

審査報告書

平成 25 年 1 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 μ g シリンジ「NK」、同注 150 μ g シリンジ「NK」、同注 300 μ g シリンジ「NK」、②フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」、同注 150 μ g シリンジ「テバ」、同注 300 μ g シリンジ「テバ」
- [一 般 名] フィルグラスチム (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] ①日本化薬株式会社、②テバ製薬株式会社 (旧 大洋薬品工業株式会社)
- [申 請 年 月 日] 平成 24 年 3 月 14 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 区 分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本 質]

(日本名) 顆粒球コロニー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 (C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉ : 分子量 18,798.61) からなる蛋白質*

(英 名) Recombinant protein consisting of 175 amino acid residues (C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉; molecular weight: 18,798.61), produced in *E.coli* by expression of the gene encoding human granulocyte colony-stimulating factor*

[アミノ酸配列]

```
MTPLGPASSL  PQSFLLKCLE  QVRKIQGDGA  ALQEKLCATY  KLCHPEELVL
                └──────────┘
LGHSLGIPWA  PLSSCPSQAL  QLAGCLSQLH  SGLFLYQGLL  QALEGISPEL
                └──────────┘
GPTLDTLQLD  VADFATTIWQ  QMEELGMAPA  LQPTQGAMPA  FASAFQRRAG

GVLVASHLQS  FLEVSyrVLR  HLAQP
```

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

*承認情報提供時に訂正

審査結果

平成 25 年 1 月 16 日

- [販 売 名] ①フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」、同注 150 μ g シリンジ「NK」、
同注 300 μ g シリンジ「NK」、②フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テ
バ」、同注 150 μ g シリンジ「テバ」、同注 300 μ g シリンジ「テバ」
- [一 般 名] フィルグラスチム（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] ①日本化薬株式会社、②テバ製薬株式会社（旧 大洋薬品工業株式会社）
- [申請年月日] 平成 24 年 3 月 14 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）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 $1,000/\text{mm}^3$ 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 11 月 30 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」、同注 150 μ g シリンジ「NK」、同注 300 μ g シリンジ「NK」、②フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」、同注 150 μ g シリンジ「テバ」、同注 300 μ g シリンジ「テバ」
- [一 般 名] フィルグラスチム (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] ①日本化薬株式会社、②大洋薬品工業株式会社 (現 テバ製薬株式会社)
- [申請年月日] 平成 24 年 3 月 14 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]

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 μ g/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/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。
	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 μ g/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。	

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 μ g/m ² を 1 日 1 回点滴静注する。	ただし、好中球数が 5,000/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。			
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 μ g/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 μ g/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/mm ³ に達した場合は投与を中止する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍 (辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児	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 μ g/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 μ g/m ² 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	通常、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。
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。			
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。

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、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（Blood 1994; 84（6）：1737-46、Blood 1997; 89（1）：65-71、Blood 2003; 102（10）：3562-68）、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（Blood 2011; 118（17）：4530-40）。本邦では、遺伝子組換え G-CSF（以下、「rG-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 75µgシリンジ「NK」、同注 150µgシリンジ「NK」及び同注 300µgシリンジ「NK」、並びにフィルグラスチムBS注 75µgシリンジ「テバ」、同注 150µgシリンジ「テバ」及び同注 300µgシリンジ「テバ」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（以下、「本剤」）である。本剤は、Teva Pharmaceutical社（イスラエル）により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として開発されたXM02 と同一の原薬を用いて、興和テバ株式会社¹（現 テバ製薬株式会社）及び日本化薬株式会社の共同開発により本邦での開発が行われ、製造販売承認申請に至った。

2012年11月現在、本剤は海外で承認されておらず、開発も行われていない。

なお、本剤とは製剤処方異なる XM02（TevaGrastim[®]等）は、欧州では2008年9月にNeupogen[®]のbiosimilarとして、米国では2012年8月に新薬として承認されており、2012年11月現在、39カ国で承認されている。

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

由来の mRNA より調製された顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）遺伝子の の cDNA を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 及び生産培養終了後の細胞について、特性解析（、、
、の、及び）が実施され、製造

¹ 2012年4月に興和テバ株式会社は大洋薬品工業株式会社と統合してテバ製薬株式会社となることと決定していたため、製造販売承認申請は、大洋薬品工業株式会社（現 テバ製薬株式会社）及び日本化薬株式会社により行われた。

期間中の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 及び WCB には実施された試験項目の範囲で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。WCB は必要に応じて更新され、上記の純度試験及び特性解析が実施され適格性が確認される。[REDACTED]

2) 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、生産培養、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー[REDACTED]、[REDACTED]、充てん及び表示・試験・保管からなる。[REDACTED]後充てん工程で得られた調製液が原薬とされ、[REDACTED]容器に分注した後、5±3℃で保存される。重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー及び[REDACTED]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適切に実施されている。

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、[REDACTED]及び[REDACTED]工程で、ウシ乳に由来するカザミノ酸が使用されており、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）

開発過程における主な製造方法の変更は以下のとおりである。

- ・ パイロットスケールから [REDACTED] スケール製造への変更：[REDACTED]、[REDACTED]工程の [REDACTED]
- ・ [REDACTED] スケールから [REDACTED] スケール製造への変更：[REDACTED]工程の [REDACTED]
- ・ [REDACTED] スケール製造の改良：[REDACTED]工程での [REDACTED]

これらの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

- ・ N 末端アミノ酸配列分析、ペプチドマップ分析、エレクトロスプレーイオン化質量分析（以下、「ESI-MS」）及びアミノ酸組成解析の結果に基づき、本剤の有効成分のアミノ酸配列は理論配列と一致すると推測されている。

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二カ所存在すること、及び遊離スルフヒドリル基が一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」）により高次構造が確認された。

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電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、非還元条件下で約 [REDACTED] kDa、還元条件下で約 [REDACTED] kDa の主バンドが確認された。
- ・ ESI-MS 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 [REDACTED] 付近であった。

iii) 液体クロマトグラフィーパターン

- ・ [REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）の結果、主ピークの他に [REDACTED] 及び [REDACTED] に由来するピークが確認された。
- ・ [REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）の結果、主ピークの他に [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] に由来するピークが確認された。
- ・ [REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）の結果、主ピークの他に、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] に由来するピークが確認された。

iv) 分光学的性質

- ・ 蛍光分光スペクトルを測定した結果、励起波長 280nm における蛍光スペクトルの極大値は [REDACTED] nm であった。
- ・ モル吸光係数は [REDACTED] $\text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$ であった。

③生物学的性質

M-NFS-60 細胞を用いて、[REDACTED]（[REDACTED]）を対照として細胞増殖活性を測定した結果、力価は [REDACTED] IU/mg であった。

④目的物質関連物質

[REDACTED] 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、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 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 含量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、凝集体、酸化体（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）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（SDS-PAGE []、 []、 [] []）、pH、純度試験（ []、HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、エンドトキシン及び定量法（比活性及び []）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 ^{*1}	5±3℃	[] 容器	[] カ月
	3 ^{*2}			[] カ月
加速試験	3 ^{*1}	25±2℃、60±5%RH		6 カ月
	1 ^{*2}			
苛酷試験	3 ^{*1}	40±2℃、25%RH 以下	[] カ月	
	1 ^{*2}			

*1：変更前の容器施栓系を用いた原薬

*2：変更後の容器施栓系を用いた原薬

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。加速試験及び苛酷試験では、 [] 及び [] における [] が認められた。

原薬の有効期間は、申請時には変更前の容器施栓系を用いた原薬の長期保存試験成績に基づき [] カ月とされていたが、審査の過程で、変更後の容器施栓系を用いた原薬の長期保存試験成績に基づき、 [] 容器中、5±3℃で保存するとき、 [] カ月に変更された。

(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 容量）にフィルグラスチム（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、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 [] のピロー袋である。

2) 製造方法

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

製剤の製造工程について、パイロットスケールでプロセス評価が適切に実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法、処方及び製造所の変更はなく、国内臨床試験に使用した製剤、並びに規格設定及び安定性試験に使用した製剤は、製造販売用製剤と同様である。

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 █████、█████）、pH、純度試験（█████、█████、█████ 及び SDS-PAGE █████）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（比活性及びタンパク質含量）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	保存期間
長期保存試験		3	5±3℃ 暗所	シリンジ（紙箱包装）	12 カ月 *2
苛酷試験	温度に対する安定性	3	25±2℃ 60±5%RH、暗所		6 カ月
	光に対する安定性	1	10±2℃ 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200w・h/m ² 以上	シリンジ（非包装、ピロー包装、並びにピロー包装及び紙箱）	—

*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（温度に対する安定性）では、█████ における主ピークの減少が認められた。また、苛酷試験（光に対する安定性）の結果、非包装試料では、█████ 及び █████ の増加が認められたが、ピロー包装及びピロー包装を紙箱に入れ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、5±3℃で保存するとき、12 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、原薬の規格に適合したロットから選択され、ガラスバイアルにおいて-80±10℃で保存される。現在までに █████ カ月までの安定性が確認されている。

標準物質の規格及び試験方法として、確認試験（SDS-PAGE █████、█████、█████、█████、█████、█████、█████ 及び █████）、pH、純度試験（█████、█████、█████）、定量法（比活性及び █████）が設定されている。

(4) グラン®との比較

原薬を用いてグラン®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（アミノ酸配列分析、N 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、質量分析、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）、IE-HPLC、SE-HPLC 及び RP-HPLC）、生物学的性質（細胞増殖活性及びマウスに対する末梢血好中球数増加作用）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。

<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、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

原薬の特性解析において、申請者は、N末端アミノ酸配列分析、ペプチドマップ分析、ESI-MS及びアミノ酸組成解析結果より、本剤とグラン[®]の有効成分のアミノ酸配列は同一であることが推測されると説明していたが、ペプチドマップ分析により得られた消化ペプチドのアミノ酸配列は確認していなかった。機構は、「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）において、先行バイオ医薬品と一次構造上の違いがある場合にはバイオ後続品と判断されないとされていることを踏まえ、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ことを確認するよう求めた。

申請者は、酵素消化ペプチドのESI-MS/MS、プロテインシーケンサー及び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による解析の結果、本剤とグラン[®]の一次構造は同一であることを確認したと回答した。

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、M-NFS-60細胞を用いた生物活性の比較試験、好中球減少症モデルマウスに対する好中球数増加作用の比較試験、及び単回皮下投与又は静脈内投与時のカンクイザルの血液学的検査におけるフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の影響を検討した試験が実施された。副次的薬理試験として、ヒト悪性腫瘍に由来する細胞株に対する細胞増殖促進活性の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）））との比較試験が実施された。安全性薬理試験として、ラットにおける呼吸器系及び中枢神経系に対する影響、並びにイヌにおける心血管系に対する影響を検討した試験が実施された。なお、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

①M-NFS-60細胞を用いた生物活性の比較試験（4.2.1.1.4）

顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）依存的に細胞増殖を示すことが知られているM-NFS-60細胞を用いて、本薬及びグラン[®]の細胞増殖促進活性が検討され、本薬及びグラン[®]の比活性は、それぞれ1.34～1.61及び1.31～1.48×10⁸ IU/mgであった。

2) *In vivo* 試験

①好中球減少症モデルマウスに対する末梢血好中球数増加作用の比較試験 (4.2.1.1.5)

雄性 Balb/c マウスを用いて作製されたシクロホスファミド (以下、「CP」) 誘発マウス好中球減少症モデルに、本薬又はグラン[®] (0.75、1.50 又は 3.00×10^7 IU/kg/日) を4日間反復皮下投与したときの最終投与6時間後の好中球数が測定された。なお、CP 及び被験物質を投与しない群 (対照群) 及び CP 単独投与群が設定された。

対照群及び CP 単独投与群の末梢血中の好中球数は、それぞれ 12.7 ± 2.6 及び $1.4 \pm 0.6 \times 10^2/\mu\text{L}$ であった。これに対し、本薬投与群の末梢血中の好中球数は、0.75、1.50 及び 3.00×10^7 IU/kg/日について、それぞれ 14.0 ± 5.6 、 18.1 ± 7.3 及び $35.0 \pm 10.7 \times 10^2/\mu\text{L}$ であり、グラン[®]投与群ではそれぞれ 16.4 ± 9.7 、 21.8 ± 10.1 及び $34.1 \pm 11.3 \times 10^2/\mu\text{L}$ であった。本薬とグラン[®]は投与量依存的に好中球数増加作用を示し、同量の本薬とグラン[®]投与後の末梢血中の好中球数に有意な差は認められなかった。

②単回皮下又は単回静脈内投与時のカニクイザルの血液学的検査における本薬の影響 (4.2.2.2.2)

雄性カニクイザルに本薬 $800\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの、投与前、投与後 4、8、24、30 及び 48 時間の末梢血中の白血球数及び好中球数が測定された。本薬投与後 4～8 時間を最大とする末梢血中の白血球数及び好中球数の増加が認められ、48 時間以上持続した。末梢血中の白血球数及び好中球数に、投与経路の違いによる有意な差は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2.1)

本薬及び Neupogen[®]を用いて、ヒト悪性腫瘍に由来する細胞株 U-937 (マクロファージ、組織球、組織球性リンパ腫)、K-562 (骨髄、慢性骨髄性白血病)、SK-OV-3 (卵巣、腹水転移、腺癌)、T-24 (膀胱、移行上皮癌) 及び NIH:OVCAR-3 (卵巣、上皮腺癌) に対する細胞増殖促進活性が検討された。本薬及び Neupogen[®]を $10\text{pg}/\text{mL} \sim 100\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 72 時間又は 144 時間曝露した結果、検討された細胞株において本薬及び Neupogen[®]による細胞増殖促進活性は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

①ラットの呼吸器系に対する影響 (4.2.1.3.2)

雄性SDラットに溶媒²又は本薬 $3,500\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回皮下投与された。試験期間中に投与に関連する臨床症状及び死亡は認められなかった。

本薬投与群と溶媒投与群の間で投与前及び投与2時間後の一回換気量 (以下、「TV」) に有意差が認められたが正常範囲内であったこと、また、投与後 360 分までにベースライン補正した TV 及び分時換気量に有意差が認められたが変化の範囲が小さいことから、これらの有意差に投与との関連性はなく、本薬の投与は動物の換気パラメータに影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

² 0.6mg/mL 酢酸、50mg/mL 水酸化ナトリウム、0.025mg/mL ポリソルベート 80 を含有する酢酸緩衝液 (pH4.0)

②ラットの中枢神経系に対する影響 (4.2.1.3.1)

雌雄 SD ラットに溶媒²又は本薬 3,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回皮下投与された(「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験」の項参照)。試験期間中に死亡、投与に関連した臨床徴候、体重及び体重増加量への影響は認められなかった。また、Irwin 変法を用いて一般症状及び行動が観察され、本薬の投与に関連した変化は認められなかった。

③イヌの心血管系に対する影響 (4.2.1.3.3)

無拘束雄性ビーグル犬に溶媒³又は本薬 3,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回皮下投与された。試験期間中に、死亡及び本薬の投与に関連する臨床症状は認められなかった。また、観察期間中の心電図、平均心拍出量及び血行動態指標は正常であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤とグラン[®]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。また、本薬の安全性薬理試験結果から、呼吸器系、中枢神経系、心血管系に対し、特段注意すべき作用は認められないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びカニクイザルにおいて、本薬及び XM02 (Teva Pharmaceutical 社 (イスラエル) により Neupogen[®]を先行バイオ医薬品とする biosimilar として開発された、本剤と同一の原薬から製造された製剤 (TevaGrastim[®]等)。ただし、製剤処方異なる) の静脈内投与時及び皮下投与時の薬物動態が検討された。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。

血漿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) 単回投与試験 (4.2.2.2.2、4.2.1.3.1) (トキシコキネティクスを含む)

雄性カニクイザルに本薬 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 カニクイザルに本薬を単回皮下及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	投与 経路	例 数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$\text{AUC}_{0.08-48}$ ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$\text{AUC}_{0.08-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
800	皮下	3	3,083.33 \pm 276.47	4	35,609.01 \pm 23,12.43	35,611.33 \pm 2,312.88	3.40 \pm 0.21
	静脈内	3	19,133.33 \pm 1,850.23	0.08	44,815.05 \pm 5,330.28	44,815.32 \pm 5,330.63	2.63 \pm 0.29

平均値 \pm 標準偏差、 C_{max} ：最高血漿中濃度、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、

$\text{AUC}_{0.08-48}$ ：最終測定時間 (48h) までの血漿中濃度曲線下面積、

$\text{AUC}_{0.08-\infty}$ ：無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

³ 9.5mM 酢酸、48.8mg/mL ソルビトール、0.04mg/mL ポリソルベート 80 を含有する酢酸緩衝液 (pH4.1)

雌雄 SD ラットに本薬 3,500 μ g/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。性差は認められなかった。

表 4 ラットに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng \cdot h/mL)	AUC _{0-∞} (ng \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄	3,500	皮下	9	25,407	2	184,301	184,336	3.76
雌			9	24,080	1	159,033	159,069	3.83

平均血漿中濃度推移から算出、AUC₀₋₄₈：最終測定時間（48h）までの血漿中濃度曲線下面積、
AUC_{0- ∞} ：無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積

2) 反復投与試験 (4.2.2.2.1、4.2.3.2.2、4.2.3.7.1) (トキシコキネティクスを含む)

雄性 SD ラットに本薬 500 μ g/kg を 4 週間連日反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 ラットに本薬を 4 週間連日反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータ

投与開始 (日)	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot h/mL)	AUC _{0-∞} (ng \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	500	皮下	26	5,216	1	18,775	18,779	2.10
28			26	5,261	1	18,448	18,462	3.07

平均血漿中濃度推移から算出、AUC₀₋₂₄：最終測定時間（24h）までの血漿中濃度曲線下面積

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 4 例）に本薬 125 μ g/kg/日を 4 週間連日反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 カニクイザルに本薬を 4 週間連日反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	投与開始 (日)	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot h/mL)	AUC _{0-∞} (ng \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄	1	125	皮下	4	1,024	2	3,169	3,186	3.85
	28			4	905	2	3,724	3,772	10.5
雌	1			4	908	1	2,597	2,604	3.46
	28			4	812	2	3,510	3,533	7.79

平均血漿中濃度推移から算出

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 20 例）に XM02 又は Neupogen[®] 5、25 及び 125 μ g/kg/日を 4 週間連日反復皮下投与（2 週間の休薬期間を含む）したときの投与開始 1 日目及び 42 日目の薬物動態パラメータは、それぞれ表 7 及び表 8 のとおりであった。曝露量は投与量に相関した。

表 7 カニクイザルに XM02 を 4 週間連日反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	投与 1 日目				投与 42 日目			
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄	5	皮下	20	10.9 \pm 1.3	2.0	52.6	2.45	11.0 \pm 0.4	2.0	43.5	1.06
	25		20	68.0 \pm 8.4	2.0	326.1	2.26	73.1 \pm 14.0	2.0	312.2	1.16
	125		20	413.4 \pm 66.3	2.0	1,743.6	2.65	452.6 \pm 138.5	2.0	2,107.2	1.28
雌	5		20	13.3 \pm 4.4	1.0	39.8	2.29	12.9 \pm 1.5	1.0	34.6	1.47
	25		20	72.8 \pm 7.2	1.0	287.6	1.66	69.2 \pm 25.5	1.0	277.0	1.29
	125		20	365.4 \pm 39.4	2.0	1,488.8	1.49	584.7 \pm 23.1	1.0	2,327.2	1.26

平均血漿中濃度推移から算出、 C_{max} は平均値 \pm 標準偏差

表 8 カニクイザルに Neupogen® を 4 週間連日反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	投与 経路	例 数	投与 1 日目				投与 42 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)
雄	5	皮下	20	11.8 ± 1.1	2.0	52.9	1.89	12.4 ± 3.9	2.0	44.1	1.89
	25		20	69.6 ± 3.1	2.0	328.8	1.86	77.0 ± 41.9	2.0	264.3	1.68
	125		20	409.7 ± 20.3	1.0	1,961.1	1.89	390.6 ± 72.1	2.0	1,565.1	1.53
雌	5		20	11.6 ± 2.1	1.0	48.7	1.15	6.9 ± 4.6	1.0	30.8	1.34
	25		20	75.5 ± 15.6	1.0	284.4	1.63	77.2 ± 10.5	2.0	304.8	1.06
	125		20	463.7 ± 110.2	1.0	1,659.0	1.43	546.8 ± 278.1	2.0	2,199.0	1.08

平均血漿中濃度推移から算出、 C_{max} は平均値 \pm 標準偏差

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料から本薬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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（免疫原性比較試験）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 (4.2.1.3.1)

雌雄SDラットに本薬 0（溶媒⁴）又は $3,500\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回皮下投与され、本薬群で白血球パラメータ（白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数）の増加がみられたが、その他に毒性学的に意義のある影響は認められなかった。概略の致死量は $3,500\mu\text{g}/\text{kg}$ 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 26 週間皮下投与毒性試験が実施され、主な変化として、脾臓において重量増加及び髓外造血、骨髓において顆粒球の過形成、骨化過剰、骨形成及び骨端軟骨形成の異常、後肢・後足の腫脹等が認められた。なお、これらの試験における最高用量（ラット： $500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、カニクイザル： $125\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）での曝露量は、ヒトに本剤 $300\mu\text{g}$ を単回静脈内投与した国内第 I 相単回静脈内投与試験（PK-IV300 試験）の曝露量と比較して、 C_{max} ではラットで 79 倍、カニクイザルで 15 倍（雄）又は 14 倍（雌）、 AUC_t ではラットで 78 倍、カニクイザルで 13 倍（雄）又は 11 倍（雌）であったことから、本薬を用いた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 26 週間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒⁴）、5、50 又は $500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が 1 日 1 回 26 週間皮下投与された。一般状態の不良により $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群で切迫殺例が認められた（ $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：雌 1/20 例、 $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：雄 1/20 例、 $500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ：雄 8/20 例）。 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で血清中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の増加、好中球数、単球数及び白血球数の増加、骨髓に顆粒球の過形成、脾

⁴ 0.6mg/mL 酢酸、50mg/mL ソルビトール、0.025mg/mL ポリソルベート 80 を含有する酢酸緩衝液（pH4.0）

臓に重量増加、腫大及び髄外造血の亢進、足根関節に骨化過剰、骨関節炎及び線維化、50µg/kg/日以上で、摂餌量及び体重増加量の減少、好塩基球数の増加、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、後肢・後足に腫脹、骨（大腿骨、脛骨）に骨化過剰、500µg/kg/日でリンパ球数及び好酸球数の増加、大腿脛骨関節に骨端軟骨形成異常等が認められた。4週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。

以上の結果より、無毒性量は5µg/kg/日未満と判断された。

2) カニクイザルを用いた26週間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄カニクイザルに本薬0(溶媒⁴)、5、25又は125µg/kg/日が1日1回26週間皮下投与された。5µg/kg/日以上で脾臓において顆粒球浸潤及び組織球の増加、骨髄において顆粒球の過形成、25µg/kg/日以上で血清総タンパク及びグロブリンの軽度な増加傾向、白血球数、好中球数、好酸球数及び好塩基球数の増加、脾臓重量の増加、肝臓に顆粒球浸潤、125µg/kg/日で単球数の増加、血清ALPの増加、骨（大腿骨、脛骨、橈骨、上腕骨、腓骨）に骨化過剰等が認められた。4週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。なお、5µg/kg/日で認められた顆粒球及び組織球への影響は本薬の薬理作用に起因する変化とされ、5µg/kg/日以上で観察された甲状腺重量の減少は、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断された。

以上の結果より、無毒性量は5µg/kg/日と判断された。

(3) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

雄性NZWウサギに本薬0(溶媒⁴)、305若しくは610µg、又は生理食塩液が静脈内、皮下、動脈内及び筋肉内にそれぞれ単回投与された。また、本薬0(溶媒⁴)若しくは61µg、又は生理食塩液が静脈周囲に単回投与された。いずれにおいても、本薬による局所刺激性は認められなかった。

2) ウサギを用いた局所刺激性試験 (4.2.3.6.2)

雄性NZWウサギにXM020(溶媒⁴)、240若しくは480µg、又はNeupogen[®]240若しくは480µg、又は生理食塩液が静脈内、皮下、動脈内及び筋肉内にそれぞれ単回投与された。また、XM020(溶媒⁴)若しくは60µg、又はNeupogen[®]96µg、又は生理食塩液が静脈周囲に単回投与された。いずれにおいても、XM02及びNeupogen[®]に特異的な局所刺激性は認められなかった。

(4) その他の毒性試験

1) ラットを用いた免疫原性試験 (4.2.3.7.1)

雌雄SDラットにXM020(溶媒⁴)、5、25若しくは125µg/kg/日、又はNeupogen[®]5、25若しくは125µg/kg/日を1日1回2週間皮下投与した後、2週間の休薬期間を設け、さらに2週間皮下投与された。XM02及びNeupogen[®]に対する抗体産生及び中和抗体の中和活性が同程度であったことから、ラットにおけるXM02及びNeupogen[®]の免疫原性は同程度と判断されている。

<機構における審査の概略>

機構は、先行バイオ医薬品であるグラン[®]の毒性プロファイルを踏まえ、本剤の非臨床安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

公表されているグラン[®]の毒性試験成績（医薬品研究 1990; 21: 265-69、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 26 週間皮下投与毒性試験では、本薬投与により関節及び後肢の腫脹、血清 ALP の増加、脾臓において腫大及び髓外造血、白血球数の増加等の G-CSF 受容体の活性化に起因する変化が観察され、いずれの所見も回復性が認められた。また、単回投与毒性試験及び局所刺激性試験成績も、上記のグラン[®]の毒性試験成績と同様であった。本薬又は XM02 とグラン[®]の毒性試験では試験条件が異なるために毒性所見を厳密に比較することは困難であるが、観察された所見に矛盾は認められず、本剤とグラン[®]の非臨床安全性の類似性は否定されないと考える。

機構は、提出された資料及びグラン[®]の毒性試験成績から、本剤とグラン[®]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 PK-IV300 試験、PK-SC150 試験及び PK-SC300 試験が、薬力学（以下、「PD」）については PD-SC300 単回試験及び PD-SC300 反復試験が、本剤と先行バイオ医薬品であるグラン[®]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、本剤とグラン[®]の有効性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。

申請者は、本申請における有効性評価について、以下のように説明している。

以下の理由より、本剤とグラン[®]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。

グラン[®]の臨床的有効性は、「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」の各薬理作用に基づいており、各薬理作用を反映する PD マーカーは、それぞれ好中球数絶対数（以下、「ANC」）及び CD34 陽性（以下、「CD34⁺」）細胞数であると考えられる。また、グラン[®]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」は顆粒球コロニー刺激因子（以下、「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。したがって、「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）を踏まえると、グラン[®]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、本剤とグラン[®]の PD における同等性を示すことができれば、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[®]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、グラン[®]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、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に加えてそれぞれのPDによる同等性評価の結果を以て、臨床上の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、酵素結合免疫吸着測定法（以下、「ELISA 法」）により測定された。血中のANCは電気抵抗法、フローサイトメトリー法及び目視法により測定された。血中の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、PD-SC300 反復試験ではELISA 法、表面プラズモン共鳴法及び細胞を用いた中和抗体測定法、XM02の海外第Ⅲ相試験ではELISA 法、Luminex 法、Western blot 法、表面プラズモン共鳴法及び細胞を用いた中和抗体測定法により測定された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

臨床薬理試験として、健康成人を対象とした本剤とグラン[®]のPK及びPDの同等性評価のための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相単回静脈内投与試験（PK-IV300 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20例）を対象に、本剤及びグラン[®]各300μgを単回静脈内投与したときのPKの同等性評価を目的とした無作為化単盲検2剤2期クロスオーバー試験（休薬期間：3週間）が実施された。

20例（各群10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期グラン[®]投与前に被験者の申出により中止となった1例を除く19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[®]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9及び図1のとおりであった。

表9 各製剤のPKパラメータの概要（薬物動態解析対象集団）

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
本剤 (n=19)	66.8±8.1	0.7±0.1	238±34	239±34	2.96±0.23	2.47±0.52
グラン [®] (n=19)	66.3±13.9	0.7±0.1	239±40	240±40	3.01±0.35	2.83±0.99

平均値±標準偏差、C_{max}：最高血中濃度、AUC_t：最終測定時点までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC_∞：無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、t_{1/2}：消失半減期

⁵ 第Ⅱ期グラン[®]投与前に被験者都合のため中止となった1例については、本剤の投与のみが行われたため、本剤についてのみ安全性評価が行われた。

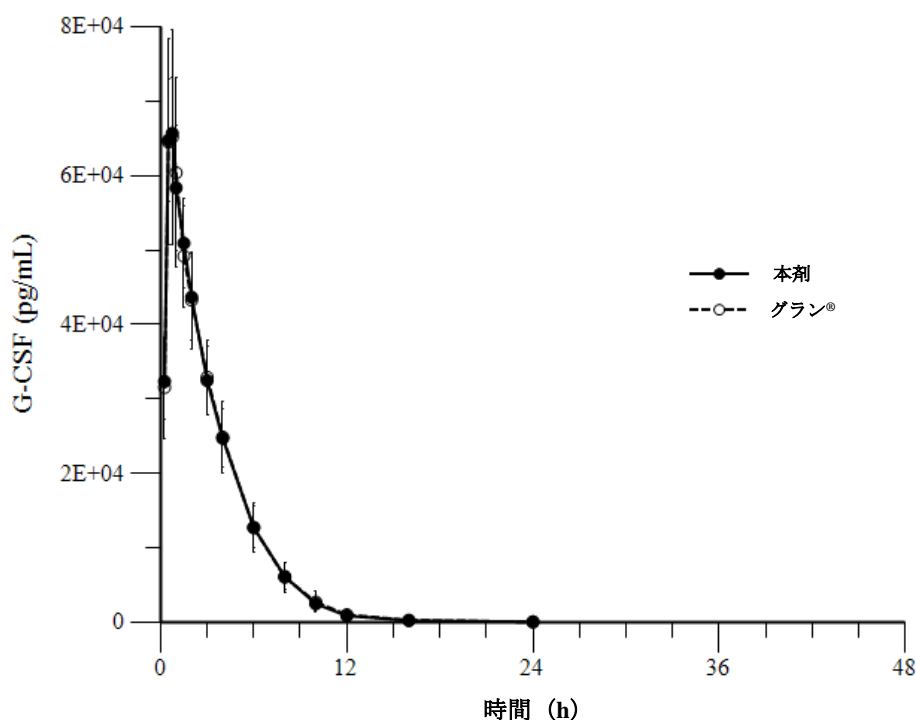


図1 本剤及びグラン®の血清中濃度推移（平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団）

主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} について、本剤とグラン®の対数変換値の平均値の差 [90% 信頼区間] はそれぞれ $\log(0.996)$ [$\log(0.967)$, $\log(1.03)$] 及び $\log(1.02)$ [$\log(0.956)$, $\log(1.09)$] 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 日付医薬審発第 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 ($\log(0.80) \sim \log(1.25)$) の範囲内であった。

安全性について、本試験で認められた有害事象は、発熱（本剤 1/20 例：5.0%、グラン® 0/19 例：0%）、C 反応性蛋白（以下、「CRP」）増加（本剤 1/20 例：5.0%、グラン® 0/19 例：0%）であり、いずれも回復した。

重篤な有害事象、有害事象による中止及び死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。

2) 国内第 I 相単回皮下投与試験（PK-SC150 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 30 例）を対象に、本剤及びグラン®各 150 μ g を単回皮下投与したときの PK の同等性評価を目的とした無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：3 週間）が実施された。

30 例（各群 15 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 期本剤投与後に尿酸増加が認められ、その後回復したものの第 II 期グラン®の投与を中止した 1 例、及び第 II 期本剤投与後に急性扁桃炎の診断を受け治験を中止した 1 例を除く 28 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®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 10 及び図 2 のとおりであった。

⁶ 第 I 期本剤投与後に尿酸増加を認め中止となった 1 例については、本剤の投与のみが行われたため、本剤についてのみ安全性評価が行われた。

表 10 各製剤の PK パラメータの概要 (薬物動態解析対象集団)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 (n=28)	5.74±2.54	5.8±1.1	53.2±23.8	53.7±23.6	8.17±1.38	5.41±2.78
グラン® (n=28)	6.06±2.38	5.4±1.1	52.7±21.1	53.2±21.2	7.46±1.26	4.29±2.14

平均値±標準偏差

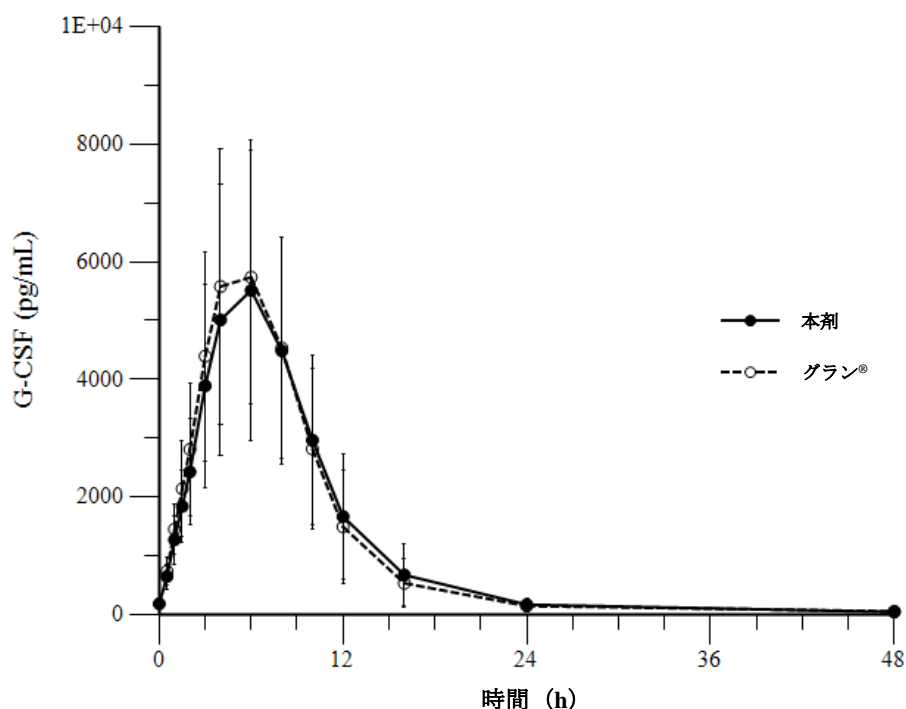


図 2 本剤及びグラン®の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団)

主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} について、本剤とグラン®の対数変換値の平均値の差 [90% 信頼区間] はそれぞれ $\log(0.995)$ [$\log(0.930)$, $\log(1.06)$] 及び $\log(0.924)$ [$\log(0.815)$, $\log(1.05)$] 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 ($\log(0.80)$ ~ $\log(1.25)$) の範囲内であった。

安全性について、本試験で認められた有害事象は、発熱 (本剤 1/30 例 : 3.3%、グラン® 0/29 例 : 0%)、急性扁桃炎 (本剤 1/30 例 : 3.3%、グラン® 0/29 例 : 0%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (本剤 1/30 例 : 3.3%、グラン® 0/29 例 : 0%)、尿酸増加 (本剤 1/30 例 : 3.3%、グラン® 0/29 例 : 0%)、CRP 増加 (本剤 2/30 例 : 6.7%、グラン® 0/29 例 : 0%) であり、いずれも回復した。

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。

3) 国内第 I 相単回皮下投与試験 (PK-SC300 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 30 例) を対象に、本剤及びグラン®各 300µg を単回皮下投与したときの PK の同等性評価を目的とした無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 3 週間) が実施された。

30 例 (各群 15 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 II 期本剤投与前に CRP 増加のために中止となった 1 例を除く 29 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®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 11 及び図 3 のとおりであった。

表 11 各製剤の PK パラメータの概要 (薬物動態解析対象集団)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 (n=29)	16.0±3.7	5.7±1.3	151±34	151±34	7.96±0.82	5.35±2.24
グラン® (n=29)	16.9±5.9	5.9±1.5	154±40	154±40	8.07±1.03	5.23±2.49

平均値±標準偏差

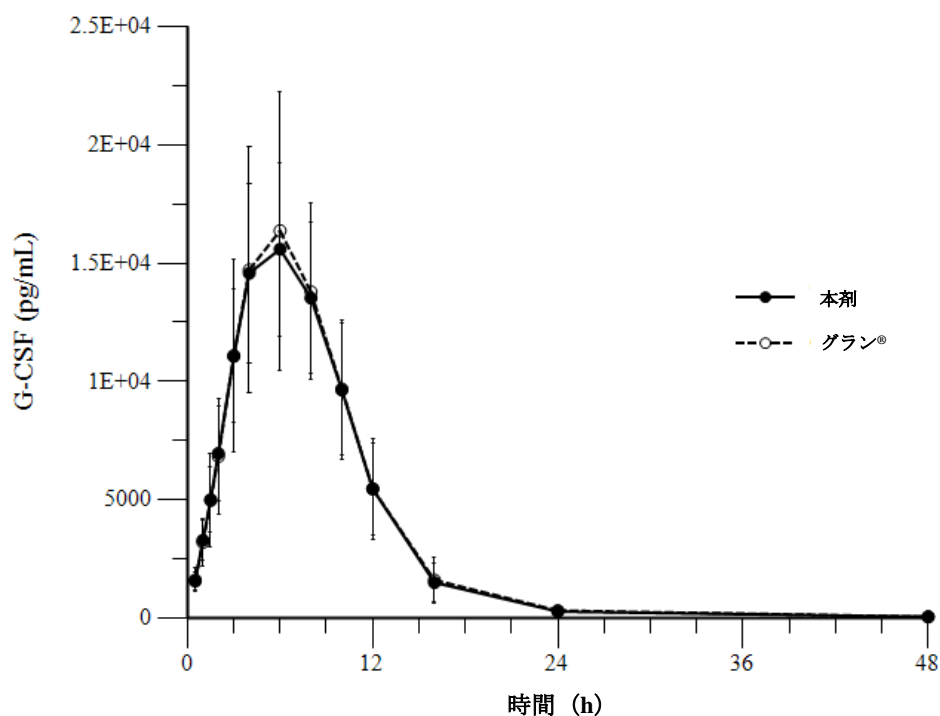


図 3 本剤及びグラン®の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差: 薬物動態解析対象集団)

主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} について、本剤とグラン®の対数変換値の平均値の差 [90% 信頼区間] はそれぞれ $\log (0.995)$ [$\log (0.941)$, $\log (1.05)$] 及び $\log (0.978)$ [$\log (0.889)$, \log

⁷ 第 II 期本剤投与前に CRP 増加を認め中止となった 1 例については、グラン®の投与のみが行われたため、グラン®についてのみ安全性評価が行われた。

(1.08)]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。

安全性について、本試験で認められた有害事象は、発熱(本剤 1/29例:3.4%、グラン[®] 1/30例:3.3%)、ALP増加(本剤 1/29例:3.4%、グラン[®] 0/30例:0%)、CRP増加(本剤 1/29例:3.4%、グラン[®] 2/30例:6.7%)であり、いずれも回復した。

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。

4) 国内第 I 相単回皮下投与試験 (PD-SC300 単回試験<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36例)を対象に、本剤及びグラン[®]各300 μ gを単回皮下投与したときの「好中球数増加作用」の同等性評価を目的とした無作為化単盲検2剤2期クロスオーバー試験(休薬期間:3週間)が実施された。

36例(各群18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II期本剤投与前に被験者の都合により中止となった1例を除く35例が薬力学的解析対象集団とされた。

本剤及びグラン[®]投与後のANCのパラメータ及びANCの推移は、表12及び図4のとおりであった。

表12 本剤及びグラン[®]のANCのパラメータの概要(薬力学的解析対象集団)

	ANCAUEC _t (10 ³ ・cells・h/ μ L)	ANC _{max} (10 ³ ・cells/ μ L)
本剤 (n=35)	1,090 \pm 170	21.5 \pm 3.7
グラン [®] (n=35)	1,110 \pm 170	21.7 \pm 3.7

平均値 \pm 標準偏差、ANCAUEC_t:最終測定時点(96h)までの好中球数絶対数-時間曲線下面積、ANC_{max}:好中球絶対数最大値

⁸ 第II期本剤投与前に被験者都合のため中止となった1例については、グラン[®]の投与のみが行われたため、グラン[®]についてのみ安全性評価が行われた。

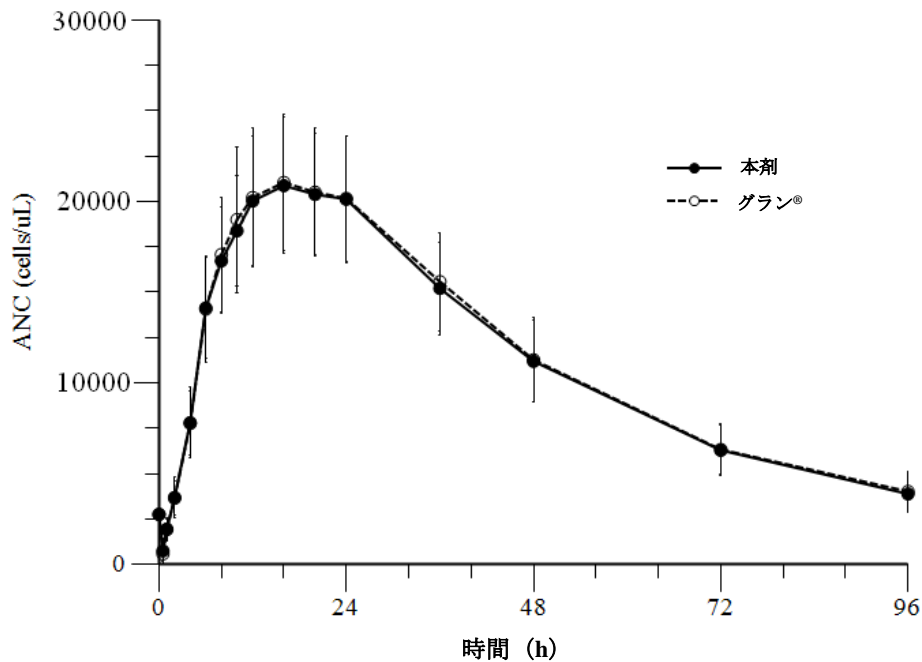


図4 本剤及びグラン®の平均 ANC 推移 (平均値±標準偏差: 薬力学的解析対象集団)

主要評価項目である ANC AUEC_t 及び ANC_{max} について、本剤とグラン®の対数変換値の平均値の差 [95%信頼区間] はそれぞれ log (0.985) [log (0.960), log (1.01)] 及び log (0.986) [log (0.953), log (1.02)] であり、95%信頼区間はいずれも予め設定された許容域 (log (0.80) ~log (1.25)) の範囲内であった。

安全性について、本試験で認められた有害事象は、CRP 増加 (本剤 1/35 例: 2.9%、グラン® 0/36 例: 0%)、尿酸増加 (本剤 1/35 例: 2.9%、グラン® 1/36 例: 2.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (本剤 0/35 例: 0%、グラン® 1/36 例: 2.8%) であり、いずれも回復した。

重篤な有害事象、有害事象による中止及び死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。

5) 国内第 I 相反復皮下投与試験 (PD-SC300 反復試験 <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 60 例) を対象に、本剤及びグラン®各 300µg/日を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」の同等性評価を目的とした無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 23 日間) が実施された。

60 例 (各群 30 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団⁹とされた。そのうち、第 II 期本剤投与前に有害事象により中止となった 3 例 (CRP 増加 1 例、脾腫大 1 例、咳嗽 1 例) 及び第 II 期グラン®投与中に被験者の都合により中止となった 1 例を除く 56 例が薬力学的解析対象集団とされた。

各製剤の CD34⁺細胞数のパラメータ及び CD34⁺細胞数の推移は、表 13 及び図 5 のとおりであった。

⁹ 第 I 期グラン®投与後に CRP 増加、脾腫大又は咳嗽を認め第 II 期本剤投与が中止となった 3 例については、グラン®の投与のみが行われたため、グラン®についてのみ安全性評価が行われた。

表 13 本剤及びグラン®の CD34⁺細胞数のパラメータの概要（薬力学的解析対象集団）

	CD34 ⁺ AUEC _t (cells·h/μL)	CD34 ⁺ _{max} (cells/μL)
本剤 (n=56)	236±208	4.58±3.92
グラン® (n=56)	226±198	4.18±3.43

平均値±標準偏差、CD34⁺AUEC_t：最終測定時点（144h）までの CD34⁺細胞数-時間曲線下面積、
CD34⁺_{max}：CD34⁺細胞数最大値

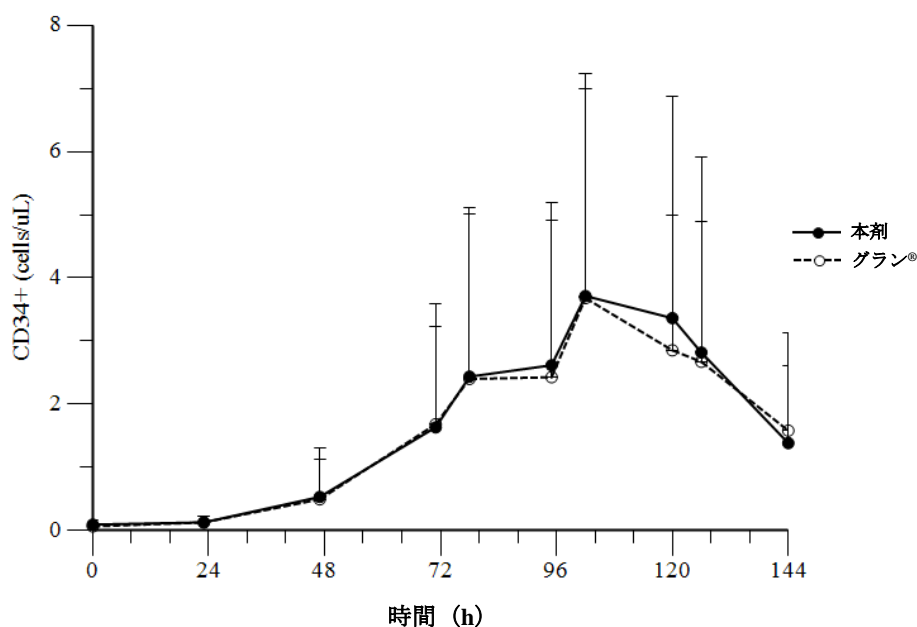


図 5 本剤及びグラン®の平均 CD34⁺細胞数推移（平均値±標準偏差：薬力学的解析対象集団）

主要評価項目である CD34⁺AUEC_t及び CD34⁺_{max}について、本剤とグラン®の対数変換値の平均値の差 [95%信頼区間] はそれぞれ log (0.981) [log (0.899) , log (1.07)] 及び log (1.01) [log (0.897) , log (1.13)] であり、95%信頼区間はいずれも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。

安全性について、有害事象は、本剤投与時に 57/57 例 (100%)、グラン®投与時に 59/60 例 (98.3%) に認められた (表 14)。

表 14 PD-SC300 反復試験で認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

器官別大分類・事象名	例数 (%)											
	本剤投与時 (57 例)						グラン [®] 投与時 (60 例)					
	Grade					全体	Grade					全体
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4	
全有害事象	57 (100)						59 (98.3)					
背部痛	—	9 (15.8)	1 (1.8)	0	0	10 (17.5)	—	9 (15.0)	1 (1.7)	0	0	10 (16.7)
脾腫	—	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)	—	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
悪心	—	0	0	0	0	0	—	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
発熱 *1	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
頭痛	—	0	0	0	0	0	—	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	3 (5.0)
咳嗽	—	0	0	0	0	0	—	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
ALP 増加	—	57 (100)	0	0	0	57 (100)	—	59 (98.3)	0	0	0	59 (98.3)
LDH *2 増加	—	51 (89.5)	0	0	0	51 (89.5)	—	55 (91.7)	0	0	0	55 (91.7)
尿酸増加	—	11 (19.3)	0	0	1 (1.8)	12 (21.1)	—	16 (26.7)	0	0	0	16 (26.7)
CRP 増加	—	8 (14.0)	0	0	0	8 (14.0)	—	8 (13.3)	0	0	0	8 (13.3)
血小板数減少	—	4 (7.0)	0	0	0	4 (7.0)	—	6 (10.0)	0	0	0	6 (10.0)
尿潜血陽性	—	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)	—	0	0	0	0	0

*1: 38°C未満の発熱が認められたが、責任医師が臨床上好ましくないと判断したため、Grade0の有害事象として集計した、*2: 乳酸脱水素酵素

重度の有害事象として、本剤投与群 1 例に尿酸上昇が認められ、投与後に回復した。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。

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中和抗体又は結合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) 本剤とグラン[®]の PK の同等性について

機構は、PK-IV300 試験、PK-SC150 試験及び PK-SC300 試験において、主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} について、本剤とグラン[®]の対数変換値の平均値の差の 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から、静脈内投与時及び皮下投与時における本剤とグラン[®]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[®]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[®]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」における同等性は示されたと考えるが、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

機構は、PD-SC300 単回試験において、主要評価項目である ANC_{max} 及び $ANC\ AUEC_t$ について、本剤とグラン[®]の対数変換値の平均値の差の 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、本剤及びグラン[®]投与後の ANC の推移が類似していることも踏まえ、本剤とグラン[®]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

機構は、PD-SC300 反復試験において、主要評価項目である $CD34^+_{max}$ 及び $CD34^+ AUEC_t$ について、本剤とグラン[®]の対数変換値の平均値の差の 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、本剤及びグラン[®]投与後の $CD34^+$ 細胞数の推移が類似していることも踏まえ、本剤とグラン[®]の「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」は同等であると判断した。

(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>

本剤について、有効性評価を目的とした臨床試験成績は提出されていない。なお、参考資料として、XM02 (Teva Pharmaceutical 社 (イスラエル) により Neupogen[®]を先行バイオ医薬品とする biosimilar として開発された、本剤と同一の原薬から製造された製剤 (TevaGrastim[®]等)。ただし、製剤処方とは異なる。)を用いて海外で実施された臨床試験の成績が提出されている。機構は、XM02 の海外臨床試験成績は、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)。

<参考資料>

1) 海外第Ⅲ相試験 (XM02-02-INT 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

18歳以上のドセタキセル/ドキシソルビシンによる治療を施行予定でハイリスクステージⅡ、Ⅲ又はⅣ期の化学療法未実施の乳癌患者 (目標症例数 350 例) を対象に、XM02 の有効性及び安全性評価を目的とした多施設共同無作為化単盲検比較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 XM02 又は Neupogen[®] 5 μ g/kg/日が最低 5 日間最大 14 日間投与され、ANC が最低値に達した後に $10 \times 10^9/L$ を越えた場合に投与は中止された。サイクル 1 のみプラセボ群が設定され、サイクル 2 以降は XM02 投与群へ移行した (以下、「プラセボ/XM02 投与群」)。

本試験には 378 例が登録され、治験薬が投与された 348 例 (XM02 投与群: 140 例、プラセボ/XM02 投与群: 72 例、Neupogen[®]投与群: 136 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 XM02 投与群 129/140¹⁰例 (92.1%)、プラセボ/XM02 投与群 72/72 例 (100%)、Neupogen[®]投与群 128/136¹¹例 (94.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 36/140 例 (25.7%)、22/72 例 (30.6%)、54/136 例 (39.7%) であった。

重篤な有害事象は、XM02 投与群 17/140 例 (12.1%)、プラセボ/XM02 投与群 18/72 例 (25.0%)、Neupogen[®]投与群 14/136 例 (10.3%) に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できな

¹⁰ Neupogen[®]が誤投与された 3 例を含む。

¹¹ XM02 が誤投与された 7 例を含む。

い重篤な有害事象は、XM02 投与群 1 例（気管支痙攣を伴うアレルギー反応 1 件）及びプラセボ/XM02 投与群 1 例（失神 1 件）に認められ、いずれの事象も回復した。

試験中止に至った有害事象は、XM02 投与群 2/140 例（1.4%）、プラセボ/XM02 投与群 4/72 例（5.6%）、Neupogen[®]投与群 3/136 例（2.2%）に認められた。このうち、プラセボ/XM02 投与群の失神 1 件及び Neupogen[®]投与群の血小板減少症 1 件は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも投与中止後、回復した。

死亡は、XM02 投与群 2/140 例（1.4%）、プラセボ/XM02 投与群 2/72 例（2.8%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

抗フィルグラスチム抗体検査において、中和抗体陽性例は認められなかった。結合抗体陽性例が、XM02 投与群で 1/140 例（0.7%）、プラセボ/XM02 投与群で 3/72 例（4.1%）、Neupogen[®]投与群で 2¹²/136 例（1.5%）に認められた。

2) 海外第Ⅲ相試験（XM02-03-INT 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

18 歳以上の白金系化学療法施行予定で、化学療法未治療又は 1 回の化学療法を受けた小細胞肺癌又は進行性非小細胞肺癌患者（目標症例数 240 例）を対象に、XM02 の安全性評価を目的とした多施設共同無作為化単盲検比較試験が実施された。化学療法は 3～4 週毎に最大 6 サイクル施行され、各サイクル 2 日目から XM02 又は Neupogen[®] 5µg/kg/日が最低 5 日間最大 14 日間投与され、ANC が最低値に達した後に 10×10⁹/L を越えた場合に投与は中止された。Neupogen[®]はサイクル 1 のみ投与され、サイクル 2 以降は XM02 投与群へ移行した（以下、「Neupogen[®]/XM02 投与群」）。

本試験には 260 例が登録され、治験薬が投与された 237 例（XM02 投与群：158 例、Neupogen[®]/XM02 投与群：79 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、XM02 投与群 149/158¹³例（94.3%）、Neupogen[®]/XM02 投与群 74/79¹⁴例（93.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 33/158 例（20.9%）、17/79 例（21.5%）であった。

重篤な有害事象は、XM02 投与群 46/158 例（29.1%）、Neupogen[®]/XM02 投与群 26/79 例（32.9%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、XM02 投与群 1 例（血小板減少症及び高尿酸血症各 1 件）、Neupogen[®]/XM02 投与群 2 例（心筋梗塞及び血小板減少症各 1 件）に認められ、血小板減少症及び高尿酸血症を発現した XM02 投与群の 1 例は原疾患の進行により死亡したため有害事象の転帰は不明であり、Neupogen[®]/XM02 投与群 2 例は回復した。

試験中止に至った有害事象は、XM02 投与群 23/158 例（14.6%）、Neupogen[®]/XM02 投与群 8/79 例（10.1%）に認められた。このうち、XM02 投与群の発疹 1 例並びに Neupogen[®]/XM02 投与群の発疹及び心筋梗塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも、試験中止後、回復した。

死亡は、XM02 投与群 12/158 例（7.6%）、プラセボ/XM02 投与群 10/79 例（12.7%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

¹² 1 例は全 4 サイクル投与のうち、サイクル 2 に誤って 1 回 XM02 が投与された。

¹³ Neupogen[®]が誤投与された 2 例を含む。

¹⁴ サイクル 1 投与終了により XM02 未投与の 4 例を含む。

抗フィルグラスチム抗体検査において、中和抗体陽性例が XM02 で投与群 1/158 例 (0.6%) に認められた。結合抗体陽性例が XM02 投与群で 4/158 例 (2.5%)、Neupogen[®]/XM02 投与群で 1/79 例 (1.3%) に認められた。

3) 海外第Ⅲ相試験 (XM02-04-INT 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

18 歳以上の化学療法未実施で CHOP 療法施行予定の進行性非ホジキンリンパ腫の患者 (目標症例数 90 例) を対象に、XM02 の安全性評価を目的とした多施設共同無作為化単盲検比較試験が実施された。化学療法は 3 週毎に最大 6 サイクル施行され、各サイクル 2 日目から XM02 又は Neupogen[®] 5μg/kg/日が最低 5 日間最大 14 日間投与され、ANC が最低値に達した後に $10 \times 10^9/L$ を越えた場合に投与は中止された。Neupogen[®] はサイクル 1 のみ投与され、サイクル 2 以降は XM02 投与群へ移行した。

本試験には 100 例が登録され、治験薬が投与された 92 例 (XM02 投与群 : 63 例、Neupogen[®]/XM02 投与群 : 29¹⁵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 XM02 投与群 53/63 例 (84.1%)、Neupogen[®]/XM02 投与群 28/29 例 (96.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 17/63 例 (27.0%)、6/29 例 (20.7%) に認められた。

重篤な有害事象は、XM02 投与群 7/63 例 (11.1%)、Neupogen[®]/XM02 投与群 7/29 例 (24.1%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

試験中止に至った有害事象は XM02 投与群 2/63 例 (3.2%)、Neupogen[®]/XM02 投与群 3/29 例 (10.3%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験期間中に死亡例は認められなかった。

抗フィルグラスチム抗体検査において、中和抗体又は結合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、PD-SC300 単回試験及び PD-SC300 反復試験における PD の評価をもって臨床上の有効性の同等性を示すとの申請者の方針を了承している。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、本剤とグラン[®]は PK 及び PD において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

本剤について実施された臨床試験は健康成人を対象に実施された国内第 I 相試験のみであることから、安全性評価に際しては、本剤と同一の原薬から製造された XM02 のがん患者対象の海外第Ⅲ相試験成績も参考情報として利用した。

機構は、以下に示す検討の結果、本剤の安全性について、XM02 の試験において失神及び心筋梗塞が各 1 例認められており、当該事象に関する注意喚起が必要と考えるものの、その他グラン[®]

¹⁵ サイクル 2 以降に Neupogen[®] から XM02 に変更されず XM02 未投与の 1 例を含む。

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ないと考えた。ただし、現時点で本剤について得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き安全性情報を集積し、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[®]との比較について

機構は、国内第Ⅰ相試験 5 試験（PK-IV300 試験、PK-SC150 試験、PK-SC300 試験、PD-SC300 単回試験及び PD-SC300 反復試験）において認められた有害事象に関して、本剤投与時にのみ認められた有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定、又はグラン[®]の添付文書で注意喚起されている事象であり回復が認められていること、及びその他の有害事象については本剤投与時及びグラン[®]投与時の間に特段の差異は認められていないことを確認した。また、いずれの試験においても重篤な有害事象及び死亡例は認められず、本剤投与時に特異的な事象は認められてい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」の項参照)。

2) XM02 の海外第Ⅲ相試験で認められた有害事象について

XM02 の海外第Ⅲ相試験 3 試験（XM02-02-INT 試験、XM02-03-INT 試験及び XM02-04-INT 試験）において発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のうち、グラン[®]の添付文書で注意喚起されていない事象として、失神及び心筋梗塞が認められている。

失神は、XM02-02-INT 試験において化学療法サイクル 1 でプラセボ、サイクル 2 及び 3 で XM02 が投与された症例の、サイクル 3 で発現した。心筋梗塞は、XM02-03-INT 試験において化学療法サイクル 1 で Neupogen[®]、サイクル 2 で XM02 が投与された症例の、サイクル 2 で発現した。いずれも治験薬投与中止後に回復している。

機構は、失神及び心筋梗塞に関する添付文書等での注意喚起及び製造販売後調査における情報収集の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

グラン[®]の効能・効果追加申請時の申請資料概要（平成 11 年 9 月 20 日申請）において、骨髄移植時にグラン[®]が投与された症例及び末梢血幹細胞動員のためにグラン[®]が使用された健康成人で、失神及び心筋梗塞が各 1 件報告されており、失神はグラン[®]との因果関係は否定されており、心筋梗塞はグラン[®]との因果関係が不明とされている。一方、XM02 の海外第Ⅲ相試験において認められたこれらの事象は、いずれも XM02 との因果関係が否定されていないことから、本剤投与時の失神及び心筋梗塞の発現について添付文書等で注意喚起するとともに、製造販売後調査で当該事象を重点調査項目に設定した上で引き続き情報を収集し、適切に医療現場に情報提供する。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験において XM02 との因果関係が否定されていない失神及び心筋梗塞が各 1 例認められていること、グラン[®]で報告されている症例はいずれもグラン[®]投与との明確な因果関係が示されていないことを踏まえると、本剤投与時の失神及び心筋梗塞の発現リスクは明確ではないものの、添付文書で当該事象に関する注意喚起を行うことは適切と考える。また、製造販売後に

失神及び心筋梗塞の発現状況について引き続き調査し、製造販売後に新たな情報が得られた際は適切に医療現場に情報提供する等の対応が必要であると考えます。

この他にグラン[®]で既知の副作用であるアレルギー反応が、XM02 投与を一度でも受けた症例の 3.7% (20/541 例) に認められ、そのうち 6 例については XM02 との因果関係が否定されなかった。因果関係が否定されない重篤な有害事象として気管支痙攣を伴うアレルギー反応が XM02-02-INT 試験の XM02 投与群で 1 例に認められており、機構は、当該事象が化学療法サイクル 1 で発現しその後回復したこと、当該症例は中和抗体及び結合抗体陰性であったことを確認した。

申請者は、本剤投与時のアレルギー反応に関する安全対策について、以下のように説明している。

グラン[®]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にて同様にアレルギー反応に関する注意喚起を行う。また、本剤投与時のアレルギー反応の発現に関する情報については、製造販売後調査の重点調査項目に設定して収集する。

機構は、以下のように考える。

アレルギー反応はグラン[®]の添付文書で注意喚起されている事象であること、また、重篤な有害事象として認められた気管支痙攣を伴うアレルギー反応は治験薬投与の一時中断により回復していることを踏まえると、申請者の説明のとおり、グラン[®]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、アレルギー反応の発現リスクは許容可能と考える。ただし、本剤投与時における安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後にアレルギー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。

また、試験中止に至った有害事象で、治験薬との因果関係が否定できないとされた血小板減少症及び発疹についても、グラン[®]の添付文書で注意喚起されている事象であり、いずれの症例も重症化しておらず治験薬投与中止後に回復しているため、グラン[®]と同様に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、そのリスクは許容可能と考える。

なお、XM02 の海外第Ⅲ相試験 3 試験における主な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は以下のとおりであった。

①海外第Ⅲ相試験 (XM02-02-INT 試験)

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象及びいずれかの投与群で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ表 15 及び表 16 のとおりである。

表 15 いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	例数 (%)			
	XM02 投与群 (140 ¹⁰ 例)	Placebo/XM02 投与群 (72 例)	Neupogen [®] 投与群 (136 ¹¹ 例)	合計 (348 例)
全有害事象	129 (92.1)	72 (100)	128 (94.1)	329 (94.5)
悪心	74 (52.9)	33 (45.8)	65 (47.8)	172 (49.4)
脱毛症	62 (44.3)	33 (45.8)	72 (52.9)	167 (48.0)
無力症	43 (30.7)	33 (45.8)	51 (37.5)	127 (36.5)

事象名	例数 (%)			
	XM02 投与群 (140 ¹⁰ 例)	Placebo/XM02 投与群 (72 例)	Neupogen [®] 投与群 (136 ¹¹ 例)	合計 (348 例)
好中球減少症	43 (30.7)	28 (38.9)	39 (28.7)	110 (31.6)
下痢	36 (25.7)	25 (34.7)	47 (34.6)	108 (31.0)
嘔吐	33 (23.6)	13 (18.1)	27 (19.9)	73 (21.0)
口内炎	20 (14.3)	11 (15.3)	25 (18.4)	56 (16.1)
骨痛	17 (12.1)	11 (15.3)	27 (19.9)	55 (15.8)
食欲減退	16 (11.4)	7 (9.7)	22 (16.2)	45 (12.9)
筋肉痛	13 (9.3)	10 (13.9)	19 (14.0)	42 (12.1)
頭痛	19 (13.6)	11 (15.3)	11 (8.1)	41 (11.8)
腹痛	13 (9.3)	7 (9.7)	20 (14.7)	40 (11.5)
上腹部痛	15 (10.7)	8 (11.1)	14 (10.3)	37 (10.6)
発熱	13 (9.3)	10 (13.9)	14 (10.3)	37 (10.6)
貧血	14 (10.0)	9 (12.5)	10 (7.4)	33 (9.5)
疲労	13 (9.3)	6 (8.3)	13 (9.6)	32 (9.2)
発熱性好中球減少症	4 (2.9)	19 (26.4)	8 (5.9)	31 (8.9)
白血球減少症	13 (9.3)	8 (11.1)	9 (6.6)	30 (8.6)
不眠症	9 (6.4)	8 (11.1)	7 (5.1)	24 (6.9)
便秘	7 (5.0)	5 (6.9)	9 (6.6)	21 (6.0)
咳嗽	9 (6.4)	5 (6.9)	7 (5.1)	21 (6.0)
関節痛	5 (3.6)	3 (4.2)	11 (8.1)	19 (5.5)
末梢性浮腫	6 (4.3)	5 (6.9)	6 (4.4)	17 (4.9)
背部痛	10 (7.1)	2 (2.8)	5 (3.7)	17 (4.9)
消化不良	4 (2.9)	5 (6.9)	5 (3.7)	14 (4.0)
粘膜の炎症	6 (4.3)	5 (6.9)	3 (2.2)	14 (4.0)
体重減少	2 (1.4)	5 (6.9)	5 (3.7)	12 (3.4)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	6 (8.3)	2 (1.5)	9 (2.6)
全頭脱毛症	8 (5.7)	4 (5.6)	7 (5.1)	19 (5.5)
筋骨格痛	6 (4.3)	4 (5.6)	8 (5.9)	18 (5.2)
浮動性めまい	5 (3.6)	2 (2.8)	7 (5.1)	14 (4.0)
血小板減少症	4 (2.9)	4 (5.6)	2 (1.5)	10 (2.9)
頻脈	5 (3.6)	4 (5.6)	1 (0.7)	10 (2.9)
低血圧	2 (1.4)	1 (1.4)	7 (5.1)	10 (2.9)
咽頭炎	3 (2.1)	4 (5.6)	0	7 (2.0)
処置による疼痛	2 (1.4)	4 (5.6)	0	6 (1.7)

表 16 いずれかの投与群で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	XM02 投与群 (140 ¹⁰ 例)	Placebo/XM02 投与群 (72 例)	Neupogen [®] 投与群 (136 ¹¹ 例)	合計 (348 例)
全事象	36 (25.7)	22 (30.6)	54 (39.7)	112 (32.2)
筋骨格系および結合組織障害				
骨痛	10 (7.1)	8 (11.1)	18 (13.2)	36 (10.3)
筋肉痛	4 (2.9)	7 (9.7)	11 (8.1)	22 (6.3)
関節痛	3 (2.1)	1 (1.4)	8 (5.9)	12 (3.4)
筋骨格痛	5 (3.6)	1 (1.4)	5 (3.7)	11 (3.2)
背部痛	2 (1.4)	0	3 (2.2)	5 (1.4)
四肢痛	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
仙骨痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	7 (5.0)	6 (8.3)	14 (10.3)	27 (7.8)
疲労	4 (2.9)	0	1 (0.7)	5 (1.4)
発熱	0	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.6)
胸痛	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
高熱	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
胃腸障害				

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	XM02 投与群 (140 ¹⁰ 例)	Placebo/XM02 投与群 (72 例)	Neupogen [®] 投与群 (136 ¹¹ 例)	合計 (348 例)
下痢	3 (2.1)	4 (5.6)	11 (8.1)	18 (5.2)
腹痛	0	2 (2.8)	3 (2.2)	5 (1.4)
上腹部痛	1 (0.7)	2 (2.8)	2 (1.5)	5 (1.4)
嘔吐	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (0.9)
便秘	0	2 (2.8)	0	2 (0.6)
悪心	2 (1.4)	0	0	2 (0.6)
痔核	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
異常便	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
唾液欠乏	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
消化不良	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
嚥下痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
神経系障害				
頭痛	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	3 (0.9)
失神	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
味覚消失	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
意識消失	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.6)
紅色汗疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
発疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
皮膚剥脱	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.6)
血小板減少症	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害				
閉経期症状	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
骨盤痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血管障害				
低血圧	0	0	2 (1.5)	2 (0.6)
外科および内科処置				
乳房切除	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ ^g	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
心臓障害				
狭心症	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
眼障害				
近視	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
肝胆道系障害				
肝毒性	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
免疫系障害				
過敏症	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
臨床検査				
血小板凝集亢進	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
高血糖	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)

②海外第Ⅲ相試験 (XM02-03-INT 試験)

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事

象はそれぞれ表 17 及び表 18 のとおりである。

表 17 いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (158 ¹³ 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (79 ¹⁴ 例)	合計 (237 例)
全事象	149 (94.3)	74 (93.7)	223 (94.1)
悪心	83 (52.5)	35 (44.3)	118 (49.8)
貧血	61 (38.6)	31 (39.2)	92 (38.8)
嘔吐	62 (39.2)	23 (29.1)	85 (35.9)
無力症	37 (23.4)	18 (22.8)	55 (23.2)
血小板減少症	27 (17.1)	14 (17.7)	41 (17.3)
体重減少	28 (17.7)	13 (16.5)	41 (17.3)
脱毛症	26 (16.5)	11 (13.9)	37 (15.6)
食欲減退	21 (13.3)	14 (17.7)	35 (14.8)
咳嗽	20 (12.7)	15 (19.0)	35 (14.8)
胸痛	17 (10.8)	13 (16.5)	30 (12.7)
発熱	18 (11.4)	12 (15.2)	30 (12.7)
好中球減少症	23 (14.6)	5 (6.3)	28 (11.8)
頭痛	18 (11.4)	10 (12.7)	28 (11.8)
呼吸困難	17 (10.8)	8 (10.1)	25 (10.5)
不眠症	15 (9.5)	7 (8.9)	22 (9.3)
便秘	16 (10.1)	5 (6.3)	21 (8.9)
低ナトリウム血症	17 (10.8)	4 (5.1)	21 (8.9)
疲労	15 (9.5)	5 (6.3)	20 (8.4)
下痢	15 (9.5)	4 (5.1)	19 (8.0)
背部痛	11 (7.0)	8 (10.1)	19 (8.0)
喀血	13 (8.2)	4 (5.1)	17 (7.2)
骨痛	10 (6.3)	6 (7.6)	16 (6.8)
白血球減少症	11 (7.0)	3 (3.8)	14 (5.9)
腹痛	8 (5.1)	5 (6.3)	13 (5.5)
発熱性好中球減少症	12 (7.6)	1 (1.3)	13 (5.5)
上腹部痛	8 (5.1)	3 (3.8)	11 (4.6)
湿性咳嗽	7 (4.4)	4 (5.1)	11 (4.6)
血中尿酸増加	5 (3.2)	4 (5.1)	9 (3.8)
血小板数減少	3 (1.9)	4 (5.1)	7 (3.0)
不安	2 (1.3)	4 (5.1)	6 (2.5)
蒼白	2 (1.3)	4 (5.1)	6 (2.5)

表 18 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類・事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (158 ¹³ 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (79 ¹⁴ 例)	合計 (237 例)
全事象	33 (20.9)	17 (21.5)	50 (21.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (1.3)	3 (3.8)	5 (2.1)
血小板減少症	2 (1.3)	2 (2.5)	4 (1.7)
顆粒球増加症	2 (1.3)	2 (2.5)	4 (1.7)
白血球増加症	0	1 (1.3)	1 (0.4)
血小板増加症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	3 (1.9)	2 (2.5)	5 (2.1)
背部痛	3 (1.9)	2 (2.5)	5 (2.1)
骨痛	3 (1.9)	0	3 (1.3)
筋骨格痛	3 (1.9)	0	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	3 (1.9)	1 (1.3)	4 (1.7)
無力症	3 (1.9)	0	3 (1.3)

器官別大分類・事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (158 ¹³ 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (79 ¹⁴ 例)	合計 (237 例)
疲労	1 (0.6)	2 (2.5)	3 (1.3)
注射部位疼痛	0	1 (1.3)	1 (0.4)
注射部位反応	1 (0.6)	0	1 (0.4)
粘膜の炎症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	1 (0.6)	2 (2.5)	3 (1.3)
蕁麻疹	2 (1.3)	0	2 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
そう痒性皮膚疹	0	1 (1.3)	1 (0.4)
胃腸障害			
悪心	3 (1.9)	1 (1.3)	4 (1.7)
嘔吐	2 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
腹痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
便秘	0	1 (1.3)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
神経系障害			
頭痛	4 (2.5)	1 (1.3)	5 (2.1)
臨床検査			
体温上昇	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.8)
ALT 増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
AST 増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害			
高尿酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
骨転移	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心臓障害			
心筋梗塞	0	1 (1.3)	1 (0.4)
血管障害			
血栓性静脈炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)

③海外第Ⅲ相試験（XM02-04-INT 試験）

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ表 19 及び表 20 のとおりである。

表 19 いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (63 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (29 ¹⁵ 例)	合計 (92 例)
全有害事象	53 (84.1)	28 (96.6)	81 (88.0)
脱毛症	18 (28.6)	7 (24.1)	25 (27.2)
悪心	17 (27.0)	6 (20.7)	23 (25.0)
好中球減少症	8 (12.7)	7 (24.1)	15 (16.3)
嘔吐	11 (17.5)	4 (13.8)	15 (16.3)
頭痛	10 (15.9)	3 (10.3)	13 (14.1)
無力症	8 (12.7)	4 (13.8)	12 (13.0)
骨痛	8 (12.7)	3 (10.3)	11 (12.0)
下痢	8 (12.7)	3 (10.3)	11 (12.0)
発熱	6 (9.5)	5 (17.2)	11 (12.0)
咳嗽	6 (9.5)	4 (13.8)	10 (10.9)
腹痛	5 (7.9)	3 (10.3)	8 (8.7)

事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (63 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (29 ¹⁵ 例)	合計 (92 例)
背部痛	6 (9.5)	2 (6.9)	8 (8.7)
便秘	5 (7.9)	2 (6.9)	7 (7.6)
貧血	2 (3.2)	5 (17.2)	7 (7.6)
食欲減退	6 (9.5)	1 (3.4)	7 (7.6)
体重減少	3 (4.8)	4 (13.8)	7 (7.6)
口内炎	4 (6.3)	2 (6.9)	6 (6.5)
頻脈	4 (6.3)	2 (6.9)	6 (6.5)
関節痛	3 (4.8)	2 (6.9)	5 (5.4)
高血圧	3 (4.8)	2 (6.9)	5 (5.4)
疲労	2 (3.2)	3 (10.3)	5 (5.4)
血小板減少症	2 (3.2)	3 (10.3)	5 (5.4)
発熱性好中球減少症	2 (3.2)	3 (10.3)	5 (5.4)
呼吸困難	2 (3.2)	2 (6.9)	4 (4.3)
高尿酸血症	1 (1.6)	3 (10.3)	4 (4.3)
低カリウム血症	2 (3.2)	2 (6.9)	4 (4.3)
錯感覚	4 (6.3)	0	4 (4.3)
不安	4 (6.3)	0	4 (4.3)
リンパ節症	0	2 (6.9)	2 (2.2)
静脈炎	0	2 (6.9)	2 (2.2)

表 20 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団)

器官別大分類・事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (63 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (29 ¹⁵ 例)	合計 (92 例)
全事象	17 (27.0)	6 (20.7)	23 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害			
骨痛	6 (9.5)	3 (10.3)	9 (9.8)
関節痛	3 (4.8)	1 (3.4)	4 (4.3)
背部痛	2 (3.2)	1 (3.4)	3 (3.3)
筋骨格痛	0	1 (3.4)	1 (1.1)
四肢痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
顎痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
筋肉痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
胃腸障害			
下痢	3 (4.8)	0	3 (3.3)
便秘	1 (1.6)	0	1 (1.1)
舌痛	0	1 (3.4)	1 (1.1)
腹痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
嚥下痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
流涎過多	1 (1.6)	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	2 (3.2)	0	2 (2.2)
インフルエンザ様疾患	0	1 (3.4)	1 (1.1)
疲労	0	1 (3.4)	1 (1.1)
注射部位疼痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
神経系障害			
頭痛	3 (4.8)	0	3 (3.3)
味覚消失	1 (1.6)	0	1 (1.1)
知覚過敏	1 (1.6)	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害			
高ナトリウム血症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
高リン酸塩血症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
低ナトリウム血症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血管障害			
ほてり	1 (1.6)	0	1 (1.1)

器官別大分類・事象名	例数 (%)		
	XM02 投与群 (63 例)	Neupogen [®] /XM02 投与群 (29 ¹⁵ 例)	合計 (92 例)
高血圧	1 (1.6)	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	1 (1.6)	0	1 (1.1)
鼻出血	1 (1.6)	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚疼痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	1 (3.4)	1 (1.1)

3) 抗フィルグラスチム抗体について

PD-SC300 反復試験及び XM02 の海外第Ⅲ相試験 3 試験 (XM02-02-INT 試験、XM02-03-INT 試験及び XM02-04-INT 試験) において、フィルグラスチムに対する中和抗体及び結合抗体検査が実施された。PD-SC300 反復試験では抗フィルグラスチム抗体陽性例は認められなかったが、XM02 の海外第Ⅲ相試験において、XM02 が一度でも投与され中和抗体評価対象となった 532 例のうち 1 例が中和抗体陽性と判定され、XM02 が一度でも投与され結合抗体評価対象となった 496 例のうち 10 例が結合抗体陽性と判定された。

機構は、抗フィルグラスチム抗体陽性例での安全性、並びに本剤投与時の抗フィルグラスチム抗体発現に関する注意喚起及び製造販売後調査における情報収集の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

XM02 の海外第Ⅲ相試験で認められた中和抗体陽性例及び結合抗体陽性例について、治験薬投与終了後の追跡調査時に抗体陽性と判定された 5 例についてはその後の安全性評価が実施されておらず不明であるが、安全性が評価された症例の安全性プロファイルはその他の症例と同様であった。

現時点で本剤又は XM02 投与による抗フィルグラスチム抗体発現に係る安全性情報は限定的であることから、抗体発現が関与する可能性のあるアナフィラキシーやショックの発現についてグララン[®]と同様に添付文書で注意喚起するとともに、本剤投与時の抗フィルグラスチム抗体発現に関する情報について、適切な資材を用いて医療現場に情報提供する。また、製造販売後調査において、アナフィラキシー又はショックの発現、効果減弱又は欠如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対し抗フィルグラスチム抗体検査を実施することとし、申請者による検査結果を集積する等、安全性の情報収集を行い、得られた情報は適切に医療現場に提供する。

なお、米国において、XM02 の承認審査時に、安全性評価に影響はないとされたものの、抗体検査法のバリデーションが適切でないとの指摘があり、製造販売後に抗体検査法を再確立すること、及び海外第Ⅲ相試験で XM02 が投与された症例に関し抗体検査が可能な 426 検体について確立された検査法により再評価することが求められた。これらの試験成績は得られ次第機構に提出するとともに、重要な情報については適切に医療現場に情報提供する。また、PD-SC300 反復試験で用いた抗体検査法は、XM02 の海外第Ⅲ相試験で用いた試験法ではなくバリデーションが別途実施されたものである。本剤の製造販売後に必要に応じて実施する抗体検査では、PD-SC300 反復

試験で用いた抗体検査法を用いることを予定しているが、海外で新たに確立した試験法の情報を入手後、当該検査法への影響を確認し、検査値の妥当性を再評価する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の免疫原性に関す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が、PD-SC300 反復試験及び XM02 の海外第Ⅲ相試験において免疫原性に起因すると考えられる安全性上の問題は生じていないと考えられることから、現時点においては、グラン[®]と同様な注意喚起を添付文書等で行うとともに、本剤に関する抗フィルグラスチム抗体発現の情報を適切な資料を用いて医療現場に情報提供する等の対応をとることが適切であると考え。また、海外の状況についても適宜機構に報告し、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、安全性への影響を検討し、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

グラン[®]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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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^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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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/ 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^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/ 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。

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[®]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[®]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、「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⁺細胞数を PD マーカーとした臨床薬

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（5.3.3.1.5、5.3.4.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤とグラン[®]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」の同等性が示され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[®]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グラン[®]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 25 年 1 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」、同注 150 μ g シリンジ「NK」、同注 300 μ g シリンジ「NK」、②フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」、同注 150 μ g シリンジ「テバ」、同注 300 μ g シリンジ「テバ」
[一 般 名]	フィルグラスチム (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	①日本化薬株式会社、②テバ製薬株式会社 (旧 大洋薬品工業株式会社)
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 14 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. 品質について

(1) 製剤の有効期間について

継続中であった製剤の長期保存試験について、21 カ月までの試験成績が提出された。

申請者は、製剤 3 ロットにおいて、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ことから、製剤の有効期間を、遮光下、5 \pm 3 $^{\circ}$ C で保存するとき、21 カ月とすると説明した。

機構は、設定された製剤の有効期間に特段の問題はないと判断した。

2. 臨床について

(1) 有効性について

1) 本剤とグラン[®]の有効性の同等性評価について

機構は、本剤は顆粒球コロニー刺激因子であり、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、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 の同等性を検証することで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を了承し、審査を行った。その結果、本剤とグラン[®]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」における同等性が示されており、PK における同等性も確認されていることから、臨床上的有効性の同等性は確認されたと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「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、本剤の安全性について、XM02 (Teva Pharmaceutical 社 (イスラエル) により Neupogen[®]を先行バイオ医薬品とする biosimilar として開発された、本剤と同一の原薬から製造された製剤 (TevaGrastim[®]等)。ただし、製剤処方異なる。)の海外第Ⅲ相試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として失神及び心筋梗塞が各1例認められており、当該事象に関する注意喚起が必要と考えるものの、その他グラン[®]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。

(3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「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、臨床薬理試験成績より本剤とグラン[®]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、本剤はグラン[®]の効能・効果、用法・用量においてグラン[®]と同等の有効性を示すと判断した。また、本剤とグラン[®]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[®]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、本剤はグラン[®]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・用量は、グラン[®]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. (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ものの、本剤の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(審査報告(1)「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」の項参照)、抗フィルグラスチム抗体発現と関連する可能性のある薬効低下についても重点調査項目に設定することが適切と考える。また、本剤の投与対象は多岐にわたり、予定される効能・効果により本剤の用法・用量が異なること、投与期間が長期にわたる適応も含まれることから、すべての効能・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できるように、調査症例の収集方法を検討する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、抗フィルグラスチム抗体発現と関連する可能性のある薬効低下についても重点調査項目とすること、及び患者数の少ない効能・効果では症例登録が進ま

ないことも考えられるため、すべての効能・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できるように、調査症例の収集方法を検討することを申請者に求めた。

さらに、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もあることから、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ことを求めた。

申請者は、以下のように回答した。

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患者については、本剤の長期投与が予想されるが、年間推定患者数が特に少ないため、これらの患者を対象に長期投与時の情報収集を目的とした特定使用成績調査を使用成績調査とは別に実施することとする（表 22）。また、バイオ後続品に関する適切な説明資料を作成し医療現場に情報提供する。

機構は、回答を了承した。

表 22 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	本剤の安全性、有効性及びその他の適正使用情報の把握	本剤の長期投与症例における安全性、有効性及びその他の適正使用情報の把握
調査実施期間	■■■■ (■■■■)	■■■■ (■■■■)
調査方法	中央登録方式	
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	■■■■	■■■■ (■■■■)
観察期間	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■■ ■■■■
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： 失神、心筋梗塞、薬効低下、過敏性反応（ショック等）、腰痛、頭痛、関節痛、発熱 ・ 好中球数増加作用： 失神、心筋梗塞、薬効低下、過敏性反応（ショック等）、骨痛、発熱、腰痛 	

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）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） $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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 $1,000/\text{mm}^3$ 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。