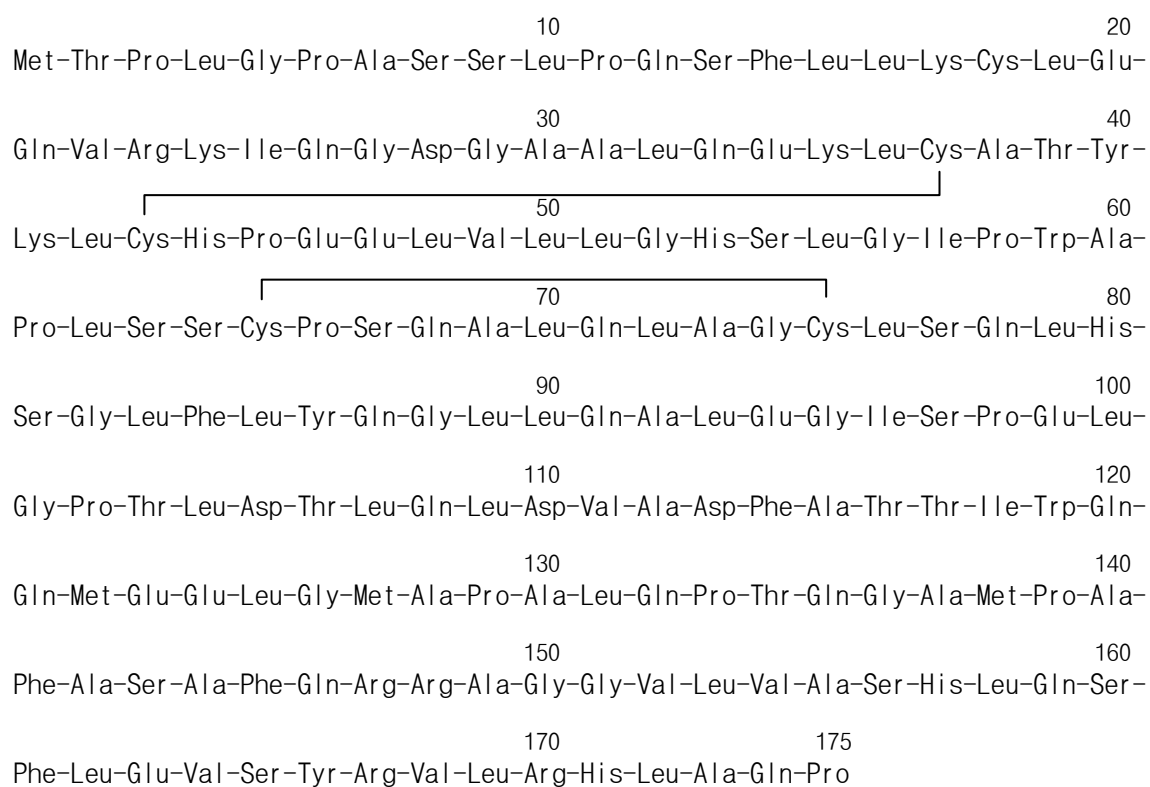
## 審査報告書

平成 24 年 10 月 16 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]	①フィルグラスチム BS 注 75 $\mu$ g シリンジ「F」、同注 150 $\mu$ g シリンジ「F」、同注 300 $\mu$ g シリンジ「F」、②フィルグラスチム BS 注 75 $\mu$ g シリンジ「モチダ」、同注 150 $\mu$ g シリンジ「モチダ」、同注 300 $\mu$ g シリンジ「モチダ」
[一 般 名]	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	①富士製薬工業株式会社、②持田製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 12 月 26 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 $\mu$ g、150 $\mu$ g 又は 300 $\mu$ g 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）	ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される 175 個のアミノ酸残基（C <sub>845</sub> H <sub>1339</sub> N <sub>223</sub> O <sub>243</sub> S <sub>9</sub> ：分子量 18,798.61）からなるタンパク質
（英 名）	Protein containing 175 amino acids residues (C <sub>845</sub> H <sub>1339</sub> N <sub>223</sub> O <sub>243</sub> S <sub>9</sub> : molecular weight 18,798.61), produced in recombinant microorganism by expression of the gene encoding human Granulocyte Colony-Stimulating Factor.
[アミノ酸配列]	図 1 のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	再生医療製品等審査部



実線 : ジスルフィド結合

図1 フィルグラスチム（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

## 審査結果

平成 24 年 10 月 16 日

[販 売 名] ①フィルグラスチム BS 注 75 $\mu$ g シリンジ「F」、同注 150 $\mu$ g シリンジ「F」、  
同注 300 $\mu$ g シリンジ「F」、②フィルグラスチム BS 注 75 $\mu$ g シリンジ「モ  
チダ」、同注 150 $\mu$ g シリンジ「モチダ」、同注 300 $\mu$ g シリンジ「モチダ」  
[一 般 名] フィルグラスチム（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] ①富士製薬工業株式会社、②持田製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 26 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤は「グラン<sup>®</sup>注射液 75 及びグラン<sup>®</sup>シリンジ 75」他（以下、「グラン<sup>®</sup>」）と同等／同質であることが示され、本剤はグラン<sup>®</sup>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）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 $\mu$ g/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>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<sup>3</sup>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 $\mu$ g/m<sup>2</sup>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<sup>3</sup>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<sup>3</sup>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 $\mu$ g/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>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  $38^\circ\text{C}$  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  $38^\circ\text{C}$  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  $1,000/\text{mm}^3$  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。

審査報告 (1)

平成 24 年 8 月 31 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①フィルグラスチム BS シリンジ 75 「F」、同シリンジ 150 「F」、同シリンジ 300 「F」、②フィルグラスチム BS シリンジ 75 「モチダ」、同シリンジ 150 「モチダ」、同シリンジ 300 「モチダ」
- [一 般 名] フィルグラスチム (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] ①富士製薬工業株式会社、②持田製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 12 月 26 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 $\mu$ g、150 $\mu$ g 又は 300 $\mu$ g 含有する注射剤

[申請時効能・効果] [申請時用法・用量]

効能・効果	用法・用量			
造血幹細胞の末梢血中への動員	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	成人・小児	通常、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 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/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> に達した場合は投与を中止する。
	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	成人・小児	通常、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 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 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。	

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量			
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児		通常、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 $\mu$ g/m <sup>2</sup> を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が 5,000/mm <sup>3</sup> 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。	
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 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 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 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 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/mm <sup>3</sup> 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	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 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 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 $\mu$ g/m <sup>2</sup> を1日1回静脈内投与 (点滴静注を含む) する。	

効能・効果	用法・用量		
	その他のがん腫	成人・小児	<p>通常、がん化学療法により好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満で発熱（原則として<math>38^\circ\text{C}</math>以上）あるいは好中球数<math>500/\text{mm}^3</math>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）<math>50\mu\text{g}/\text{m}^2</math>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）<math>100\mu\text{g}/\text{m}^2</math>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<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満で発熱（原則として<math>38^\circ\text{C}</math>以上）あるいは好中球数<math>500/\text{mm}^3</math>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<math>1,000/\text{mm}^3</math>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）<math>50\mu\text{g}/\text{m}^2</math>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）<math>100\mu\text{g}/\text{m}^2</math>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>			
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	成人	通常、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。
	小児	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。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、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。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、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。
	小児	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。	
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、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。
	小児	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。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。





■) が実施され、遺伝的安定性が確認された。また、純度試験（細菌、真菌及びバクテリオファージ汚染）が実施され、MCB、WCB 及び EPC には実施された試験項目の範囲で微生物の汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は適切な保存条件下で保存され、必要に応じて MCB は MCB 又は WCB から、WCB は MCB から、それぞれ適切な手順に従い更新される。なお、MCB を WCB から更新する場合には、遺伝的安定性が再度確認される。

## 2) 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、前培養、本培養、■、■、■、■、■、■、■クロマトグラフィー、■クロマトグラフィー、調液及びろ過・充てんからなる。ろ過・充てん工程で得られた工程液が原薬とされ、プラスチック容器に分注した後 5±3℃で保存される。重要工程は、■、■、■クロマトグラフィー及び■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バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

## 3) 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、■、■及び■工程で、ウシ乳に由来するカゼインからブタ膵臓に由来する酵素を用いて製したトリプトン、及びウシ乳に由来するカザミノ酸が使用されている。いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

## 4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程で製造方法が 1 回変更された。主な変更点は、■工程、■工程及び■クロマトグラフィー工程で用いる■、並びに■クロマトグラフィー工程で用いる■及び■であり、製法変更時には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、アミノ酸配列分析 (LC/MS)、N 末端及び C 末端アミノ酸配列分析、並びにペプチドマップ分析により一次構造が確認された。

#### ii) 高次構造

- ・ 非還元及び還元条件下のペプチドマップ分析の結果、分子内ジスルフィド結合が 2 カ所存在すること、及び遊離スルフヒドリル基が 1 つ存在することが確認された。
- ・ 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」）分析の結果、 $\alpha$ -ヘリックス及び  $\beta$ -シート含量はそれぞれ ■% 及び ■% と推定された。

## 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電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) の結果、非還元条件下で約 ■ kDa、還元条件下で約 ■ 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、約 ■ kDa に相当する主ピークが確認された。また、■ を示すピークが認められた。
- ・ 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」) による質量分析の結果、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

- ・ ■ (以下、「■」) の結果、主ピークの他に ■ の ■ が ■ した ■ (以下、「■」)、及び ■ の ■ が確認された。
- ・ ■ (以下、「■」) の結果、主ピークの他に ■ のピークが認められた。これらのピークは微量のため構造解析は実施されていないが、グラン®等の公表文献 (Pharm Biotechnol 1996; 9: 303-28、Arch Biochem Biophys 1999; 362 (1) : 1-11) より、■、■又は■が■に■された分子種が含まれる、と申請者は推察している。

### iv) 分光学的性質

- ・ 紫外吸収スペクトル分析の結果、280nm 付近に極大吸収波長、■ nm 付近に極小吸収波長が確認された。
- ・ モル吸光係数は ■  $\text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$  であった。

## ③生物学的性質

G-CSF 依存性細胞 NFS-60 を用いて、■ (■) を対照として細胞増殖能を測定した結果、両者は同様な濃度依存性細胞増殖曲線を示した。

## ④目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はない。

## 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 及びエンドトキシン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 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

二量体、多量体、ヒスチジン残基がグルタミン残基に変換したアイソフォーム、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが目的物質由来不純物とされた。なお、多量体及びヒスチジン残基がグルタミン残基に変換したアイソフォームは原薬及び製剤中で確認されていないものの、グラン®等の公表文献 (Protein Expr Purif 1993; 4: 465-72、J Liq Chromatogr Relat Technol 2004; 27 (17) : 2689-98) を踏まえて目的物質由来不純物とされている。目的物質由来不純物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 (SDS-PAGE (XXXXXXXXXX) 及びペプチドマップ法)、pH、純度試験 (XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX 及び HCP (XXXXXXXXXX (以下、「XXXXXX」))), エンドトキシン、定量法 (XXXXXXXXXX 及び生物活性 (XXXXXXXXXX)) が設定されている。

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		3	5±3°C	プラスチック容器及びアルミラミネートバッグ	16 カ月*1
加速試験		3	25±2°C、60±5%RH		6 カ月
苛酷試験	熱安定性	1	40±1°C、75±5%RH		<span style="background-color: black; color: black;">XX</span> カ月
	光安定性	1	5±3°C 120 万 lx·hr、200W·h/m <sup>2</sup> 以上	<span style="background-color: black; color: black;">XX</span> 日	
		1			プラスチック容器

\*1：安定性試験継続中

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、XX カ月保存時に XXXXXX の XXXXXX の低下が認められた。苛酷試験 (熱安定性) では XX カ月保存時に XXXXXX 及び XXXXXX の XXXXXX の低下、XX カ月保存時に XXXXXX の XXXXXX の低下が認められた。また、苛酷試験 (光安定性) の結果、遮光していない試料で、XXXXXX の変化及び XXXXXX の XXXXXX の低下が認められたものの、アルミラミネートバッグで遮光した試料では明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、プラスチック容器中、アルミラミネートバッグによる遮光下、5±3°Cで保存するとき、16 カ月とされた。なお、長期保存試験は XX カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、無色ガラス製シリンジ (1mL 容) にフィルグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 75µg、150µg 又は 300µg を含有する注射剤 (以下、それぞれ「75µg 製剤」、「150µg 製剤」又は「300µg

製剤)である。製剤には、ポリソルベート 80 及び D-マンニトールが添加剤として含まれる。二次包装は透明のポリエチレンテレフタレート製袋である。

## 2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、包装・表示、試験検査及び保管からなる。重要工程は、薬液調製及び無菌ろ過・充てんとされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

## 3) 製造工程の開発の経緯

臨床試験に使用した製剤はアンプル製剤であるが、規格設定及び安定性試験に使用した製剤並びに市販予定製剤はシリンジ製剤である。

## 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 (SDS-PAGE ( ))、浸透圧比、pH、純度試験 (、及び)、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 ( ) 及び生物活性 ( ) が設定されている。

## 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\*1

	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	3	10±1℃ 暗所	シリンジ (内袋・紙箱包装)	18 カ月*2 (75、300µg 製剤) 15 カ月*2 (150µg 製剤)
加速試験	3	25±2℃ 60±5%RH、暗所		6 カ月
苛酷試験	熱安定性	1		40℃ 75%RH、暗所
	光安定性	1	10±1℃ 1000lx 相当 (D65 ランプ)	シリンジ (①非包装、② 内袋・紙箱包装) 50 日

\*1：安定性試験は各容れ目に対して実施されている

\*2：安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、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。苛酷試験 (熱安定性) では、 の の低下及び の低下傾向が認められた。また、苛酷試験 (光安定性) の結果、包装していない試料では ( ) で標準溶液とは異なる が確認されるとともに、及び の の低下が認められたものの、紙箱で包装した試料では明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、10℃以下で凍結を避けて保存するとき、75µg 製剤及び300µg 製剤は 18 カ月、150µg 製剤は 15 カ月とされた。なお、長期保存試験はいずれの製剤も 15 カ月まで継続予定である。

### (3) 標準物質

自家一次標準物質は原薬から選択され、100µg 製チューブに小分け充てんされ、4±1℃で保存される。現在までに 15 カ月までの安定性が確認されている（安定性試験は継続実施中）。

自家一次標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、pH、確認試験（SDS-PAGE（100µg）及びペプチドマップ法）、分子量（100kDa）及び高次構造（100kDa）、純度試験（100%、100%、100% 及び 100%（100%））、エンドトキシン、定量法（100µg）及び生物活性（100IU）が設定されている。

自家常用標準物質の調製方法、保存条件及び有効期間、並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同一である。

### (4) グラン®との比較

原薬及び製剤を用いてグラン®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、構造・組成（アミノ酸組成分析、アミノ酸配列分析、N 末端及び C 末端アミノ酸配列分析、ペプチドマッピング、非還元及び還元条件下におけるペプチドマップ分析、並びに遠紫外及び近紫外領域における CD スペクトル）、物理的・化学的性質（SDS-PAGE（非還元及び還元）、Native-PAGE、SEC、MALDI-TOF/MS、IEF、IEC、RPC、及び UV スペクトル分析）、生物学的性質（細胞増殖活性測定法）、免疫学的性質（酵素免疫学的測定法及びウェスタンブロッティング法）、並びに不純物（ELISA（HCP）、蛍光染色（宿主細胞由来 DNA）及びエンドトキシン試験法）である。なお、一部の評価項目では公知情報との比較が行われた。いずれの評価項目においてもグラン®と同様の結果が得られた。

また、品質特性に関する同等性／同質性評価の一環として、製剤を用いてグラン®との安定性が加速試験及び苛酷試験（熱安定性及び光安定性）により比較され、これら保存条件下での本剤の品質特性の変化はグラン®と同様であることが確認された。

### <機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、本剤とグラン®の品質特性には高い類似性が認められ、また、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) 一次構造解析について

原薬の特性解析として、LC/MS による解析が行われ、消化した各ペプチド断片の分子量からアミノ酸配列を推定した成績が提出されていたが、機構は、他の酵素を用いたペプチドマップ分析や MS/MS 等を実施することにより原薬のアミノ酸配列を可能な限り同定し、グラン®と一次構造上の違いがないか説明することを求めた。

申請者は、LC/MS/MSによる解析結果を提出し、既に提出したLC/MS及びプロテインシーケンサーによるアミノ酸配列分析結果も踏まえ、本剤とグラン®の一次構造は同一であると考えたと回答した。

機構は、回答を了承した。

## (2) 標準物質の管理について

機構は、自家一次標準物質及び自家常用標準物質の保存温度は $\pm$ ℃とされているが、承認申請時に提出された当該保存条件下での $\blacksquare$ カ月までの安定性試験において $\blacksquare$ の $\blacksquare$ の低下が認められることから、標準物質の品質維持のためにより安定な条件で保存することを求めた。

申請者は、自家一次標準物質の $\blacksquare$ カ月の安定性試験結果を提示し、以下のように回答した。

自家一次標準物質の貯法について、 $\blacksquare$ に関する予備検討を行った結果、 $\blacksquare$ の生成が確認されたことから $\blacksquare$ は困難であると判断し、 $\blacksquare$ することとした。 $\blacksquare$ の添加等により、標準物質の $\blacksquare$ 時及び $\blacksquare$ 時の安定性を高めることができる可能性があることから、今後、標準物質の $\blacksquare$ の可能性を検討する。なお、自家一次標準物質の $\blacksquare$ カ月の安定性試験結果から、 $\blacksquare$ カ月の結果と比較して経時的な変化は認められなかったため、当面の間は、安定性評価を継続して $\pm$ ℃で保存することとしたい。

機構は、回答を了承した。

## 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依存性細胞における細胞増殖促進作用、正常ラットにおける末梢血好中球数に及ぼす影響及びシクロホスファミド（以下、「CPA」）誘発マウス好中球減少症モデルに対する有効性に関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に該当する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

#### G-CSF依存性細胞における増殖促進作用（4.2.1.1-1、3.2.S.3.1-1）

G-CSF依存的に細胞増殖を示すことが知られているNFS-60細胞を用いて、グラン®、自家一次標準物質、自家常用標準物質及び $\blacksquare$ （ $\blacksquare$ ）の細胞増殖促進活性を検討した結果、50%有効濃度（EC<sub>50</sub>）はそれぞれ0.087ng/mL、0.082~0.107ng/mL、0.077ng/mL及び $\blacksquare$ ng/mLであった。以上の結果より、NFS-60細胞における細胞増殖促進作用は、本薬とグラン®で同程度である、と申請者は説明している。

## 2) *in vivo* 試験

### ①正常ラットにおける末梢血好中球数に及ぼす影響 (4.2.1.1-2)

雄性 SD ラットに、溶媒<sup>1</sup>、本薬又はグラン<sup>®</sup>が単回静脈内投与（本薬投与群：1、3 及び 10 $\mu$ g/kg、グラン<sup>®</sup>投与群：3 $\mu$ g/kg）又は単回皮下投与（本薬投与群：3 $\mu$ g/kg、グラン<sup>®</sup>投与群：3 $\mu$ g/kg）され、投与前、投与後 4、8、12、16、20、24、32、48 時間の白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、赤血球数及び血小板数が測定された。

本薬 1 $\mu$ g/kg を単回静脈内投与したときの好中球数はいずれの測定時間においても溶媒投与群と同程度であった。本薬及びグラン<sup>®</sup>3 $\mu$ g/kg を単回静脈内投与したときの好中球数はいずれも投与後 8 時間を最大として推移し、また、本薬 10 $\mu$ g/kg を単回静脈内投与したときの好中球数は投与後 12 時間を最大として推移した。本薬及びグラン<sup>®</sup>を 3 $\mu$ g/kg 単回皮下投与したときの好中球数は、いずれも投与後 8～12 時間を最大として推移した。以上の結果より、本薬の投与量の増加に伴って好中球数の増加が認められ、また、好中球数の増加は本薬投与群とグラン<sup>®</sup>投与群で同程度である、と申請者は説明している。

本薬 3 及び 10 $\mu$ g/kg、又はグラン<sup>®</sup>3 $\mu$ g/kg を単回静脈内投与したときの白血球数は、いずれも溶媒投与群と比較して増加傾向を示した。また、本薬又はグラン<sup>®</sup>3 $\mu$ g/kg を単回皮下投与したときの白血球数も、溶媒投与群と比較して増加傾向を示した。

赤血球数及び血小板数は、本薬又はグラン<sup>®</sup>の単回静脈内及び単回皮下投与のいずれにおいても溶媒投与群と比較して明らかな変化は観察されなかった。また、溶媒投与群、本薬投与群及びグラン<sup>®</sup>投与群のいずれにおいても、好塩基球は検出されなかった。

### ②シクロホスファミド誘発マウス好中球減少症モデルに対する有効性 (4.2.1.1-3)

雄性 ICR マウスを用いて作製された CPA 誘発マウス好中球減少症モデルに、溶媒<sup>1</sup>又は本薬（50 $\mu$ g/kg/日）を 1 日 1 回 4 日間皮下投与したときの、CPA 投与前、投与後 2、4、6、8、10、14 日の末梢血好中球数が測定された。なお、CPA 及び本薬又は溶媒<sup>1</sup>のいずれも投与しない群が無処置群として設定された。

無処置群では、好中球数は観察期間を通じて一定であった。溶媒投与群は、CPA 投与後 4 日を最小として好中球数が減少したものの、CPA 投与後 8 日までに無処置群と同程度に回復した。本薬投与群は、好中球数は観察期間を通じて無処置群とほぼ同程度に推移した。以上の結果より、本薬は CPA 誘発マウス好中球減少症モデルにおける末梢血好中球数の減少を抑制した、と申請者は説明している。

#### <機構における審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤とグラン<sup>®</sup>は同様の細胞増殖促進作用及び好中球数増加作用を有するものと判断した。

<sup>1</sup> 5w/v% マンニトール及び 0.004w/v% ポリソルベート 80 を含有する 10mmol/L 酢酸緩衝液 (pH 4.0)

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請において、薬物動態に関する非臨床試験は実施されていない。

## (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、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験が実施された。なお、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) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>1</sup>)、500 及び 5,000µg/kg が単回静脈内投与又は単回皮下投与され、いずれの試験でも本薬投与による影響は認められなかった。概略の致死量は、静脈内投与及び皮下投与において、いずれも 5,000µg/kg 超と判断されている。

## (2) 反復投与毒性試験

公表されているグラン<sup>®</sup>の毒性試験成績 (医薬品研究 1990; 21: 270-86、医薬品研究 1990; 21: 287-306 等) を踏まえ、ラットを用いた 28 日間静脈内投与毒性試験及び 28 日間皮下投与毒性試験が実施された。主な毒性変化として、脾臓に被膜炎、マクロファージ増加及び髄外造血 (巨核球、赤芽球系細胞)、肝臓に髄外造血 (赤芽球系細胞)、大腿骨に新生骨形成、破骨細胞の増加、後肢踵部に骨吸収等が認められた。

### 1) ラットを用いた 28 日間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>1</sup>)、1、10 及び 100µg/kg/日が 1 日 1 回 28 日間静脈内投与され、1µg/kg/日以上で脾臓に髄外造血 (顆粒球系細胞)、10µg/kg/日以上で脾臓に重量増加、被膜炎、マクロファージの増加及び髄外造血 (巨核球)、骨髄に造血亢進 (顆粒球系細胞)、100µg/kg/日で白血球数及び好中球数の増加及び血清中アルカリフォスファターゼ (以下、「ALP」) の増加、脾臓及び肝臓に髄外造血 (赤芽球系細胞)、大腿骨に新生骨形成、破骨細胞及び結合組織の増加等が認められた。顆粒球系細胞の髄外造血及び造血亢進、並びに白血球数及び好中球数の増加は、本薬の薬理作用に起因する変化とされた。

以上の結果より、無毒性量は、1µg/kg/日と判断された。

### 2) ラットを用いた 28 日間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-2、4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>1</sup>)、1、10 及び 100µg/kg/日、又はグラン<sup>®</sup>10 及び 100µg/kg/日が 1 日 1 回 28 日間皮下投与され、本薬群では 1µg/kg/日以上雄及び 10µg/kg/日以上雌で好中球数の増加、脾臓に被膜炎、髄外造血 (赤芽球系細胞、顆粒球系細胞)、10µg/kg/日以上で白血球数及び単球数の増加、脾臓に重量増加、マクロファージの増加、髄外造血 (巨核球)、大腿骨に新生骨形成、結合組織の増加、骨髄に造血亢進 (顆粒球系細胞)、100µg/kg/日で摂餌量減少、血清中 ALP の増加、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値) の減少、肝臓に



髄外造血（赤芽球系細胞、顆粒球系細胞）、大腿骨に破骨細胞の増加、後肢腫部に骨吸収及び炎症等が認められた。グラン<sup>®</sup>投与群でも本薬群と同様の変化がみられ、いずれも28日間の休薬により回復性が認められた。顆粒球系細胞の髄外造血及び造血亢進、白血球数、好中球数及び単球数の増加は、本薬の薬理作用に起因する変化とされた。

以上の結果より、無毒性量は雄で1 $\mu$ g/kg/日未満、雌で1 $\mu$ g/kg/日と判断された。

### (3) 局所刺激性試験

局所刺激性は、反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）に基づき評価された。静脈内投与では本薬の投与部位に変化は認められなかった。また、皮下投与では本薬の投与部位に出血、線維化、リンパ球浸潤、肉芽組織形成が認められたものの、対照群と比較して本薬群に特異的な刺激性は認められなかった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤とグラン<sup>®</sup>の毒性プロファイルは類似すると判断し、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>

本申請にあたり、国内5試験（FSK0808P-01試験、FSK0808P-03試験、FSK0808P-04試験、FSK0808P-05試験及びFSK0808P-02試験）の試験成績が評価資料として提出されている。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FSK0808P-01試験及びFSK0808P-05試験が、薬力学（以下、「PD」）についてはFSK0808P-01試験及びFSK0808P-04試験が、本剤と先行バイオ医薬品であるグラン<sup>®</sup>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いる。浸潤性乳癌患者を対象に実施されたFSK0808P-02試験は非対照で実施された試験であり、本剤とグラン<sup>®</sup>の有効性の同等性を検証することを目的とした試験ではない。

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。

グラン<sup>®</sup>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、本剤とグラン<sup>®</sup>のPKの同等性は両投与経路で確認することとした。また、以下の理由より、本剤とグラン<sup>®</sup>の臨床上の有効性の同等性はPK及びPDにより確認することとし、本剤とグラン<sup>®</sup>の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。

グラン<sup>®</sup>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」、「骨髓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。グラン<sup>®</sup>の「好中球数増加作用」を反映するPDマーカーは好中球数絶対数（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<sup>+</sup>」細胞数であると考えことから、指針を踏まえると、PKの同等性に加えて、各PDマーカーを指標とした臨床薬理試験を実施し、本剤とグラン<sup>®</sup>のPDの同等性を示すことができれば、本剤とグラン<sup>®</sup>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、グラン<sup>®</sup>と同じ効能・効果を取得することは可能と考えた。

機構は、グラン<sup>®</sup>は rG-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、末梢血中の好中球及び造血幹細胞はそれぞれ ANC 及び CD34<sup>+</sup>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 に加えてそれぞれの PD 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を了承し、以下のとおり審査を行った。その結果、臨床試験成績を総合的に判断して本剤とグラン<sup>®</sup>の臨床上的有効性の同等性は確認できていると考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

### (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>

血漿中フィルグラスチム濃度は ELISA 法（定量下限：■ ng/mL）により、血漿中の ANC 及び CD34<sup>+</sup>細胞数はフローサイトメトリー法により、抗フィルグラスチム抗体は ELISA 法により測定された。

なお、PK 及び PD パラメータは、特に記載のない限り算術平均値±標準偏差で示した。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 健康成人における検討

##### 1) 国内第 I 相単回皮下投与試験 (FSK0808P-01 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性（目標症例数 40 例）を対象に、本剤及びグラン<sup>®</sup>を各 400µg/m<sup>2</sup> 単回皮下投与したときの PK 及び PD の同等性を検証することを目的とした無作為化非盲検 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。

40 例（各群 20 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 II 期投与前に被験者の申し出により中止となった 1 例を除く 39 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。主要評価項目は、投与前から最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC<sub>0-48</sub>」）及び最高血中濃度（以下、「C<sub>max</sub>」）（PK パラメータ）、並びに最大好中球絶対数（以下、「ANC C<sub>max</sub>」）、CD34<sup>+</sup>最大細胞数（以下、「CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub>」）、最大好中球絶対数到達時間（以下、「ANC t<sub>max</sub>」）及び CD34<sup>+</sup>最大細胞数到達時間（以下、「CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub>」）（PD パラメータ）とされた。

PK について、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の PK パラメータ及び血漿中フィルグラスチム濃度の推移は、以下のとおりであった（表 3 及び図 2）。

表 3 各製剤の PK パラメータの概要 (薬物動態解析対象集団)

	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	MRT (h)	k <sub>el</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
本剤 (n=39)	534.59± 120.91	35.4774± 9.0794	539.84± 120.41	7.9± 1.2	11.48± 1.09	0.10889± 0.01780	6.58± 1.42
グラン® (n=39)	562.02± 116.33	37.4935± 8.6942	567.85± 116.44	8.2± 1.2	11.43± 1.05	0.10290± 0.01844	7.02± 1.64

t<sub>max</sub> : 最高血中濃度到達時間、MRT : 平均滞留時間、k<sub>el</sub> : 消失速度定数、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期  
算術平均値±標準偏差

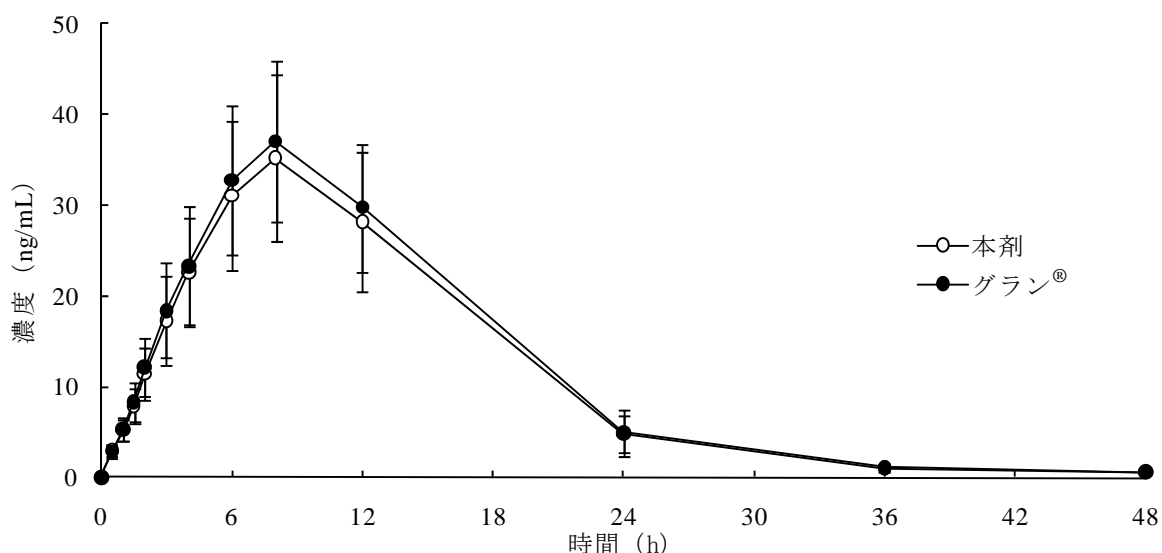


図 2 本剤及びグラン®の血漿中濃度推移 (算術平均値±標準偏差 : 薬物動態解析対象集団)

主要評価項目である AUC<sub>0-48</sub> 及び C<sub>max</sub> について、本剤とグラン®の対数変換値の最小二乗平均値の差 [90%信頼区間] はそれぞれ log (0.9470) [log (0.9098) , log (0.9857)] 及び log (0.9408) [log (0.8900) , log (0.9944)] であり、それらの 90%信頼区間はいずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号) (以下、「BE ガイドライン」) を参考に予め設定された同等性許容域 (log (0.80) ~ log (1.25)) の範囲内であった (群又は持ち越し効果、被験者/群、時期、製剤を説明変数とした分散分析)。

PD について、各製剤の PD パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 各製剤の PD パラメータの概要 (薬力学的解析対象集団)

	ANC		CD34 <sup>+</sup> 細胞数	
	C <sub>max</sub> (×10 <sup>2</sup> /μL)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (/μL)	t <sub>max</sub> (h)
本剤 (n=39)	252.06±56.00	25.2±4.6	9.323±4.835	81.8±14.3
グラン® (n=39)	252.68±54.10	26.5±4.9	9.580±5.299	83.7±13.3

算術平均値±標準偏差

主要評価項目である ANC  $C_{max}$  及び CD34<sup>+</sup>  $C_{max}$  について、本剤とグラン<sup>®</sup>の対数変換値の最小二乗平均値の差 [90%信頼区間] はそれぞれ log (0.9956) [log (0.9660) , log (1.0262)] 及び log (0.9740) [log (0.9104) , log (1.0421)] であり、製剤間の ANC  $t_{max}$  及び CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  の最小二乗平均値の差 [90%信頼区間] のグラン<sup>®</sup>の最小二乗平均値に対する比は-0.0459 [-0.0932, 0.0013] 及び-0.0211 [-0.0812, 0.0389] であった (群又は持ち越し効果、被験者/群、時期、製剤を説明変数とした分散分析)。主要評価項目である 4 つの PD パラメータは、いずれも予め設定された同等性許容域 (ANC  $C_{max}$  及び CD34<sup>+</sup>  $C_{max}$  : log (0.80) ~log (1.25)、ANC  $t_{max}$  及び CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  : -0.2~+0.2) の範囲内であった。

安全性について、有害事象は本剤投与時に 76.9% (30/39<sup>2</sup>例) 及びグラン<sup>®</sup>投与時に 80.0% (32/40例) に認められ、いずれも軽度又は中等度であった。主な有害事象は、背部痛 (本剤 17/39 例 : 43.6%、グラン<sup>®</sup> 21/40 例 : 52.5%)、頭痛 (本剤 10/39 例 : 25.6%、グラン<sup>®</sup> 16/40 例 : 40.0%)、血中尿酸増加 (本剤 10/39 例 : 25.6%、グラン<sup>®</sup> 6/40 例 : 15.0%)、網状赤血球数増加 (本剤 6/39 例 : 15.4%、グラン<sup>®</sup> 9/40 例 : 22.5%) 及び倦怠感 (本剤 3/39 例 : 7.7%、グラン<sup>®</sup> 4/40 例 : 10.0%) であった。

重篤な有害事象、有害事象による中止及び死亡は、いずれの群においても認められなかった。

## 2) 国内第 I 相単回静脈内投与試験 (FSK0808P-03 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤及びグラン<sup>®</sup>を各 200 $\mu$ g/m<sup>2</sup> 単回静脈内投与したときの PK の同等性を検証すること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 例に治験薬が投与されたが、第 I 期において 1 例に重度のアナフィラキシー様反応の発現が認められ、治験の継続が困難であると判断されたため、第 II 期へは移行せず第 I 期で本治験は中止された。治験薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象とされた。治験中止となったため、薬物動態解析対象集団は全例除外となったが、アナフィラキシー様反応が認められた 1 例を除く 23 例を対象として薬物動態の解析が実施された。なお、PK 及び PD についてはパラメータの算出のみが行われ、予定されていた PK の同等性評価は行われなかった。

PK について、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 各製剤の PK パラメータの概要 (薬物動態解析対象集団)

	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	MRT (h)	k <sub>el</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
本剤 (n=11)	425.61± 63.76	119.6021± 16.0785	429.31± 64.91	4.49± 0.44	0.07001± 0.00817	10.03± 1.28
グラン <sup>®</sup> (n=12)	464.34± 70.19	125.7578± 13.7212	467.55± 69.82	4.51± 0.30	0.08762± 0.03365	8.82± 2.64

算術平均値±標準偏差

<sup>2</sup> 第 II 期投与前に中止となった 1 例については、本剤の投与が行われていないため、本剤における有害事象及び副作用の発現率算出の際の対象例数から除外した。

安全性について、有害事象は本剤投与時に 33.3% (4/12 例) 及びグラン<sup>®</sup>投与時に 41.7% (5/12 例) に認められた。重度の有害事象は本剤投与時にアナフィラキシー様反応が 1 例 (本剤 1/12 例 : 8.3%) に認められ、治験中止となった。死亡例は認められなかった。その他に本試験で認められた有害事象は、網状赤血球数増加 (本剤 1/12 例 : 8.3%、グラン<sup>®</sup> 3/12 例 : 25.0%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (本剤 1/12 例 : 8.3%、グラン<sup>®</sup> 0/12 例 : 0%)、背部痛 (本剤 1/12 例 : 8.3%、グラン<sup>®</sup> 0/12 例 : 0%)、C-反応性蛋白増加 (本剤 0/12 例 : 0%、グラン<sup>®</sup> 2/12 例 : 16.7%) 及び血中尿酸増加 (本剤 0/12 例 : 0%、グラン<sup>®</sup> 1/12 例 : 8.3%) であった。

### 3) 国内第 I 相反復皮下投与試験 (FSK0808P-04 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 42 例) を対象に、本剤及びグラン<sup>®</sup> 各 400 $\mu$ g/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間相反復皮下投与したときの「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性を検証することを目的とした、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。

治験薬が投与された 42 例全例が安全性解析対象症例とされ、第 I 期治験薬投与期間中又は投与後に中止となった 6 例 (本剤投与時 2 名、グラン<sup>®</sup>投与時 4 名 : 有害事象 4 名、被験者の申し出 1 名、その他の理由 1 名) を除く 36 例が薬力学的解析対象集団とされた。

各製剤の CD34<sup>+</sup>細胞数のパラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 各製剤の CD34<sup>+</sup>細胞数のパラメータの概要 (薬力学的解析対象集団)

	CD34 <sup>+</sup> 細胞数	
	C <sub>max</sub> ( $\mu$ L)	t <sub>max</sub> (h)
本剤 (n=36)	68.333 $\pm$ 36.724	108.0 $\pm$ 13.5
グラン <sup>®</sup> (n=36)	69.945 $\pm$ 37.684	108.0 $\pm$ 12.2

算術平均値 $\pm$ 標準偏差

主要評価項目である CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> の本剤とグラン<sup>®</sup>の対数変換値の最小二乗平均値の差 [95% 信頼区間] は log (0.9374) [log (0.8508) , log (1.0328)]、各製剤間の CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> の中央値の差のグラン<sup>®</sup>の中央値に対する比は 0.000、各製剤間の CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> の中央値の差の 95% 信頼区間におけるグラン<sup>®</sup>の中央値に対する比は [0.0000, 0.0000] であった (群又は持ち越し効果、被験者/群、時期、製剤を説明変数とした分散分析)。主要評価項目とされた 2 つの PD パラメータは、予め設定された同等性許容域 (CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> : log (0.80) ~ log (1.25)、CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> : -0.2~+0.2) の範囲内であった。

安全性について、有害事象は本剤の投与を受けた 38 例<sup>3</sup>及びグラン<sup>®</sup>の投与を受けた 40 例<sup>3</sup>の全例に認められた。重度の好中球数減少が本剤投与時に 3 例、グラン<sup>®</sup>投与時に 4 例認められた。また、有害事象による中止は、本剤投与時の ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以

<sup>3</sup> 第 I 期治験薬投与期間中又は投与後に中止となった 6 例のうち、2 例は本剤、4 例はグラン<sup>®</sup>のみ投与が行われたため、有害事象及び副作用の発現率算出の際の対象例数から本剤 4 例、グラン<sup>®</sup> 2 例を除外した。

下、「AST」) 増加 1 例、並びにグラン<sup>®</sup>投与時の ALT 増加 1 例、及び ALT 及び AST 増加 2 例の合計 4 例であった。いずれかの製剤投与時で 10%以上に認められた有害事象を表 7 に示した。

表 7 いずれかの製剤投与時で 10%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	本剤投与時 (38 例)			グラン <sup>®</sup> 投与時 (40 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
血中アルカリホスファターゼ増加	37	97.4	37	39	97.5	39
血中乳酸脱水素酵素増加	35	92.1	35	36	90.0	36
血中尿酸増加	28	73.7	28	29	72.5	29
背部痛	22	57.9	22	24	60.0	24
網状赤血球数増加	17	44.7	17	18	45.0	18
C-反応性蛋白増加	14	36.8	14	18	45.0	18
ALT 増加	13	34.2	13	14	35.0	14
AST 増加	13	34.2	13	10	25.0	10
血中コレステロール減少	12	31.6	12	12	30.0	12
頭痛	9	23.7	9	9	22.5	9
尿中血陽性	4	10.5	4	3	7.5	3
好中球数減少	3	7.9	3	4	10.0	4
白血球数減少	2	5.3	2	5	12.5	5
倦怠感	2	5.3	2	4	10.0	4

重篤な有害事象及び死亡は、いずれの群においても認められなかった。

#### 4) 国内第 I 相単回点滴静脈内投与試験 (FSK0808P-05 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤及びグラン<sup>®</sup>を各 200 $\mu$ g/m<sup>2</sup> 単回点滴静脈内投与したときの PK の同等性を検証すること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。

治験薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象とされ、第 I 期治験薬投与後に中止となった 1 例を除く 23 例が薬物動態解析対象集団とされた。

PK について、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の PK パラメータ及び血漿中フィルグラスチム濃度の推移は、以下のとおりであった (表 8 及び図 3)。

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 <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	MRT (h)	Kel (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
本剤 (n=23)	420.64± 61.77	101.9864± 13.2957	420.12± 62.46	3.94± 0.51	0.16681± 0.06713	4.99± 2.30
グラン <sup>®</sup> (n=23)	463.54± 55.08	112.1084± 12.4777	463.88± 55.90	4.12± 0.75	0.16527± 0.06307	4.87± 1.98

算術平均値±標準偏差

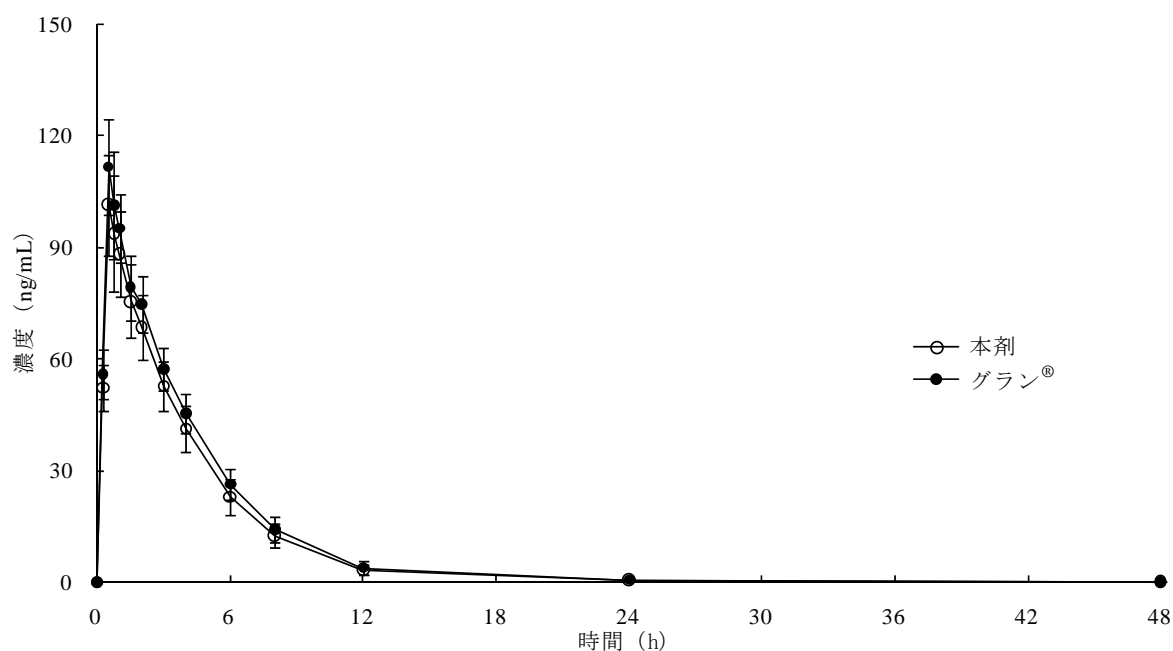


図3 本剤及びグラン®の血漿中濃度推移（算術平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団）

主要評価項目である  $AUC_{0-48}$  の本剤とグラン®の対数変換値の最小二乗平均値の差 [90%信頼区間] は  $\log(0.9051)$  [ $\log(0.8690)$ ,  $\log(0.9426)$ ] であり、90%信頼区間はBEガイドラインを参考に予め設定された同等性許容域 ( $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ) の範囲内であった（群又は持ち越し効果、被験者/群、時期、製剤を説明変数とした分散分析）。

安全性について、有害事象は本剤投与時に 39.1% (9/23 例<sup>4</sup>)、グラン®投与時に 41.7% (10/24 例) に認められた。いずれも軽度又は中等度であった。本剤投与時における中止例は認められなかったが、グラン®投与時に、尿中蛋白陽性及び尿中血陽性にて1例が中止となった。主な有害事象は、頭痛（本剤 4/23 例：17.4%、グラン® 4/24 例：16.7%）及び網状赤血球数増加（本剤 3/23 例：13.0%、グラン® 1/24 例：4.2%）であった。

重篤な有害事象及び死亡は、いずれの群においても認められなかった。

## (2) 特殊な患者集団における検討

本申請において、特殊な患者集団を対象とした試験は実施されていない。

## (3) 薬物相互作用に関する検討

本申請において、薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

<sup>4</sup> 第I期治験薬投与後に中止となった1例はグラン®のみ投与が行われたため、本剤における有害事象及び副作用の発現率算出の際の対象例数から除外した。

## <機構における審査の概略>

### (1) 本剤とグラン<sup>®</sup>の PK の同等性について

機構は、FSK0808P-01 試験において、主要評価項目である AUC<sub>0-48</sub> 及び C<sub>max</sub> について、本剤とグラン<sup>®</sup>の対数変換値の最小二乗平均値の差の 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、並びに FSK0808P-05 試験において主要評価項目である AUC<sub>0-48</sub> の本剤とグラン<sup>®</sup>の対数変換値の最小二乗平均値の差の 90%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ことから、皮下投与時及び静脈内投与時における本剤とグラン<sup>®</sup>の PK における同等性は示されたと判断した。

### (2) 本剤とグラン<sup>®</sup>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、本剤とグラン<sup>®</sup>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」は同等とみなすことは可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえ、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

申請者は、FSK0808P-01 試験において ANC C<sub>max</sub> 及び ANC t<sub>max</sub> を「好中球数増加作用」の同等性を評価するための指標とした根拠を以下のように説明している。

本剤は、好中球減少症患者に対して好中球数を増加させることによる感染リスクの軽減を目的として投与される。血中の好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満になると感染症のリスクが増加することが報告されていることから (Ann Intern Med 1966; 64(2) : 328-40)、臨床の有効性を評価するための指標としては、好中球減少症患者における「好中球減少 (ANC < 1,000/mm<sup>3</sup>) 期間」が適切であると考えられる。ただし、「好中球数増加作用」の機序は健康成人と好中球減少症患者で共通していると考えられること、好中球減少期間の短縮には好中球が増加することが重要であり、健康成人を対象とした場合でも「好中球数増加作用」の程度は評価できること、また、グラン<sup>®</sup>の健康成人を対象とした第 I 相試験において、「好中球数増加作用」は好中球数の最大値と最大値に至る時間で評価されていたこと (臨床医薬 1989 ; 5 (8) : 1579-1603、臨床医薬 1989 ; 5 (8) : 1605-22、臨床医薬 1989 ; 5 (11) : 2231-52、臨床医薬 1989 ; 5 (11) : 2253-69) から、本剤とグラン<sup>®</sup>の比較に際し、健康成人を対象に ANC C<sub>max</sub> 及び ANC t<sub>max</sub> を指標として「好中球数増加作用」の同等性を評価することとした。

機構は、FSK0808P-01 試験における「好中球数増加作用」の同等性評価について、以下のよう  
に考える。

臨床現場では好中球減少症の患者に対し速やかに好中球数を増加させ感染リスクを低下させることを目的に rG-CSF 製剤を投与することから、治験薬投与後の好中球数の速やかな増加を評価するために ANC C<sub>max</sub> 及び ANC t<sub>max</sub> を「好中球数増加作用」の同等性評価のパラメータとしたことは理解できる。

ANC C<sub>max</sub> については、対数変換値の最小二乗平均値の差の 90%信頼区間は予め設定された同等性許容域の範囲内であることが確認された。しかしながら、FSK0808P-01 試験では、ANC C<sub>max</sub> を



臨床的有効性の同等性を評価する指標の一つとしていることから（「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>」の項参照）\*、本来、両側 95%信頼区間を用いて評価することが適切であったと考える。なお、事後的な解析ではあるが、ANC C<sub>max</sub> の対数変換値の最小二乗平均値の差の 95%信頼区間は [log (0.9601) , log (1.0324)] であり、95%信頼区間は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であることを確認した。

一方、ANC t<sub>max</sub> については、製剤間の ANC t<sub>max</sub> の最小二乗平均値の 90%信頼区間の差のグラン<sup>®</sup> の最小二乗平均値に対する比は予め設定された同等性許容域の範囲内であったが、本試験の検体サンプリング時点は投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、72、96、168 時間と、予想される ANC t<sub>max</sub> 付近の検体サンプリング時点は限られており、本試験は両製剤の ANC t<sub>max</sub> の差異を適切に検出するために十分な感度を有していなかったと考えられることから、当該結果を以て ANC t<sub>max</sub> における同等性が適切に評価されたとは言い難いとする。

ただし、得られた ANC の推移を確認すると（図 4）、本剤及びグラン<sup>®</sup> 投与後の ANC の推移は類似しており、また、副次評価項目である本剤及びグラン<sup>®</sup> の ANC AUC<sub>0-168</sub>（投与前から最終採血時点までの好中球絶対数-時間曲線下面積）（算術平均値±標準偏差）は、それぞれ 16,836.95±3,204.67×10<sup>2</sup>h/μL 及び 16,808.18±3,223.29×10<sup>2</sup>h/μL、ANC AUC<sub>0-168</sub> の対数変換値の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は、log (1.0011) [log (0.9738) , log (1.0291)] であり、同様な結果であった。以上の点、及び ANC C<sub>max</sub> の同等性は示されていることを踏まえると、ANC t<sub>max</sub> の同等性評価には問題はあるものの、試験結果全体から判断すると、本剤とグラン<sup>®</sup> の「好中球数増加作用」は同等とみなすことは可能と考える。

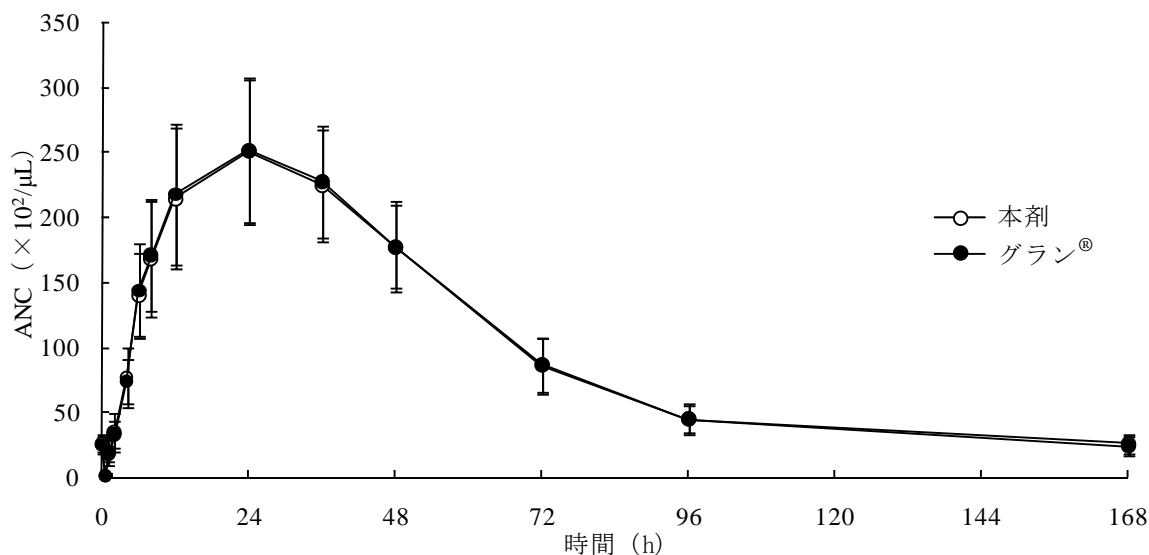


図 4 各製剤の平均 ANC 推移（算術平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団）

## 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

申請者は、CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> 及び CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> を「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性を評価するための指標として選択した根拠について、以下のように説明している。

\*承認情報提供時に訂正（「訂正前：しかしながら、同等性検証の際には、本来、」、「訂正後：しかしながら、FSK0808P-01 試験では、ANC C<sub>max</sub> を臨床的有効性の同等性を評価する指標の一つとしていることから（「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>」の項参照）、本来、）」

「造血幹細胞の末梢血中への動員<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>」の目的で rG-CSF 製剤を使用する場合、投与開始後 4～6 日で CD34<sup>+</sup>細胞数が増加し末梢造血幹細胞の採取が可能な状態に達することが重要である（「造血細胞移植 同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」2010 年 改訂第 4 版、日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会）（以下、「造血細胞移植ガイドライン」）。また、グラン<sup>®</sup>の健康成人対象の第Ⅱ相試験において造血幹細胞の末梢血中への動員作用については CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> 及び CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> を指標に評価が行われている（グラン<sup>®</sup>承認申請添付資料（平成 12 年 3 月 10 日承認））。以上の点から、生着に十分な CD34<sup>+</sup>細胞数が得られること、及びそれに至る時間を指標として評価することが適切であると考え、CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> 及び CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> を設定した。

機構は、FSK0808P-04 試験における「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価について、以下のように考える。

造血細胞移植ガイドライン及びグラン<sup>®</sup>承認時の情報等を踏まえると、「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」においては、造血幹細胞移植後の速やかな生着に十分と考えられる CD34<sup>+</sup>細胞数への到達、及びその到達までの時間を評価することが重要であり、同等性を評価するための指標として CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> と CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> を主要評価項目に設定したことは理解できる。

CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> については、対数変換値の最小二乗平均値の差の 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ことから、CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> の同等性は示されたと考える。

一方、CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> については、ANC t<sub>max</sub> と同様に、製剤間の CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> の中央値の差の 95%信頼区間のグラン<sup>®</sup>の中央値に対する比は予め設定された同等性許容域の範囲内であったが、本試験の検体サンプリング時点は初回投与前、初回投与後 48、72、96、120、144、168、410 時間と、予想される CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> 付近の検体サンプリング時点は初回投与後 96、120、144 時間の 3 点と限られていた。申請者は、造血幹細胞移植ガイドラインでは投与開始後 4～6 日目に末梢血幹細胞採取を行うことが一般的とされていることから、同等性許容域及びサンプリング時点の設定に問題はないと説明しており、臨床的観点からは理解できる点もあるものの、CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> の同等性を評価するという観点からは本試験は両製剤の差異を適切に検出するために十分な感度を有していなかったと考えられ、この結果を以て CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> における同等性が適切に評価されたとは言い難いとする。

ただし、得られた CD34<sup>+</sup>細胞数の推移を確認すると（図 5）、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の CD34<sup>+</sup>細胞数の推移は類似しており、また、副次評価項目である本剤及びグラン<sup>®</sup>の CD34<sup>+</sup> AUC<sub>0-410</sub>（投与前から最終採血時点までの CD34<sup>+</sup>細胞数－時間曲線下面積）（算術平均値±標準偏差）はそれぞれ 7,751.13±4,172.68h/μL 及び 7,977.11±4,525.13h/μL、CD34<sup>+</sup> AUC<sub>0-410</sub> の対数変換値の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は、log (0.9687) [log(0.9196), log(1.0204)] であり、同様な結果であった。以上の点、及び CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> の同等性は示されていることを踏まえると、CD34<sup>+</sup> t<sub>max</sub> の同等性評価に問題はあるものの、試験結果全体から判断して、本剤とグラン<sup>®</sup>の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」は同等とみなすことは可能と考える。

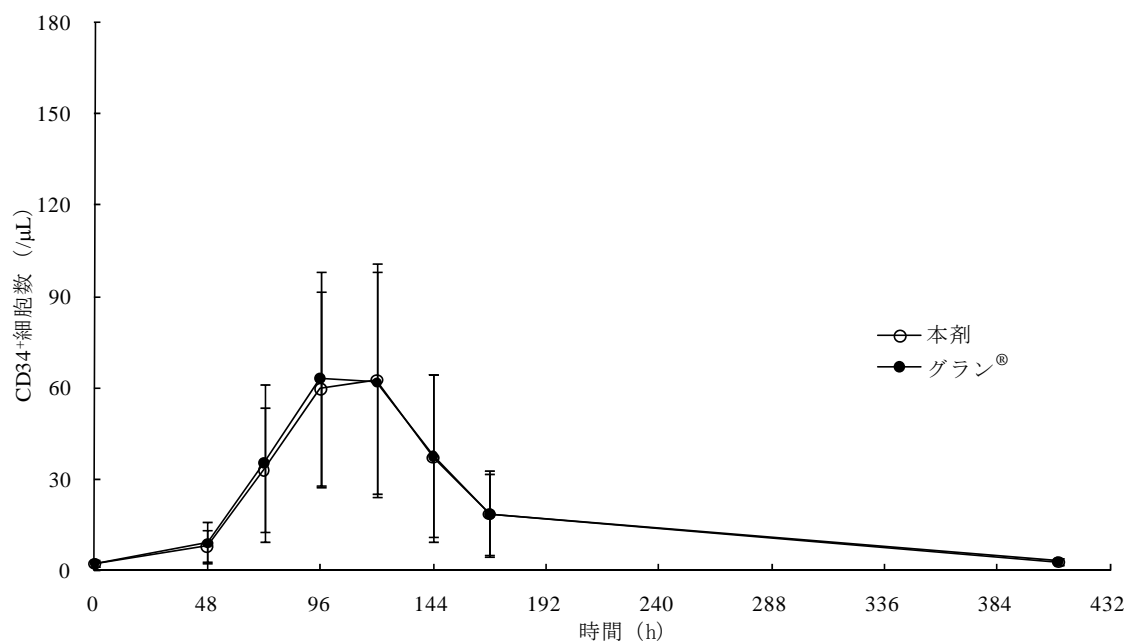


図5 各製剤の平均 CD34<sup>+</sup>細胞数推移 (算術平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団)

### (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>

#### (1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : FSK0808P-02 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

術前又は術後補助療法としてフルオロウラシル、エピルビシン及びシクロホスファミド併用レジメン (J Clin Oncol 2001; 19: 602-11) を施行予定の 20 歳以上 70 歳未満の浸潤性乳癌患者を対象 (目標症例数は、治験薬投与開始例として 100 例) に、本剤の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同非無作為化非盲検試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。

化学療法サイクル<sup>5</sup>1 : 発熱性好中球減少症<sup>6</sup>が発現した場合、又は ANC が 500/mm<sup>3</sup> 未満を確認した場合に、本剤 50μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回最長 14 日間連日皮下投与する。

化学療法サイクル 2 : ANC が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満に減少した時点より、本剤 50μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回最長 14 日間連日皮下投与する。

化学療法サイクル 3~6 : ANC が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満を確認した場合は、本剤 50μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回最長 14 日間皮下投与する。

本剤が 1 回以上投与された 104 例が安全性解析対象集団及び FAS (Full Analysis Set) とされ、そのうち重大な逸脱 (禁止された併用療法を受けた患者、サイクル 2 への移行基準抵触、除外基準抵触) に該当した 8 例、サイクル 1 において中止した 5 例、好中球数の観測不備等により好中球減少期間の適切な評価が不能であった 7 例を除く 84 例が PPS (Per Protocol Set) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目はサイクル 2 における好中球減少 (ANC<1,000/mm<sup>3</sup>) 期間 (以

<sup>5</sup> 1 サイクルは、21 日間。

<sup>6</sup> ANC が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満で発熱 (腋窩温で 38℃以上) が認められた場合と定義されている。

下、「DN」とされた。結果は表9のとおりであった。

表9 化学療法サイクル2における好中球減少期間（PPS）

	例数	平均値	標準偏差	片側97.5%信頼区間 上限値	最大値	中央値	最小値
サイクル2のDN（日）	84	2.2	1.5	2.5	5	3.0	0

DNの片側97.5%信頼区間の上限値は2.5であり、予め設定した閾値である3.0日を下回った。

安全性について、有害事象は100%（104/104例）に認められた。比較的良好にみられた有害事象を重症度別に表10に示した。ALT増加、肝障害又は骨痛・背部痛により、4例が本剤の投与中止に至った。これらはすべて副作用とされた。化学療法の延期又は減量を要した有害事象は26.0%（27/104例）に認められ、ALT増加の4例及びAST増加の2例は副作用とされた。重篤な有害事象は5.8%（6/104例）に認められ、陰部ヘルペス1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。試験期間中の死亡例は認められなかった。

表10 比較的良好にみられる重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤投与群（104例）											
	軽度			中等度			重度			合計		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
脱毛症	12	11.5	12	86	82.7	86	0	0	0	98	94.2	98
悪心	65	62.5	181	8	7.7	9	1	1.0	1	74	71.2	191
便秘	63	60.6	107	6	5.8	9	0	0	0	69	66.3	116
背部痛	54	51.9	134	9	8.7	11	1	1.0	1	64	61.5	146
倦怠感	51	49.0	145	5	4.8	6	0	0	0	56	53.8	151
味覚異常	41	39.4	69	2	1.9	2	0	0	0	43	41.3	71
口内炎	36	34.6	56	5	4.8	6	0	0	0	41	39.4	62
食欲減退	34	32.7	74	4	3.8	4	1	1.0	1	39	37.5	79
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	36	34.6	54	36	34.6	54
好中球減少症	1	1.0	1	10	9.6	20	23	22.1	30	34	32.7	51
頭痛	25	24.0	41	2	1.9	2	0	0	0	27	26.0	43
不眠症	22	21.2	35	0	0	0	0	0	0	22	21.2	35
嘔吐	18	17.3	25	3	2.9	6	1	1.0	1	22	21.2	32
関節痛	21	20.2	28	1	1.0	1	0	0	0	22	21.2	29
血管炎	17	16.3	19	4	3.8	4	1	1.0	1	22	21.2	24
鼻咽頭炎	19	18.3	20	2	1.9	2	0	0	0	21	20.2	22
発疹	17	16.3	20	3	2.9	3	0	0	0	20	19.2	23
色素沈着障害	20	19.2	20	0	0	0	0	0	0	20	19.2	20
下痢	16	15.4	26	1	1.0	1	2	1.9	2	19	18.3	29
血管障害	15	14.4	21	1	1.0	1	1	1.0	1	17	16.3	23
末梢性ニューロパチー	15	14.4	18	1	1.0	1	0	0	0	16	15.4	19
発熱	12	11.5	16	3	2.9	3	1	1.0	1	16	15.4	20
腹部不快感	13	12.5	16	1	1.0	1	0	0	0	14	13.5	17
ALT増加	1	1.0	3	11	10.6	14	2	1.9	2	14	13.5	19
口腔咽頭痛	13	12.5	22	0	0	0	0	0	0	13	12.5	22
筋肉痛	12	11.5	22	0	0	0	1	1.0	1	13	12.5	23

また、認められた副作用の発現は表11のとおりであり、重度の副作用はALT増加、肝障害、背部痛、骨痛各1例であった。

表 11 すべての副作用（安全性解析対象集団）

副作用	本剤投与時（104例）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
背部痛	63	60.6	134
骨痛	10	9.6	13
ALT 増加	9	8.7	10
関節痛	6	5.8	9
AST 増加	6	5.8	6
頭痛	5	4.8	7
発疹	4	3.8	4
筋肉痛	3	2.9	5
悪心	2	1.9	2
口内炎	2	1.9	2
倦怠感	2	1.9	2
発熱	2	1.9	2
陰部ヘルペス	1	1.0	1
ヘルペスウイルス感染	1	1.0	1
好中球減少症	1	1.0	1
眼痛	1	1.0	1
動悸	1	1.0	1
口腔咽頭痛	1	1.0	1
上腹部痛	1	1.0	1
下痢	1	1.0	1
歯肉痛	1	1.0	1
肛門周囲炎	1	1.0	1
肝障害	1	1.0	1
爪の障害	1	1.0	1
熱感	1	1.0	1

治療期間を通じて、比較的多くみられた副作用を化学療法サイクル別に表 12 に示す。

表 12 比較的多く認められた化学療法サイクル別の副作用（安全性解析対象集団）

副作用	サイクル 1（104例）			サイクル 2（99例）			サイクル 3（90例）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
背部痛	60	57.7	61	29	29.3	33	25	27.8	26
骨痛	7	6.7	7	4	4.0	4	1	1.1	1
ALT 増加	4	3.8	4	6	6.1	6	4	4.4	5
関節痛	3	2.9	3	2	2.0	2	2	2.2	2
AST 増加	3	2.9	3	3	3.0	3	3	3.3	3

副作用	サイクル 4（83例）			サイクル 5（19例）			サイクル 6（18例）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
背部痛	15	18.1	18	2	10.5	2	1	5.6	1
骨痛	0	0	0	1	5.3	1	1	5.6	1
ALT 増加	3	3.6	3	0	0	0	0	0	0
関節痛	2	2.4	3	0	0	0	0	0	0
AST 増加	1	1.2	1	0	0	0	0	0	0

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連ないらしい」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の5段階で評価され、「関連ないらしい」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。

## <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、FSK0808P-01 試験、FSK0808P-04 試験及び FSK0808P-05 試験における PK 及び PD の評価において臨床上的有効性の同等性を評価することとしており、「(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、本剤とグラン<sup>®</sup>は PK 及び PD において同等とみなすことが可能であり、臨床上的有効性の同等性は確認されたと判断した。そこで、FSK0808P-02 試験の成績は、患者における本剤投与時の有効性に関する補足的な情報として評価することとし、以下のとおり評価を行った結果、本剤の有効性に疑義が生じるような結果は認められなかった。

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。

### 1) FSK0808P-02 試験における有効性評価について

申請者は、FSK0808P-02 試験における本剤の有効性評価について、以下のように説明している。

好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満になると感染のリスクが増大することが報告されており (Ann Intern Med 1966; 64(2) : 328-40)、rG-CSF 製剤の臨床的意義は、化学療法施行等により減少した好中球数を早期に回復させることであること、及び DN を有効性評価項目としたグラン<sup>®</sup>の臨床試験が多く報告されていることから、DN を有効性の主要評価項目として設定した。また、乳癌患者を対象としたグラン<sup>®</sup>とアデニン錠の国内比較試験において (Biotherapy 1994 ; 8 (12) : 1503-16)、グラン<sup>®</sup>群とアデニン錠群の DN の平均値 (それぞれ 2.1 日、5.1 日) の差 (3.0 日) の 30% である 0.9 日をグラン<sup>®</sup>群の DN の平均値に加えた 3.0 日を、DN の閾値として予め設定した。なお、当該臨床試験と FSK0808P-02 試験で、対象疾患 (それぞれ進行・再発乳癌患者、浸潤性乳癌患者)、化学療法 (それぞれアドリアマイシン及びシクロホスファミド併用レジメン、フルオロウラシル、エピルビシン及びシクロホスファミド併用レジメン) 等が異なっているが、グラン<sup>®</sup>はいずれの固形癌腫においても好中球減少症に対して有効であり、DN は頭頸部癌を除きその他の固形癌腫で大きく異ならず (Biotherapy 1994; 8 (12) : 1503-16、癌と化学療法 1990; 17: 999-1003、産科と婦人科 1990; 57; 1263-74、泌尿器外科 1990; 3: 677-86、泌尿器外科 1994; 7: 189-99、耳鼻咽喉科展望 1995; 38: 104-15)、進行・再発乳癌と浸潤性乳癌でグラン<sup>®</sup>の有効性に大きな相違は生じないと考えること、また、化学療法のレジメンは異なるものの、発熱性好中球減少症の発現率はフルオロウラシル、エピルビシン及びシクロホスファミド併用レジメンでは 2.6~8.4%、ドキソルビシン及びシクロホスファミド併用レジメンでは 10~17% とそれぞれ報告されており (J Clin Oncol 2006; 24 (36) : 5664-71、J Clin Oncol 2001; 19 (3) : 602-11、J Clin Oncol 2003; 21 (6) : 976-83、J Clin Oncol 2003; 21 (6) : 968-75)、両者に大きな差は認められず、好中球数減少の程度は大きく異ならないと考えることから、乳癌患者を対象としたグラン<sup>®</sup>とアデニン錠の国内比較試験を参考にして DN の閾値を設定したことは妥当であったと考える。

FSK0808P-02 試験の結果、主要評価項目である DN は、予め設定した閾値である 3.0 日を下回っており、化学療法 2 サイクル目における好中球数  $2,000/\text{mm}^3$  までの回復期間及び最低好中球数は、乳癌患者を対象としたグラン<sup>®</sup>とアデニン錠の国内比較試験における第二投与期の成績と大きく

異ならなかったこと、並びに化学療法 1～4 サイクルにおける発熱性好中球減少症の発現率（3.9～25.0%）が ASCO ガイドライン（J Clin Oncol 2006; 24: 3187-205）で報告されているエピルビン等のアントラサイクリン系薬剤を含む乳癌患者の術後補助療法施行時や転移性乳癌に対する一次療法施行時の発熱性好中球減少症の発現率（それぞれ 3～23.8%、10～34%）と大きく異ならなかったことから、化学療法後の乳癌患者に本剤を投与したときの有効性は、グラン<sup>®</sup>と大きく異なることが示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。

FSK0808P-02 試験は非対照試験であること、及び予め設定された閾値についても DN に影響を及ぼすと考えられる患者背景、治療レジメン等が異なる臨床試験に基づいていることから、本剤の有効性評価には限界があるものの、グラン<sup>®</sup>に関する報告等を踏まえると、本剤の有効性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

## **(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、グラン<sup>®</sup>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、健康成人及び浸潤性乳癌患者を対象に行った国内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を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) グラン<sup>®</sup>との比較について**

機構は、FSK0808P-01 試験、FSK0808P-03 試験、FSK0808P-04 試験及び FSK0808P-05 試験において認められた有害事象及び重篤な有害事象に関して、本剤投与時とグラン<sup>®</sup>投与時の間に特段の差異は認められないことを確認した（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>

(1) 健康成人における検討臨床」の項参照)。また、いずれの試験においても死亡例は認められず、FSK0808P-03 試験で認められたアナフィラキシー様反応を除き、本剤投与時に特異的な事象は認められないことを確認した。

### **2) FSK0808P-02 試験で認められた有害事象について**

機構は、FSK0808P-02 試験で発現した重度の有害事象のほとんどは、消失又は回復・軽快していることを確認した。また、有害事象には化学療法に起因する事象も多数含まれていたと考えられるため、副作用の転帰を確認したところ、爪の障害を発症した 1 例は不変であったものの、他の症例はいずれも軽快又は回復しており、重症化した症例は認められなかったことを確認した。なお、重篤な有害事象のうち本剤との因果関係が否定されなかった陰部ヘルペスに関して、申請者は、癌患者において単純ヘルペス再活性化及びこれらの感染症の重症化が高頻度に発現することが知られており、本事象についても化学療法後の自然悪化の経過に治験薬の投与時期が重なっ

たとえ考えられると説明しており、機構は、Kim らの報告（Oncology 2012; 82: 126-30）等を踏まえると申請者の説明は受入れ可能と考える。

また、グラン<sup>®</sup>で注意喚起の対象となっていない事象（陰部ヘルペス、ヘルペスウイルス感染症、眼痛、口腔咽頭痛、上腹部痛、下痢、歯肉痛、肛門周囲炎、口内炎、爪の障害及び筋肉痛）が副作用として認められたが、これらの事象はいずれも Grade2 以下であること、併用した化学療法やその他の要因でも発現しうることを踏まえると、現時点でこれらの事象に関する注意喚起は必要ないと考えた。

機構は、以上より、FSK0808P-02 試験で、グラン<sup>®</sup>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は発現していないと判断した。

### 3) 過敏性反応について

FSK0808P-03 試験において、本剤を静脈内投与した 20 分後に重度のアナフィラキシー様反応が認められた。本症例は適切な処置により 40 分後には改善が認められ、抗フィルグラスチム抗体は、治験薬投与前、中止時、追跡時のいずれにおいても陰性で、非特異的 IgE 抗体の上昇は認められなかった。

機構は、本剤投与時の過敏性反応の発現リスク及びそのリスク管理について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

グラン<sup>®</sup>投与時の過敏性反応に関する情報を調査したところ、グラン<sup>®</sup>の使用の成績等に関する調査概要（医薬品再審査申請書（平成 9 年 12 月 25 日申請））には、アナフィラキシー反応は使用成績調査 4822 例中 0 例であったが、再審査期間（6 年間）に自発報告で 6 例（点滴静脈内投与時：4 例、皮下投与時：2 例）発現したことが報告されていた\*。また、機構の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」のデータベース（[http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu\\_fukusayou\\_attention.html](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)）にも、4 件のアナフィラキシー反応が報告されており、グラン<sup>®</sup>投与時にも過敏性反応の発現リスクはあると考える。

また、rG-CSF 製剤の静脈内投与時にショック様症状を呈した症例に対して、あらためて点滴静脈内投与にて rG-CSF 製剤を投与したところ同症状は発現しなかったことが報告されており（Int J Hematol 1991; 54 (suppl.1) : 228）、FSK0808P-03 試験の本剤投与時に認められた症例と、症状の種類や発現時期が類似していることから、FSK0808P-03 試験で認められたアナフィラキシー様反応は投与速度に起因した事象と考えられる。なお、投与方法を点滴静脈内投与に変更した FSK0808P-05 試験では、いずれの薬剤の投与時にもアナフィラキシー様反応は認められなかった。

以上を踏まえ、本剤投与時に過敏性反応が発現するリスクはあるものの、そのリスクはグラン<sup>®</sup>と同様であると考え、添付文書において、グラン<sup>®</sup>と同様に、適用上の注意の項で「静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること」、重大な副作用の項で「ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載し注意喚起する予定である。また、FSK0808P-03 試験で本剤投与時にアナフィラキシー様反応が認められたことについては、適切な資材にて医療現場に情報提供する予定である。

\*承認情報提供時に訂正



機構は、FSK0808P-03 試験において本剤投与時にのみアナフィラキシー様反応が認められたものの、他の臨床試験も含め、本剤投与時の安全性に係る情報は限られていること、また、グラン<sup>®</sup>においても過敏性反応の発現が報告されていることを踏まえると、現時点では、本剤とグラン<sup>®</sup>の過敏性反応の発現頻度の差異について結論できないと考える。ただし、申請者の説明のとおり、臨床試験において本剤投与時にアナフィラキシー様反応が認められたことを適切な資材を用いて医療現場に情報提供し、グラン<sup>®</sup>と同様の添付文書における注意喚起及び投与後の管理がなされるのであれば、本剤の過敏性反応の発現リスクは許容可能と考える。ただし、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ます。

#### 4) 抗フィルグラスチム抗体について

FSK0808P-01 試験、FSK0808P-02 試験、FSK0808P-03 試験、FSK0808P-04 試験及び FSK0808P-05 試験において、治験期間中に抗フィルグラスチム抗体は検出されなかった。

機構は、現時点では、グラン<sup>®</sup>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、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、医療現場に適切に情報提供する等の対応が必要であると考えます。

#### (3) 効能・効果及び用法・用量について

グラン<sup>®</sup>が有する効能・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  $38^\circ\text{C}$  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  $38^\circ\text{C}$  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/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50μg/m<sup>2</sup>を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が5,000/mm<sup>3</sup>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。

グラン<sup>®</sup>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、本剤とグラン<sup>®</sup>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が、「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ANC及びCD34<sup>+</sup>細胞数をPDマーカーとした臨床薬理試験が実施され、本剤とグラン<sup>®</sup>のPDの同等性が確認されたと考える。したがって、本剤は、グラン<sup>®</sup>の効能・効果及び用法・用量においてグラン<sup>®</sup>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、本剤とグラン<sup>®</sup>の安全性プロファイルに大きな差異はなく、新たに問題となる有害事象の発現は認められていないことから、グラン<sup>®</sup>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、本剤はグラン<sup>®</sup>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・用量をグラン<sup>®</sup>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おり、臨床試験の対象とならなかった適応対象もあるため、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。本剤に対しグラン<sup>®</sup>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、製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本剤の安全性プロファイルを製造販売後も引き続き調査する必要があると考え、表13に示すとおり、使用成績調査と特定使用成績調査を実施することとした。使用成績調査においては、本剤の使用実態下における主な副作用の発現状況を把握することとし、特定使用成績調査では本剤の長期使用が予想される患者を対象に、長期使用例における本剤の安全性及び有効性を確認することとした。

表13 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主な副作用の発現状況及び有効性の確認	使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式	中央登録方式
調査実施期間	■■■■ (■■■■)	■■■■ (■■■■)
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>造血幹細胞の末梢血中への動員</li> <li>造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</li> <li>がん化学療法による好中球減少症</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症</li> <li>再生不良性貧血に伴う好中球減少症</li> <li>先天性・特発性好中球減少症</li> </ul>
予定症例数	■■■■	■■■■ (■■■■)

機構は、臨床試験を実施していない効能・効果も取得予定であること、及び取得予定の効能・効果により本剤の用法・用量が異なることから、すべての効能・効果における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計画することが適切と考える。また、本剤は原疾患の状態によっては投与期間が長期に及ぶ場合が想定されるが、現時点では投与期間の限られた国内臨床試験成績に基づく情報のみであることから、長期使用時の有効性及び安全性情報を収集することは重要と考えるため、長期使用を行う患者群を特定使用成績調査の対象として、使用成績調査とは別に情報を収集することは妥当と考える。

重点調査項目については、本剤はバイオ後続品であることから免疫原性に関する十分な情報を収集する必要があると考えるため、「免疫原性に起因する有害事象（抗フィルグラスチム抗体や過敏性反応の発現状況、効果減弱）」等と設定し、グラン<sup>®</sup>で報告されているその他の副作用発現状況も踏まえ、本剤の安全性を検討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、調査対象別の症例数、調査項目等）については、専門協議の議論を踏まえ、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（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ、化学療法の次サイクル移行に係る規定の不遵守）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、適切に対応されており、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、本剤とグラン<sup>®</sup>の品質特性に高い類似性が認められたこと、非臨床において同様の細胞増殖促進作用及び好中球数増加作用が認められ、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 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」は同等とみなせることから臨床的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おいてグラン<sup>®</sup>と比較して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グラン<sup>®</sup>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、本剤をグラン<sup>®</sup>を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 16 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	①フィルグラスチム BS 注 75 $\mu$ g シリンジ「F」、同注 150 $\mu$ g シリンジ「F」、同注 300 $\mu$ g シリンジ「F」、②フィルグラスチム BS 注 75 $\mu$ g シリンジ「モチダ」、同注 150 $\mu$ g シリンジ「モチダ」、同注 300 $\mu$ g シリンジ「モチダ」
〔一般名〕	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	①富士製薬工業株式会社、②持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 12 月 26 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) 本剤とグラン<sup>®</sup>の有効性の同等性評価について

機構は、本剤は遺伝子組換え顆粒球コロニー形成刺激因子製剤であり、顆粒球コロニー形成刺激因子としての「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、末梢血中の好中球数及び造血幹細胞数はこれらの作用を直接的に反映するものであることから、「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、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、本剤とグラン<sup>®</sup>の PK、並びに「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」の同等性を示すことで、本剤とグラン<sup>®</sup>の臨床上的有効性の同等性を確認する開発方針を了承し、審査を行った。その結果、臨床試験成績を総合的に判断して本剤とグラン<sup>®</sup>の臨床上的有効性の同等性は確認されたと判断した。

専門協議において、一部の専門委員より出された、患者を対象に臨床効果を有効性の指標とした臨床試験を実施することが望ましかったとの意見に対して、本剤とグラン<sup>®</sup>の品質特性に高い類似性が示されており、PK 及び臨床効果を適切に反映する PD マーカーの同等性も検証されていることから、有効性の同等性は確認されているとの意見が出され、最終的に機構の判断は支持された。

##### (2) 本剤とグラン<sup>®</sup>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、FSK0808P-01 試験において、主要評価項目である ANC  $t_{max}$  の最小二乗平均値の差の 90% 信頼区間のグラン<sup>®</sup>の最小二乗平均値に対する比は予め設定された同等性許容域の範囲内であっ

たが、ANC  $t_{max}$  付近の検体サンプリング時点は限られていたことから、本試験は両製剤の ANC  $t_{max}$  の差異を適切に検出するために十分な感度を有しておらず、当該結果を以て ANC  $t_{max}$  における同等性が適切に評価されたとは言えないと考えた。しかしながら、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の ANC の推移は類似していること、副次評価項目である ANC AUC<sub>0-168</sub> は同様な結果であったこと、並びに ANC C<sub>max</sub> の同等性は示されていることを踏まえると、本剤とグラン<sup>®</sup>の「好中球数増加作用」は同等とみなすことは可能と判断した。

専門委員より、本剤及びグラン<sup>®</sup>について PK における同等性が示されていること、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の ANC の推移が類似していること等を踏まえると、FSK0808P-01 試験結果より両製剤の「好中球数増加作用」は同等と判断できるとの意見が出され、上記の機構の判断は支持された。

## 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

機構は、FSK0808P-04 試験において、主要評価項目である CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  の中央値の差の 95% 信頼区間のグラン<sup>®</sup>の中央値に対する比は予め設定された同等性許容域の範囲内であったが、CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  付近の検体サンプリング時点は限られていたことから、CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  の同等性を評価するという観点からは、本試験は両製剤の CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  の差異を適切に検出するために十分な感度を有しておらず、当該結果を以て CD34<sup>+</sup>  $t_{max}$  における同等性が適切に評価されたとは言えないと考えた。しかしながら、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の CD34<sup>+</sup> の推移は類似していること、副次評価項目である CD34<sup>+</sup> AUC<sub>0-410</sub> は同様な結果であったこと、並びに CD34<sup>+</sup> C<sub>max</sub> の同等性は示されていることを踏まえると、本剤とグラン<sup>®</sup>の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」は同等とみなすことは可能と判断した。

専門委員より、本剤及びグラン<sup>®</sup>投与後の CD34<sup>+</sup>細胞数の推移は類似していること等を踏まえると、FSK0808P-04 試験結果より両製剤の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」は同等と判断できるとの意見が出され、上記の機構の判断は専門委員より支持された。

## 2. 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「(2) 安全性について」の項に記載した検討の結果、現時点でグラン<sup>®</sup>と比べて本剤の安全性に現時点で新たに注意すべき事象はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

## 3. 効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「(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、臨床薬理試験成績より本剤とグラン<sup>®</sup>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」は同等とみなせることから、両製剤の臨床的有効性は同等と考えられると判断した。また、本剤とグラン<sup>®</sup>の安全性プロファイルに大きな差異はなく、新たに問題となる有害事象の発現も認

められていないことから、グラン<sup>®</sup>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、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・用量は、グラン<sup>®</sup>と同一とすることで差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 4. 製造販売後調査等について

機構は、以下のように考えた。

審査報告(1)の「(4) 製造販売後調査等について」の項に記載したように、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。申請者が提示する製造販売後調査計画の骨子(案)は概ね受入れ可能であるものの、予定される効能・効果には臨床試験を実施していない適応も含まれること、及び効能・効果により用法・用量が異なることから、すべての効能・効果における本剤投与時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、症例数、実施体制を含めて検討することが適切である。また、重点調査項目として、本剤はバイオ後続品であることから、免疫原性に起因する有害事象を設定することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- 「がん化学療法による好中球減少症」について、原疾患により副作用の発現が異なる可能性が考えられることから、FSK0808P-02 試験の対象となった乳癌患者以外の情報も集積すべきである。
- 重点調査項目について、免疫原性に関する調査項目を具体的に記載するほか、グラン<sup>®</sup>の副作用発現状況も踏まえて適切な安全性の検討ができるように、調査項目を設定する必要がある。
- 医療現場ではバイオ後続品に対する認知が未だ十分ではなく、後発医薬品と誤認される可能性があることから、例えば、免疫原性について引き続き調査する必要があること等、バイオ後続品として留意すべき点を、適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、グラン<sup>®</sup>で報告されている主な副作用である腰痛、頭痛、関節痛及び発熱(造血幹細胞の末梢血中への動員作用)、並びに腰痛、発熱及び骨痛(好中球数増加作用)、並びに免疫原性に関しては薬効低下、過敏性反応等を重点調査項目とするよう申請者に求めた。

また、以上の点を踏まえた、製造販売後調査を計画すること、並びにバイオ後続品として留意すべき点に関する説明資料を作成することを申請者に求めた。

申請者は、機構の意見を踏まえて検討した製造販売後調査計画の骨子(案)(表 14)を提出するとともに、適切な説明資料を作成する旨を回答したため、機構はこれを了承した。

表 14 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主な副作用の発現状況及び有効性の確認	使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式	中央登録方式
調査実施期間	（ ）	（ ）
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>造血幹細胞の末梢血中への動員</li> <li>造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</li> <li>がん化学療法による好中球減少症</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症</li> <li>再生不良性貧血に伴う好中球減少症</li> <li>先天性・特発性好中球減少症</li> </ul>
予定症例数	（ ）	（ ）
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>造血幹細胞の末梢血中への動員作用： 薬効低下、過敏性反応（蕁麻疹、ショック等）、腰痛、頭痛、関節痛、発熱</li> <li>好中球数増加作用： 薬効低下、過敏性反応（蕁麻疹、ショック等）、腰痛、発熱、骨痛</li> </ul>	

### Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	20	群又は持ち越し効果、被験者/群、時期、製剤を説明変数とした分散分析	CD34 <sup>+</sup> C <sub>max</sub> ：群又は持ち越し効果、被験者/群、時期、製剤を説明変数とした分散分析、 CD34 <sup>+</sup> t <sub>max</sub> ：Wilcoxon's signed rank test に基づく正規近似による方法
25	4	最小二乗平均値の90%信頼区間の差	最小二乗平均値の差の90%信頼区間

### Ⅳ. 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）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）400µg/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>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<sup>3</sup>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（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） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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 $38^\circ\text{C}$ 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 $38^\circ\text{C}$ 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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m<sup>2</sup>を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m<sup>2</sup>を1日1回皮下投与する。小児には好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup>未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m<sup>2</sup>を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>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。