審議結果報告書

平成 26 年８月 22 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］　ジーラスタ皮下注3.6mg
［一　般　名］　ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　協和発酵キリン株式会社
［申請年月日］　平成 25 年６月 27 日

［審 議 結 果］
平成 26 年８月８日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 26 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　　売　　名］　ジーラスタ皮下注 3.6mg

［一　　般　　名］　ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）

［申　請　者　名］　協和発酵キリン株式会社

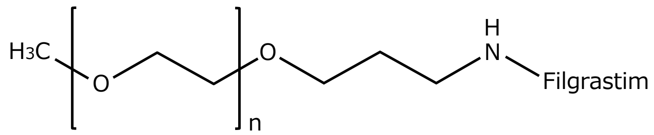
［申　請 年 月 日］　平成 25 年 6 月 27 日

［剤 形 ・ 含 量］　1 シリンジ（0.36mL）中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）3.6mg を含有する注射剤

［申　請　区　分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［本　　　　　質］　ペグフィルグラスチムは、メトキシポリエチレングリコール（分子量：約 20,000）1 分子がフィルグラスチム（遺伝子組換え）の Met1 のアミノ基に結合した修飾タンパク質（分子量：約 40,000）である。
Pegfilgrastim is a modified protein (molecular weight: ca. 40,000) consisting of a methoxy polyethylene glycol molecule (molecular weight: ca. 20,000) attached to an amino group of Met1 of Filgrastim (Genetical Recombination).

［構　　　　　造］



アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

1 ... 10 ... 20
Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile

30 ... 40 ... 50
Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu

60 ... 70
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys

80 ... 90 ... 100
Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu

110 ... 120
Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu

130 ... 140 ... 150
Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly

160 ... 170
Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro

ジスルフィド結合：実線
ポリエチレングリコール結合位置：Met^{1}

分子式：$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_{9}$（タンパク質部分）
分子量：約40,000

［特 記 事 項］　なし

［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 7 月 17 日

［販　売　名］　　ジーラスタ皮下注 3.6mg

［一　般　名］　　ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）

［申 請 者 名］　　協和発酵キリン株式会社

［申請年月日］　　平成 25 年 6 月 27 日

［審 査 結 果］
提出された資料から、本薬のがん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、アナフィラキシーショック、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、二次性悪性腫瘍、毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群及び皮膚血管炎については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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］　　がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

［用法・用量］　　通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

審査報告（1）

平成 26 年 5 月 23 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	ジーラスタ皮下注 3.6mg
［一　般　名］	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］	協和発酵キリン株式会社
［申請年月日］	平成 25 年 6 月 27 日
［剤形・含量］	1 シリンジ（0.36mL）中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）3.6mg を含有する注射剤
［申請時効能・効果］	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制
［申請時用法・用量］	通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

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

（1）申請品目の概要

顆粒球コロニー形成刺激因子（以下、「G-CSF」）は、好中球の分化等を促進し末梢血好中球数を増加させる等の作用を有するサイトカインの一種であり、遺伝子組換えヒト G-CSF 製剤が好中球減少症の治療に用いられている。

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、フィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「フィルグラスチム」）の N 末端に分子量約 20,000 のポリエチレングリコール（以下、「PEG」）を化学的に結合した遺伝子組換えヒト G-CSF 製剤である。PEG を化学的に結合することにより、プロテアーゼによる加水分解の遅延等が生じ、血中半減期が延長することが知られており、本薬は、フィルグラスチムより持続した効果を得ることを目的として、米国 Amgen 社により創製された。

（2）開発の経緯等

海外において、米国Amgen社により、乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（980226試験及び990749試験）が実施された。米国及びEUでは、これらの試験を主要な試験成績として、それぞれ2001年3月及び同年5月に製造販売承認申請が行われ、米国では、2002年1月に「Neulasta is a leukocyte growth factor indicated to decrease the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia, in patients with non-myeloid malignancies receiving myelosuppressive anti-cancer drugs associated with a clinically significant incidence of febrile neutropenia. Neulasta is not indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells for hematopoietic stem cell transplantation.」、EUでは、同年8月に「Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).」を効能・効果として承認されている。

なお、2014 年 3 月時点において、細胞毒性を有するがん化学療法を受けている患者における好中球減少症の発現期間の減少、並びに発熱性好中球減少症の発現率及び好中球減少症において認められる感染症の発現率の減少に関する効能・効果にて、本薬は 107 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、2003 年 9 月から、健康成人を対象とした第 I 相試験（KRN125/03-A01 試験）が実施された。その後、2011 年 2 月から悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（KRN125-007 試験）、同年 4 月から乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（KRN125-008 試験）及び同年 7 月から 65 歳以上の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（KRN125-009 試験）が実施された。今般、KRN125-007 試験、KRN125-008 試験及び KRN125-009 試験を主要な試験成績として本薬の製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

1）細胞基材の調製及び管理

ポリエチレングリコール（以下、「PEG」）化反応に用いるフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「フィルグラスチム」）は、本邦既承認製剤であるフィルグラスチム（販売名：グラン注射液 75 等）と同一の種細胞株（[redacted]）及びセルバンクシステム（マスターセルバンク及びワーキングセルバンク）を使用している。

2）製造方法

原薬の製造工程は、前培養、本培養、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、精製工程 1（[redacted]カラム）、精製工程 2（[redacted]カラム）、精製工程 3（[redacted]カラム）、精製工程 4（[redacted]カラム）、濃縮・緩衝液置換工程 1、充てん工程 1、PEG 化反応、精製工程 5（[redacted]カラム）、濃縮・緩衝液置換工程 2、充てん工程 2 及び試験・保管からなる。充てん工程 2 で得られた調製液が原薬とされ、ポリプロピレン製容器に分注した後、5±3℃で保存される。重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]とされている。また、製造工程について、培養は実生産スケールで、精製は治験薬生産スケールでプロセス評価が実施されている。

なお、PEG 化反応前のフィルグラスチムが重要中間体とされ、規格として、[redacted]、[redacted]（以下、「[redacted]」）、[redacted]（以下、「[redacted]」）、[redacted]（以下、「[redacted]」）、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が設定されている。また、[redacted]で用いる[redacted]の規格として、[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が設定されている。

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、前培養及び本培養工程で、ウシ乳に由来するトリプトンが使用されており、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）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである。なお、それぞれの製法を、製法 A、B、C、D 及び E（申請製法）とする。

- 製法 A から製法 B：製造所の変更
- 製法 B から製法 C：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の変更
- 製法 C から製法 D：製造所の変更並びに[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]のスケールの変更
- 製法 D から製法 E：製造所の変更及び[redacted]（[redacted]）のスケールの変更

以上の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前

後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

5）特性
①構造・組成
ⅰ）一次構造

- アミノ酸組成解析、N 末端アミノ酸配列分析、C 末端アミノ酸分析及び全アミノ酸配列分析の結果に基づき、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）のアミノ酸配列は理論配列と一致することが確認された。
- スルフヒドリル基及びジスルフィド結合の数、並びにこれらの位置解析により、システイン（以下、「Cys」）^{37} と Cys^{43}、及び Cys^{65} と Cys^{75} との間にジスルフィド結合が形成され、[redacted]は[redacted]の状態で存在していることが確認された。
- 本薬及びフィルグラスチムの N 末端アミノ酸配列分析により、本薬の N 末端アミノ酸のメチオニン残基には PEG が結合していることが確認された。

ⅱ）高次構造

遠紫外及び近紫外領域における円偏光二色性（以下、「CD」）スペクトル並びに蛍光スペクトル分析により高次構造が確認され、本薬は α ヘリックス構造を多く含む二次構造を有し、芳香族アミノ酸の立体配置が一定の状態に収まった三次構造を有することが確認された。

②物理的化学的性質
ⅰ）分子量

マトリクス支援レーザー脱離イオン化法による飛行時間型質量分析計（MALDI-TOF/MS）の結果、得られた分子量は約 40,000 であった。

ⅱ）電気泳動パターン

- 非還元及び還元条件下の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、[redacted]と[redacted]のマーカーの間に本薬の主泳動帯が検出された。
- 等電点電気泳動の結果、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

- IE-HPLC の結果、主ピークの他に、[redacted]又は[redacted]に PEG が結合した[redacted]PEG 体、及び[redacted]PEG（PEG の[redacted]を持つ分子）の[redacted]した分子種（以下、「PEG 結合バリアント」）に由来するピークが確認された。
- RP-HPLC の結果、主ピークの他に、[redacted]及び[redacted]が酸化された分子種（以下、「酸化体」）、並びに[redacted]、[redacted]又は[redacted]が脱アミド化された分子種に由来するピークがそれぞれ確認された。
- SE-HPLC の結果、主ピークの他に、高分子量体（多数の分子が凝縮した分子種、ダイマー及びヘテロダイマー、以下、同様）に由来するピークが確認された。

ⅳ）分光学的性質

- 紫外吸収スペクトルを測定した結果、極大吸収波長は 280nm 付近、極小吸収波長は 250nm 付近であり、典型的なタンパクの吸収を示した。
- 吸光係数[redacted]（[redacted]nm）は[redacted]であった。

③免疫化学的性質

非還元及び還元条件下の SDS-PAGE（ウェスタンブロット）の結果、本薬は[redacted]抗フィルグラスチム[redacted]抗体と特異的に反応することが確認された。

④生物学的性質

[redacted]細胞に[redacted]遺伝子及び[redacted]遺伝子を導入した遺伝子組換え細胞（以下、「[redacted]細胞」）を用いた検討が実施され、以下の点が確認された。

- 本薬を添加することにより[redacted]細胞が産生する[redacted]が[redacted]濃度依存的に低下したことから、本薬と[redacted]細胞上に発現する[redacted]が特異的に結合すること。
- 本薬を添加することにより[redacted]細胞が産生する[redacted]が本薬濃度依存的に増加したことから[redacted]細胞に対して本薬は[redacted]を活性化すること。
- [redacted]細胞が本薬濃度依存的に[redacted]したことから、[redacted]細胞に対して本薬は[redacted]活性を有すること。

⑤目的物質関連物質

酸化体が目的物質関連物質とされた。

⑥不純物

ⅰ）製造工程由来不純物

エンドトキシン、宿主由来タンパク、DNA、[redacted]、[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。エンドトキシン及び宿主由来タンパクについては、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

高分子量体、PEG を含む[redacted]が切断された分子種（以下、「切断体」）、PEG 結合バリアント及び遊離 PEG 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（CBB 染色）及びペプチドマップ法）、pH、純度試験（SE-HPLC、RP-HPLC、IE-HPLC 及び宿主由来タンパク）、エンドトキシン、生物学的活性及びタンパク定量法が設定されている。

7）原薬の安定性

原薬の安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の安定性試験

	製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法 D	3	5±3℃、暗所	ポリプロピレン製ボトル	15 カ月
加速試験		3	25±2℃、暗所		6 カ月
苛酷試験		1	40±2℃、暗所		2 カ月
光安定性試験		1	5±3℃、積算照度 120 万 lx·h 及び総近紫外放射エネルギー200W·h/m^2	ポリプロピレン製ボトル	－
				ポリプロピレン製ボトル、アルミ遮光	

－：該当せず

長期保存試験では、15 カ月保存時の SDS-PAGE（CBB 染色及び[redacted]、以下、同様）において主泳動帯以外の泳動帯がわずかに認められ、遊離 PEG 含量のわずかな増加傾向が認められたものの、それ以外の試験項目について実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。

加速試験では、6 カ月保存時の SDS-PAGE において主泳動帯以外の泳動帯が認められ、SE-HPLC、RP-HPLC 及び IE-HPLC において主ピーク面積%の低下傾向が認められた。また、遊離 PEG 含量の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、2 カ月保存時の SDS-PAGE において主泳動帯以外の泳動帯が認められ、SE-HPLC、RP-HPLC 及び IE-HPLC において、主ピーク面積%の減少が認められた。また、遊離 PEG 含量の増加傾向が認められた。

光安定性試験では、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製ボトルで 2～8℃の暗所で保存するとき、15 カ月とされた。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（0.36mL）あたり本薬 3.6mg を含有するプレフィルド型の注射剤である。製剤には、D-ソルビトール、氷酢酸、水酸化ナトリウム及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。プレフィルドシリンジは、[redacted]製の外筒、[redacted]製のガスケット及びパッキン、キャップ、ロックアダプター、押子並びに押子ストッパーから構成される。二次包装はフィルム包装及び紙箱である。

2）製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、包装及び試験・保管からなる。重要工程は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

3）製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、充てん容器及び製造所の変更が行われた。品質に係る試験の結果より、これらの製剤は同等/同質であるとされた。

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（ウェスタンブロット））、pH、純度試験（SE-HPLC、RP-HPLC 及び IE-HPLC）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性及びタンパク定量法が設定されている。

5）製剤の安定性

製剤の安定性試験は、下表のとおりである。

製剤の安定性試験

	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法 D	3	5±3℃、暗所	プレフィルドシリンジ/フィルム包装/紙箱包装	21 カ月*
加速試験		3	25±2℃、暗所		6 カ月
苛酷試験		1	40±2℃、暗所		2 カ月
光安定性試験		1	5±3℃、積算照度 120 万 lx･h 及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2	①プレフィルドシリンジ、②プレフィルドシリンジ/フィルム包装、③プレフィルドシリンジ/フィルム包装/紙箱包装	－

*：安定性試験継続中、－：該当せず

長期保存試験では、21 カ月時点において、SDS-PAGE（CBB 染色）において主泳動帯以外の泳動帯がわずかに認められ、高分子量体の増加傾向、RP-HPLC における主ピーク面積%の低下傾向、遊離 PEG 含量のわずかな増加傾向が認められたものの、それ以外の試験項目では試験期間を通じて大きな変化は認められなかった。

加速試験では、6 カ月時点の SDS-PAGE（ウェスタンブロット及び CBB 染色、以下、同様）において主泳動帯以外の泳動帯が認められた。また、高分子量体及び切断体の増加傾向、RP-HPLC 及び IE-HPLC における主ピーク面積%の低下傾向、並びに遊離 PEG 含量の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、2 カ月時点の SDS-PAGE において主泳動帯以外の泳動帯が認められた。また、高分子量体及び切断体の増加、RP-HPLC 及び IE-HPLC における主ピーク面積%の低下、並びに遊離 PEG 含量の増加傾向が認められた。

光安定性試験では、二次包装なしのプレフィルドシリンジ製剤の性状について、やや黄色味を帯びる変化が認められた。また、SDS-PAGE において主泳動帯以外の泳動帯が認められ、高分子量体の増加、RP-HPLC 及び IE-HPLC における主ピーク面積%の減少、並びに遊離 PEG 含量の増加傾向が認められた。一方、フィルム包装及び紙箱包装を施した製剤においては、いずれの試験項目でも開始時と比較して大きな変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、プレフィルドシリンジを遮光下、2～8℃で保存するとき、21 カ月とされた。なお、長期保存試験については[redacted]カ月までのデータを取得する予定である。

（3）標準物質

標準物質は、原薬の製造方法に従って調製される。1mL 中にタンパク 1mg を含むように調製され、[redacted]に小分け充てんして[redacted]℃以下で保存される。現時点までに[redacted]カ月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、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE（ウェスタンブロット及び CBB 染色）及びペプチドマップ）、pH、純度試験（SE-HPLC、RP-HPLC 及び IE-HPLC）、生物学的活性、タンパク定量法及び[redacted]が設定されている。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料から、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。

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＞

（1）効力を裏付ける試験

1）顆粒球コロニー形成刺激因子受容体に対する親和性（報告書[redacted]-237［参考資料］）

ヒト好中球を用いて、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）とフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「フィルグラスチム」）の顆粒球コロニー形成刺激因子（以下、「G-CSF」）受容体に対する親和性が比較された。その結果、本薬及びフィルグラスチムは、ヒト好中球の G-CSF 受容体と ^{125}I-YPY-G-CSF*との結合を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 286 及び 232pmol/L であった。

＊：ヒト G-CSF のスレオニン（Thr）^{1} 及びロイシン（Leu）^{3} をチロシン（Tyr）に置換して ^{125}I で標識した、G-CSF と同等の生物活性を有する変異体。

2）CFU-GM コロニー形成に対する作用（報告書 125-8、125-1）

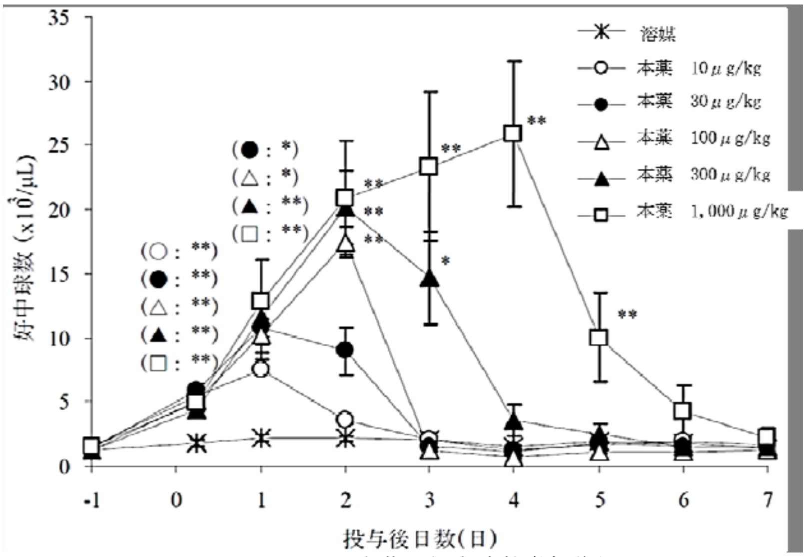
ヒト骨髄中の CD34 陽性細胞を用いて、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞（以下、「CFU-GM」）のコロニー形成に対する本薬及びフィルグラスチムの作用がインターロイキン-3 存在下で比較された。その結果、本薬及びフィルグラスチムは、コロニー形成を促進し、EC_{50} 値はそれぞれ 7.28±2.09 及び 6.45±1.37ng/mL（いずれも n=3、平均値±標準誤差）であった。

マウス骨髄中の非接着性単核細胞を用いて、CFU-GM コロニー形成に対する本薬及びフィルグラスチムの作用が比較された。その結果、本薬及びフィルグラスチムは、CFU-GM コロニー形成を促進し、EC_{50} 値はそれぞれ 0.43±0.06 及び 0.28±0.09ng/mL（いずれも n=3、平均値±標準誤差）であった。

3）好中球数増加作用（報告書 125-2、PK[redacted]005、[redacted]0135、125-3、125-5、125-4）

ⅰ）正常動物に対する作用

マウスに本薬（10、30、100、300 及び 1,000μg/kg）が単回皮下投与され、末梢血中の好中球数を指標として、本薬の好中球数増加作用が検討された（下図）。その結果、溶媒（陰性対照）群と比較してすべての用量の本薬群で統計学的に有意な好中球数の増加が用量依存的に認められた。

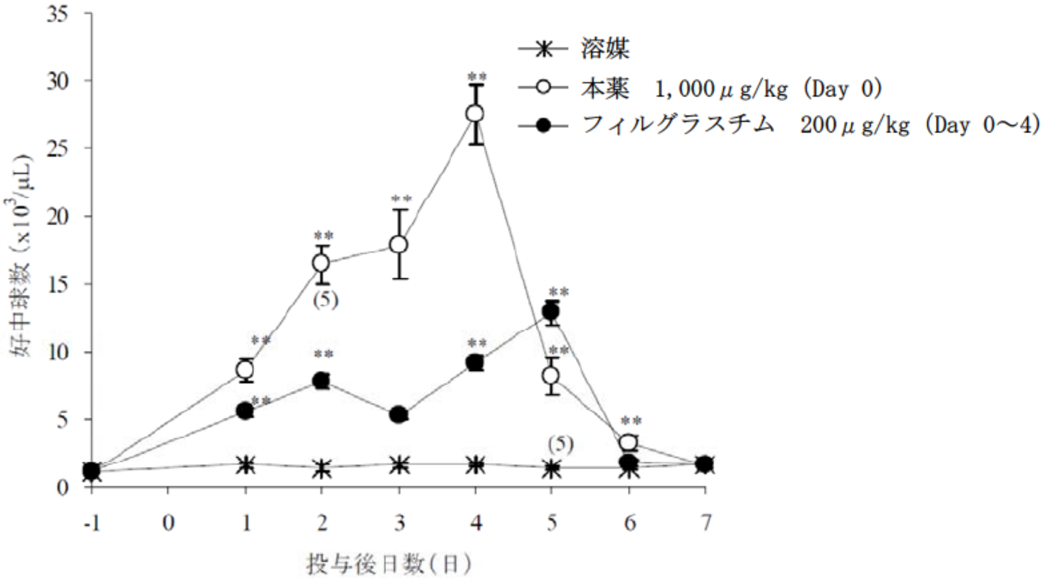


マウスにおける本薬の好中球数増加作用

平均値±標準誤差、n=5 又は 6（本薬 10μg/kg 投与群の投与 6 日後のみ n=5）、*：溶媒群に対して p<0.05、**：溶媒群に対して p<0.01（Dunnett 検定）

マウスに本薬（1,000μg/kg）が単回皮下投与（Day 0）され、末梢血中の好中球数を指標として、本薬の好中球数増加作用が検討された（下図）。その結果、溶媒（陰性対照）群と比較して本薬群では、Day 1～6 の間で統計学的に有意な好中球数の増加が認められた。また、陽性対照として用いられたフィルグラスチム（200μg/kg）1 日 1 回 5 日間連日皮下

投与（Day 0～4）群と本薬群では、好中球数が高値となる期間は同程度であったことから、好中球数が高値となる期間は、フィルグラスチムと比較して本薬で長時間持続することが示唆された、と申請者は説明している。



マウスにおける本薬の好中球数増加作用及び作用時間

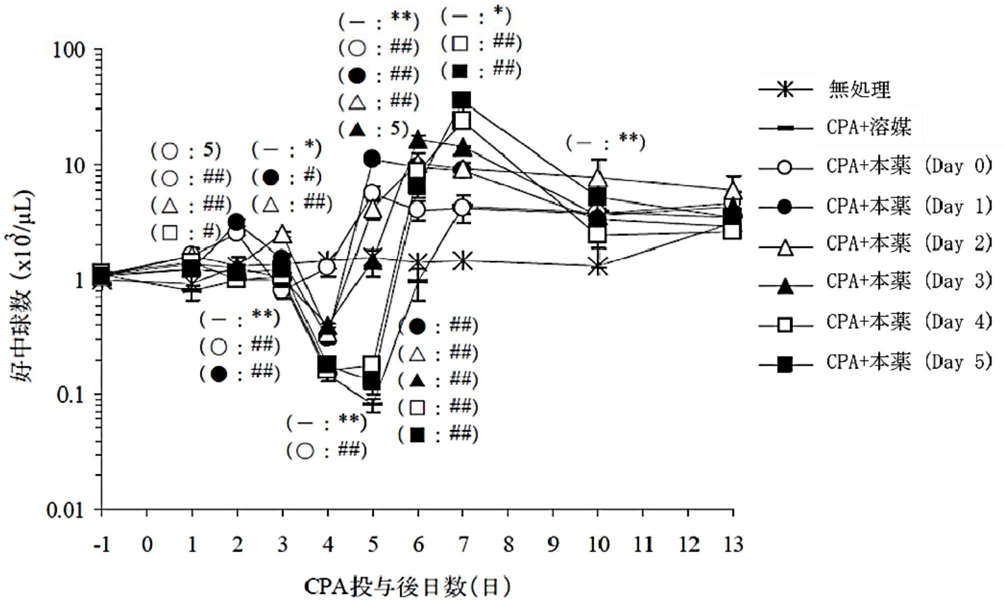
平均値±標準誤差、n=5 又は 6（溶媒群の Day 5 及び本薬群の Day 2 のみ n=5）、**：溶媒群に対して $p<0.01$（Dunnett 検定）

ラットに本薬（1～1,400μg/kg）が単回皮下投与され、末梢血中の好中球数を指標として、本薬の好中球数増加作用が検討された。その結果、溶媒群と比較して 7μg/kg 以上の用量の本薬群で統計学的に有意な好中球数の増加が認められた。

カニクイザルに本薬（100、300 及び 1,000μg/kg）が単回皮下投与され、末梢血中の好中球数が検討された。その結果、溶媒群と比較して本薬群で統計学的に有意な好中球数の増加が認められた。

ⅱ）好中球数が減少した動物に対する作用

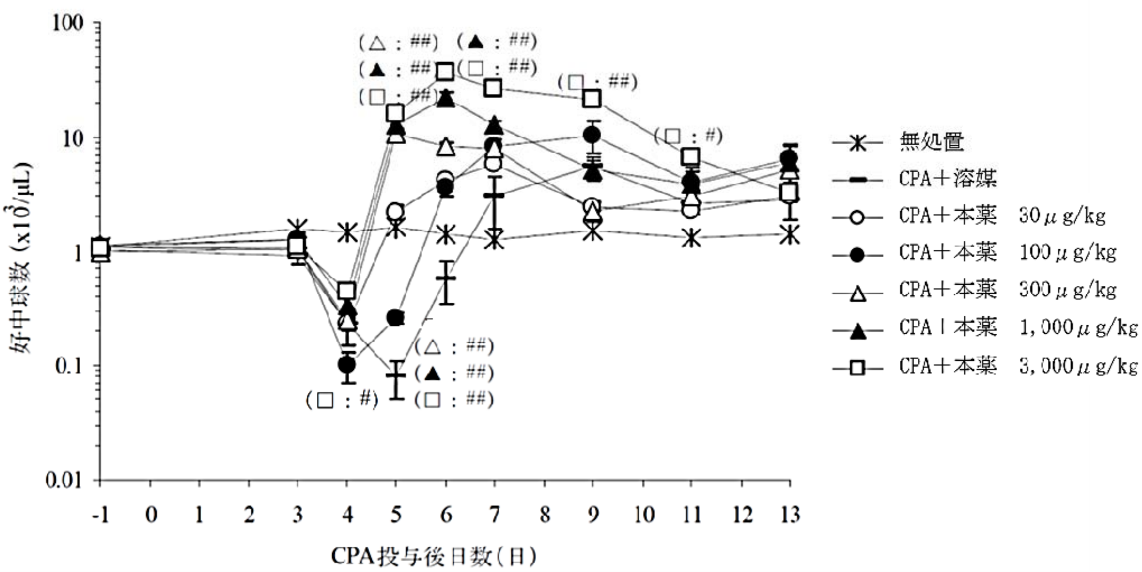
シクロホスファミド水和物（以下、「CPA」）（200mg/kg）を単回腹腔内投与（Day 0）して好中球数が減少したマウスに対し、本薬（300μg/kg）が Day 0～5 のいずれかの日に単回投与され、末梢血中の好中球数を指標として、好中球数減少に対する本薬の作用が検討された（下図）。その結果、Day 0～3 に本薬を投与した群は、溶媒群と比較して CPA 投与により惹起される好中球数減少が軽減され、好中球数が低値となる期間も短縮した。また、Day 4 又は 5 に本薬を投与した群では、有意な好中球数減少の軽減は認められなかった。



CPA による好中球減少マウスに対する本薬の好中球数増加作用

平均値±標準誤差、n=5 又は 6（本薬 Day 0 投与群の Day 1、及び本薬 Day 3 投与群の Day 5 のみ n=5）、*：CPA 無処理群に対して p<0.05、**：CPA 無処理群に対して p<0.01（いずれも Student-*t* 検定）、#：溶媒群に対して p<0.05、##：溶媒群に対して p<0.01（いずれも Dunnett 検定）

また、上記と同様の方法で好中球数が減少したマウスに、本薬（30、100、300、1,000 及び 3,000μg/kg）が単回皮下投与（CPA 投与 1 日後（Day 1））され、末梢血中の好中球数を指標として、本薬の好中球数増加作用が検討された（下図）。その結果、溶媒群と比較して、本薬 300μg/kg 以上の投与群で統計学的に有意な好中球数の増加が認められた。



CPA による好中球減少マウスに対する本薬の好中球数増加作用

平均値±標準誤差、n=5 又は 6（無処置群の Day 4 及び溶媒群の Day 5 のみ n=5）、#：溶媒群に対して p<0.05、##：溶媒群に対して p<0.01（いずれも Dunnett 検定）

（2）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響（報告書[redacted]1643）

ラット（雄 6 例/群）に本薬 100、1,000 及び 10,000μg/kg を単回投与し、一般症状及び行

動に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2）心血管系に及ぼす影響（報告書[redacted]1645）
カニクイザル（雄4例/群）に本薬100、1,000及び10,000μg/kgを単回投与し、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3）呼吸系に及ぼす影響（報告書[redacted]1644）
ラット（雄6例/群）に本薬100、1,000及び10,000μg/kgを単回投与し、1回換気量並びに1分間の呼吸数及び換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

＜審査の概略＞
機構は、提出された資料から、本薬は、既承認のフィルグラスチムと比較して同様の好中球数増加作用を有し、その作用はより長時間持続することが期待できると判断した。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要
＜提出された資料の概略＞
動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて検討された。

（1）分析法
1）本薬の測定法
マウス、ラット、ウサギ及びサル血漿中における本薬は、固相化したマウス抗 G-CSF モノクローナル抗体、及び horseradish peroxidase（以下、「HRP」）標識したウサギ抗 G-CSF ポリクローナル抗体を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により測定された。

2）抗フィルグラスチム抗体の測定法
ラット血清中の抗フィルグラスチム抗体は、固相化したフィルグラスチム、及び HRP 標識した抗ラット免疫グロブリン G を用いた ELISA 法により測定された。また、サル血清中の抗フィルグラスチム抗体は、固相化したフィルグラスチム及び^{125}I標識したプロテイン A を用いた放射免疫測定（以下、「RIA」）法により測定された。
RIA 法を用いて抗フィルグラスチム抗体が検出されたサル血清試料については、バイオアッセイにより中和抗体の有無が検討された。当該バイオアッセイでは、フィルグラスチム依存的に増殖する[redacted] [redacted]細胞株に対して、本薬及び抗フィルグラスチム抗体陽性例から得られた血清を添加後、^{3}H標識したチミジンを添加し、[redacted]細胞株への放射能の取り込み量を指標として、本薬に対する中和抗体の存在の有無が検討された。

3）抗ペグフィルグラスチム抗体の測定法
ウサギ血漿中の抗ペグフィルグラスチム抗体は、表面プラズモン共鳴法により測定された。

（2）吸収
1）単回投与
雄性マウスに本薬10、100及び1,000μg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲において、本薬のC_{max}は概ね用量比例性を示したが、CLは用量の増加に伴い低下し、$AUC_{0-\infty}$は用量比を上回って上昇した。また、V_cは用量に

よらず概ね一定であり、マウスの血漿容積（約 50mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であった。

雄性ラットに、本薬 7～1,400μg/kg を単回皮下投与、又は本薬 1～1,400μg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲において、皮下及び静脈内投与ともに $AUC_{0-\infty}$は用量比を上回って上昇し、CL/F は投与量の増加に伴い低下した。一方、C_{max} については、皮下投与時では用量比を上回って上昇したが、静脈内投与時では概ね用量比例性を示した。なお、投与経路により本薬の C_{max} の用量比例性に関する検討結果に差異が認められた理由として、いずれの投与経路においても本薬の用量増加に伴い G-CSF 受容体を介した本薬の消失過程は飽和するが、皮下投与においては吸収過程が存在することから、C_{max} が用量比を上回って上昇した可能性が考えられる、と申請者は説明している。本薬 7、14、70、140、700 及び 1,400μg/kg を皮下投与した際の本薬のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は、それぞれ 5、5.2、6.3、11.0、31.5 及び 23.4%であった。静脈内投与時における本薬の V_c は投与量によらず概ね一定であり、ラットの血漿容積（約 31.2mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であった。

雌雄カニクイザルに本薬 100、1,000、3,000 及び 10,000μg/kg を単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-144h} に明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} は概ね用量比例性を示したが、AUC_{0-144h} は用量比を上回って上昇した。また、雌雄カニクイザルに本薬 100μg/kg（雄 1 例、雌 2 例）、300μg/kg（雄 2 例、雌 1 例）及び 1,000μg/kg（雌雄各 1 例）を単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} は概ね用量比例性を示したが、$AUC_{0-\infty}$は用量比を上回って上昇し、CL/F は投与量の増加に伴い低下した。なお、同用量の本薬を投与した場合の C_{max} 及び AUC に、サルを用いた 2 つの単回投与試験間で差異が認められたことについて、明確な理由は不明であるが、本薬の PK の個体間変動が大きいことが影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

各動物種における本薬の PK パラメータ（単回投与）

動物	投与経路	投与量 (μg/kg)	n	性別	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$[*1] (μg・h/mL)	CL/F[*2] (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	V_c (mL/kg)
マウス[*3]	静脈内	10	2～3[*4]	雄	0.213	－	1.12	8.93	2.8	46.9
		100	2～3[*4]	雄	2.96	－	30.3	3.30	4.9	33.8
		1,000	2～3[*4]	雄	26.7	－	449	2.23	5.2	37.4
ラット	皮下	7	3	雄	0.004±0.003	5.39±6.04	0.035±0.006	202.03±29.92	－	－
		14	3	雄	0.006±0.001	6.67±4.62	0.104±0.016	136.50±19.58	－	－
		50	3	雄	0.0389±0.00465	9.33±2.31	0.801±0.115	63.37±9.93	－	－
		70	3	雄	0.0492±0.0233	12.00±0.00	0.981±0.372	79.57±33.23	－	－
		100	3	雄	0.0747±0.0239	12.00±0.00	1.60±0.677	69.80±25.95	－	－
		140	3	雄	0.163±0.0317	10.67±2.31	4.14±1.57	36.90±12.52	－	－
		500	3	雄	1.05±0.182	16.00±6.93	37.02±10.52	14.17±3.45	－	－
		700	3	雄	1.58±0.399	16.00±6.93	60.27±15.07	12.20±3.50	－	－
		1,000	3	雄	2.33±0.830	12.00±0.00	84.94±12.99	12.00±2.01	－	－
		1,400	3	雄	2.68±0.450	16.00±6.93	112.00±9.27	12.57±1.06	－	－
	静脈内	1	3	雄	0.027±0.001	－	0.069±0.003	14.63±0.75	1.40±0.57	36.70±1.25
		7	3	雄	0.157±0.014	－	0.71±0.07	9.93±1.05	1.96±0.22	44.96±4.26
		14	3	雄	0.328±0.032	－	1.99±0.267	7.13±1.02	2.63±0.90	42.95±4.34
		70	3	雄	1.52±0.393	－	15.66±2.30	4.53±0.60	4.05±2.05	48.18±13.04
		140	3	雄	3.12±0.463	－	37.74±2.90	3.73±0.32	3.33±0.36	45.48±6.73
		700	3	雄	16.26±3.18	－	191.6±24.9	3.70±0.44	7.49±4.34	44.07±7.89
		1,400	3	雄	29.49±1.66	－	478.6±76.6	2.97±0.45	6.23±2.14	47.58±2.77
サル	皮下	100	3	雄	0.583±0.281	－	19.1±9.2	－	－	－
			3	雌	0.332±0.085	－	11.8±2.8	－	－	－
		1,000	3	雄	7.05±3.15	－	416±158	－	－	－
			3	雌	6.61±1.38	－	359±75	－	－	－

動物	投与経路	投与量 (μg/kg)	n	性別	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ *1 (μg･h/mL)	CL/F *2 (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	V_c (mL/kg)
サル	皮下	3,000	3	雄	26±2.7	−	1,700±170	−	−	−
			3	雌	18.4±5.0	−	1,260±240	−	−	−
		10,000	3	雄	63±10.1	−	4,830±980	−	−	−
			3	雌	58.7±4.0	−	3,830±200	−	−	−
	皮下	100	3	雌雄*5	0.352±0.219	7.3±1.2	6.96±3.72	17.54±9.35	14.6±2.7	−
		300	3	雌雄*6	1.06±0.627	13.3±9.2	33.8±17.3	11.04±6.630	19.8±0.3	−
		1,000	2	雌雄*7	2.00, 3.83	12.0, 24.0	82.9, 198	5.06, 12.06	19.6, 21.5	−

平均値±標準偏差、*1：サルに本薬 100～1,000μg/kg を皮下投与した試験では AUC_{0-144h}、*2：静脈内投与では CL、*3：測定時点ごとに異なるマウスから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、*4：各測定時点の例数、*5：雄 1 例及び雌 2 例、*6：雄 2 例及び雌 1 例、*7：雌雄各 1 例、－：該当せず

2）反復投与

雌雄ラットに、本薬 100、300 及び 1,000μg/kg を 1 週間間隔で 6 カ月間反復皮下投与、並びに本薬 300μg/kg を 1 週間間隔で 6 カ月間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、反復投与）

投与経路	投与日	投与量 (μg/kg)	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-last} (ng･h/mL)		蓄積比		BA (%)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
皮下	1日目	100	99.7	118	12.0	12.0	1,940	2,980	−	−	−	−
		300	411	577	12.0	8.00	13,800	14,200	−	−	12.9	16.3
		1,000	1,790	2,430	12.0	24.0	82,000	95,900	−	−	−	−
	3カ月	100	99.9	202	12.0	8.00	1,550	3,580	0.80	1.20	−	−
		300	564	1,130	12.0	12.0	9,990	30,800	0.72	2.17	6.69	25.5
		1,000	3,020	4,720	12.0	12.0	100,000	163,000	1.23	1.70	−	−
	6カ月	100	52.5	127	4.0	12.0	734	1,980	0.38	0.66	−	−
		300	548	866	12.0	12.0	6,910	20,400	0.50	1.43	5.91	24.7
		1,000	2,070	3,690	12.0	24.0	7,4800	122,000	0.91	1.27	−	−
静脈内	1日目	300	5,010	5,630	4.0	2.0	108,000	87,200	−	−	−	−
	3カ月		7,920	6,790	2.0	4.0	149,000	121,000	1.39	1.39	−	−
	6カ月		6,760	5,200	2.0	2.0	117,000	82,400	1.09	0.94	−	−

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは測定時点あたり 1～3 例から得られた血漿中本薬濃度の中央値を用いて算出、－：該当せず

本薬を皮下投与した場合、投与 1 日目、3 カ月目及び 6 カ月目のいずれの測定時点においても、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} は用量比を上回って上昇し、雄と比較して雌で高値を示した。投与 1 日目と比較して、6 カ月間反復投与後における本薬の AUC_{0-last} は、雄の 100 及び 300μg/kg 群並びに雌の 100μg/kg 群では低下し、雌の 300 及び 1,000μg/kg 群ではわずかに上昇したが、雄の 1,000μg/kg 群では同程度であった。一方、本薬を静脈内投与した場合、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} に明確な性差は認められず、本薬の PK に対する反復投与の影響は認められなかったことから、皮下投与と静脈内投与での当該検討結果の差異について、申請者は以下のように説明している。

皮下投与時において本薬の PK に性差が認められたことについては、①本薬の消失には G-CSF 受容体を介した経路が寄与していると考えられること（「(6) 本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照）、及び②本試験における血液学的検査の結果、反復投与時において、投与経路によらず G-CSF 受容体を発現する分葉核好中球数が雌と比較して雄で多い傾向が認められたことを踏まえると、分葉核好中球数の性差が影響した可能性が考えられる。一方、同用量の本薬（300μg/kg）を投与した場合、静脈内投与時における血漿中本薬濃度は皮下投与時と比較して高値であったことを踏まえると、静脈内投与時

においては、雌雄ともに G-CSF 受容体を介した消失経路が飽和していたため、本薬の PK に性差が認められなかった可能性が考えられる。
　また、本薬 100μg/kg を皮下投与した群において、最終投与 84 時間後に 1/3 例で抗フィルグラスチム抗体が陽性を示した。当該測定時点における血漿中本薬濃度の個別値は、抗フィルグラスチム抗体陽性例 1 例では 1.36ng/mL、陰性例 2 例ではそれぞれ 6.69 及び 3.23ng/mL であり、陽性例で低値を示す傾向が認められたものの、血漿中本薬濃度の個体間変動が大きいことを踏まえると、本薬の PK に対して、抗フィルグラスチム抗体の明確な影響は認められていないと考える、と申請者は説明している。

　妊娠ウサギに、本薬 10、50 及び 200μg/kg を妊娠 6、8、10、12、14、16 及び 18 日に反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。初回投与時（妊娠 6 日）における C_{max} 及び $AUC_{1\text{-}48h}$ は用量比を上回って上昇した。7 回目投与時（妊娠 18 日）における本薬の血漿中濃度は妊娠 6 日と比較して低値を示し、また、いずれの用量においても、血漿中本薬濃度が定量下限（0.4ng/mL）未満となる例が認められ、本薬の投与量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ との間に明確な関連は認められなかった。
　また、別の試験において、妊娠ウサギに、本薬 10、30 及び 100μg/kg を妊娠 6、8 及び 10 日に反復皮下投与した際においても、血漿中本薬濃度は反復投与により低下する傾向が認められた。なお、いずれの動物においても血漿中に抗ペグフィルグラスチム抗体は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（妊娠ウサギ、反復皮下投与）

投与回数	n	投与量（μg/kg）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC*1（ng・h/mL）
初回	4	10	23.4±6.2	11.0±2.0	610±134
	5	50	227±54	24.0±0.0	8,080±1,880
	5	200	1,120±260	38.4±5.4	40,800±10,300
7回目	4	10	2.33±2.33	3.0±1.7*2	65.3±71.1
	5	50	1.47±1.85	3.0±1.7*2	22.2±30.0
	5	200	12.3±22.8	6.0±2.3*3	292±549

平均値±標準偏差、*1：妊娠6日では$AUC_{1\text{-}48h}$、妊娠18日では$AUC_{0\text{-}72h}$、*2：n=3、*3：n=4

　雌雄サルに本薬75、250及び750μg/kgを1週間間隔で1カ月間反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与1及び22日目における本薬の曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$）に明確な性差は認められず、いずれも用量比を上回って上昇した。投与22日目における本薬のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$は投与1日目と比較して低値を示した。
　本薬投与16日目において、75、250及び750μg/kg群のそれぞれ1/6例、2/6例及び5/10例で抗フィルグラスチム抗体が陽性を示した。4回目投与時（投与22日目）における本薬のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$について、抗フィルグラスチム抗体陽性例と陰性例との間で投与群ごとに比較した結果、75μg/kg群では陽性例1例における本薬のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$は陰性例と比較して低値を示す傾向が認められたが、250及び750μg/kg群では陽性例と陰性例との間で本薬のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$に明確な差異は認められなかった。

本薬の **PK** パラメータ（雌雄サル、反復皮下投与）

投与回数	投与量（μg/kg）	C_{max}（ng/mL）		t_{max}（h）		$AUC_{0\text{-}last}$（ng･h/mL）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回	75*1	95.3 ±76.3	139 ±54	12.0 ±0.0	12.0 ±0.0	1,590 ±1,210	2,940 ±2,070
	250*1	641 ±454	632 ±135	16.0 ±6.9	12.0 ±0.0	23,200 ±16,300	13,100 ±2,000
	750*2	3,770 ±2,610	4,890 ±2,950	19.2 ±16.1	16.8 ±6.6	132,000 ±58,000	177,000 ±94,000
4回目	75*1	77.9 ±113.4	49.8 ±31.8	16.0 ±6.9	12.0 ±0.0	1,140 ±1,390	732 ±397
	250*1	453 ±521	131 ±61	12.0 ±0.0	12.0 ±0.0	10,200 ±11,600	3,210 ±1,510
	750*2	1,130 ±1,310	1,860 ±1,140	21.6 ±15.6	14.4 ±5.4	35,900 ±42,800	55,300 ±32,500

平均値±標準偏差、*1：雌雄各3例、*2：雌雄各5例

申請者は、以上の検討において、①本薬の曝露量が用量比を上回って上昇する傾向が認められたこと、及び②反復投与により低下する傾向が認められたことについて、以下のように説明している。

本薬の消失には主にG-CSF受容体を介した消失が寄与していると考えられる（「(6) 本薬のPKに影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照）。したがって、①については、本薬を高用量で投与した場合、G-CSF受容体を介した本薬の消失過程が飽和したことに起因すると考えられ、また、②については、本薬の反復投与により、G-CSF受容体を発現する好中球及び好中球前駆細胞数が増加したため、単回投与時と比較して、G-CSF受容体を介した本薬の消失が亢進したことに起因すると考えられる。

（3）分布

1）組織分布

雄性ラットに ^{125}I で標識した本薬（以下、「^{125}I 標識本薬」）100μg/kg を単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィー法により放射能の組織分布が定性的に検討された。甲状腺及び投与部位で最も高い放射能が認められ、血液、腎臓、肝臓、脾臓、膵臓及び皮膚においても高い放射能が認められたが、脳への放射能の分布はほとんど認められなかった。胃及び胃内容物においても放射能が認められたことから、皮下投与した際、放射能の一部は消化管内に分泌される可能性が示唆された、と申請者は説明している。また、いずれの組織においても、放射能は経時的に低下し、投与 168 時間後においては、投与部位、甲状腺、皮膚及び腸内容物にのみ放射能が認められた。

雄性ラットに ^{125}I 標識本薬 100μg/kg を単回皮下投与し、組織内放射能濃度測定法により放射能の組織分布が検討された。胃内容物を除き、検討されたいずれの組織においても放射能濃度は投与 12 時間後に最も高値を示した。また、いずれの測定時点においても、放射能濃度は甲状腺で最も高値を示し、投与 12 時間後における甲状腺での放射能濃度（168,000ng eq./g）は血漿中放射能濃度（153ng eq./mL）の約 1,100 倍であった。一方、甲状腺以外の組織における放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較していずれも低値を示し、本薬の組織移行性は低いことが示された。各組織における放射能濃度は経時的に低下し、投与 168 時間後において、甲状腺では最高濃度の 41%、その他の組織では最高濃度の 16%以下であった。さらに、血漿、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、小腸及び胃試料に除タンパク試薬であるトリクロロ酢酸（以下、「TCA」）を添加し、TCA 不溶性画分中の放射能濃度が検討された。その結果、いずれの測定時点においても、血漿及び甲状腺試料における TCA 不溶性画分中の放射能濃度は、各試料中の総放射能濃度（TCA 不溶性画分及び可溶性画分中の放射能濃度）と概ね同程度であり、当該試料中の放射能の大部分は本薬又は本薬由来の高分子成分に由来することが示唆された。また、肝臓、腎臓、脾臓及び小腸試料におけ

るTCA不溶性画分中の放射能濃度は投与12時間後においてそれぞれ総放射能濃度の47、42、38 及び 31%であり、当該組織には本薬又は本薬由来の高分子成分の一部が移行することが示唆された。一方、胃試料におけるTCA不溶性画分中の放射能濃度は投与12時間後において総放射能濃度の15%であり、胃試料中における放射能の大部分は遊離した ^{125}I 由来であることが示唆された。

ヨウ化カリウムを4日間経口摂取させた雄性ラットに ^{125}I 標識本薬100μg/kgを単回皮下投与し、組織内放射能濃度測定法により放射能の組織分布が検討された。投与12及び72時間後における甲状腺での放射能濃度（それぞれ170及び81.6ng eq./g）は、上記のヨウ化カリウム非投与のラットの結果（それぞれ168,000及び151,000ng eq./g）と比較して顕著に低下したことから、ヨウ化カリウム非投与のラットで認められた甲状腺への放射能の高い分布は、遊離した ^{125}I が甲状腺に移行した後、チログロブリン等の高分子成分に取り込まれたことに起因すると考える、と申請者は説明している。また、血漿、肝臓、腎臓、骨髄、脾臓及び胃において、投与12時間後での総放射能濃度に対するTCA不溶性画分中の放射能濃度の割合は、ヨウ化カリウムを投与したラットとヨウ化カリウム非投与のラットとの間で概ね同程度であった。

2）血球移行性

雄性ラットに、^{125}I 標識本薬100μg/kgを単回皮下投与した際の放射能の血球移行率は投与4、12、72及び168時間後において、それぞれ12.9、4.8、7.5及び8.4%であったことから、本薬及び代謝物の血球移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

3）胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラットに、本薬1,000μg/kgを妊娠6、8、10、12、14、16及び18日に反復皮下投与し、羊水中、並びに母動物及び胎児血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬は羊水及び胎児血漿中で検出されたが、羊水及び胎児血漿中における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はいずれも母動物血漿中の0.5%未満であった。

以上より、本薬の胎児移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

羊水中、並びに母動物及び胎児血漿中における本薬のPKパラメータ

測定試料	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）
母動物血漿	750	24	23,500
羊水	3.25	24	79.5
胎児血漿	1.17	24	17.9

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PKパラメータは測定時点あたり3～4例から得られた血漿中本薬濃度の中央値を用いて算出

（4）代謝

雄性ラットに、^{125}I 標識本薬100μg/kgを単回皮下投与し、サイズ排除クロマトグラフィー法により本薬の血清中代謝物が検討された。投与8、24及び72時間後において、血清中での未変化体の存在比率（血清中放射能に対する%、以下同様）はそれぞれ 55.1、74.4及び51.5%であった。また、血清中代謝物として、3種類の代謝物（いずれも構造未同定）が検出され、当該代謝物はいずれも未変化体と比較して保持時間が遅かったことから、未変化体と比較して分子量の小さいペプチド断片であることが推定された。3種類の代謝物のうち、2種類の代謝物については血清中での存在比率はいずれも1.9%以下であった。その他の1種類の代謝物については、投与8時間後の血清中には検出されなかったが、投与24及び72時間後における血清中での存在比率はそれぞれ3.1及び43.1%であり、当該代謝物の存在比率は経時的に増加した。

（5）排泄

1）尿及び糞中排泄

雄性ラットに、^{125}I 標識本薬 100μg/kg を単回皮下投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ 86.4 及び 6.0%であり、放射能の大部分は尿中に排泄された。また、投与 168 時間後までの尿試料に TCA を添加した結果、TCA 不溶性画分中の放射能は投与放射能の 5.9%とわずかであったことから、本薬は生体内で大部分が代謝され、尿中には低分子成分として排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

2）乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。しかしながら、臨床においてフィルグラスチムが乳汁中に排泄されるとの報告（Acta Haematol 2007; 118: 176-7）を踏まえると、ポリエチレングリコール（以下、「PEG」）のフィルグラスチムへの共有結合が乳汁中排泄に及ぼす影響は明確でないものの、フィルグラスチムと同様に本薬も乳汁中に排泄される可能性があると考えられる、と申請者は説明している。

（6）本薬のPKに影響を及ぼす要因に関する検討

本薬の PK に及ぼす腎排泄の影響を検討することを目的として、両腎を摘出した雄性ラット（以下、「両腎摘出群」）、及び偽処置を施した雄性ラット（以下、「偽処置群」）に本薬 5 及び 100μg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度の時間推移は、本薬 5μg/kg を投与した場合には、偽処置群と比較して、両腎摘出群ではわずかに高値を示す傾向が認められたものの、本薬 100μg/kg を投与した場合には、両群間で明確な差異は認められなかった。以上より、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

両腎摘出群及び偽処置群における本薬の PK パラメータ

投与群	投与量 (μg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	CL (mL/h/kg)
偽処置群	5	106±20	0.08±0.00	1.22±0.21	449±76	11.4±1.8
両腎摘出群		104±5	0.19±0.21	2.40±1.05	584±170	9.16±2.74
偽処置群	100	2,140±110	0.08±0.00	9.43±0.97	23,300±2,400	4.33±0.48
両腎摘出群		2,110±270	0.08±0.00	15.8±7.2*	30,300±8,900*	3.47±0.91*

平均値±標準偏差、n=4、*：n=3

本薬の PK に及ぼす好中球数の変動の影響を検討することを目的として、CPA 80mg/kg を単回腹腔内投与することにより好中球減少を惹起させた雄性ラット（以下、「CPA 処置群」）、及び生理食塩水を単回腹腔内投与した雄性ラット（以下、「CPA 無処置群」）に、本薬 20μg/kg を CPA 又は生理食塩水の投与 4 日後に単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。なお、CPA 投与 4 日後において、CPA 処置群の好中球数は CPA 無処置群の 50%未満まで減少した。本薬投与 6 時間後までの血漿中本薬濃度の時間推移は、CPA 処置群と CPA 無処置群との間で概ね同様であったが、CPA 無処置群と比較して、CPA 処置群では統計学的に有意な $AUC_{0-\infty}$の上昇、CL の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められ、CPA 処置群では、CPA 無処置群と比較して血漿中からの本薬の消失が緩やかであることが示された。

以上の検討結果、及び G-CSF 受容体遺伝子欠損マウスにおける本薬の CL は野生型マウスと比較して低値を示すことが報告（Pharmacol Res 2004; 50: 55-8）されていることを踏まえると、本薬は G-CSF 受容体との結合を介して消失すると考えられる、と申請者は説明している。

CPA 無処置群及び CPA 処置群における本薬の PK パラメータ

投与群	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	V_{ss} (mL/kg)
CPA無処置群	5,930±458	3.39±0.25	3.15±0.09	6.53±0.28	22.1±1.2
CPA処置群	11,600±1,150	1.74±0.19	7.52±2.00	18.2±1.5	31.5±2.2

平均値±標準偏差、n=4

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

本薬とフィルグラスチムにおける組織分布の差異について

本薬は、フィルグラスチムに PEG を化学的に結合させることにより消失半減期を延長することを目的とした薬剤であることから、機構は、本薬とフィルグラスチムの組織分布の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた本薬及びフィルグラスチムの組織分布試験の結果を基に、本薬及びフィルグラスチムの組織分布を比較した。^{125}I 標識本薬を単回皮下投与した結果（「＜提出された資料の概略＞（3）1）組織分布」の項参照）、放射能濃度はいずれの組織においても投与 12 時間後に最も高値を示したが、甲状腺及び胃内容物以外の組織での放射能濃度は血漿中と比較して低値を示した（血漿中放射能濃度の 0.74 倍以下）。また、^{125}I 標識したフィルグラスチムを単回皮下投与した結果、組織中放射能濃度は投与 2 又は 4 時間後に最も高値を示したが、投与 2 時間後において、甲状腺、腎臓及び胃内容物以外の組織での放射能濃度は血漿中と比較して低値を示した（血漿中放射能濃度の 0.61 倍以下）。なお、本薬又はフィルグラスチムを投与した際、腎臓における放射能濃度が最も高値を示した時点（それぞれ投与 12 又は 2 時間後）での腎臓/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 0.37 又は 1.75 であり、両薬剤間で差異が認められた。

以上より、本薬及びフィルグラスチムはいずれも組織移行性は低く、腎臓を除き、両薬剤間で皮下投与時における放射能の組織分布に明確な差異は認められていないと考える。腎臓/血漿中放射能濃度比に両薬剤間で差異が認められた理由は明確ではないものの、下記の点を踏まえると、フィルグラスチムでは、代謝物であるペプチド等の低分子画分が本薬と比較してより多く腎臓に移行したことが影響した可能性が考えられる。

- 本薬投与 12 時間後における血漿中総放射能濃度に対する TCA 不溶性画分中の放射能濃度の割合は 81%であったことに対して、フィルグラスチム投与 2 時間後では 48.3%であり、本薬と比較して、フィルグラスチム投与時では血漿中におけるペプチド等の低分子画分の割合が大きかったこと。
- 血漿中において、本薬又はフィルグラスチムの代謝により生成したペプチド等の低分子画分は腎臓に移行した後、消失することが推測されること。

機構は、申請者の説明を了承した。

（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

ラット（SD、雌雄各 5 例/群）に、本薬 0（溶媒）、100、1,000、3,000 及び 10,000µg/kg が単回静脈内投与された。体重増加量の低値（3,000µg/kg 以上の群の雄）及び血小板数の高値（1,000µg/kg 以上の群の雄及び 100µg/kg 以上の群の雌）が認められたものの、本薬投与に関連した死亡は認められず、概略の致死量は 10,000µg/kg 超と判断された。

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒）、100、1,000、3,000 及び 10,000µg/kg が単回皮下投与された。本薬投与に関連した死亡は認められず、概略の致死量は

10,000μg/kg 超と判断された。

（2）反復投与毒性試験

1）ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、50、100、500 及び 1,000μg/kg が 2 週間、隔日反復皮下投与（計 7 回）された。

①血液検査では、赤血球数及びヘモグロビン濃度の低値、網赤血球率、白血球数及び好中球数の高値（本薬群）、並びにリンパ球数の高値（500μg/kg 以上の群）が認められ、白血球の形態観察では、大型好中球及び過分葉核好中球の出現並びに好中球細胞質の減少（本薬群）が認められた。②骨髄検査では、顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比（以下、「M/E 比」）の高値（500μg/kg 以上の群）が認められた。③血液生化学検査では、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の高値（本薬群）が認められた。④臓器重量測定では、脾臓重量の高値（本薬群）が認められた。⑤病理組織検査では、骨髄（大腿骨及び胸骨）、肝臓及び脾臓における顆粒球系細胞の増生（本薬群）、骨髄の線維化、大腿骨及び胸骨における類骨及び骨芽細胞の増生を特徴とする骨過形成（500μg/kg 以上の群）、肺の急性炎症並びに顎下リンパ節のリンパ球及び形質細胞過形成（1,000μg/kg 群）が認められた。

以上より、大部分の所見は本薬の薬理作用に関連する変化であるものの、骨髄（大腿骨及び胸骨）の線維化並びに大腿骨及び胸骨の骨過形成については回復性がない所見と考えられることから、無毒性量は 100μg/kg と判断された。

2）ラット 3 及び 6 カ月間反復皮下及び静脈内投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に本薬 0（溶媒）、100、300 及び 1,000μg/kg が皮下に、0（溶媒）及び 300μg/kg が静脈内に、週 1 回、3 及び 6 カ月間反復投与（計 14 及び 27 回）された。3 カ月間の反復投与後に雌雄各 10 例/群が、6 カ月の反復投与後に雌雄各 10 例/群が剖検され、本薬の毒性が評価された。また、0 及び 1,000μg/kg 皮下投与群並びに 0 及び 300μg/kg 静脈内投与群には回復性試験群（雌雄各 5 例/群）が設定され、3 カ月間の反復投与後、2 カ月間の回復期間による回復性が評価された。

①血液検査では、白血球数、分葉核好中球数、桿状核好中球数、リンパ球数及び単球数の高値（本薬群）、並びに赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値（1,000μg/kg 皮下投与群、300μg/kg 静脈内投与群）が認められた。②骨髄検査では、M/E 比の高値（1,000μg/kg 皮下投与群、300μg/kg 静脈内投与群の雌）が認められた。③血液生化学検査では、ALP の高値（本薬群）が認められた。④臓器重量測定では、脾臓重量の高値（本薬群）、及び肝臓重量の高値（1,000μg/kg 皮下投与群の雌、300μg/kg 静脈内投与群）が認められた。⑤病理組織検査では、骨髄（大腿骨及び胸骨）における顆粒球系細胞の増生、脾臓における顆粒球系及び赤芽球系細胞の増生、並びに肝臓における髄外造血亢進（本薬群）が認められた。

回復性試験群では、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験で認められた所見は本薬の薬理作用に関連する変化であったことから、本薬の皮下投与による無毒性量は 1,000μg/kg と判断された。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$）は、雄及び雌でそれぞれ 74,800 及び 122,000ng･h/mL であり、臨床曝露量*の 5.6 及び 9.1 倍であった。

＊：悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（KRN125-005 試験）において、本薬 3.6mg を皮下投与した際の平均 $AUC_{0\text{-}\infty}$は、13,393 ng･h/mL であった。

3）カニクイザル 1 カ月間反復皮下投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒）、75、250 及び 750μg/kg が週 1 回、1 カ月間反復皮下投与された。0 及び 750μg/kg 群には回復性試験群（雌雄各 2 例/群）が設定され、1 カ月間の回復期間による回復性が評価された。

①血液検査では、白血球数、分葉核好中球数、桿状核好中球数、リンパ球数及び単球数の高値（本薬群）、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに網赤血球率の高値（250μg/kg 以上の群の雄、本薬群の雌）が認められ、白血球の形態観察では好中球の大型化、細胞質の好塩基性変化及びデーレ小体、並びに核の膨化（本薬群）が認められた。②骨髄検査では、M/E 比の高値（本薬群）が認められた。③血液生化学検査では、ALP の高値（750μg/kg 群の雄、本薬群の雌）及びコレステロールの低値（750μg/kg 群の雄、250μg/kg 以上の群の雌）が認められた。④臓器重量測定では、脾臓重量の高値（本薬群）が認められた。⑤病理組織検査では、骨髄（胸骨、肋骨及び大腿骨）における顆粒球系細胞の増生及び顆粒球系細胞の核の左方移動、脾臓における髄外造血、赤脾髄における白血球増加、肝臓における髄外造血及び類洞の白血球増加、投与部位における炎症及び血管周囲での単核細胞浸潤（本薬群）、並びにリンパ節における髄外造血及び髄索の白血球増加（250μg/kg 以上の群）が認められた。

回復性試験群では、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験で認められた所見は本薬の薬理作用に関連する変化又は投与部位反応であったことから、無毒性量は 750μg/kg と判断された。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$）は、雄及び雌でそれぞれ 35,900 及び 55,300ng・h/mL であり、臨床曝露量*の 2.7 及び 4.1 倍であった。

＊：悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（KRN125-005 試験）において、本薬 3.6mg を皮下投与した際の平均 $AUC_{0\text{-}\infty}$は、13,393ng・h/mL であった。

（3）遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性試験として、ラット骨髄小核試験が実施された。

ラット（SD、雄 5 例/群）に本薬 0（溶媒）、2,500、5,000 及び 10,000μg/kg が 24 時間間隔で 2 回皮下投与され、骨髄中の小核を有する多染性赤血球数が計数された。

本薬群における多染性赤血球の出現頻度は溶媒対照群と同様であり、小核を有する多染性赤血球数の増加も認められなかった。

以上より、本薬は小核誘発性を有さないと判断された。

（4）がん原性試験

本薬は、バイオテクノロジー応用医薬品であることから、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（平成 20 年 11 月 27 日付け薬食審査発第 1127001 号）において規定されたがん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

1）ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（SD、雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒）、100、300 及び 1,000μg/kg が、週 1 回、雄には交配前 4 週～交配後約 5 週まで（計 9 又は 10 回）、雌には交配前 2 週から妊娠 14 日まで（計 5 又は 6 回）皮下投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。

親動物に対する一般毒性学的影響として、白血球数、好中球数及びリンパ球数の高値、赤血球数及びヘマトクリット値の低値、脾臓における髄外造血の亢進及び白脾髄のリンパ球系細胞減少（本薬群）、ヘモグロビン濃度の低値（本薬群の雄、300μg/kg 以上の群の雌）、並びに血小板数の低値（1,000μg/kg 群の雌）が認められた。本薬群における雄の生殖機能（交尾率、授胎率、精子検査並びに雄性生殖器の重量測定及び病理組織検査）及び雌の生殖機能（性周期、交尾率、受胎率、黄体数並びに雌性生殖器の重量測定及び病理組織検査）は対照群と同様であり、雌雄の生殖機能に対する毒性は認められなかった。また、初期胚発生に対する毒性も認められなかった。

以上より、当該試験で認められた所見は本薬の薬理作用に関連する変化であったことから、親動物の一般毒性学的影響及び生殖機能、並びに初期胚発生に対する無毒性量はいず

れも 1,000μg/kg と判断された。

2）ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD、21～22 例/群）に本薬 0（溶媒）、100、300 及び 1,000μg/kg が妊娠 6～18 日まで（計 7 回）、隔日皮下投与された。妊娠 20 日に帝王切開され、胎児検査が実施された。

母動物への影響として、本薬の薬理作用に関連して、白血球数、好中球数及びリンパ球数の高値、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに脾臓重量の高値（本薬群）が認められたものの、死亡及び流産は認められず、一般状態、体重及び摂餌量に本薬による毒性は認められなかった。

胚・胎児発生への影響として、骨格変異（波状肋骨）を有する胎児数の用量依存的増加が認められたものの、外表、内臓及び骨格異常を有する胎児数の増加は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性学的影響及び生殖機能、並びに胚・胎児発生に対する無毒性量は 1,000μg/kg と判断された。

3）ウサギ胚・胎児発生に関する試験

①ウサギ胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（妊娠 6～18 日投与）

妊娠ウサギ（NZW、5 例/群）に本薬 0（溶媒）、50、250 及び 1,000μg/kg が妊娠 6～18 日まで（計 7 回）、隔日皮下投与された。妊娠 29 日に帝王切開され、胎児検査（外表検査のみ）が実施された。

母動物への影響として、体重増加抑制、摂餌量の低値、末梢血中好中球数の高値（本薬群）、流産（250μg/kg 群の 2/5 例）及び全胚吸収（1,000μg/kg 群の 3/5 例）が認められた。

胚・胎児発生への影響として、胎児体重の低値（本薬群）、並びに吸収胚数及び胎児の着床後死亡率の高値（250μg/kg 以上の群）が認められたものの、外表異常は認められなかった。

②ウサギ胚・胎児発生に関する試験（妊娠 6～18 日投与）

妊娠ウサギ（NZW、20～22 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、50 及び 200μg/kg が妊娠 6～18 日まで（計 7 回）、隔日皮下投与された。妊娠 29 日に帝王切開され、胎児検査が実施された。

母動物への影響として、末梢血中好中球数の高値（本薬群）、体重増加抑制、摂餌量の低値、脾臓重量の高値（50μg/kg 以上の群）、流産（200μg/kg 群の 13/22 例）、及び肺の赤色巣（200μg/kg 群の流産動物）が認められた。

胚・胎児発生への影響として、胎児体重の低値（50μg/kg 以上の群）、及び早期吸収胚数の高値（200μg/kg 群）が認められたものの、胎児の外表、内臓及び骨格の異常は認められなかった。

以上より、母動物の体重増加抑制、摂餌量の低値及び胎児体重の低値が認められたことから、母動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に対する無毒性量並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 10μg/kg と判断された。

同様の試験条件でトキシコキネティクス試験を実施した結果、妊娠 6 日の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{1\text{-}48h}$）と比較して、妊娠 18 日の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$）には著しい低下が認められたため（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（2）2）反復投与」の項参照）、投与期間を分割して以下の③～⑤の試験が実施された。なお、200μg/kg 群における初回投与時（妊娠 6 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 1,050ng/mL であったのに対し、最終投与時（妊娠 18 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 3.14ng/mL であった。

③ウサギ胚・胎児発生に関する試験（妊娠 6～10 日投与）

妊娠ウサギ（NZW、17～19 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、30 及び 100μg/kg が妊娠 6～

10 日まで（計 3 回）、隔日皮下投与された。妊娠 28 日に帝王切開され、胎児検査が実施された。
母動物への影響として、体重増加抑制、摂餌量の低値、白血球数、好中球数、好酸球数、好塩基球数、単球数、リンパ球数及び大型非染色球数の高値並びに血小板数及び網赤血球率の低値（本薬群）が認められたものの、いずれの変化も投与期間終了後、妊娠 21 日までに回復した。母動物の死亡及び流産は認められなかった。
胚・胎児発生への影響は認められなかった。
以上より、母動物の一般毒性学的影響に対する無毒性量は 10μg/kg 未満、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 100μg/kg と判断された。なお、100μg/kg 群における初回投与時（妊娠 6 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 349ng/mL であったのに対し、最終投与時（妊娠 10 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 48.9ng/mL であった。

④ウサギ胚・胎児発生に関する試験（妊娠 10～14 日投与）
妊娠ウサギ（NZW、16～20 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、30 及び 100μg/kg が妊娠 10～14 日まで（計 3 回）、隔日皮下投与された。妊娠 28 日に帝王切開され、胎児検査が実施された。
母動物への影響として、摂餌量の低値（本薬群）、体重増加抑制（30μg/kg 以上の群）が認められた。100μg/kg 群の 2/20 例で頻呼吸、チアノーゼ又は鼻出血が認められ、妊娠 15 日に死亡した。死亡動物では、剖検で肺の水腫及び暗赤色化又は暗赤色斑、脾臓の腫大並びに腎臓のびまん性の暗赤色点、病理組織検査で肺の出血、水腫及び偽好酸球浸潤並びに脾臓の顆粒球系細胞の増生が認められた。また、同群の 11/20 例で妊娠 19～25 日に流産が認められた。流産動物の剖検では、肺の暗赤色化及び水腫並びに胃底部の出血が認められた。胎盤の病理組織検査では、同群の流産動物及び流産しなかった動物ともに炎症性細胞浸潤が認められた。
胚・胎児への影響として、着床後胚損失率の高値、生存胎児体重の低値並びに中手骨及び仙尾椎椎体における骨化数の低値（100μg/kg 群）が認められたものの、胎児の外表、内臓及び骨格の異常及び変異は認められなかった。
以上より、母動物の一般毒性学的影響に対する無毒性量は 10μg/kg 未満、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 30μg/kg と判断された。なお、100μg/kg 群における初回投与時（妊娠 10 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 279ng/mL であったのに対し、最終投与時（妊娠 14 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 35.5ng/mL であった。

⑤ウサギ胚・胎児発生に関する試験（妊娠 14～18 日投与）
妊娠ウサギ（NZW、18～20 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、30 及び 100μg/kg が妊娠 14～18 日まで（計 3 回）、隔日皮下投与された。妊娠 28 日に帝王切開され、胎児検査が実施された。
本試験において、母動物の死亡及び切迫屠殺は認められなかった。母動物への影響として、体重増加抑制、摂餌量の低値（本薬群）、脾臓の腫大、肺の暗赤色点又は暗赤色斑、腎臓の暗赤色点、肝臓の白色斑（30μg/kg 以上の群）、及び胃底部の出血点（100μg/kg 群の流産動物）が認められた。また、母動物の生殖能への影響として、30μg/kg 群の 5/18 例で妊娠 20 から 24 日に、100μg/kg 群の 17/19 例で妊娠 19 から 22 日に流産が認められた。さらに、100μg/kg 群の 2/19 例で全胚死亡が認められ、同群の生存胎児は得られなかった。
胚・胎児への影響として、着床後胚損失率の高値、胎児体重の低値、中手骨における骨化数の低値（30μg/kg 群）が認められたものの、胎児の外表、内臓及び骨格の異常及び変異は認められなかった。
以上より、母動物の一般毒性学的影響に対する無毒性量は 10μg/kg 未満、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 10μg/kg と判断された。なお、100μg/kg 群における初回投与時（妊娠 14 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 371ng/mL であったのに対

し、最終投与時（妊娠 18 日）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 82.5ng/mL であった。

4）ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラット（SD、21～22 例/群）に本薬 0（溶媒）、100、300 及び 1,000μg/kg が妊娠 6 日～授乳 18 日まで週 1 回（妊娠 6、13 及び 20 日並びに授乳 4、11 及び 18 日、計 6 回）皮下投与され、F_0 母動物の一般状態、体重測定、摂餌量測定、血液検査及び生殖機能、F_1 出生児の発育分化、機能発達及び生殖機能、並びに F_2 胎児の検査が実施された。

F_0 母動物において、死亡、切迫屠殺、流産及び全胚死亡は認められなかった。母動物への影響として、本薬の薬理作用に関連して、白血球数及び好中球数の高値、赤血球数の低値（本薬群）、脾臓の腫大（300μg/kg 以上の群）、リンパ球数の高値並びにヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び血小板数の低値（1,000μg/kg 群）が認められた。

一般状態、体重、生存性、発育及び機能に関する項目（身体発達、運動機能、行動及び学習、並びに生殖機能）において、本薬による F_1 出生児への影響及び F_2 胎児発生（形態観察を含む）への影響は認められなかった。

以上より、F_0 母動物の一般毒性学的及び生殖機能に対する無毒性量、F_1 出生児の発育及び生殖機能に対する無毒性量並びに F_2 胎児の発生に対する無毒性量は、いずれも 1,000μg/kg と判断された。

（6）局所刺激性試験

ウサギ（日本白色種、雄 9 例）の左右側腹部に生理食塩液又は市販予定製剤（10mg/mL）がそれぞれ 1mL 単回皮下投与され、市販予定製剤の局所刺激性が評価された。投与後 2、7 及び 14 日にそれぞれ 3 例が剖検され、投与部位の病理組織検査が実施された。

投与部位の肉眼的観察では、市販予定製剤の刺激性を示唆する皮膚反応は認められなかった。病理組織検査では、市販予定製剤の投与部位において投与後 2 日に膠原線維の膨化、炎症性細胞浸潤及び出血、投与後 7 日に炎症性細胞浸潤、投与後 14 日に線維化が認められた。

以上より、市販予定製剤の皮下投与による局所刺激性は弱いと判断された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。

本薬のがん原性について

G-CSFは増殖因子であり、がん原性及びがんの増殖促進作用を有する可能性があることが指摘されている。一方、申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえると、非臨床試験成績から本薬ががん原性を有する可能性は低いと考える。

- フィルグラスチムが細胞内のDNA又は染色体に直接傷害を与える可能性はないこと。
- PEGは遺伝毒性を示唆する構造を有しておらず（Exp Toxic Pathol 1992; 44: 457-63）、がん原性の懸念もないこと。
- 本薬のラット小核試験において小核誘発性は認められなかったこと。
- 本薬のラット6カ月間反復皮下投与毒性試験において、薬理作用に伴う変化として骨髄における顆粒球系細胞の増生並びに脾臓及び肝臓における髄外造血の亢進が認められたものの、当該所見以外にG-CSF受容体の発現が報告されている組織（骨髄系細胞、血管内皮細胞、胎盤、子宮内膜等）においてがん原性を示唆する増殖性変化は認められなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（2）2）ラット3及び6カ月間反復皮下及び静脈内投与毒性試験」の項参照）。

しかしながら、がん化学療法時にG-CSF製剤を併用投与した結果、二次性腫瘍として急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群が発現したとの報告（J Clin Oncol 2010; 28: 2914-24、J Clin Oncol 2003; 21: 1195-204、J Natl Cancer Inst 2007; 99: 196-205）があることを踏まえると、本薬ががん原性を有する可能性を否定することはできないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本薬による二次性悪性腫瘍のリスクについては「4.（iii）＜審査の概略＞（3）8）二次性悪性腫瘍」の項に記載する。

4. 臨床に関する資料

（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＞

（1）分析法

1）ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の定量法

ヒト血清中におけるペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の定量は、固相化したマウス抗顆粒球コロニー形成刺激因子（以下、「G-CSF」）モノクローナル抗体、及びペルオキシダーゼ標識した抗 G-CSF ポリクローナル抗体を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）（定量下限：0.2ng/mL）により行われた。なお、当該測定法では、本薬と内因性 G-CSF を分離して定量することができないため、本薬投与後の血清中濃度の実測値が本薬投与前の血清中濃度（内因性 G-CSF 濃度に相当）の 1.5 倍以上である場合には、血清中濃度の実測値から本薬投与前の血清中濃度を減ずることにより算出した値を、また 1.5 倍未満である場合には本薬投与後の実測値を用いて、本薬の薬物動態（以下、「PK」）を検討した、と申請者は説明している。

2）抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定法

ヒト血清中の抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定は、表面プラズモン共鳴法により行われた。なお、抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体は、がん化学療法の各サイクルの本薬投与前、並びに試験終了時又は中止時に測定された。

（2）開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われており（「2.＜提出された資料の概略＞（1）4）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）、今般の承認申請において提出された臨床試験のうち、KRN125/03-A01 試験（以下、「A01 試験」）及び KRN125/04-A02 試験（以下、「A02 試験」）においては製法 B 製剤、KRN125/05-A04 試験（以下、「A04 試験」）においては製法 C 製剤、並びに KRN125-005 試験（以下、「005 試験」）、KRN125-006 試験（以下、「006 試験」）、KRN125-007 試験（以下、「007 試験」）、KRN125-008 試験（以下、「008 試験」）及び KRN125-009 試験（以下、「009 試験」）においては製法 D 製剤がそれぞれ使用された。

製法 B 製剤から製法 D 製剤に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であると判断されている。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。なお、特記しない限り、血清中本薬濃度は、内因性 G-CSF 濃度で補正した値を記載する（「（i）＜提出された資料の概略＞（1）1）ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の定量法」の項参照）。

（1）健康成人

国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1：KRN125/03-A01 試験＜2003 年 9 月～2004 年 2 月＞）

健康成人 24 例を対象に、本薬 30、60 又は 100μg/kg を単回皮下投与し、本薬の PK、薬力学（以下、「PD」）等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って上昇し、本薬の CL/F 及び V_z/F は 30 及び 60μg/kg 群と比較して 100μg/kg 群で低値を示したことから、検討された用量範囲において本薬の PK は非線形を示すと考える。本薬の PK が非線形を示す理由としては、本薬の消失には主に G-CSF 受容体を介した消失が寄与していると考えられること（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照）を踏まえると、本薬を高用量で投与した場合、G-CSF 受容体を介した本薬の消失過程が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

投与量（μg/kg）	t_{max}*（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F（mL/h/kg）	V_z/F（mL/kg）	$t_{1/2}$（h）
30	10.0（6, 48）	16.9±12.2	610±278	57.7±23.6	4,092±1,880	48.9±10.1
60	12.0（0.25, 12）	46.5±42.8	1,506±1,325	58.3±29.6	3,959±1,971	48.5±15.6
100	14.0（12, 36）	128.3±69.1	5,137±3,048	28.8±20.2	2,298±2,095	50.6±11.0

平均値±標準偏差、n=8、*：中央値（範囲）

本薬の PD について、本薬投与後における好中球数（以下、「ANC」）の時間推移が検討された。いずれの群においても、ANC は本薬投与後に一過性に減少し、投与 45 分～1 時間後に極小値を示した。その後、ANC は経時的に増加し、最大値として 30μg/kg 群では投与 36 時間後に 22,469/μL、60μg/kg 群では投与 48 時間後に 33,463/μL、100μg/kg 群では投与 72 時間後に 36,451/μL を示した。投与 336 時間後において、ANC はいずれの群においても概ね本薬投与前の値にまで減少した。ANC の時間推移は 60μg/kg 群と 100μg/kg 群との間で同様であった。

（2）がん患者

1）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2-1：KRN125/04-A02 試験＜2004 年 8 月～2005 年 8 月＞）

肺癌患者 18 例を対象に、本薬 30、60 又は 100μg/kg をがん化学療法終了の翌日に皮下投与し、本薬の PK、PD 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。がん化学療法の第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って上昇し、CL/F 及び V_z/F は用量の増加に伴い減少したことから、本薬の PK は非線形を示すと考える、と申請者は説明している。また、がん化学療法の第 2～4 サイクルにおける本薬の血清中トラフ濃度（実測値）は、いずれの群においても概ね定量下限（0.2ng/mL）付近で推移し、反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（がん化学療法の第 1 サイクル）

投与量（μg/kg）	t_{max}*1（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F（mL/h/kg）	V_z/F（mL/kg）	$t_{1/2}$（h）
30	36.0（8.0, 48.1）	18.5±14.0	1,285±520	26.1±9.1	2,474±2,574	57.4±38.7
60	47.6（8.0, 263.1）	74.2±63.5	5,497±4,704*2	18.0±12.4*2	1,386±1,274*2	44.8±21.1*2
100	46.8（24.0, 141.3）	157.0±127.3	13,364±9,187	10.3±5.1	582±358	38.4±10.5

平均値±標準偏差、n=6、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

本薬の PD について、本薬投与後における ANC の時間推移が検討された。いずれの群においても、本薬初回投与後の ANC は投与 48 時間後に最大値（30、60 及び 100μg/kg 群でそれぞれ 16,598、19,009 及び 21,054/μL、以下、同順）を示し、投与 144 時間後に最小

値（3,563、2,106 及び 3,121/μL）を示した。その後、ANC は経時的に増加し、投与 192 時間後には、いずれの群においても本薬投与前と同様の値まで回復した。当該検討結果について、申請者は以下のように説明している。

検討された用量範囲において、本薬を反復皮下投与した際の ANC の推移は用量によらず概ね同様であった。なお、本薬初回投与後に ANC が一時的に増加したことについては、比較的成熟していた好中球が本薬投与により骨髄から循環血中に放出されること（Ann Clin Lab Sci 2004; 34: 131-7）に起因したと考えられ、その後、ANC はがん化学療法に伴い減少した後、本薬の薬理作用により再び増加したと考えられる。

2）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：KRN125/05-A04 試験＜2006 年 3 月～2008 年 3 月＞）

悪性リンパ腫患者107例（PK及びPD解析対象はそれぞれ74及び99例）を対象に、本薬とフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「フィルグラスチム」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬については、1.8、3.6又は6.0mgをがん化学療法終了の翌日に皮下投与、フィルグラスチムについては、50μg/m²をがん化学療法施行終了の翌日からANCが治験薬投与後の最小値（以下、「Nadir」）経過後5,000/μL以上に達するまで、又は次サイクルのがん化学療法開始予定日の2日前までのいずれか早い時点まで1日1回連日皮下投与することとされた。なお、本試験における本薬の用量は、投与時における簡便性の観点から、個体あたりの用量とし、国内第 I 相試験（A02試験）で検討された体重当たりの用量30、60及び100μg/kgが、個体あたりの用量1.8、3.6及び6.0mgにそれぞれ相当すると見なして設定した、と申請者は説明している。

がん化学療法の第 2～4 サイクルにおける本薬の血清中トラフ濃度（実測値）は、いずれの群においても定量下限（0.2ng/mL）未満であった。

本薬の PD について、本薬投与後における ANC の時間推移が検討された。いずれの群においても、本薬初回投与後の ANC は投与 24 時間後に最大値（本薬 1.8、3.6 及び 6.0mg 群でそれぞれ 22,255、24,183 及び 22,966/μL、以下、同順）を示し、投与 168～192 時間後に最小値（707、405 及び 293/μL）を示した。その後、ANC は経時的に増加し、投与後 264～336 時間には、いずれの群においても本薬投与前と同様の値に回復した。また、本薬又はフィルグラスチムの投与開始から ANC がフィルグラスチムの投与中止基準である 5,000/μL 以上に達するまでの期間は、本薬 6.0mg 群で最も短く（投与 11 日目）、次いで本薬 3.6mg 群及びフィルグラスチム群が短かった（いずれも投与 12 日目）。なお、本薬 1.8mg 群については、ANC は 5,000/μL に達しなかった。

3）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：KRN125-005 試験＜2009 年 2 月～2010 年 2 月＞）

悪性リンパ腫患者 91 例（PK 及び PD 解析対象はそれぞれ 28 及び 88 例）を対象に、本薬 1.8、3.6 又は 6.0mg をがん化学療法終了の翌日に皮下投与し、本薬の PK、PD 等を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

がん化学療法の第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って上昇し、CL/F は用量の増加に伴い減少したことから、本薬の PK は非線形を示すと考える、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（がん化学療法の第 1 サイクル）

投与量（mg）	n	t_{max}*（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F（mL/h/kg）	V_z/F（mL/kg）	$t_{1/2}$（h）
1.8	10	110.9（60.2, 134.8）	47.7±40.5	6,177±5,818	9.3±6.7	246±213	16.9±4.4
3.6	9	109.8（61.5, 113.8）	96.8±64.8	13,393±9,349	9.3±11.3	361±370	29.3±13.5
6	9	64.3（13.0, 110.6）	249.2±163.6	32,501±24,807	7.1±8.8	271±339	27.5±7.4

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

本薬の PD について、本薬投与後における ANC の時間推移が検討された。いずれの群においても、本薬初回投与後の ANC は投与 24 時間後に最大値（本薬 1.8、3.6 及び 6.0mg 群でそれぞれ 19,808、19,559 及び 18,626/μL、以下、同順）を示し、投与 144 時間後に最小値（7、28 及び 7/μL）を示した。その後、ANC は経時的に増加し、本薬投与前と同様の値まで回復した。

（3）本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討

1）腎機能低下

申請者は、以下の報告（J Clin Pharmacol 2008; 48: 1025-31）を踏まえると、腎機能低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と説明している。

- 海外において、軽度（クレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」）: 50～80mL/min/1.73m^2）、中等度（Ccr : 30～49mL/min/1.73m^2）又は重度（Ccr : 30mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害患者、末期腎不全患者、並びに健康成人各 6 例（計 30 例）を対象に、本薬 6mg を単回皮下投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能低下の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬の PK パラメータは腎機能によらず同様であった。

本薬の PK パラメータ

		t_{max}* (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人		30（24, 36）	188±67	8,513±4,292	51.2±21.3
腎機能障害患者（重症度）	軽度	24（12, 36）	201±114	8,250±6,097	62.0±13.7
	中等度	36（16, 48）	148±130	7,510±7,028	80.3±19.0
	重度	30（16, 36）	189±64	8,872±3,333	63.4±7.5
	末期腎不全	30（16, 48）	147±116	7,681±6,436	64.5±14.1

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（範囲）

2）肝機能低下

申請者は、以下の点を踏まえると、肝機能低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と説明している。

- 本薬は主に G-CSF 受容体を介して消失すると考えられること（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照」）から、本薬の消失における肝クリアランスの寄与は小さいと考えられること。
- 肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A02 試験）及び悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（005 試験）の結果を基に、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$と、肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」））との関連を検討した結果、いずれも明確な関連は認められなかったこと。
- 健康成人 12 例及び肝機能障害患者 12 例（Child-Pugh 分類 A 及び B がそれぞれ 10 及び 2 例）にフィルグラスチム 5μg/kg を単回皮下投与した結果、C_{max} はそれぞれ 25.0±9.7 及び 24.0±6.5ng/mL であり、AUC はそれぞれ 232±77 及び 231±56ng・h/mL であった。

3）性別、Body Mass Index（BMI）及び年齢

A02 試験及び 005 試験の結果を基に、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$と、性別、Body Mass Index（以下、「BMI」）及び年齢との関連を検討した結果、いずれも明確な関連は認められなかったことから、性別、BMI 及び年齢が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4）抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体

本薬投与後の抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現について、がん患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（A02 試験）、国内第Ⅱ相試験（A04 試験、005 試験及び 006 試験）、国内第Ⅲ相試験（007 試験、008 試験及び 009 試験）、及び海外第Ⅲ相試験（980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験）において検討された（「（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）2）抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定法」の項参照）。その結果、上記の国内臨床試験で本薬を投与された 630 例について、全例が陰性と判定された。海外臨床試験のうち、20010144 試験で本薬を投与された 521 例については、試験終了時の測定結果において 4 例（約 0.8%）が抗ペグフィルグラスチム抗体陽性と判定されたが、当該 4 例のいずれにおいても中和抗体の発現は認められなかった。なお、20010144 試験では本薬の血中濃度を検討していなかったことから、当該試験成績を基に、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体の影響を検討することはできなかった。また、980226 試験（150 例）及び 990749 試験（79 例）では、全例が陰性と判定された。以上より、現時点において、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響は明確ではない、と申請者は説明している。

（4）曝露量と有効性及び安全性との関連

1）曝露量と有効性との関連

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（A01 試験）の結果を基に、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ と、ANC の最大値（以下、「ANC_{max}」）との関連を検討した結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の上昇に伴う ANC_{max} の上昇が認められたが、C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}\infty}$ がそれぞれ約 50ng/mL 又は約 2,000ng･h/mL を超える範囲においては、ANC_{max} は概ね一定の値（約 40,000/μL）を示した。ただし、がん患者においては、がん化学療法に伴い、好中球の産生能が低下していると考えられることから、当該検討結果をがん患者に外挿することは困難と考える、と申請者は説明している。

なお、がん患者を対象とした本薬の用量反応性に関する検討結果については、「（ⅲ）＜評価資料＞（2）国内臨床試験」の項に記載する。

2）曝露量と安全性との関連

A01 試験、A02 試験及び 005 試験で検討された用量範囲においては、用量の増加に伴い血清中本薬濃度が上昇することが示されていると考えられることから、国内臨床試験のうち 1.8、3.6 及び 6.0mg 群の 3 群が比較された 005 試験及び 006 試験の結果を基に、本薬の用量群（1.8、3.6 及び 6.0mg 群）別の有害事象の発現率が検討された。その結果、いずれの試験においても、全有害事象及び重篤な有害事象の発現率が本薬の用量依存的に増加する傾向は認められなかった。また、G-CSF 製剤投与時に発現が認められる有害事象である背部痛、骨痛、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）増加、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加の発現率は、高用量群で高値を示す傾向が認められたが、本薬の用量依存的に発現率が増加した Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。なお、国内臨床試験において本薬の PK が検討された対象集団のうち、本薬の曝露量が最も高値を示した悪性リンパ腫患者（「（5）健康成人及びがん患者における本薬の PK」の項参照）においても、本薬 6.0mg 皮下投与時の忍容性は確認されている。

以上より、検討された用量範囲において、臨床上問題となるような有害事象の発現が、本薬の用量に依存して増加する傾向は認められていないと考える、と申請者は説明している。

（5）健康成人及びがん患者における本薬の PK

申請者は、健康成人及びがん患者における本薬の PK について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（A01 試験）、肺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相

試験（A02 試験）及び悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（005 試験）で得られた本薬の PK パラメータを比較した（下表）。なお、体重当たりの用量 30、60 及び 100μg/kg は、個体あたりの用量 1.8、3.6 及び 6.0mg にそれぞれ相当すると見なして用量ごとに検討を行った。その結果、健康成人、肺癌患者及び悪性リンパ腫患者の順に、本薬の C_{max} 及び t_{max} は高値を示し、CL/F 及び V_z/F は低値を示した。一方、悪性リンパ腫患者の $t_{1/2}$ は健康成人及び肺癌患者と比較して短かった。

対象集団（健康成人、肺癌患者及び悪性リンパ腫患者）により本薬の PK に差異が認められた要因については、下記の点を踏まえると、がん化学療法の有無及び実施されたがん化学療法の種類が異なることに伴い、本薬投与後の ANC 及び好中球前駆細胞数の変動に対象集団間で差異が認められたことに起因すると考える。

- 本薬の消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現する G-CSF 受容体を介した消失が寄与していると考えられること（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照）を踏まえると、健康成人と比較して、がん患者ではがん化学療法に伴う ANC の減少により G-CSF 受容体を介した本薬の消失が低下すると考えられること。
- 本薬投与時において、A02 試験では肺癌患者ごとに発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia、以下、「FN」）の発現リスクの異なるがん化学療法が選択されていたが、005 試験では FN の発現リスクの高いがん化学療法（エトポシド 100mg/m^2 を Day 1 から 3 に、デキサメタゾン 40mg を Day 1 から 3 に、シクロホスファミド水和物 1,200mg/m^2 を Day 1 に、シタラビン 2,000mg/m^2 を Day 2 から 3 にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ（遺伝子組換え）（投与時期、用法及び用量は規定せず）を併用可能とされた（以下、「CHASE（R）レジメン」））を実施することが規定されており、肺癌患者と比較して、悪性リンパ腫患者ではがん化学療法に伴う ANC の減少の程度が大きかったこと。
- 本薬の t_{max} が悪性リンパ腫患者、肺癌患者及び健康成人の順で長かったことについては、ANC の減少に伴う本薬の消失速度の低下により吸収相が延長したことに起因すると考えられること。
- 本薬の CL/F が悪性リンパ腫患者、肺癌患者及び健康成人の順で低値を示した一方、悪性リンパ腫患者において $t_{1/2}$ が最も短かったことについては、悪性リンパ腫患者では ANC の減少に伴う本薬の消失速度の低下が特に顕著であったため、肺癌患者及び健康成人と比較して吸収相が大きく延長したことにより、計画された採血時点では十分な消失相を捉えることができなかった可能性があると考えられること。

健康成人、肺癌患者及び悪性リンパ腫患者における本薬の PK パラメータ

対象	投与量	n	t_{max}*1 (h)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V_z/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人	30μg/kg	8	10.0（6, 48）	16.9±12.2	57.7±23.6	4,092±1,880	48.9±10.1
	60μg/kg	8	12.0（0.25, 12）	46.5±42.8	58.3±29.6	3,959±1,971	48.5±15.6
	100μg/kg	8	14.0（12, 36）	128.3±69.1	28.8±20.2	2,298±2,095	50.6±11.0
肺癌患者	30μg/kg	6	36.0(8, 48.1)	18.5±14.0	26.1±9.1	2,474±2,574	57.4±38.7
	60μg/kg	6	47.6(8.0, 263.1)	74.2±63.5	18.0±12.4*2	1,386±1,274*2	44.8±21.1*2
	100μg/kg	6	46.8(24.0, 141.3)	157.0±127.3	10.3±5.1	582±358	38.4±10.5
悪性リンパ腫患者	1.8mg	10	110.9（60.2, 134.8）	47.7±40.5	9 3±6.7	246±213	16.9±4.4
	3.6mg	9	109.8（61.5, 113.8）	96.8±64.8	9 3±11.3	361±370	29.3±13.5
	6.0mg	9	64.3（13.0, 110.6）	249.2±163.6	7.1±8.8	271±339	27.5±7.4

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

（6）投与間隔に関する申請者の考察

健康成人に本薬 30μg/kg 又はフィルグラスチム 1μg/kg を単回皮下投与した結果、$t_{1/2}$ はそれぞれ 48.9±10.1 及び 2.15±0.24h であった（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅰ相試験」の項及び「医薬品インタビューフォーム　グラン注射液 75、同 150、同 M300、

グランシリンジ75、同150、同M300」参照)。フィルグラスチムと比較して本薬で血中からの消失が遅延した理由として、フィルグラスチムが G-CSF 受容体を介した消失、腎排泄及びプロテアーゼによる加水分解を受けるのに対して、本薬の消失における腎排泄の寄与が小さいこと（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）本薬の PK に影響を及ぼす要因に関する検討」の項参照)、並びにプロテアーゼによる加水分解が遅延すること（Cancer Treatment Reviews 2002; 28(Suppl A): 13-6）が考えられる。がん化学療法による ANC の減少は、フィルグラスチム及び本薬の G-CSF 受容体を介した消失を遅延させるが、腎排泄の寄与はフィルグラスチムと比較して本薬で小さいことに加えて、プロテアーゼによる加水分解が遅延することから、フィルグラスチムと比較して本薬は長時間薬理作用を示し、ANC の回復に伴い、G-CSF 受容体を介して本薬は消失すると考えられる。以上の本薬の薬物動態学的特性を踏まえ、本薬の投与間隔を、化学療法 1 サイクルあたり 1 回投与することと設定した。

＜審査の概略＞

本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響

申請者は、現時点において、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響は明確ではない旨を説明している（「＜提出された資料の概略＞（3）4）抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体」の項参照)。

機構は、国内臨床試験において、抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現を検討した結果、全例が陰性と判定されたこと等を踏まえ、検体中の本薬が抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該測定法を用いた抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定に対して、検体中の本薬が及ぼす影響については検討されていない。ただし、悪性リンパ腫患者を対象に本薬 1.8、3.6 及び 6.0mg をがん化学療法 1 サイクルごとに投与した際の本薬の PK を検討した A04 試験において、血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、がん化学療法の各サイクルの本薬投与前では全例（n=38）で定量下限（0.2ng/mL）未満であり、試験終了時又は中止時では 0.362±0.406ng/mL（n=76）といずれも低値であったことを踏まえると、検体中の本薬が抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

当該検討に用いられた測定法（「（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）2）抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定法」の項参照）については、検体中の本薬が測定結果に及ぼす影響は不明であることから、測定時点における検体中の本薬が測定結果に及ぼす影響を検討すべきと考える。また、当該検討等から、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響について新たな知見が得られた場合には、医療現場に遅滞なく情報提供すべきと考える。なお、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響が不明であることについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験2試験、第Ⅱ相試験3試験及び第Ⅲ相試験3試験の計8試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅲ相試験3試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	KRN125/03-A01	I	健康成人	24	本薬 30、60 又は 100μg/kg を単回皮下投与	PK PD 安全性
		KRN125/04-A02	I	肺癌患者	18	本薬 30、60 又は 100μg/kg をがん化学療法施行終了の翌日に皮下投与、最大 4 サイクル	PK 安全性
		KRN125/05-A04	II	悪性リンパ腫患者	①82 ②25	①本薬 1.8、3.6 又は 6.0mg をがん化学療法施行終了の翌日に皮下投与 ②フィルグラスチム 50μg/m² をがん化学療法施行終了の翌日から ANC が Nadir 経過後 5,000/μL 以上に達するまで、又は次サイクルのがん化学療法開始予定日の 2 日前までのいずれか早い時点まで 1 日 1 回連日皮下投与 ①②ともにがん化学療法最大 4 サイクル	有効性 安全性
		KRN125-005	II	悪性リンパ腫患者	91	本薬 1.8、3.6 又は 6.0mg をがん化学療法施行の翌日に皮下投与、最大 4 サイクル	有効性 安全性 PK
		KRN125-006	II	乳癌患者	90	本薬 1.8、3.6 又は 6.0mg をがん化学療法施行の翌日に皮下投与、最大 6 サイクル	有効性 安全性
		KRN125-007	III	悪性リンパ腫患者	①55 ②56	①本薬 3.6mg 及びフィルグラスチムのプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に皮下投与、以後、ANC が Nadir 経過後 5,000/μL 以上が確認されるまでフィルグラスチムのプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与 ②フィルグラスチム 50μg/m² 及び本薬のプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に皮下投与、以後、ANC が Nadir 経過後 5,000/μL 以上が確認されるまでフィルグラスチム 50μg/m² を 1 日 1 回連日皮下投与 ①②ともにがん化学療法 1 サイクル	有効性 安全性
		KRN125-008	III	乳癌患者	①177 ②174	①本薬 3.6mg 又は②プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に皮下投与 4 サイクル以上最大 6 サイクル	有効性 安全性
		KRN125-009	III	65 歳以上の非ホジキンリンパ腫患者	①25 ②27	①本薬 3.6mg をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に皮下投与 ②フィルグラスチム 50μg/m² をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に投与開始し、ANC が Nadir 経過後 5,000/μL 以上が確認されるまで 1 日 1 回連日皮下投与 ①②ともにがん化学療法 1 サイクル	有効性 安全性
参考	海外	980226	III	乳癌患者	①154 ②156	①本薬 100μg/kg 及びフィルグラスチムのプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に皮下投与、以後、ANC が Nadir 経過後 10,000/μL 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチムのプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与 ②フィルグラスチム 5μg/kg 及び本薬のプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に皮下投与、以後、ANC が Nadir 経過後 10,000/μL 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチム 5μg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与 ①②ともにがん化学療法最大 4 サイクル	安全性
		990749	III	乳癌患者	①80 ②77	①本薬 6mg 及びフィルグラスチムのプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に皮下投与、以後、ANC が Nadir 経過後 10,000/μL 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチムのプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与 ②フィルグラスチム 5μg/kg 及び本薬のプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に皮下投与、以後、ANC が Nadir 経過後 10,000/μL 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチム 5μg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与 ①②ともにがん化学療法最大 4 サイクル	安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	20010144	Ⅲ	乳癌患者	①463 ②465	①本薬 6mg 又は②プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に皮下投与 ①②ともにがん化学療法最大 4 サイクル	安全性

PK：薬物動態、PD：薬力学

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「（ⅰ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

＜評価資料＞

（1）臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1：KRN125/03-A01 試験＜2003 年 9 月～2004 年 2 月＞）

健康成人を対象とした臨床薬理試験（「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）において、投与期間中に死亡例は認められなかった。

（2）国内臨床試験

1）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2-1：KRN125/04-A02 試験＜2004 年 8 月～2005 年 8 月＞）

肺癌患者（目標症例数：18例）を対象に、本薬のPK及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内4施設で実施された。

用法・用量は、本薬30、60又は100μg/kgをがん化学療法終了の翌日に皮下投与することとされた。

本試験に登録された18例（各投与群6例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後33日以内）の死亡は認められなかった。

2）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：KRN125/05-A04 試験＜2006 年 3 月～2008 年 3 月＞）

悪性リンパ腫患者（目標症例数：100例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内22施設で実施された。

用法・用量は、本薬群には、本薬1.8、3.6又は6.0mgをがん化学療法終了の翌日に皮下投与することとされ、フィルグラスチム群には、フィルグラスチム50μg/m^{2}をがん化学療法施行終了の翌日からANCがNadir経過後5,000/μL以上に達するまで、又は次サイクルのがん化学療法開始予定日の2日前までのいずれか早い時点まで1日1回連日皮下投与することとされた。なお、最大4サイクルまで投与することが可能とされた。

本試験に登録された112例のうち、登録不適格とされた5例（選択基準に合致せず：2例、及び除外基準に抵触：3例）を除く107例が各群に割り付けられ、同意取得に不備のあった患者2例及び治験薬の投与を1回も受けなかった患者5例を除いた100例（1.8mg群：24例、3.6mg群：25例、6.0mg群：26例、フィルグラスチム群：25例）が安全性解析対象集団とされた。また、がん化学療法の第1サイクルにおけるANC 500/μL未満の日数（高度好中球数減少期間（Duration of severe neutropenia、以下、「DSN」））の算出が不可能な患者1例を除外した99例（1.8mg群：24例、3.6mg群：25例、6.0mg群：26例、フィルグラスチム群：24例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたがん化学療法の第1サイクルにおけるDSN[*1]は、下表及び下図のとおりであった。用量反応プロファイル[*2]について、「直線的に減少」がp=0.676、「6mgで減少」がp=0.565であり、いずれの対比パターンにおいても統計学的な有意差は認められなかった。

*1：DSNの算出にあたって、中止例や欠測データは以下のように取り扱われた。なお、血液学的検査は、治験薬投与開始日以降はANCがNadir経過後1,000/μL以上が観察されるまで連日、以降は次サイクルの開始予定日の前日まで隔日で実施し、ANC 1,000/μL未満が観察されない場合はDay 15まで連日、以後は隔日で実施することとされた。

1） 第1サイクルの完了までにANC 500/μL未満が観察されなかった患者は、DSNは0とする。

2） 中止例は、以下の基準を用いてDSNを算出する。なお、中止例でNadirが観測されているか否かは症例検討会で決定する。
- 最終観察値がANC 500/μL未満の場合、本治験で最も長かったDSNで補填する（ただし、有効性解析対象集団からは除外）。
- 最終観察値がANC 500/μL以上、かつNadirが観測されていない場合、本治験で最も長かったDSNで補填する（ただし、有効性解析対象集団からは除外）。
- 最終観察値がANC500/μL以上、かつNadirが観測されている場合、観測されたANCを用いてDSNを算出する。

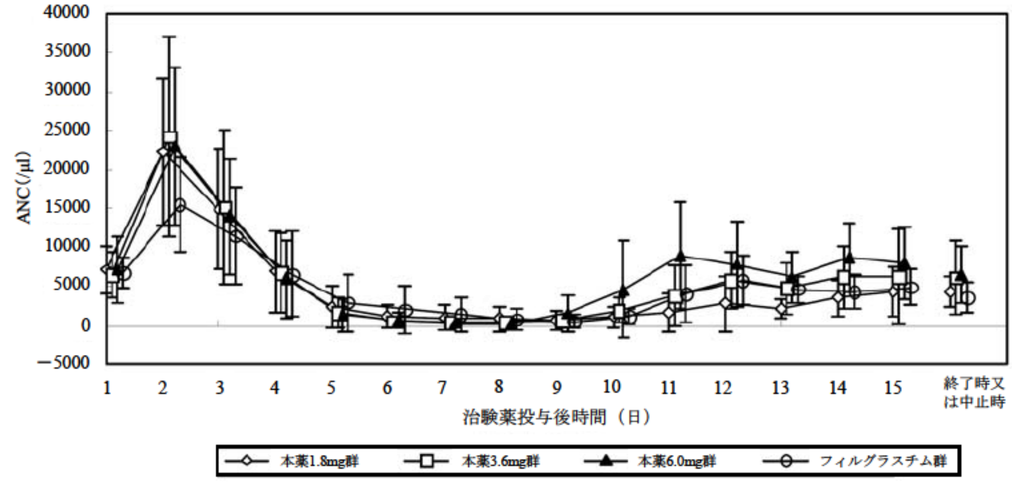
3） ANC に欠測（未測定等）がある場合は以下の手順で DSN を算出する。
- 白血球数（以下、「WBC」）500/μL 未満のとき、ANC 500/μL 未満として取り扱う。
- WBC が欠測又は WBC 500/μL 以上、かつ ANC が連続した欠測の場合、欠測前後で観測された値のどちらか一方でも 500/μL 未満の場合は、その欠測すべてを ANC 500/μL 未満として取り扱う。
- WBC が欠測又は WBC 500/μL 以上、かつ ANC が連続した欠測ではない場合、欠測前後の観測ポイントで線形補間して ANC の値を推定する。推定値が ANC 500/μL 未満であれば、欠測を ANC 500/μL 未満として取り扱う。

*2：DSNを反応変数、群を説明変数とし、1.8mg群、3.6mg群、6.0mg群の3用量に対する2種類の対比パターン（「直線的に減少」：1、0、－1、「6.0mgから減少」：1、1、－2）を用い、両側有意水準を0.05として、標本再抽出法により多重性を調整したp値を算出することとされた。

がん化学療法の第 1 サイクルにおける DSN（有効性解析対象集団）

DSN（日）		本薬1.8mg群 24例	本薬3.6mg群 25例	本薬6.0mg群 26例	フィルグラスチム群 24例
		例数（%）			
0		7（29.2）	5（20.0）	3（11.5）	8（33.3）
1		0	1（4.0）	3（11.5）	0
2		0	1（4.0）	1（3.8）	1（4.2）
3		1（4.2）	4（16.0）	7（26.9）	0
4		5（20.8）	5（20.0）	5（19.2）	4（16.7）
5		6（25.0）	4（16.0）	5（19.2）	5（20.8）
6		3（12.5）	1（4.0）	1（3.8）	3（12.5）
7		0	2（8.0）	1（3.8）	2（8.3）
8		1（4.2）	1（4.0）	0	1（4.2）
9		1（4.2）	1（4.0）	0	0
DSNの要約統計量（日）	平均値	3.7	3.7	3.2	3.5
	標準偏差	2.7	2.6	1.9	2.8
	中央値	4.0	4.0	3.0	4.0
	［95%CI］	［2.5, 4.8］	［2.6, 4.8］	［2.5, 4.0］	［2.3, 4.6］

CI：信頼区間



症例数

本薬1.8mg群	23	23	23	24	22	22	21	22	23	24	21	20	13	17	6	24
本薬3.6mg群	25	25	25	25	22	19	20	24	23	24	14	16	11	11	12	25
本薬6.0mg群	26	25	26	26	23	22	25	25	26	25	16	18	6	15	9	26
フィルグラスチム群	25	25	25	24	23	25	23	22	23	24	21	19	11	14	10	25

がん化学療法の第1サイクルにおけるANCの推移（平均値±標準偏差、有効性解析対象集団）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後31日以内）の死亡は認められなかった。

3）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：KRN125-005試験＜2009年2月～2010年2月＞）

悪性リンパ腫患者（目標症例数：90例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内39施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.8、3.6又は6.0mgをがん化学療法（CHASE（R）レジメン）終了の翌日（Day 4かつCHASE（R）レジメン終了後24時間以降）に皮下投与することとされた。なお、最大4サイクルまで投与することが可能とされた。

本試験に登録された95例のうち、登録不適格とされた4例（選択基準に合致せず：2例、及び除外基準に抵触：3例（うち1例はいずれにも該当））を除く91例が各群に割り付けられ、治験薬が投与された89例（1.8mg群：30例、3.6mg群：30例、6.0mg群：29例）が安全性解析対象集団とされた。また、がん化学療法の第1サイクルにおけるDSNの算出が不可能な患者1例を除いた88例（1.8mg群：30例、3.6mg群：30例、6.0mg群：28例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたがん化学療法の第1サイクルにおけるDSN[*1]は、下表及び下図のとおりであった。用量反応プロファイル[*2]は、「直線的に減少」がp=0.004、「6mgで減少」がp=0.064、「3.6mgで減少」がp=0.002であり、「直線的に減少」及び「3.6mgで減少」の対比パターンで統計学的な有意差が認められた。

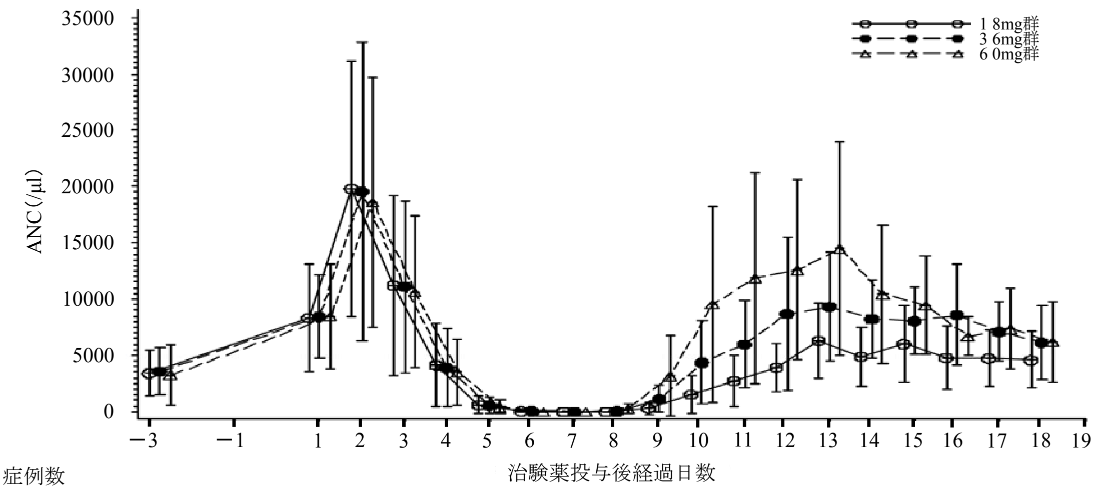
*1：DSNの算出にあたって、中止例や欠測データは国内第Ⅱ相試験（A04試験）と同様に取り扱われた。また、血液学的検査についても、A04試験に準じて実施された。

*2：DSNを反応変数、群を説明変数とし、1.8mg群、3.6mg群、6.0mg群の3用量に対する3種類の対比パターン（「直線的に減少」：1、0、−1、「6.0mgから減少」：1、1、−2、「3.6mgで減少」：2、−1、−1）を用い、両側有意水準を0.05として、標本再抽出法により多重性を調整したp値を算出することとされた。

がん化学療法の第 **1** サイクルにおける **DSN**（有効性解析対象集団）

DSN（日）		本薬1.8mg群 30例	本薬3.6mg群 30例	本薬6.0mg群 28例
		例数（%）		
0		0	0	0
1		0	0	0
2		0	1（3.3）	2（7.1）
3		3（10.0）	8（26.7）	7（25.0）
4		9（30.0）	9（30.0）	13（46.4）
5		11（36.7）	9（30.0）	4（14.3）
6		3（10.0）	3（10.0）	1（3.6）
7		2（6.7）	0	0
8		1（3.3）	0	1（3.6）
9		1（3.3）	0	0
DSNの要約統計量（日）	平均値	5.0	4.2	4.0
	標準偏差	1.4	1.1	1.2
	中央値	5.0	4.0	4.0
	［95%CI］	［4.4, 5.5］	［3.8, 4.6］	［3.5, 4.4］

CI：信頼区間



症例数																		
本薬1.8mg群	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	24	27	9	21	14	17	4	17
本薬3.6mg群	29	29	29	30	30	30	30	30	29	29	30	23	24	15	19	16	17	5	20
本薬6.0mg群	27	28	28	28	28	27	27	27	27	27	25	18	23	4	23	15	10	3	22

がん化学療法の第1サイクルにおけるANCの推移（平均値±標準偏差、有効性解析対象集団）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後31日以内）の死亡は認められなかった。

4）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2：KRN125-006 試験＜2009 年 11 月～2010 年 9 月＞）

乳癌患者（目標症例数：75例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、国内20施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.8、3.6又は6.0mgをがん化学療法（21日を1サイクルとして、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^2、シクロホスファミド水和物500mg/m^2、ドセタキセル水和物75mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与することとされた（以下、「TACレジメン」））終了の翌日（Day 2かつTACレジメン終了後24時間以降）に皮下投与することとされた。なお、最大6サイクルまで投与することが可能とされた。

本試験に登録された99例のうち、登録不適格とされた9例（選択基準に合致せず7例及び除外基準に抵触2例）を除く90例が各群に割り付けられ、治験薬が投与された87例（1.8mg群：29例、3.6mg群：29例、6.0mg群：29例）が有効性解析対象とされた。また同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたがん化学療法の第1サイクルにおけるDSN[*1]は、下表及び下図のとおりであった。用量反応プロファイル[*2]は、「直線的に減少」がp=0.005、「6mgで減少」がp=0.092、「3.6mgで減少」がp=0.001であり、「直線的に減少」及び「3.6mgで減少」の対比パターンで統計学的有意差が認められた。

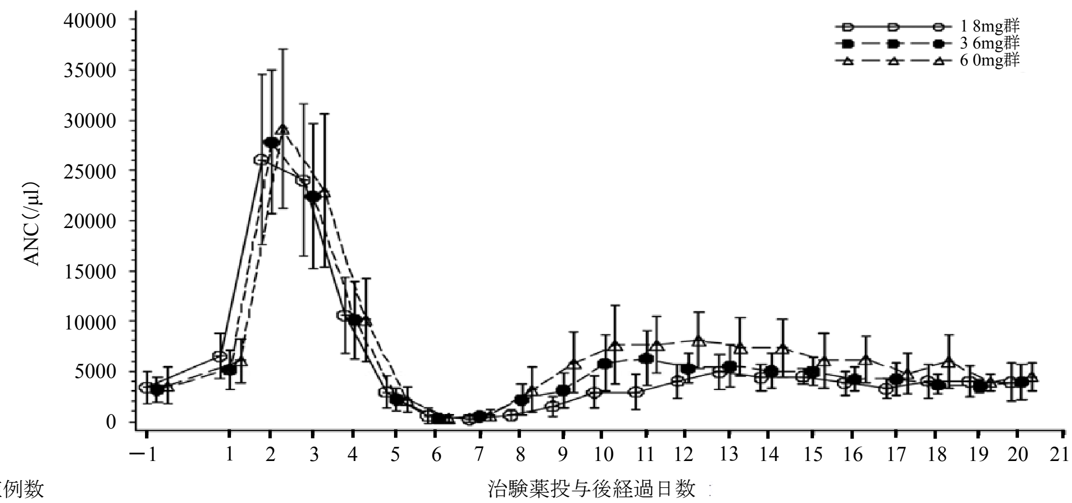
*1：DSNの算出にあたって、中止例や欠測データは国内第Ⅱ相試験（A04試験）と同様に取り扱われた。また、血液学的検査についても、A04試験に準じて実施された。

*2：DSNを反応変数、群を説明変数とし、1.8mg群、3.6mg群、6.0mg群の3用量に対する3種類の対比パターン（「直線的に減少」：1、0、－1、「6.0mgから減少」：1、1、－2、「3.6mgで減少」：2、－1、－1）を用い、両側有意水準を0.05として、標本再抽出法により多重性を調整したp値を算出することとされた。

がん化学療法の第1サイクルにおけるDSN（有効性解析対象集団）

DSN（日）		本薬1.8mg群 29例	本薬3.6mg群 29例	本薬6.0mg群 29例
			例数（%）	
0		1（3.4）	4（13.8）	2（6.9）
1		5（17.2）	10（34.5）	14（48.3）
2		13（44.8）	11（37.9）	11（37.9）
3		8（27.6）	4（13.8）	2（6.9）
4		2（6.9）	0	0
DSNの要約統計量（日）	平均値	2.2	1.5	1.4
	標準偏差	0.9	0.9	0.7
	中央値	2.0	2.0	1.0
	［95%CI］	［1.8, 2.5］	［1.2, 1.9］	［1.2, 1.7］

CI：信頼区間



症例数	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
本薬1.8mg群	29	29	29	29	29	29	29	29	29	24	27	13	13	12	27	6	24	8	13	8	16
本薬3.6mg群	29	29	29	29	29	29	29	29	29	15	23	7	17	9	25	9	19	11	18	3	19
本薬6.0mg群	29	29	29	29	29	29	29	29	29	15	19	8	17	11	26	6	22	10	14	7	23

がん化学療法の第1サイクルにおけるANCの推移（平均値±標準偏差、有効性解析対象集団）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後47日以内）の死亡は認められなかった。

5）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：KRN125-007 試験＜2011 年 2 月～2012 年 1 月＞）

悪性リンパ腫患者（目標症例数：104例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、国内47施設で実施された。

用法・用量は、本薬群には、本薬3.6mg及びフィルグラスチムのプラセボをがん化学療法（CHASE（R）レジメン）終了の翌日（Day 4かつCHASE（R）レジメン終了後24時間以降）に皮下投与し、Day 5以降は、ANCがNadir経過後5,000/μL以上が確認されるまでフィルグラスチムのプラセボを1日1回連日皮下投与し、ANCがNadir経過後Day 20までに5,000/μL以上が確認されない場合はDay 20でフィルグラスチムのプラセボの投与を終了することとされた。フィルグラスチム群には、本薬のプラセボ及びフィルグラスチム50μg/m^{2}をがん化学療法（CHASE（R）レジメン）施行終了の翌日に皮下投与し、Day 5以降は、ANCがNadir経過後5,000/μL以上が確認されるまでフィルグラスチム50μg/m^{2}を1日1回連日皮下投与し、ANCがNadir経過後Day 20までに5,000/μL以上が確認されない場合はDay 20でフィルグラスチムの投与を終了することとされた。なお、治験薬の投与はCHASE（R）レジメンの第1サイクルのみとされた。

本試験に登録された114例のうち、登録不適格とされた3例（いずれも選択基準に合致せず）を除く111例が各群に割り付けられ、治験薬が投与された109例（本薬群：54例、フィルグラスチム群：55例）が安全性解析対象集団とされた。また、中止時のANCが500/μL未満であった1例及び治験薬が過量投与された1例を除いた107例が有効性解析対象集団（本薬群：53例、フィルグラスチム群：54例）とされた。

本試験の主要評価項目はがん化学療法の第1サイクルにおけるDSN*とされ、非劣性マージンを1日として、帰無仮説「本薬群のDSN≧フィルグラスチム群のDSN＋1」、対立仮説「本薬群のDSN＜フィルグラスチム群のDSN＋1」とした検定において統計学的な有意差が認められた場合に非劣性が示されたと判断することとされた。

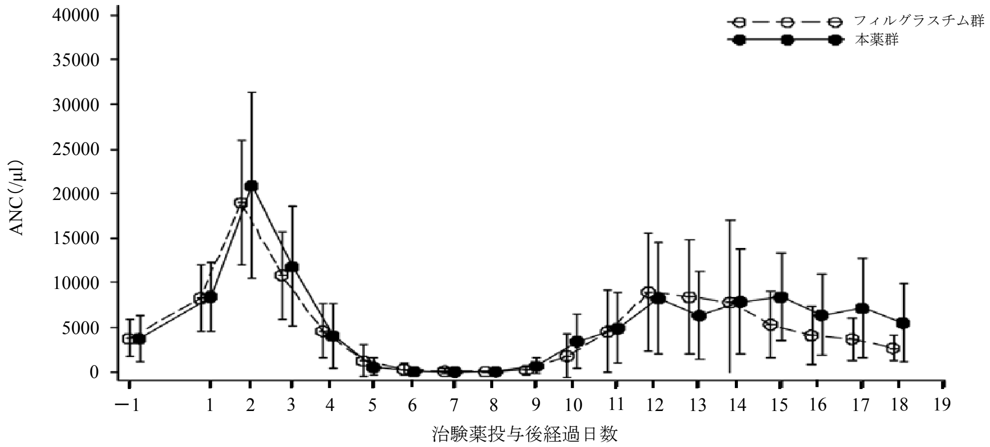
有効性について、がん化学療法の第1サイクルにおけるDSNは、下表のとおりであり、フィルグラスチムに対する本薬の非劣性が示された。

*：DSNの算出にあたって、中止例や欠測データは国内第Ⅱ相試験（A04試験）と同様に取り扱われた。また、血液学的検査についても、A04試験に準じて実施された。

がん化学療法の第 1 サイクルにおける DSN（有効性解析対象集団）

DSN（日）		本薬群 53例	フィルグラスチム群 54例
		例数（%）	
0		0	0
1		0	1（1.9）
2		0	1（1.9）
3		8（15.1）	7（13.0）
4		20（37.7）	13（24.1）
5		20（37.7）	18（33.3）
6		2（3.8）	10（18.5）
7		1（1.9）	3（5.6）
8		0	1（1.9）
9		2（3.8）	0
DSNの要約統計量（日）	平均値	4.5	4.7
	標準偏差	1.2	1.3
	中央値	4.0	5.0
	［95%CI］	［4.2, 4.9］	［4.4, 5.1］
DSNの差（本薬群－フィルグラスチム群）［95%CI］（日）		－0.2 ［－0.7, 0.3］	
p値*1（片側）		<0.001	

CI：信頼区間、*1：studentのt検定



症例数																			
本薬群	53	53	53	53	53	53	51	50	50	53	51	33	44	22	35	26	35	14	29
フィルグラスチム群	54	53	54	54	54	54	51	52	51	53	54	41	47	21	40	26	27	11	32

がん化学療法の第1サイクルにおけるANCの推移（平均値±標準偏差、有効性解析対象集団）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後31日以内）の死亡に至った有害事象は、本薬群で1/54例（1.9%）、フィルグラスチム群で1/55例（1.8%）に認められた。死因は、本薬群では悪性新生物1例、フィルグラスチム群では敗血症性ショック1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

6）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3：KRN125-008 試験＜2011 年 4 月～2012 年 5 月＞）

乳癌患者（目標症例数：300例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、国内50施設で実施された。

用法・用量は、本薬3.6mg又はプラセボをがん化学療法（21日を1サイクルとして、ドセタキセル水和物75mg/m^2、シクロホスファミド水和物600mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与することとされた（以下、「TCレジメン」））終了の翌日（Day 2かつTCレジメン終了後24時間以降）に皮下投与することとされた。また、FNが発現した次のサイクル以降は非盲検下で本薬の投与が可能とされた。

本試験に登録された404例のうち、登録不適格とされた53例（選択基準に合致せず52例及び選択基準に合致せずかつ除外基準に抵触1例）を除く351例が各群に割り付けられ、治験薬が投与された346例（本薬群：173例、プラセボ群：173例）が有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたFN*の発現割合は、下表のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が示された。

*：腋窩温37.5度以上の発熱かつGrade 4の好中球数減少（Grade 4の好中球数減少が確認された日±1日以内に発熱が確認されればFNとした）

FN の発現割合（有効性解析対象集団）

	本薬群 173例	プラセボ群 173例
FNなし（例数（%））	171（98.8）	54（31.2）
FNあり（例数（%））	2（1.2）	119（68.8）
FN発現割合の差（プラセボ群－本薬群）（%）	67.6	
p値*	<0.001	

*：χ^2検定

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後27日以内）の死亡は認められなかった。

7）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4：KRN125-009 試験＜2011 年 7 月～2012 年 5 月＞）

65歳以上の非ホジキンリンパ腫患者（目標症例数：50例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、国内14施設で実施された。

用法・用量は、本薬群には、本薬3.6mgをがん化学療法（シクロホスファミド水和物750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^2、硫酸ビンクリスチン1.4mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与し、プレドニゾロン40mg/m^{2}をDay 1から5に経口投与することとされ、リツキシマブ（遺伝子組換え）（投与時期、用法及び用量は規定せず）を併用可能とされた（以下、「（R）CHOPレジメン」））終了の翌日（Day 2かつ（R）CHOPレジメン終了後24時間以降）に皮下投与することとされた。フィルグラスチム群には、フィルグラスチム50μg/m^{2}をがん化学療法（（R）CHOPレジメン）終了の翌日に皮下投与し、以後、ANCがNadir経過後5,000/μL以上が確認されるまでフィルグラスチム50μg/m^{2}を1日1回連日皮下投与し、ANCがNadir経過後Day 20までに5,000/μL以上が確認されない場合はDay 20でフィルグラスチムの投与を終了することとされた。なお、治験薬の投与は（R）CHOPレジメンの第1サイクルのみとされた。

本試験に登録された52例（本薬群：25例、フィルグラスチム群27例）全例に治験薬が投与され、最大の解析対象集団（Full analysis set（以下、「FAS」））とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

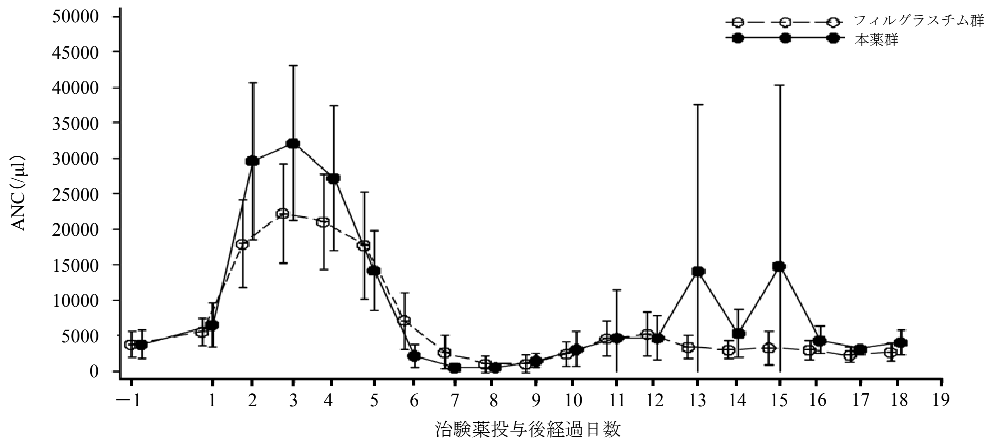
有効性について、本試験の主要評価項目とされたがん化学療法の第1サイクルにおけるDSN*は、下表のとおりであった。なお、本試験では、各群におけるDSNの推定値を一定の精度で評価できるよう計画され、非劣性等の仮説は事前に設定されなかった。

*：DSNの算出にあたって、中止例や欠測データは国内第Ⅱ相試験（A04試験）と同様に取り扱われた。また、血液学的検査についても、A04試験に準じて実施された。

がん化学療法の第 1 サイクルにおける DSN（FAS）

DSN（日）		本薬群 25例	フィルグラスチム群 27例
		例数（%）	
0		5（20.0）	11（40.7）
1		5（20.0）	4（14.8）
2		10（40.0）	7（25.9）
3		5（20.0）	3（11.1）
4		0	2（7.4）
5		0	0
6		0	0
7		0	0
8		0	0
9		0	0
DSNの要約統計量（日）	平均値	1.6	1.3
	標準偏差	1.0	1.3
	中央値	2.0	1.0
	［95%CI］	［1.2, 2.0］	［0.8, 1.8］
DSNの差（本薬群－フィルグラスチム群） ［95%CI］（日）		0.3 ［－0.4, 1.0］	

CI：信頼区間



症例数																			
本薬群	25	25	25	25	24	25	25	25	25	25	23	15	20	6	22	7	18	2	17
フィルグラスチム群	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	21	25	13	23	8	20	6	20

がん化学療法の第1サイクルにおけるANCの推移（平均値±標準偏差、FAS）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後33日以内）の死亡は認められなかった。

（3）海外臨床試験

1）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-5：980226 試験＜1999 年 8 月～2001 年 1 月＞）

乳癌患者（目標症例数：300 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 62 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群には、本薬100μg/kg及びフィルグラスチムのプラセボをがん化学療法（21日を1サイクルとして、最大4サイクルまで、ドキソルビシン塩酸塩60mg/m^2、ドセタキセル水和物75mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与することとされた（以下、「ATレジメン」））終了の翌日に皮下投与し、以後、ANCがNadir経過後10,000/μL以上が確認されるまで又は14日間のいずれか早い方までフィルグラスチムのプラセボを1日1回連日皮下投与することとされた。フィルグラスチム群には、本薬のプラセボ及びフィルグラスチム5μg/kgをがん化学療法（ATレジメン）施行終了の翌日に皮下投与し、以後、ANCがNadir経過後10,000/μL以上が確認されるまで又は14日間のいずれか早い方までフィルグラスチム5μg/kgを1日1回連日皮下投与することとされた。

本試験に登録された310例のうち、301例（本薬群：151例、フィルグラスチム群：150例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。なお、本薬群に割り付けられた患者1例に誤ってフィルグラスチムが投与されたため、当該被験者はフィルグラスチム群として解析された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後19日以内）の死亡に至った有害事象は、本薬群で1/150例（0.7%）に認められた。死因は、細菌性敗血症・乳癌1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

2）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6：990749 試験＜1999 年 11 月～2000 年 11 月＞）

乳癌患者（目標症例数：150例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外37施設で実施された。

用法・用量は、本薬群には、本薬6mg及びフィルグラスチムのプラセボをがん化学療法（ATレジメン）終了の翌日に皮下投与し、以後、ANCがNadir経過後10,000/μL以上が確認されるまで又は14日間のいずれか早い方までフィルグラスチムのプラセボを1日1回連日皮下投与することとされた。フィルグラスチム群には、本薬のプラセボ及びフィルグラスチム5μg/kgをがん化学療法（ATレジメン）施行終了の翌日に皮下投与し、以後、ANCが

Nadir経過後10,000/μL以上が確認されるまで又は14日間のいずれか早い方までフィルグラスチム5μg/kgを1日1回連日皮下投与することとされた。
本試験に登録された157例のうち、155例（本薬群：78例、フィルグラスチム群：77例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。なお、本薬群に割り付けられた患者1例にフィルグラスチム、フィルグラスチム群に割り付けられた患者2例に本薬が誤って投与されたため、当該被験者はそれぞれ投与された治験薬群として解析された。
安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後19日以内）の死亡に至った有害事象は、本薬群で1/79例（1.3%）、フィルグラスチム群で1/76例（1.3%）に認められた。死因は、本薬群でFN1例、フィルグラスチム群で急性呼吸窮迫症候群・気管支肺炎・敗血症1例であり、急性呼吸窮迫症候群・気管支肺炎・敗血症1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

3）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-7：20010144 試験＜2002 年 2 月～2004 年 3 月＞）
乳癌患者（目標症例数：928 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 90 施設で実施された。
用法・用量は、本薬 6mg 又はプラセボをがん化学療法（21 日を 1 サイクルとして、最大 4 サイクルまで、ドセタキセル水和物 100mg/m^2 を Day 1 にそれぞれ静脈内投与することとされた）終了の 24 時間後に皮下投与することとされた。
本試験に登録された 928 例（本薬群：463 例、プラセボ群：465 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。なお、プラセボ群に割り付けられた 4 例で誤って本薬が投与されたことから、当該 4 例については本薬群として評価され、両群の内訳は本薬群 467 例、プラセボ群 461 例とされた。
安全性について、投与期間中又は追跡期間中（最終投与後19日以内）の死亡に至った有害事象は、本薬群で5/467例（1.1%）、プラセボ群で14/461例（3.0%）に認められた。死因は、本薬群で心不全、肺水腫、疾患進行、中枢神経系転移、胸水各1例、プラセボ群で疾患進行、敗血症性ショック、乳癌、悪性新生物各2例、播種性血管内凝固、胃腸出血、放射線性肺臓炎、高カルシウム血症、肺転移、呼吸困難、呼吸停止、骨盤静脈血栓症各1例であり（重複例あり）、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

＜審査の概略＞
（1）審査方針について
機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（007 試験）及び乳癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（008 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

（2）有効性について
機構は、以下に示す検討の結果、悪性リンパ腫患者及び乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1）対照群の設定について
申請者は、007 試験及び 008 試験において設定された対照群の適切性について、以下のように説明している。
007試験の計画時において、フィルグラスチムは、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍等）、神経芽細胞腫及び小児がんに対して、患者のANCによらず初回のがん化学療法終了の翌日以降から投与すること（以下、「一次予防」）についての用法・用量が承認されていた。また、米国臨床腫瘍学会のガイドライン（J Clin Oncol 2006; 24: 3187-205）、米国National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology –

myeloid growth factors（以下、「NCCNガイドライン」）（v.1.2010）、及び欧州がん研究機構（EORTC）のガイドライン（Eur J Cancer 2006; 42: 2433-53）のいずれにおいても、がん化学療法ごとのFN発現リスクに応じて、G-CSF製剤を一次予防として用いる投与法の必要性が記載されていた。以上より、悪性リンパ腫患者を対象に、本薬の有効性を既承認のG-CSF製剤と比較することを目的とした007試験において、対照群にフィルグラスチムを設定したことは適切であったと考える。

また、上記の悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍等）、神経芽細胞腫及び小児がん、並びに急性白血病を除くがん腫に対しては、がん化学療法後のFNの一次予防についての用法・用量が承認されたG-CSF製剤はなかったことから、乳癌患者を対象に、がん化学療法後のFNの一次予防としての本薬の有効性を検討することを目的とした008試験において、対照群にプラセボを設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2）有効性の評価項目及び評価結果について

有効性について、007試験では、がん化学療法の第1サイクルにおけるDSNを主要評価項目として、本薬群とフィルグラスチム群の非劣性が示された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）5）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。また、008試験では、FNの発現割合を主要評価項目として、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意に低かった（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）6）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

機構は、007試験の主要評価項目としてがん化学療法の第1サイクルにおけるDSNを設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

G-CSF製剤の臨床的意義として、顆粒球系前駆細胞に作用し分化・増殖を促すとともに、成熟好中球に作用し骨髄中から末梢血中への好中球を放出させるため、DSNを短縮し、FNの発現リスクを低減させることが期待されている。Grade 4の好中球数の減少期間（DSN）が長いほど、FNの発現リスクが高まることが示されており（N Engl J Med 1991; 325; 164-70、Support Cancer Ther 2003; 1: 23-35）、また、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy（2007））において、G-CSF製剤の臨床試験で検討すべき評価項目として、FN及びGrade 4の好中球減少症の発現率とともにDSNが挙げられている。

以上より、007試験における主要評価項目としてDSNを設定したことは適切であったと考えた。

また、機構は、007試験において、DSNの非劣性マージンを1日としたことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A04試験において、FNを目的変数、DSNを説明変数とするロジスティック回帰分析により、DSNが1日延長するごとにオッズ比は1.73倍増加するという結果が得られた。この結果に基づくと、DSNが1日延長することにより、FN発現割合が約10%増加する可能性があることが示唆され、臨床上許容できないと考えられたため、DSNの非劣性マージンを1日と設定した。

なお、007試験におけるがん化学療法の第1サイクルにおけるDSNは、フィルグラスチム群と比較して本薬群で非劣性が示され、副次評価項目として設定したFNの発現割合についても下表のとおりであり、明らかな差は認められなかった。

FN の発現割合（有効性解析対象集団）

		本薬群 53例	フィルグラスチム群 54例
		例数（%）	
FN（体温38℃以上かつ	なし	34（64.2）	40（74.1）
ANC500/μL未満）の発現	あり	19（35.8）	14（25.9）
FN（体温37.5℃以上かつ	なし	23（43.4）	24（44.4）
ANC500/μL未満）の発現	あり	30（56.6）	30（55.6）

機構は、以下のように考える。

初回のがん化学療法終了後の本薬投与は、FN発現割合の低下を期待して施行されるものであり、008試験の主要評価項目としてFN発現割合が設定されたことは適切であったと考える。また、007試験の主要評価項目としてがん化学療法の第1サイクルにおけるDSNが設定されたことについては、フィルグラスチムががん化学療法後のFNの一次予防に関して薬事承認されていることを考慮すると、受け入れ可能であると判断した。

007試験で、DSNについてフィルグラスチム群と比較して本薬群の非劣性が検証され、008試験で、FN発現割合についてプラセボ群と比較して本薬群の優越性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、アナフィラキシーショック、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、二次性悪性腫瘍、毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群及び皮膚血管炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、上記の有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は、FN 発現のリスクが高い患者において忍容可能であると判断した。

1）本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

A02 試験、A04 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験及び 009 試験の 7 試験（以下、「国内安全性評価 7 試験」）について、本薬群全体、本薬 3.6mg 群、プラセボ群、及びフィルグラスチム群別に併合して集計した安全性の概要は、下表のとおりであった。各試験において、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象に関しては、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載したとおりであった。本薬群で 10%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して発現率が 3 倍以上高かった有害事象は、血小板数減少（本薬群 49.4%、プラセボ群 0.6%、以下、同順）、血中 LDH 増加（31.2%、7.5%）、ヘモグロビン減少（27.5%、6.9%）及び血中 ALP 増加（12.8%、2.3%）であった。本薬群で 10%以上に発現した有害事象のうち、フィルグラスチム群と比較して発現率が 3 倍以上高かった有害事象は、味覚異常（32.1%、1.9%）、関節痛（27.2%、4.7%）、筋肉痛（24.5%、0.9%）、末梢性浮腫（23.9%、0.9%）、爪変色（16.3%、0%）、AST 増加（15.5%、4.7%）、感覚鈍麻（13.4%、2.8%）、鼻咽頭炎（11.7%、0.9%）及び腹部不快感（11.2%、2.8%）であった。

安全性の概要（国内安全性評価 7 試験）

	例数（%）			
	本薬群全体 632 例	本薬 3.6mg 群 447 例	プラセボ群 173 例	フィルグラスチム群 107 例
全有害事象	631（99.8）	446（99.8）	173（100）	107（100）
死亡に至った有害事象*1	1（0.2）	1（0.2）	0	1（0.9）
その他の重篤な有害事象*2	26（4.1）	18（4.0）	15（8.7）	5（4.7）
その他の重要な有害事象*3	18（2.8）	15（3.4）	2（1.2）	1（0.9）

*1：重篤な有害事象のうち、転帰が死亡とされた有害事象、*2：重篤な有害事象のうち、転帰が死亡以外とされた有害事象、*3：重篤な有害事象以外で、治験薬の投与中止に至った有害事象

申請者は、がん腫間での本薬の安全性の差異、及びサイクル（発現時期）別の安全性の差異について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（007試験、008試験及び009試験）において、対照群と本薬群での有害事象の発現率に20%以上の差があった事象は、007試験（悪性リンパ腫）では認められず、008試験（乳癌）では末梢性浮腫（本薬群及び対照群でそれぞれ39.9及び16.8%、以下、同順）、血中LDH増加（39.3及び7.5%）、発熱（35.3及び11.0%）、白血球数減少（17.3及び99.4%）、好中球数減少（14.5及び99.4%）及びFN（1.2及び69.4%）、並びに009試験（非ホジキンリンパ腫）では食欲減退（8.0及び37.0%）であった。008試験において対照としたプラセボ群と比較して高発現した有害事象について、フィルグラスチムを対照とした007試験及び009試験では、本薬群と対照群との間で発現率に明らかな差異は認められなかったことから、G-CSF製剤で一般的に認められる有害事象であると考える。また、国内臨床試験において対象とされなかったがん腫における本薬の安全性について、海外の製造販売後等において乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌等に本薬が投与されており、当該成績からは、国内臨床試験において認められた有害事象以外の安全上の懸念は認められていないと考える（「（4）2）本薬の投与対象について」の項参照）。

国内安全性評価7試験（本薬群）におけるサイクル別の有害事象の発現状況は、第1、2、3、4、5及び6サイクルでそれぞれ628/632例（99.4%）、403/419例（96.2%）、344/359例名（95.8%）、244/258例（94.6%）、93/96例（96.9%）、79/82例（96.3%）であった。他のサイクルと比較して第1サイクルで発現率が3倍以上高かった有害事象は、脱毛症291例（46.0%）、背部痛120例（19.0%）、FN73例（11.6%）、体重減少27例（4.3%）、血中ビリルビン増加13例（2.1%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ10例（1.6%）であった。なお、他のサイクルと比較して第6サイクルで最も高発現した有害事象として、AST増加20例（24.4%）、ALT増加及び末梢性浮腫各15例（18.3%）等が認められたが、いずれの事象についても、G-CSF製剤投与又はがん化学療法により一般的に認められる有害事象であり、本薬の投与継続に伴う特段の安全上の懸念は認められないと考える。

機構は、日本人患者と外国人患者における本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内安全性評価 7 試験の本薬群（本薬群全体（632 例）及び本薬 3.6mg 群（447 例））と海外臨床試験（980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験）の本薬群（本薬群全体（696 例）及び本薬 6.0mg 群（546 例））との有害事象の発現率を比較した。

国内本薬群全体、海外本薬群全体のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、下表のとおりであった。海外本薬群全体と比較して国内本薬群全体で発現率が 20%以上又は 3 倍以上高かった有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、倦怠感、血中 LDH 増加、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、発疹、ALT 増加、爪変色、AST 増加、感覚鈍麻、血中 ALP 増加、蕁麻疹、鼻咽頭炎及び腹部不快感であった。海外本薬群全体

と比較して国内本薬群全体で 20%以上発現率が高い、又は国内本薬群全体で発現率が 2%以上で海外本薬群全体より 3 倍以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、貧血及び FN であった。国内本薬群全体と比較して海外本薬群全体で発現率が 20%以上又は 3 倍以上高かった有害事象は、骨痛、疲労、無力症、消化不良及び粘膜の炎症であった。国内本薬群全体と比較して海外本薬群全体で 20%以上発現率が高い、又は海外本薬群全体で発現率が 2%以上で国内本薬群全体より 3 倍以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、脱毛症、嘔吐、骨痛、疲労及び頭痛であった。なお、国内外で発現率に差異が認められた有害事象のうち、臨床検査に関連した事象（白血球数減少、好中球数減少等）については、海外ではがん化学療法による Grade 3 又は 4 の好中球減少症、血小板減少症は臨床検査データとして記録可能であるため有害事象としては収集しないこととされており、これらの差異は国内外での収集方法の違いに起因していると考えられた。Grade 3 以上の有害事象についても、国内本薬群全体で発現率が高かった有害事象は、主に臨床検査に関連した事象であった。

以上より、国内外で安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。なお、国内本薬 3.6mg 群と海外本薬 6.0mg 群での有害事象の発現率は、国内本薬群全体と海外本薬群全体の比較結果と同様であり、本薬の用量による明らかな差異は認められなかった。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	国内本薬群全体 632 例		海外本薬群全体 696 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	631（99.8）	459（72.6）	669（96.1）	245（35.2）
白血球数減少	357（56.5）	316（50.0）	0	0
好中球数減少	345（54.6）	329（52.1）	0	0
脱毛症	318（50.3）	0	388（55.7）	80（11.5）
血小板数減少	312（49.4）	209（33.1）	1（0.1）	0
倦怠感	298（47.2）	4（0.6）	8（1.1）	0
悪心	211（33.4）	8（1.3）	284（40.8）	21（3.0）
便秘	209（33.1）	1（0.2）	141（20.3）	3（0.4）
味覚異常	203（32.1）	0	87（12.5）	2（0.3）
発熱	199（31.5）	6（0.9）	151（21.7）	3（0.4）
血中 LDH 増加	197（31.2）	2（0.3）	2（0.3）	0
下痢	178（28.2）	9（1.4）	256（36.8）	19（2.7）
リンパ球数減少	175（27.7）	158（25.0）	0	0
ヘモグロビン減少	174（27.5）	48（7.6）	0	0
関節痛	172（27.2）	9（1.4）	114（16.4）	14（2.0）
食欲減退	163（25.8）	10（1.6）	113（16.2）	7（1.0）
筋肉痛	155（24.5）	6（0.9）	174（25.0）	10（1.4）
末梢性浮腫	151（23.9）	2（0.3）	106（15.2）	5（0.7）
口内炎	149（23.6）	0	100（14.4）	1（0.1）
背部痛	144（22.8）	0	59（8.5）	10（1.4）
頭痛	134（21.2）	0	147（21.1）	16（2.3）
発疹	127（20.1）	2（0.3）	40（5.7）	1（0.1）
ALT 増加	126（19.9）	8（1.3）	4（0.6）	0
嘔吐	116（18.4）	4（0.6）	171（24.6）	21（3.0）
爪変色	103（16.3）	0	3（0.4）	0
貧血	100（15.8）	32（5.1）	55（7.9）	4（0.6）
AST 増加	98（15.5）	3（0.5）	5（0.7）	1（0.1）
感覚鈍麻	85（13.4）	1（0.2）	22（3.2）	0
FN	82（13.0）	76（12.0）	39（5.6）	20（2.9）
血中 ALP 増加	81（12.8）	0	4（0.6）	0
蕁麻疹	80（12.7）	12（1.9）	5（0.7）	0

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	国内本薬群全体 632 例		海外本薬群全体 696 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻咽頭炎	74（11.7）	0	21（3.0）	0
不眠症	72（11.4）	0	100（14.4）	0
腹部不快感	71（11.2）	0	7（1.0）	0
骨痛	33（5.2）	1（0.2）	215（30.9）	18（2.6）
疲労	29（4.6）	1（0.2）	244（35.1）	17（2.4）
腹痛	26（4.1）	1（0.2）	74（10.6）	7（1.0）
咳嗽	26（4.1）	0	78（11.2）	3（0.4）
消化不良	22（3.5）	0	96（13.8）	2（0.3）
無力症	4（0.6）	0	161（23.1）	12（1.7）
粘膜の炎症	0	0	77（11.1）	5（0.7）

LDH：乳酸脱水素酵素、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、FN：発熱性好中球減少症、ALP：アルカリホスファターゼ

機構は、以下のように考える。

フィルグラスチムと本薬で有害事象の種類等に明らかな差異はないと考えられるが、国内臨床試験においてプラセボ群又はフィルグラスチム群と比較して本薬群で発現率が高かった血小板減少症等の有害事象の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下 2）～8）の項では、主に国内安全性評価 7 試験の結果等を基に、死亡に至った有害事象、本薬の用量調節を必要とした有害事象等に着目して検討を行った。

2）アナフィラキシーショック

申請者は、本薬投与によるアナフィラキシーショックについて、以下のように説明している。

国内安全性評価 7 試験におけるアナフィラキシーと関連する有害事象（免疫系障害（MedDRA SOC）のうち、薬物過敏症、過敏症及びアナフィラキシー様ショック）の発現状況は、下表のとおりであった。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。下表のいずれの事象も治験薬投与開始後の化学療法施行時に発現した事象であり、発現した当日に消失又は回復した。いずれの事象も本薬と併用されたドセタキセル水和物によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群全体でアナフィラキシー様ショック及び薬物過敏症各 1 例、本薬 3.6mg 群でアナフィラキシー様ショック 1 例であり、プラセボ群及びフィルグラスチム群では認められなかった。

また、海外の製造販売後における発現状況*（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データロック）を検討した結果、死亡に至った 1 例を含む 81 例のアナフィラキシー反応が報告されており、本薬投与開始から発現までの期間は 1～366 日、発現時期の中央値は 1 日であった。

*：[redacted]。以下の「(3) 安全性について」の項での海外の製造販売後における発現状況も[redacted]。

国内安全性評価 7 試験におけるアナフィラキシー関連の有害事象*の発現状況

事象名	例数（%）			
	本薬群全体 632 例	本薬 3.6mg 群 447 例	プラセボ群 173 例	フィルグラスチム群 107 例
全体	7（1.1）	3（0.7）	4（2.3）	2（1.9）
薬物過敏症	5（0.8）	1（0.2）	0	0
過敏症	1（0.2）	1（0.2）	4（2.3）	2（1.9）

事象名	例数（%）			
	本薬群全体 632 例	本薬 3.6mg 群 447 例	プラセボ群 173 例	フィルグラスチム群 107 例
アナフィラキシー様ショック	1（0.2）	1（0.2）	0	0

*：免疫系障害（MedDRA SOC）のうち、薬物過敏症、過敏症及びアナフィラキシー様ショックを「アナフィラキシー関連の有害事象」とした。

機構は、以下のように考える。

本薬投与群で治験薬の投与中止に至ったアナフィラキシーと関連する有害事象が認められていること、及び海外の製造販売後においては死亡に至った患者も認められていることから、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。

3）間質性肺疾患

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患について、以下のように説明している。

国内安全性評価 7 試験における間質性肺炎等の呼吸器系の有害事象（呼吸器、胸郭及び縦隔障害（MedDRA SOC）のうち、咳嗽、呼吸困難、間質性肺疾患、肺障害及び肺臓炎）の発現状況は、下表のとおりであった。

死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群全体で肺臓炎 1 例、本薬 3.6mg 群で肺臓炎 1 例、フィルグラスチム群で間質性肺疾患 1 例に認められた。

さらに、間質性肺疾患に関連した有害事象として、007 試験において本薬との因果関係が否定されなかった Grade 4 の肺炎が認められており、重篤な有害事象とされた。

また、海外の製造販売後における発現状況（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データロック）を検討した結果、死亡に至った患者 4 例を含む 24 例の間質性肺炎（肺臓炎）が報告されており、本薬投与開始から発現までの期間は 24～101 日、発現時期の中央値は 79 日であった。

国内安全性評価 7 試験における間質性肺炎等の呼吸器系の有害事象*の発現状況

事象名	例数（%）			
	本薬群全体 632 例	本薬 3.6mg 群 447 例	プラセボ群 173 例	フィルグラスチム群 107 例
全体	27（4.3）	19（4.3）	3（1.7）	1（0.9）
呼吸困難	22（3.5）	16（3.6）	3（1.7）	0
肺臓炎	4（0.6）	2（0.4）	0	0
咳嗽	2（0.3）	2（0.4）	0	0
肺障害	2（0.3）	1（0.2）	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1（0.9）

*：呼吸器、胸郭及び縦隔障害（MedDRA SOC）のうち、咳嗽、呼吸困難、間質性肺疾患、肺障害及び肺臓炎を「間質性肺炎等の呼吸器系の有害事象」とした。

機構は、以下のように考える。

本薬の国内臨床試験において、本薬群でプラセボ群又はフィルグラスチム群と比べて間質性肺疾患等の呼吸器系の有害事象の発現率が高い傾向にあること、また、海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない間質性肺炎により死亡に至った患者が認められていることから、初期症状の発現に注意し、必要に応じて胸部画像検査等による診断を行って遅滞なく対応するよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

4）急性呼吸窮迫症候群

申請者は、本薬投与による急性呼吸窮迫症候群について、以下のように説明している。

本薬投与後の急性呼吸窮迫症候群は国内安全性評価 7 試験では認められなかったが、海外の製造販売後において（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データロック）、死亡に至った患者 8 例を含む 23 例の急性呼吸窮迫症候群が報告されており、当該 8 例の本薬投与開始から発現までの期間は 1～83 日、発現時期の中央値は 3 日であった。

機構は、以下のように考える。
本薬の国内臨床試験では急性呼吸窮迫症候群が認められていないものの、海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない急性呼吸窮迫症候群により死亡に至った患者が認められていることから、初期症状の発現に注意し、必要に応じて胸部画像検査等による診断を行って遅滞なく対応するよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

5）芽球増加
申請者は、本薬投与による芽球増加について、以下のように説明している。
国内安全性評価 7 試験において、急性骨髄性白血病患者は対象として含まれておらず、芽球増加が認められた患者はいなかった。G-CSF 受容体は骨髄性白血病細胞にも発現しており、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加することが報告されている（Blood 1996; 87: 1484-94）ことから、骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する本薬の使用を禁忌とした上で、本薬投与による芽球増加の発現については、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。
本薬の投与対象には急性骨髄性白血病患者が含まれること（「（4）2）本薬の投与対象について」の項参照）及び本薬の作用機序（「3.（ｉ）＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験」の項参照）を踏まえると、本薬投与後の芽球増加の発現については、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

6）脾腫・脾破裂
申請者は、本薬投与による脾腫・脾破裂について、以下のように説明している。
国内安全性評価 7 試験において、脾腫については、本薬群全体で 2/632 例（0.3%）に認められ、1 例（Grade 1）は本薬 1.8mg 投与後 46 日に発現し、97 日目に回復した。1 例（Grade 2）は本薬 3.6mg 投与後 15 日に発現し、当該患者は原疾患に関するその後の治療開始に伴い、未回復のまま追跡不要とされた。また、脾破裂については認められなかった。国内安全性評価 7 試験において、脾腫・脾破裂により死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
また、海外の製造販売後において（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データロック）、死亡に至った患者 2 例を含む 41 例の脾腫又は脾破裂が報告されており、当該 41 例の本薬投与開始から発現までの期間は 1～164 日、発現時期の中央値は 13 日であった。

機構は、以下のように考える。
脾腫・脾破裂について、海外の製造販売後において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った患者が認められていることから、血液学的検査値の推移に留意し、必要に応じて腹部超音波検査を実施する等の十分な注意を行うよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

7）骨痛・背部痛等の関連事象
申請者は、本薬投与による骨痛・背部痛等の関連事象について、以下のように説明して

いる。

国内安全性評価 7 試験における骨痛・背部痛等の関連事象（筋骨格系及び結合組織障害（MedDRA SOC））の発現状況は、下表のとおりであった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。主な有害事象の発現時期について、関節痛は投与後 3 日において 32.0%（55/172 例）、筋肉痛は投与後 2 日において 28.4%（44/155 例）、並びに背部痛は投与後 3 及び 8 日においていずれも 13.9%（20/144 例）と最も多く認められた。

国内安全性評価 7 試験における骨痛・背部痛等の関連事象*の発現状況

事象名	例数（%）			
	本薬群全体 632 例	本薬 3.6mg 群 447 例	プラセボ群 173 例	フィルグラスチム群 107 例
全体	372（58.5）	280（62.6）	117（67.6）	45（42.1）
関節痛	172（27.2）	150（33.6）	67（38.7）	5（4.7）
筋肉痛	155（24.5）	126（28.2）	51（29.5）	1（0.9）
背部痛	144（22.8）	99（22.1）	32（18.5）	30（28.0）
四肢痛	36（5.7）	32（7.2）	16（9.2）	0
骨痛	33（5.2）	22（4.9）	4（2.3）	9（8.4）
頚部痛	11（1.7）	5（1.1）	0	2（1.9）
筋骨格痛	8（1.3）	5（1.1）	0	1（0.9）
筋骨格硬直	6（0.9）	5（1.1）	4（2.3）	0

*：筋骨格系及び結合組織障害（MedDRA SOC）のうち、本薬群において発現率が1%以上の事象を記載した。

機構は、以下のように考える。

本薬の国内臨床試験において骨痛により死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められていないものの、骨痛・背部痛等に関する症状については観察を行い、症状に応じて鎮痛薬の投与等の適切な対応を必要とすることから、当該事象の発現状況については添付文書等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

8）二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

国内安全性評価 7 試験において、骨髄異形成症候群（骨髄異形成症候群の疑いを含む）が本薬群全体で 2/632 例（0.3%）に認められた。また、海外の製造販売後の使用成績として、2002 年 1 月 30 日に本薬が世界で初めて米国において承認されてから [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに推定で 435 万人に本薬が投与され、骨髄異形成症候群 13 例及び急性骨髄性白血病 11 例が認められた。

本邦における急性骨髄性白血病のがん年齢調整罹患率は10 万人あたり 1.9 人であるとの報告（Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 328-36）を踏まえると、海外の製造販売後の使用成績からは、本薬投与により二次性悪性腫瘍のリスクは増加していないと考える。また、がん化学療法後の G-CSF 製剤投与群では非投与群と比較して急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の発現リスクが 0.41%高くなるものの、死亡リスクは 3.40%低下するとの報告もあり（J Clin Oncol 2010; 28: 2914-24）、本薬投与による二次性悪性腫瘍のリスクが G-CSF 製剤を用いた治療により得られるベネフィットを上回ることはないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において一定の頻度で発現が認められていることから、当該事象の発現状況については添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

9）その他

以下では、今般の承認申請後に、EU において、海外の製造販売後における本薬の使用成績を基に、本薬投与後の毛細血管漏出症候群に対する注意喚起を行う措置が講じられたことから、当該措置を踏まえた本邦での安全対策について、及び海外の製造販売後における本薬の副作用報告を基に、対策を要する事象として Sweet 症候群及び皮膚血管炎について検討を行った。

申請者は、本薬投与による、毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群及び皮膚血管炎について、以下のように説明している。

毛細血管漏出症候群について、海外の製造販売後において（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データロック）、死亡に至った患者 1 例を含む 5 例が報告されており、このうち 4 例は重篤とされた。また当該 5 例について、いずれも本薬との因果関係は否定されず、本薬投与開始から発現までの期間は 1 日～5 週、発現時期の中央値は 4 日であった。なお、国内安全性評価 7 試験において、毛細血管漏出症候群は認められなかった。

Sweet 症候群について、海外の製造販売後において（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データロック）、18 例が報告されており、このうち 15 例は重篤とされた。また当該 18 例について、本薬投与開始から発現までの期間は 1～137 日、発現時期の中央値は 13.5 日であった。なお、国内安全性評価 7 試験において、Sweet 症候群は認められなかった。

皮膚血管炎について、海外の製造販売後において（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データロック）、4 例が報告されており、全 4 例が重篤とされた。また当該 4 例の本薬投与開始から発現までの期間は 11～190 日、発現時期の中央値は 44 日であった。なお、国内安全性評価 7 試験において、皮膚血管炎は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群及び皮膚血管炎について、いずれの事象も海外の製造販売後において本薬との因果関係が否定できない重篤例が認められていることから、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

（4）臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①本薬は FN 発現のリスクが高い患者に対して使用する旨、及び②本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にする旨を注意喚起する予定である旨を説明していた。

機構は、「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者における FN 発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

1）診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、がん化学療法による FN の発症抑制についての本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。また、国内の診療ガイドラインである発熱性好中球減少症診療ガイドライ

ン 日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2012 年）（以下、「国内 FN 診療ガイドライン」）及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）（2013 年 7 月 24 日版）において本薬に関する記載はなかった。なお、米国 NCCN ガイドライン（v.1.2014）及び国内 FN 診療ガイドラインにおいて、FN の高リスク患者（FN の発現率が 20%以上）及び FN の中間リスク患者（FN の発現率が 10～20%で、かつ、FN 発現のリスク因子を有する）に対しては、がん化学療法後の FN に対する G-CSF 製剤による一次予防が推奨される旨が記載されていた。

＜診療ガイドライン＞

- 米国 NCCN ガイドライン（v.1.2014）：本薬は、FN 発現のリスクが高い患者（FN の発現率が 20%以上）に対する予防投与として推奨される。
- G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版　日本癌治療学会編（金原出版、2013 年）：FN 発症率が 20%以上のレジメンを使用するとき、本薬を一次予防に用いることは、FN の予防に有用である。

＜教科書＞

- De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles & Practices of Oncology 9th edition（Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA）：予防投与として用いる本薬は費用対効果に優れるだけでなく、費用の削減にも有用であると報告（Value Health 2008; 11 : 172）されている。
- 新臨床腫瘍学　がん薬物療法専門医のために　改訂第 3 版（日本臨床腫瘍学会、2012 年）:「ポリエチレングリコール（以下、「PEG」）化した G-CSF」について、1 回投与で長期の顆粒球刺激作用をもたらし、海外臨床試験で従来の G-CSF 製剤と比較して FN 発現のリスクを低下させた。しかしながら、長期の安全性及び有効性については不明な点が残るとされており、末梢血幹細胞動員のための使用は認められていない。

機構は、以下のように考える。

下記の点及び「2）本薬の投与対象について」の項における検討の結果から、本薬を、がん化学療法による FN の発症抑制を目的とした治療の選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

- 悪性リンパ腫患者を対象とした 007 試験において、DSN についてフィルグラスチム群に対する本薬群の非劣性が検証されたことから、フィルグラスチムががん化学療法後の FN の一次予防の効能・効果を有する悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍等）、神経芽細胞腫、小児がんに対して、本薬はフィルグラスチムと同様の臨床的位置付けが期待できること。
- 乳癌患者を対象とした 008 試験において、FN 発現割合についてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたことから、フィルグラスチムががん化学療法後の FN に対する一次予防の効能・効果を有していないがん腫に対しても、本薬の臨床的有用性が期待できること。
- 本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと（「（3）安全性について」の項参照）。

2）本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

本薬は、骨髄中の顆粒球系前駆細胞に作用して分化等を促進することにより、好中球の産生を亢進する作用等を有することから、がん化学療法後に本薬を投与することにより、①好中球減少症を抑制すること、及び②ANC の回復を促進し、その結果、ANC の減少期間が短縮することが期待される。作用機序の観点から、本薬の治療効果は好中球減少症の

程度の影響を受けると考えられるものの、がん化学療法後の好中球減少症の程度はがん化学療法レジメンの骨髄抑制の程度と関連することを踏まえると、本薬の治療効果はがん腫に影響されないと考える。

機構は、提出された国内臨床試験において対象とされなかったがん腫に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験において対象とされたがん腫及びがん化学療法レジメンを含め、本薬の海外臨床試験成績として、下記が報告されている。

- 2,112 例のがん患者（乳癌 971 例、非ホジキンリンパ腫 325 例、非小細胞肺癌 265 例、小細胞肺癌 76 例、卵巣癌 161 例、ホジキンリンパ腫 46 例及びその他 268 例）を対象に、非対照試験が実施され、本薬 6mg を皮下投与した際のサイクル 1 での FN の発現率は 76/2,112 例（3.6%）、サイクル 1 での Grade 4 の好中球減少症の発現率は 318/2,112 例（15.1%）であった。がん化学療法レジメンの 1 サイクルの期間は 14 日間隔が 25%、21 日間隔が 68%、28 日間隔が 7%であった（Oncologist 2007; 12: 484-94）。
- 結腸直腸癌患者を対象に、プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が実施され、2 週間間隔のがん化学療法 1 サイクルごとに本薬 6mg 又はプラセボを Day 4 に皮下投与した際の Grade 3/4 の好中球減少症及び FN の発現率は、本薬群でそれぞれ 13 及び 2%、プラセボ群でそれぞれ 43 及び 8%であった（Clin Colorectal Cancer 2010; 9: 95-101）。
- 非小細胞肺癌患者を対象に、フィルグラスチムを対照とした非盲検無作為化比較試験が実施され、3 週間間隔のがん化学療法 1 サイクルごとに本薬 100 及び 300μg/kg を Day 3 に皮下投与した際に、フィルグラスチム 5μg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与又はがん化学療法 1 サイクルごとに本薬 30μg/kg を Day 3 に皮下投与した際と比較して、速やかながん化学療法後の ANC の回復が認められた（J Clin Oncol 2000; 18: 2522-8）。

上記の試験成績について、がん化学療法の治療強度、投与間隔及び対象により有効性の結果に差異はあるものの、がん化学療法後に本薬を投与することで一貫して有効性が認められている。安全性についても、臨床試験で対象とされなかったがん腫及びがん化学療法レジメンに特有の懸念は報告されていない。

国内安全性評価 7 試験において対象から除外された急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者においては、G-CSF 受容体が白血病細胞にも発現しており、G-CSF 製剤の投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されている（Blood 1996; 87: 1484-94）。しかしながら、AML 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性をフィルグラスチムとと比較することを目的として米国で実施された二重盲検無作為化比較試験（BMC Cancer 2008; 8: 1-10）において、主要評価項目とされた寛解導入療法期間中の ANC が 500/μL 以上に回復するまでの日数は、両群ともに 22 日間であった。FN は寛解導入療法期間中に本薬群（42 例）の 81%、フィルグラスチム群（41 例）の 88%に認められた。また、その他の複数の臨床研究の結果（Blood 2009; 113: 3903-10、Hematology 2010; 15: 125-31、Pharmacotherapy 2012; 32: 1070-7）から、AML 患者に対する本薬の有効性及び安全性は確認されている。ただし、骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する本薬の投与は、他の G-CSF 製剤と同様に、添付文書において禁忌として注意喚起を行う必要があると考える。

以上より、がん腫によらず、FN 発現のリスクが高い患者に対する本薬の臨床的有用性は認められると考える。

また、機構は、FN 発現のリスク因子を有する患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外のガイドラインで G-CSF 製剤による一次予防が推奨されている FN 発現のリスクが 10～20%のがん化学療法が施行され、かつ FN 発現のリスク因子（患者リスク因子）を

有する対象集団の一つとして、（R）CHOP レジメンを使用予定の 65 歳以上の非ホジキンリンパ腫患者を対象に 009 試験が実施され、対照群であるフィルグラスチムと同様の有効性が本薬においても示された（「＜提出された資料の概略＞（2）7）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

国内外の診療ガイドラインにおいて、最も重要な FN 発現のリスク因子として「高齢」又は「65 歳以上」が挙げられている。また、「高齢」以外の FN 発現のリスク因子として、「進行がん」、「FN 発現歴」、「骨髄浸潤」、「化学療法歴及び放射線療法歴」、「好中球減少症」、「抗生剤の予防投与なし」、「G-CSF 製剤の予防投与なし」、「PS 不良」、「栄養状態不良」、「感染、開放創」、「直近の手術歴」、「肝機能値異常」、「腎機能値異常」、「女性」、「心血管系疾患」、「Hb 低値」等が挙げられており、各ガイドライン間で記載は概ね共通している。「高齢」を含む FN 発現のリスク因子を有する患者に対する本薬の投与については、国内外における診療ガイドラインを参考として本薬の使用を考慮することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

がん腫によらず、FN 発現のリスク因子を有する患者に対する本薬の臨床的有用性は認められる旨の申請者の説明を概ね了承するものの、日本人患者を対象とした臨床試験で本薬の臨床的有用性が確認された対象疾患・化学療法レジメンは限られていることについては、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、007 試験、008 試験及び 009 試験はいずれも FN 発現のリスクの程度を考慮した上で、国内外の診療ガイドラインにおける考え方に沿って実施されたことから、本薬の投与対象についても、FN 発現のリスクの程度を考慮し、また国内外の診療ガイドラインの記載内容に関する十分な理解の下で使用される必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、①臨床試験に組み入れられた患者における FN 発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨、②本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にする旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」と設定することが適切であると判断した。

なお、骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する本薬の使用を禁忌とすることについての申請者の説明は了承した。

3）フィルグラスチムにおけるがん化学療法による好中球減少症以外の効能・効果に対する本薬の投与について

機構は、フィルグラスチムにおいて承認されている、がん化学療法による好中球減少症以外の効能・効果である、造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の ANC 増加促進、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に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

造血幹細胞の末梢血中への動員について、フィルグラスチムを対照として本薬の有効性及び安全性を検討した無作為化試験に関する公表論文 1 報（Transfus Apher Sci 2010; 43: 321-6）を含む計 11 報が確認されたが、いずれもフィルグラスチムと遜色ない CD34 陽性細胞数を得ることができ、実際に自家造血幹細胞移植が実施されていた。造血幹細胞移植時の ANC の増加促進について、フィルグラスチムを対照として本薬の有効性及び安全性を検討した無作為化試験に関する公表論文 7 報（PLoS One 2013; 8: e53252、Eur J Cancer 2012; 48: 713-20 等）を含む計 12 報が確認されたが、いずれもフィルグラスチムと遜色な

い ANC の回復を認めている。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、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について、本薬の臨床試験に関する報告は確認されなかった。以上より、一部の効能・効果に対する本薬の試験成績が報告されており、本薬においても有効性を期待できる適応症はあると考えるが、[redacted]。

機構は、申請者の説明を了承した。

4）小児に対する本薬の投与について

機構は、小児に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の小児に対する国内での使用経験はない。また、[redacted]。なお、小児に対する本薬の使用経験がない旨は添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

がん化学療法における好中球減少症の予防は小児においても対策が必要であることから、製造販売後に本薬が小児に対して使用された場合には、その情報を把握するとともに、小児に対する適応の開発についても可能な限り速やかに検討すべきと考える。

（5）用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 1 サイクルの期間が 14 日間未満のがん化学療法の施行後における本薬の安全性は確立していない。

1）本薬の用量について

申請者は、本薬の申請用量の設定の適切性について、以下のように説明している。

フィルグラスチムが一次予防投与の適応を有する悪性リンパ腫患者を対象に、本薬の用量設定試験として 005 試験が実施された。用量反応プロファイルとして、「直線的に減少」及び「3.6mg で減少」の対比パターンで統計学的な有意差が認められ、そのうち「3.6mg で減少」で p 値が最も小さかった。また、固形癌のうち乳癌患者を対象に、本薬の用量設定試験として 006 試験が実施された。用量反応プロファイルとして、「直線的に減少」及び「3.6mg で減少」の対比パターンで統計学的な有意差が認められ、そのうち「3.6mg で減少」で p 値が最も小さかった。上記 2 つの用量設定試験結果から、日本人患者における本薬の推奨用量は 3.6mg と決定され、当該推奨用量にて検討された 007 試験及び 008 試験を中心とした臨床試験結果に基づき本薬の有効性及び安全性が示されたことから、申請用量は 3.6mg と設定することが適切であると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2）本薬の用法について

①投与経路

フィルグラスチムの用法では、出血傾向等により皮下投与が困難な場合には、静脈内投与することが可能とされていることを踏まえ、申請者は、本薬における静脈内投与について、以下のように説明している。

がん患者を対象とした国内臨床試験（A04 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験及び 009 試験）では、がん化学療法が施行可能な造血能を有する患者が組み入れられたことから、血液凝固系の異常等の出血素因を有する患者における本薬の安全性は不明である。しかしながら、当該 6 臨床試験においては、本薬との因果関係が否定された注射部位出血が 1/632 例（0.2%）で認められ、無処置で回復した。また、海外の製造販売後において（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データロック）、出血素因（Haemorrhages（MedDRA Ver16.0、SMQ）に分類される事象）を有する患者 11 例において、死亡に至った患者は 3 例、重篤な有害事象が 8 例で認められたが、いずれも出血関連事象ではなかった。以上より、出血素因を有する患者に本薬を皮下投与した際に、特有の安全上の懸念は認められていないと考える。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（980230 試験）において、本薬 30 及び 60μg/kg を各 8 例に単回静脈内投与、並びにそれぞれ 8 及び 9 例に単回皮下投与した結果、本薬投与後の好中球数がベースライン値の 2 倍以上となった期間（平均値±SD）は、本薬 30 及び 60μg/kg 静脈内投与時にはそれぞれ 2.9±0.4 日及び 5.3±2.1 日であり、皮下投与時にはそれぞれ 6.7±3.3 日及び 8.1±2.0 日であった。安全性については、いずれの投与群においても臨床上問題となる有害事象は認められなかった。以上より、皮下投与時と比較して静脈内投与時には本薬の有効性が減弱する可能性があり、至適用量は投与経路によって異なると考えられるが、静脈内投与における至適用量は検討しておらず、[redacted]。

②投与間隔

機構は、がん患者を対象とした本薬の臨床試験における、本薬の投与間隔による本薬の有効性及び安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

がん患者を対象として国内外で実施された本薬の臨床試験（A04 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、009 試験、980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験）において、本薬が複数回投与された患者における投与間隔はほとんどが 21 日であり、最短の投与間隔が 21 日未満であった患者の割合は、国内臨床試験及び海外臨床試験でそれぞれ 5.9%（24/404 例）及び 12.4%（84/678 例）であった（下表）。最短投与間隔が 21 日未満と 21 日以上の患者における本薬の有効性として、008 試験*の本薬群における FN の発現割合はそれぞれ 5.6%（1/18 例）及び 0.7%（1/151 例）であったことから、明らかな差異は認められなかった。また、本薬の安全性について、国内臨床試験において最短投与間隔が 21 日未満と 21 日以上の患者での有害事象の発現率に 20%以上の差があった事象は、白血球数減少（それぞれ 16.7 及び 41.8%）及び好中球数減少（それぞれ 12.5 及び 40.3%）であった。海外臨床試験において投与間隔による有害事象の発現率に 20%以上の差があった事象は認められなかった。

*:国内臨床試験のうち 008 試験は二重盲検期のすべてのサイクルで本薬の有効性が評価され、その他の臨床試験では第 1 サイクルのみで有効性が評価された。

国内外で実施された臨床試験における本薬の投与間隔

投与間隔（日）*	国内臨床試験 404例	海外臨床試験 678例
	例数（%）	
18	0	1（0.1）
19	0	9（1.3）
20	24（5.9）	74（10.9）
21	348（86.1）	583（86.0）
22	10（2.5）	5（0.7）

投与間隔（日）*		国内臨床試験 404例	海外臨床試験 678例
		例数（%）	
23		4（1.0）	2（0.3）
24		2（0.5）	1（0.1）
25		3（0.7）	1（0.1）
26		0	0
27		3（0.7）	1（0.1）
28		7（1.7）	1（0.1）
29		2（0.5）	0
30		1（0.2）	0
投与間隔の要約統計量（日）	平均値	21.3	20.9
	標準偏差	1.4	0.6
	中央値	21.0	21.0

国内臨床試験（A04 試験、005 試験、006 試験及び 008 試験）及び海外臨床試験（980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験）において本薬が複数回投与された患者、*：各患者での最短の投与期間

機構は、米国の添付文書における用法では、殺細胞性薬剤によるがん化学療法の開始 14 日前から開始後 24 時間までの期間には投与してはならない旨が記載されていること、及び EU の添付文書における用法では、殺細胞性薬剤によるがん化学療法の開始から約 24 時間後に投与する旨が記載されていることを踏まえ、本薬の申請用法の設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国及び EU の添付文書における本薬の用法の記載は、各地域での承認申請した際の臨床試験成績に基づくものである。がん化学療法終了 4 時間後又は 24 時間後に本薬を投与した複数の無作為化比較試験（Breast Cancer Res Treat 2004 Abstract 1054、J Clin Oncol 2006; 24 (suppl 18) Abstract 7570 等）において有効性及び安全性が検討された結果、4 時間後投与では 24 時間後投与と比較して DSN が長くなり、また FN 発現割合が高まっていたとする臨床試験があった一方で、両群で差が認められないとする臨床試験も報告された（Gynecol Oncol 2009; 112: 601-4）。このことから、NCCN ガイドライン（v.2.2013）から、24 時間以降に投与する旨の記載は削除され、「過去の多くの臨床試験は翌日投与である（category 1）」とされ、本薬のがん化学療法との同日投与について「データは限定的であり特定の状況でのみ推奨される（category 2A）」と記載された。国内においては、本薬のがん化学療法との同日投与のデータは得られていないため、本薬の申請用法・用量において「がん化学療法剤投与終了後の翌日以降」と設定し、添付文書の重要な基本的注意の項において「がん化学療法剤と同日の投与は避ける」旨を注意喚起すべきと考えた。

また、米国国立衛生研究所の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）を用いて、検索条件を「"keyword（がん腫ごとに keyword を変更）" and "pegfilgrastim" and "clinical trial"」として、各がん腫においてがん化学療法後に本薬が投与された臨床試験成績を抽出した結果（2013 年 10 月 10 日時点）、133 報が抽出された。このうち、評価資料として提出した臨床試験において対象とされたがん化学療法後に本薬が投与された試験成績等の公表論文を除く計 51 報の試験結果を基に、本薬の投与間隔と FN の発現割合を検討した結果、3 週間サイクルレジメンと比較して 2 週間サイクルレジメンにおいて FN の発現割合が高くなる傾向が認められた（下表）。FN の発現割合に影響を与える因子として、投与間隔に加えて、化学療法の治療強度、検討された用量、患者背景等も考えられることから、投与間隔の短縮が FN の発現割合に与える影響は不明であると考える。

本検討結果から、2002 年の米国及び EU での承認申請以降に 2 週間サイクルレジメンを含む多数の海外臨床試験の成績が集積していること、また本薬の薬物動態学的特性（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）投与間隔に関する申請者の考察」の項参照）を踏まえ、申請用法・用量において、殺細胞性薬剤によるがん化学療法の開始 14 日前の期間には投

与してはならない旨を設定する必要性は乏しく、また投与間隔については、国内外で実施された本薬の臨床試験における規定と同様に、がん化学療法終了の翌日以降にがん化学療法1サイクルあたり1回投与することが適切であると考える。ただし、本検討結果において投与間隔が14日未満の本薬投与に関する知見は限られたこと、またNCCNガイドライン（v.2.2013）において、十分な成績がないことから、1週間サイクルレジメンにおける本薬の投与を推奨しない旨の記載があることから、1週間サイクルレジメンにおける本薬投与は推奨されないと考える。

なお、これまでに実施された本薬の臨床試験において、がん化学療法1サイクルあたり複数回投与した経験はない。

本薬の投与間隔とFN発現割合[*1]の分布

がん腫	投与間隔 14日未満	14日	21日	28日[*2]	主な公表論文
乳癌	0%	0～41.7%	0～19%	3%	Breast Cancer Res Treat 2009; 114: 103-12、J Clin Oncol 2005; 23: 8340-7、Crit Rev Oncol Hematol 2007; 64: 64-72、Clin Transl Oncol 2009; 11: 842-8
悪性リンパ腫	－	16～38.3%	4～25%	－	Haematologica 2006; 91: 496-502、Leukemia 2011; 25: 1877-81
肺癌	0%	3～15%	0～6.7%	－	Cancer Invest 2005; 23: 573-6、J Thorac Oncol 2008; 3: 1159-65、J Thorac Oncol 2007; 2: 520-5
卵巣癌	－	2.5%	－	－	Gynecol Oncol 2010; 118: 303-7
胚細胞腫瘍	－	38%	－	－	Br J Cancer 2011; 105: 766-72
大腸癌	－	2～8%	－	－	Clin Colorectal Cancer 2010; 9: 95-101
胃癌	－	0～32%	－	－	Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67: 41-8
頭頸部癌	－	－	20%	－	Cancer 2013; 119: 1823-31
肉腫	－	－	8%	－	BMC Cancer 2011; 11: 510
白血病	－	－	－	12%	J Clin Oncol 2008; 26: 196-203

*1：最小値～最大値、*2：投与間隔が28日超の公表論文は確認されなかった、－：該当せず

機構は、以下のように考える。

がん化学療法1サイクルあたり1回投与以外の投与回数における本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬の投与回数をがん化学療法1サイクルあたり1回投与と設定することは可能と判断した。ただし、1サイクルの期間が14日間未満の場合における本薬の安全性は不明であり、本薬の投与は推奨されないことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、1サイクルの期間が14日間未満のがん化学療法の施行後における本薬の安全性は確立していない旨を注意喚起すべきと考える。また、各がん腫においてがん化学療法後に本薬が投与された臨床試験成績に関する複数の公表論文において、3週間サイクルレジメンと比較して2週間サイクルレジメンでFNの発現割合が高くなる傾向が認められていることから、本薬の投与間隔と安全性等の関連性について、製造販売後において今後も情報収集し、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、本薬の投与経路を皮下投与とすることについての申請者の説明は了承した。

3）他のG-CSF製剤との併用について

機構は、本薬投与後における他のG-CSF製剤の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

がん患者を対象として国内外で実施された本薬の臨床試験（A04試験、005試験、006

試験、007 試験、008 試験、009 試験、980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験）では、007 試験、009 試験、980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験を除いて、本薬投与後に FN が認められた場合又は FN が 3 日以上継続して認められた場合に、他の G-CSF 投与を併用することが許容された。本薬投与後に他の G-CSF 製剤が併用された患者数は、A04 試験 4 例、005 試験 2 例、006 試験 3 例、007 試験 1 例、008 試験 1 例及び 20010144 試験 14 例であり、本薬投与から G-CSF 製剤の併用までの期間（平均値）は約 1 週間であった。なお、009 試験、980226 試験及び 990749 試験において、本薬と他の G-CSF 製剤の併用例は認められなかった。

国内臨床試験での他の G-CSF 製剤の併用例において、重篤な有害事象として小腸穿孔（A04 試験）、肺炎（006 試験）及び細菌性胃炎（007 試験）各 1 例が認められたが、いずれも他の G-CSF 製剤投与日以前に発現した事象であり、またいずれの事象も本薬との因果関係は否定された。また、海外臨床試験（20010144 試験）での他の G-CSF 製剤の併用例において、重篤な有害事象として FN2 例、FN/悪心/嘔吐、及び白血球減少症/好中球減少症/口内炎/無力症各 1 例が認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬投与後に他の G-CSF 製剤が併用された患者数は限られているが、他の G-CSF 製剤との併用について、特段の安全上の懸念は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。ただし、当該併用例における本薬の安全性情報については、製造販売後において引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに情報提供する必要があると考える。なお、008 試験等の臨床試験で規定された他の G-CSF 製剤との併用に関する規定についても、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、がん化学療法による FN の発症抑制目的で本薬を初めて投与した患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

本調査の重点調査項目は、国内臨床試験における有害事象の発現状況及び海外製造販売後の副作用発現状況を踏まえ、アナフィラキシーショック、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象及び Sweet 症候群を設定した。

調査予定例数は、重点調査項目のうち、国内臨床試験において発現頻度が低かった副作用である脾腫（0.3%、2/632 例）に着目し、脱落例も考慮して 1,500 例と設定した。

観察期間は、国内臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬の投与継続による特段の安全上の懸念は増すことはないと考えられるため（「(3) 1）本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について」の項参照）、本薬が投与されたがん化学療法の第 1 サイクルの期間（次サイクルのがん化学療法開始前まで）と設定した。なお、次サイクル以降も継続して本薬の投与を行った場合には、がん化学療法のサイクル数として少なくとも 4 サイクル実施するレジメンが多いことから、最大 4 サイクルまで観察を継続することとし、また、本薬の投与を行ったサイクル以降にがん化学療法が実施されなかった場合には、がん化学療法 1 サイクルの期間として 3 週間サイクルレジメンが多いことから、本薬の最終投与から 1 ヶ月間観察することとした。

機構は、以下のように考える。

本薬は既承認薬であるフィルグラスチムを PEG 化した製剤であり、本薬の国内臨床試験からフィルグラスチムと比べて特に懸念されるような事象は認められていないものの、国内臨床試験では限られたがん腫・がん化学療法レジメンでの検討のみであり、一方、製

造販売後には、がん腫・がん化学療法によらず本薬の使用が可能となること（「(4) 2）本薬の投与対象について」の項参照）から、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、EU において毛細血管漏出症候群に対する注意喚起を行う措置が講じられたこと等も踏まえ、毛細血管漏出症候群及び皮膚血管炎についても設定することが適切と考える。また、観察期間については、がん化学療法の第 1 サイクルの期間と設定することは可能と考える。ただし、本薬の継続投与例において最大 4 サイクルまで観察を継続する設定とすることについて、国内臨床試験では第 6 サイクルで高発現した事象も認められていることから、最大サイクル数は少なくとも 6 サイクルとすべきと考える。なお、調査予定症例数については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

（1）国内第 I 相試験（KRN125/03-A01試験）

有害事象は30μg/kg群で5/8例（62.5%）、60μg/kg群で8/8例（100%）、100μg/kg群で8/8例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は30μg/kg群で5/8例（62.5%）、60μg/kg群で8/8例（100%）、100μg/kg群で8/8例（100%）に認められた。各投与群で3例以上に発現が認められた有害事象は、60μg/kg群で血中ALP増加5例（62.5%）、血中LDH増加3例（37.5%）、血中尿酸増加及び血小板数増加各4例（50.0%）、背部痛7例（87.5%）、100μg/kg群で血中ALP増加8例（100%）、血中LDH増加6例（75.0%）、血小板数減少3例（37.5%）、背部痛6例（75.0%）であり、いずれもGrade 1であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）国内第 I 相試験（KRN125/04-A02試験）

有害事象は本薬30、60、100μg/kg群でそれぞれ6/6例（100%）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30μg/kg群で5/6例（83.3%）、60μg/kg群で6/6例（100%）、100μg/kg群で6/6例（100%）に認められた。いずれかの投与群で3例以上に発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で 3 例以上に発現が認められた有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）					
	30μg/kg 群 6 例		60μg/kg 群 6 例		100μg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6（100）	5（83.3）	6（100）	4（66.7）	6（100）	5（83.3）
好中球減少症	0	0	3（50.0）	1（16.7）	1（16.7）	1（16.7）
下痢	3（50.0）	0	1（16.7）	0	0	0
疲労	1（16.7）	0	3（50.0）	0	1（16.7）	0
倦怠感	3（50.0）	0	0	0	0	0
血小板数減少	5（83.3）	0	4（66.7）	2（33.3）	5（83.3）	1（16.7）
白血球数減少	4（66.7）	2（33.3）	5（83.3）	2（33.3）	3（50.0）	2（33.3）
リンパ球数減少	5（83.3）	3（50.0）	2（33.3）	1（16.7）	2（33.3）	1（16.7）
好中球数減少	3（50.0）	2（33.3）	3（50.0）	1（16.7）	2（33.3）	1（16.7）
ヘモグロビン減少	1（16.7）	0	1（16.7）	0	5（83.3）	1（16.7）
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	3（50.0）	1（16.7）
赤血球数減少	0	0	0	0	3（50.0）	1（16.7）

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）					
	30μg/kg 群 6 例		60μg/kg 群 6 例		100μg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
食欲減退	3（50.0）	0	3（50.0）	1（16.7）	1（16.7）	0
関節痛	3（50.0）	0	2（33.3）	0	1（16.7）	0
筋肉痛	3（50.0）	0	1（16.7）	0	0	0

重篤な有害事象は、30μg/kg 群で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、高カルシウム血症 1 例（16.7%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）国内第Ⅱ相試験（KRN125/05-A04試験）

有害事象は、本薬群では1.8mg群で24/24例（100%）、3.6mg群で25/25例（100%）、6.0mg群で26/26例（100%）、フィルグラスチム群では25/25例（100%）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、本薬群では1.8mg群で21/24例（87.5%）、3.6mg群で20/25例（80.0%）、6.0mg群で23/26例（88.5%）、フィルグラスチム群では22/25例（88.0%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が20%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）							
	本薬群						フィルグラスチム群 25 例	
	1.8mg 群 24 例		3.6mg 群 25 例		6.0mg 群 26 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24（100）	24（100）	25（100）	25（100）	26（100）	26（100）	25（100）	24（96.0）
FN	7（29.2）	7（29.2）	10（40.0）	10（40.0）	3（11.5）	3（11.5）	10（40.0）	9（36.0）
貧血	8（33.3）	4（16.7）	3（12.0）	0	12（46.2）	5（19.2）	6（24.0）	3（12.0）
悪心	5（20.8）	0	10（40.0）	1（4.0）	8（30.8）	3（11.5）	9（36.0）	0
下痢	3（12.5）	0	8（32.0）	0	7（26.9）	0	10（40.0）	1（4.0）
嘔吐	7（29.2）	0	5（20.0）	1（4.0）	6（23.1）	0	3（12.0）	0
便秘	1（4.2）	0	6（24.0）	0	8（30.8）	0	5（20.0）	0
口内炎	4（16.7）	0	3（12.0）	0	7（26.9）	0	3（12.0）	0
倦怠感	4（16.7）	0	11（44.0）	0	6（23.1）	0	7（28.0）	0
発熱	2（8.3）	0	7（28.0）	0	7（26.9）	0	7（28.0）	2（8.0）
血小板数減少	24（100）	18（75.0）	24（96.0）	21（84.0）	24（92.3）	23（88.5）	24（96.0）	19（76.0）
好中球数減少	23（95.8）	20（83.3）	23（92.0）	20（80.0）	23（88.5）	23（88.5）	20（80.0）	17（68.0）
白血球数減少	22（91.7）	18（75.0）	23（92.0）	22（88.0）	22（84.6）	21（80.8）	17（68.0）	15（60.0）
ヘモグロビン減少	13（54.2）	7（29.2）	19（76.0）	7（28.0）	12（46.2）	6（23.1）	14（56.0）	12（48.0）
血中 LDH 増加	10（41.7）	0	12（48.0）	0	19（73.1）	1（3.8）	11（44.0）	0
血中 ALP 増加	10（41.7）	0	12（48.0）	0	13（50.0）	0	8（32.0）	0
リンパ球数減少	13（54.2）	12（50.0）	10（40.0）	9（36.0）	8（30.8）	8（30.8）	7（28.0）	6（24.0）
好中球数増加	8（33.3）	0	7（28.0）	1（4.0）	12（46.2）	0	4（16.0）	0
体重減少	10（41.7）	0	7（28.0）	0	4（15.4）	0	10（40.0）	0
白血球数増加	8（33.3）	0	9（36.0）	1（4.0）	10（38.5）	0	4（16.0）	0
ALT 増加	5（20.8）	0	9（36.0）	0	5（19.2）	1（3.8）	5（20.0）	1（4.0）
AST 増加	1（4.2）	0	6（24.0）	0	7（26.9）	0	3（12.0）	1（4.0）
血中ビリルビン増加	1（4.2）	0	4（16.0）	0	7（26.9）	0	2（8.0）	0
血中クレアチ	4（16.7）	0	1（4.0）	0	4（15.4）	0	5（20.0）	0

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）							
	本薬群						フィルグラスチム群 25 例	
	1.8mg 群 24 例		3.6mg 群 25 例		6.0mg 群 26 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ニン増加								
血中ブドウ糖増加	2（8.3）	0	5（20.0）	2（8.0）	2（7.7）	0	5（20.0）	2（8.0）
総蛋白減少	5（20.8）	0	1（4.0）	0	1（3.8）	0	1（4.0）	0
血中リン減少	2（8.3）	1（4.2）	1（4.0）	1（4.0）	0	0	5（20.0）	2（8.0）
食欲減退	4（16.7）	0	5（20.0）	1（4.0）	7（26.9）	3（11.5）	6（24.0）	3（12.0）
低ナトリウム血症	6（25.0）	1（4.2）	6（24.0）	2（8.0）	1（3.8）	0	3（12.0）	1（4.0）
背部痛	3（12.5）	0	7（28.0）	0	11（42.3）	0	10（40.0）	0
頭痛	7（29.2）	0	11（44.0）	0	7（26.9）	0	6（24.0）	0
不眠症	5（20.8）	0	2（8.0）	0	4（15.4）	0	3（12.0）	0
発疹	6（25.0）	0	8（32.0）	0	7（26.9）	1（3.8）	5（20.0）	0
脱毛症	6（25.0）	0	6（24.0）	0	6（23.1）	0	6（24.0）	0

FN：発熱性好中球減少症、LDH：乳酸脱水素酵素、ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群では 1.8mg 群で 1/24 例（4.2%）、3.6mg 群で 2/25 例（8.0%）、6.0mg 群で 1/26 例（3.8%）、フィルグラスチム群では 3/25 例（12.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群では 1.8mg 群で壊死性網膜炎 1 例（4.2%）、3.6mg 群で骨髄異形成症候群及び小腸穿孔各 1 例（4.0%）、6.0mg 群で骨髄異形成症候群 1 例（3.8%）、フィルグラスチム群では低酸素症、間質性肺疾患及び血中ナトリウム減少各 1 例（4.0%）であった。このうち、本薬 3.6mg 群の骨髄異形成症候群 1 例、6.0mg 群の骨髄異形成症候群 1 例、フィルグラスチム群の低酸素症及び間質性肺疾患各 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では 1.8mg 群で 2/24 例（8.3%）、3.6mg 群で 1/24 例（4.0%）、フィルグラスチム群では 1/25 例（4.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では 1.8mg 群で紅斑・そう痒症・蕁麻疹各 1 例（4.2%）、3.6mg 群で小腸穿孔 1 例（4.0%）、フィルグラスチム群では発疹 1 例（4.0%）、であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

（4）国内第Ⅱ相試験（KRN125-005試験）

有害事象は、本薬1.8mg群で30/30例（100%）、3.6mg群で30/30例（100%）、6.0mg群で29/29例（100%）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1.8mg群で21/30例（70.0%）、3.6mg群で23/30例（76.7%）、6.0mg群で21/29例（72.4%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が 20%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）					
	1.8mg 群 30 例		3.6mg 群 30 例		6.0mg 群 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30（100）	30（100）	30（100）	30（100）	29（100）	29（100）
FN	12（40.0）	11（36.7）	10（33.3）	10（33.3）	9（31.0）	7（24.1）
貧血	8（26.7）	5（16.7）	8（26.7）	3（10.0）	6（20.7）	1（3.4）
悪心	6（20.0）	0	5（16.7）	0	4（13.8）	0
口内炎	3（10.0）	0	7（23.3）	0	5（17.2）	0

事象名 （MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）					
	1.8mg 群 30 例		3.6mg 群 30 例		6.0mg 群 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	8（26.7）	1（3.3）	1（3.3）	0	5（17.2）	0
発熱	10（33.3）	1（3.3）	10（33.3）	1（3.3）	10（34.5）	2（6.9）
倦怠感	10（33.3）	0	4（13.3）	0	5（17.2）	0
血小板数減少	28（93.3）	28（93.3）	28（93.3）	28（93.3）	26（89.7）	26（89.7）
白血球数減少	28（93.3）	28（93.3）	26（86.7）	26（86.7）	26（89.7）	26（89.7）
好中球数減少	28（93.3）	28（93.3）	25（83.3）	25（83.3）	25（86.2）	25（86.2）
ヘモグロビン減少	11（36.7）	7（23.3）	18（60.0）	9（30.0）	17（58.6）	8（27.6）
血中 LDH 増加	7（23.3）	1（3.3）	13（43.3）	0	9（31.0）	0
ALT 増加	4（13.3）	0	4（13.3）	0	7（24.1）	1（3.4）
血中 ALP 増加	3（10.0）	0	4（13.3）	0	8（27.6）	0
リンパ球数減少	8（26.7）	8（26.7）	3（10.0）	3（10.0）	1（3.4）	1（3.4）
AST 増加	2（6.7）	1（3.3）	1（3.3）	0	6（20.7）	0
食欲減退	9（30.0）	1（3.3）	2（6.7）	0	5（17.2）	0
背部痛	7（23.3）	0	10（33.3）	0	10（34.5）	0
頭痛	4（13.3）	0	6（20.0）	0	2（6.9）	0
発疹	9（30.0）	0	8（26.7）	1（3.3）	9（31.0）	0
脱毛症	8（26.7）	0	4（13.3）	0	6（20.7）	0

FN：発熱性好中球減少症、LDH：乳酸脱水素酵素、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、3.6mg 群で 1/30 例（3.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 1 例（3.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3.6mg 群で 1/30 例（3.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、徐脈 1 例（3.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

（5）国内第Ⅱ相試験（KRN125-006試験）

有害事象は、本薬 1.8mg 群、3.6mg 群及び 6.0mg 群でそれぞれ 29/29 例（100%）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 1.8mg 群で 18/29 例（62.1%）、3.6mg 群で 25/29 例（86.2%）、6.0mg 群で 24/29 例（82.8%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が 20%以上の有害事象

事象名 （MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）					
	1.8mg 群 29 例		3.6mg 群 29 例		6.0mg 群 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	29（100）	29（100）	29（100）	29（100）	29（100）	29（100）
悪心	23（79.3）	0	22（75.9）	2（6.9）	21（72.4）	0
便秘	19（65.5）	0	19（65.5）	0	22（75.9）	0
下痢	12（41.4）	1（3.4）	18（62.1）	3（10.3）	17（58.6）	1（3.4）
嘔吐	13（44.8）	0	18（62.1）	1（3.4）	15（51.7）	0
口内炎	13（44.8）	0	15（51.7）	0	11（37.9）	0
腹部不快感	10（34.5）	0	7（24.1）	0	9（31.0）	0
倦怠感	23（79.3）	1（3.4）	19（65.5）	0	24（82.8）	1（3.4）
末梢性浮腫	12（41.4）	1（3.4）	10（34.5）	0	11（37.9）	0
発熱	7（24.1）	0	5（17.2）	0	11（37.9）	1（3.4）

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）					
	1.8mg 群 29 例		3.6mg 群 29 例		6.0mg 群 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻咽頭炎	11（37.9）	0	9（31.0）	0	8（27.6）	0
好中球数減少	29（100）	29（100）	29（100）	29（100）	28（96.6）	27（93.1）
白血球数減少	29（100）	29（100）	29（100）	28（96.6）	28（96.6）	27（93.1）
血小板数減少	19（65.5）	0	24（82.8）	4（13.8）	24（82.8）	4（13.8）
ヘモグロビン減少	17（58.6）	1（3.4）	13（44.8）	0	15（51.7）	1（3.4）
ALT 増加	14（48.3）	0	13（44.8）	0	14（48.3）	0
AST 増加	15（51.7）	0	14（48.3）	0	11（37.9）	0
リンパ球数減少	14（48.3）	13（44.8）	13（44.8）	13（44.8）	11（37.9）	11（37.9）
血中 LDH 増加	9（31.0）	0	10（34.5）	0	10（34.5）	0
食欲減退	13（44.8）	0	17（58.6）	1（3.4）	15（51.7）	2（6.9）
筋肉痛	12（41.4）	0	10（34.5）	0	12（41.4）	0
関節痛	8（27.6）	1（3.4）	10（34.5）	0	6（20.7）	0
背部痛	3（10.3）	0	6（20.7）	0	8（27.6）	0
味覚異常	21（72.4）	0	24（82.8）	0	19（65.5）	0
末梢性ニューロパチー	10（34.5）	1（3.4）	13（44.8）	0	11（37.9）	0
頭痛	4（13.8）	0	10（34.5）	0	10（34.5）	0
不眠症	1（3.4）	0	5（17.2）	0	9（31.0）	0
口腔咽頭痛	7（24.1）	0	4（13.8）	0	4（13.8）	0
脱毛症	29（100）	0	29（100）	0	27（93.1）	0
爪の障害	6（20.7）	0	13（44.8）	0	6（20.7）	0
色素沈着障害	8（27.6）	0	7（24.1）	0	6（20.7）	0
発疹	6（20.7）	0	9（31.0）	0	4（13.8）	0
潮紅	2（6.9）	0	7（24.1）	0	3（10.3）	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH : 乳酸脱水素酵素

重篤な有害事象は、1.8mg 群で 4/29 例（13.8%）、6.0mg 群で 1/28 例（3.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、1.8mg 群で上気道の炎症、膀胱炎、肺炎及び橈骨骨折各 1 例（3.4%）であり、6.0mg 群で食欲減退・倦怠感 1 例（3.4%）であった。このうち、6.0mg 群の倦怠感 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.8mg 群で 1/29 例（3.4%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬物過敏症 1 例（3.4%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

（6）国内第Ⅲ相試験（KRN125-007試験）

有害事象は、本薬群で 54/54 例（100%）、フィルグラスチム群で 55/55 例（100%）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本薬群で 34/54 例（63.0%）、フィルグラスチム群で 39/55 例（70.9%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 54 例		フィルグラスチム群 55 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	54（100）	54（100）	55（100）	55（100）
貧血	21（38.9）	13（24.1）	23（41.8）	12（21.8）

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 54 例		フィルグラスチム群 55 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
FN	20（37.0）	18（33.3）	12（21.8）	11（20.0）
口内炎	8（14.8）	0	8（14.5）	0
悪心	8（14.8）	0	7（12.7）	0
嘔吐	8（14.8）	0	1（1.8）	0
発熱	12（22.2）	1（1.9）	14（25.5）	0
倦怠感	10（18.5）	0	5（9.1）	0
血小板数減少	53（98.1）	51（94.4）	55（100）	54（98.2）
白血球数減少	53（98.1）	53（98.1）	55（100）	55（100）
好中球数減少	52（96.3）	52（96.3）	55（100）	55（100）
血中 LDH 増加	11（20.4）	0	18（32.7）	0
血中 ALP 増加	3（5.6）	0	7（12.7）	0
食欲減退	8（14.8）	0	4（7.3）	0
背部痛	12（22.2）	0	16（29.1）	0
頭痛	5（9.3）	0	6（10.9）	0
脱毛症	5（9.3）	0	8（14.5）	0
蕁麻疹	6（11.1）	1（1.9）	5（9.1）	1（1.8）

FN：発熱性好中球減少症、LDH：乳酸脱水素酵素、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、本薬群で 3/54 例（5.6%）、フィルグラスチム群で 2/55 例（3.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎、細菌性胃炎及び悪性新生物各 1 例（1.9%）、フィルグラスチム群で胃腸出血及び敗血症性ショック各 1 例（3.4%）であった。このうち、本薬群の肺炎 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（7）国内第Ⅲ相試験（KRN125-008試験）

二重盲検期における有害事象は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ173/173例（100%）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本薬群で142/173例（82.1%）、プラセボ群で85/173例（49.1%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 173 例		プラセボ群 173 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	173（100）	82（47.4）	173（100）	173（100）
FN	2（1.2）	2（1.2）	120（69.4）	120（69.4）
便秘	86（49.7）	1（0.6）	70（40.5）	0
悪心	68（39.3）	1（0.6）	59（34.1）	1（0.6）
口内炎	58（33.5）	0	69（39.9）	0
下痢	66（38.2）	3（1.7）	58（33.5）	2（1.2）
嘔吐	22（12.7）	1（0.6）	26（15.0）	0
腹部不快感	23（13.3）	0	16（9.2）	0
倦怠感	127（73.4）	1（0.6）	98（56.6）	1（0.6）
末梢性浮腫	69（39.9）	1（0.6）	29（16.8）	0
発熱	61（35.3）	0	19（11.0）	0
鼻咽頭炎	27（15.6）	0	14（8.1）	0
白血球数減少	30（17.3）	9（5.2）	172（99.4）	171（98.8）
好中球数減少	25（14.5）	21（12.1）	172（99.4）	172（99.4）
血中 LDH 増加	68（39.3）	0	13（7.5）	0

事象名 （MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 173 例		プラセボ群 173 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ球数減少	49（28.3）	46（26.6）	18（10.4）	15（8.7）
ALT 増加	35（20.2）	4（2.3）	21（12.1）	3（1.7）
AST 増加	22（12.7）	1（0.6）	17（9.8）	2（1.2）
ヘモグロビン減少	21（12.1）	0	12（6.9）	0
食欲減退	52（30.1）	0	45（26.0）	2（1.2）
関節痛	93（53.8）	6（3.5）	67（38.7）	2（1.2）
筋肉痛	78（45.1）	6（3.5）	51（29.5）	1（0.6）
背部痛	44（25.4）	0	32（18.5）	0
四肢痛	21（12.1）	0	16（9.2）	1（0.6）
味覚異常	94（54.3）	0	70（40.5）	0
頭痛	42（24.3）	0	29（16.8）	0
感覚鈍麻	42（24.3）	1（0.6）	22（12.7）	0
不眠症	28（16.2）	0	19（11.0）	0
口腔咽頭痛	21（12.1）	0	22（12.7）	0
脱毛症	167（96.5）	0	167（96.5）	0
爪変色	65（37.6）	0	31（17.9）	0
発疹	42（24.3）	0	25（14.5）	0
蕁麻疹	38（22.0）	7（4.0）	23（13.3）	3（1.7）
湿疹	30（17.3）	0	20（11.6）	0
紅斑	18（10.4）	0	21（12.1）	0
そう痒症	22（12.7）	0	13（7.5）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	18（10.4）	1（0.6）	14（8.1）	1（0.6）
爪の障害	19（11.0）	0	9（5.2）	0

FN : 発熱性好中球減少症、LDH : 乳酸脱水素酵素、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で 7/173 例（4.0%）、プラセボ群で 15/173 例（8.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で倦怠感及び蕁麻疹各 2 例（1.2%）、発熱、胆道ジスキネジー、低ナトリウム血症及び鼻出血各 1 例（0.6%）、プラセボ群で FN12 例（6.9%）、腸炎、悪心、嘔吐、倦怠感、骨髄炎、関節炎及び薬疹各 1 例（0.6%）であった。このうち、本薬群の倦怠感 2 例、低ナトリウム血症、蕁麻疹及び鼻出血各 1 例、プラセボ群の FN 及び嘔吐各 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 14/173 例（8.1%）、プラセボ群で 3/173 例（1.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で蕁麻疹 4 例（2.3%）、胸部不快感、肝機能検査異常及び紅斑各 2 例（1.2%）、心肥大、倦怠感、発熱、アナフィラキシー様ショック、低ナトリウム血症、湿疹、多形紅斑及び潮紅各 1 例（0.6%）、プラセボ群で、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹及び薬疹各 1 例（0.6%）であった。このうち、本薬群の蕁麻疹 3 例、胸部不快感、倦怠感、肝機能検査異常、低ナトリウム血症、紅斑及び湿疹各 1 例、プラセボ群の蕁麻疹 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

また、当該試験では、FN が発現した被験者では、次のサイクルから非盲検下で本薬を投与することが可能とされた。非盲検下においても本薬が投与された被験者において、有害事象は、283/284 例（99.6%）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 215/284 例（75.7%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

事象名 （MedDRA Ver. 15.1）	例数（%） 本薬群 284 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	283（99.6）	117（41.2）
便秘	112（39.4）	1（0.4）
悪心	92（32.4）	1（0.4）
下痢	85（29.9）	3（1.1）
口内炎	70（24.6）	0
腹部不快感	31（10.9）	0
嘔吐	31（10.9）	1（0.4）
倦怠感	171（60.2）	2（0.7）
発熱	113（39.8）	0
末梢性浮腫	112（39.4）	1（0.4）
鼻咽頭炎	40（14.1）	0
血中 LDH 増加	81（28.5）	0
リンパ球数減少	76（26.8）	70（24.6）
ALT 増加	47（16.5）	6（2.1）
白血球数減少	35（12.3）	11（3.9）
AST 増加	33（11.6）	2（0.7）
ヘモグロビン減少	30（10.6）	0
食欲減退	69（24.3）	0
関節痛	133（46.8）	8（2.8）
筋肉痛	114（40.1）	6（2.1）
背部痛	59（20.8）	0
四肢痛	29（10.2）	0
味覚異常	124（43.7）	0
感覚鈍麻	63（22.2）	1（0.4）
頭痛	62（21.8）	0
不眠症	34（12.0）	0
口腔咽頭痛	29（10.2）	0
脱毛症	175（61.6）	0
爪変色	94（33.1）	0
蕁麻疹	57（20.1）	10（3.5）
発疹	56（19.7）	0
湿疹	35（12.3）	0

LDH：乳酸脱水素酵素、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、13/284 例（4.6%）に認められ、認められた重篤な有害事象は、倦怠感及び蕁麻疹各 3 例（1.1%）、腸炎、イレウス、発熱、胆道ジスキネジー、陰部ヘルペス、咽頭炎、低ナトリウム血症、鼻出血、胸膜炎及び肺臓炎各 1 例（0.4%）であった。このうち、倦怠感及び蕁麻疹各 2 例、腸炎、イレウス、咽頭炎、低ナトリウム血症、鼻出血及び肺臓炎各 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、18/284例（6.3%）に認められ、認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、蕁麻疹8例（2.8%）、胸部不快感、肝機能検査異常及び紅斑各2例（0.7%）、心肥大、倦怠感、発熱、アナフィラキシー様ショック、低ナトリウム血症、湿疹、多形紅斑及び潮紅各1例（0.4%）であった。このうち、蕁麻疹7例、胸部不快感、倦怠感、肝機能検査異常、低ナトリウム血症、湿疹及び紅斑各1例について、治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

（8）国内第Ⅲ相試験（KRN125-009試験）

有害事象は、本薬群で 25/25 例（100%）、フィルグラスチム群で 27/27 例（100%）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本薬群で 12/25 例（48.0%）、フィルグラスチム群で 14/27 例（51.9%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 25 例		フィルグラスチム群 27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25（100）	23（92.0）	27（100）	24（88.9）
便秘	8（32.0）	0	12（44.4）	0
下痢	5（20.0）	0	5（18.5）	0
悪心	3（12.0）	0	6（22.2）	0
嘔吐	3（12.0）	0	5（18.5）	0
口内炎	3（12.0）	0	4（14.8）	0
上腹部痛	1（4.0）	0	3（11.1）	0
口唇炎	3（12.0）	0	0	0
倦怠感	8（32.0）	0	9（33.3）	0
発熱	3（12.0）	0	5（18.5）	0
口腔カンジダ症	0	0	3（11.1）	0
注入に伴う反応	1（4.0）	0	3（11.1）	0
好中球数減少	24（96.0）	23（92.0）	24（88.9）	22（81.5）
白血球数減少	24（96.0）	21（84.0）	24（88.9）	21（77.8）
血小板数減少	11（44.0）	3（12.0）	12（44.4）	3（11.1）
リンパ球数減少	7（28.0）	3（12.0）	5（18.5）	5（18.5）
単球数減少	3（12.0）	0	1（3.7）	0
食欲減退	2（8.0）	1（4.0）	10（37.0）	1（3.7）
背部痛	5（20.0）	0	4（14.8）	0
頭痛	1（4.0）	0	5（18.5）	0
不眠症	2（8.0）	0	7（25.9）	0
口腔咽頭痛	1（4.0）	0	3（11.1）	0
脱毛症	14（56.0）	0	12（44.4）	0

重篤な有害事象は、フィルグラスチム群で 1/27 例（3.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腸閉塞 1 例（3.7%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（9）海外第Ⅲ相試験（980226試験）

有害事象は、本薬群で 150/150 例（100%）、フィルグラスチム群で 151/151 例（100%）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本薬群で 63/150 例（42.0%）、フィルグラスチム群で 75/151 例（49.7%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 150 例		フィルグラスチム群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	150（100）	61（40.7）	151（100）	59（39.1）
FN	21（14.0）	10（6.7）	35（23.2）	16（10.6）
貧血	16（10.7）	1（0.7）	24（15.9）	5（3.3）
悪心	104（69.3）	12（8.0）	107（70.9）	5（3.3）
下痢	79（52.7）	6（4.0）	88（58.3）	7（4.6）

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 150 例		フィルグラスチム群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	70（46.7）	10（6.7）	62（41.1）	3（2.0）
便秘	65（43.3）	1（0.7）	55（36.4）	0
消化不良	42（28.0）	2（1.3）	40（26.5）	2（1.3）
口内炎	37（24.7）	0	26（17.2）	1（0.7）
腹痛	23（15.3）	3（2.0）	21（13.9）	2（1.3）
口内乾燥	15（10.0）	0	12（7.9）	0
疲労	119（79.3）	11（7.3）	115（76.2）	8（5.3）
発熱	33（22.0）	2（1.3）	39（25.8）	1（0.7）
末梢性浮腫	27（18.0）	2（1.3）	30（19.9）	0
無力症	20（13.3）	1（0.7）	30（19.9）	2（1.3）
粘膜の炎症	17（11.3）	0	21（13.9）	0
上気道感染	29（19.3）	1（0.7）	16（10.6）	0
口腔カンジダ症	11（7.3）	0	16（10.6）	2（1.3）
食欲減退	49（32.7）	4（2.7）	51（33.8）	3（2.0）
脱水	19（12.7）	4（2.7）	12（7.9）	2（1.3）
骨痛	37（24.7）	6（4.0）	46（30.5）	2（1.3）
筋肉痛	42（28.0）	1（0.7）	30（19.9）	2（1.3）
関節痛	22（14.7）	2（1.3）	15（9.9）	1（0.7）
背部痛	16（10.7）	1（0.7）	21（13.9）	1（0.7）
味覚異常	48（32.0）	1（0.7）	46（30.5）	1（0.7）
頭痛	43（28.7）	4（2.7）	43（28.5）	3（2.0）
浮動性めまい	21（14.0）	0	31（20.5）	1（0.7）
不眠症	38（25.3）	0	37（24.5）	0
不安	23（15.3）	0	16（10.6）	0
うつ病	14（9.3）	1（0.7）	19（12.6）	0
咳嗽	30（20.0）	1（0.7）	33（21.9）	1（0.7）
口腔咽頭痛	26（17.3）	0	21（13.9）	0
呼吸困難	13（8.7）	1（0.7）	16（10.6）	2（1.3）
脱毛症	116（77.3）	23（15.3）	102（67.5）	13（8.6）
紅斑	18（12.0）	0	13（8.6）	0
ほてり	17（11.3）	0	19（12.6）	0
潮紅	16（10.7）	0	12（7.9）	0

FN：発熱性好中球減少症

重篤な有害事象は、本薬群で 29/150 例（19.3%）、フィルグラスチム群で 30/151 例（19.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で FN13 例（8.7%）、脱水 4 例（2.7%）、発熱 3 例（2.0%）、下痢、悪心、蜂巣炎及び胸水各 2 例（1.3%）、うっ血性心不全、腹痛、嘔吐、盲腸炎、敗血症、菌血症、大腸菌性敗血症、胃腸炎、肺炎、尿路感染、ウイルス感染、細菌性敗血症、血液量減少症、乳癌、失神、尿閉、呼吸困難、呼吸障害、肺臓炎及び起立性低血圧各 1 例（0.7%）、フィルグラスチム群で FN17 例（11.3%）、発熱、敗血症及び失神各 3 例（2.0%）、下痢、脱水、血液量減少症及び低血圧各 2 例（1.3%）、腹痛、嘔吐、菌血症、気管支炎、筋肉痛、痙攣、胸水、呼吸困難及び肺臓炎各 1 例（0.7%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（重複例あり）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 6/150 例（4.0%）、フィルグラスチム群で 4/151 例（2.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で胸水 2 例（1.3%）、うっ血性心不全、嘔吐、腹痛、盲腸炎、脱水及び血液量減少症各 1 例（0.7%）、フィルグラスチム群で FN2 例（1.3%）、胸壁腫瘤及び失神各 1 例（0.7%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（重複例あり）。

（10）海外第Ⅲ相試験（990749試験）

有害事象は、本薬群で 79/79 例（100%）、フィルグラスチム群で 76/76 例（100%）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、本薬群で 45/79 例（57.0%）、フィルグラスチム群で 44/76 例（57.9%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 79 例		フィルグラスチム群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	79（100.0）	42（53.2）	76（100.0）	45（59.2）
FN	7（8.9）	5（6.3）	12（15.8）	7（9.2）
結膜炎	11（13.9）	0	10（13.2）	0
流涙増加	9（11.4）	0	1（1.3）	0
悪心	62（78.5）	3（3.8）	54（71.1）	4（5.3）
嘔吐	35（44.3）	8（10.1）	34（44.7）	5（6.6）
下痢	38（48.1）	3（3.8）	29（38.2）	4（5.3）
便秘	25（31.6）	0	28（36.8）	1（1.3）
消化不良	25（31.6）	0	19（25.0）	0
腹痛	13（16.5）	0	12（15.8）	0
口内炎	13（16.5）	0	12（15.8）	1（1.3）
上腹部痛	11（13.9）	0	8（10.5）	0
疲労	42（53.2）	1（1.3）	38（50.0）	3（3.9）
無力症	23（29.1）	1（1.3）	22（28.9）	2（2.6）
粘膜の炎症	20（25.3）	2（2.5）	15（19.7）	0
発熱	9（11.4）	0	14（18.4）	2（2.6）
末梢性浮腫	9（11.4）	0	9（11.8）	0
注射部位疼痛	8（10.1）	0	4（5.3）	0
食欲減退	10（12.7）	1（1.3）	5（6.6）	0
骨痛	32（40.5）	1（1.3）	38（50.0）	5（6.6）
背部痛	13（16.5）	1（1.3）	9（11.8）	2（2.6）
筋肉痛	10（12.7）	0	12（15.8）	1（1.3）
四肢痛	6（7.6）	0	10（13.2）	1（1.3）
頭痛	19（24.1）	1（1.3）	18（23.7）	1（1.3）
味覚異常	14（17.7）	0	17（22.4）	0
浮動性めまい	7（8.9）	0	11（14.5）	0
不眠症	13（16.5）	0	13（17.1）	0
咳嗽	12（15.2）	0	16（21.1）	0
鼻出血	3（3.8）	0	13（17.1）	0
鼻漏	11（13.9）	0	2（2.6）	0
脱毛症	43（54.4）	19（24.1）	52（68.4）	26（34.2）
潮紅	8（10.1）	0	7（9.2）	1（1.3）

FN：発熱性好中球減少症

重篤な有害事象は、本薬群で 14/79 例（17.7%）、フィルグラスチム群で 21/76 例（27.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で FN6 例（7.6%）、嘔吐 3 例（3.8%）、不整脈、悪心、下痢、マロリー・ワイス症候群、粘膜の炎症、発熱、非心臓性胸痛、肺炎、憩室炎、カテーテル留置部位感染、筋力低下、中枢神経系転移、感覚消失、低酸素症及び血栓症各 1 例（1.3%）、フィルグラスチム群で FN7 例（9.2%）、嘔吐 4 例（5.3%）、悪心及び脱水各 3 例（3.9%）、乳房蜂巣炎及び失神各 2 例（2.6%）、貧血、血小板減少症、下痢、疲労、肺炎、虫垂炎、気管支肺炎、丹毒、乳腺炎、敗血症、腟膿瘍、虫垂膿瘍、気道感染、医療機器関連感染、嗜眠、意識消失、脊髄圧迫、腟出血、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺

疾患、肺塞栓症、冷汗及び低血圧各 1 例（1.3%）であった。このうち、本薬群の嘔吐、非心臓性胸痛及び低酸素症各 1 例、フィルグラスチム群の間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、気管支肺炎及び敗血症各 1 例について治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 2/79 例（2.5%）、フィルグラスチム群で 4/76 例（5.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で中枢神経系転移及び低酸素症各 1 例（1.3%）、フィルグラスチム群で腹痛、泣き、気管支肺炎、敗血症、骨痛、うつ病及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例（1.3%）であった。このうち、本薬群の低酸素症 1 例、フィルグラスチム群の腹痛、急性呼吸窮迫症候群、気管支肺炎及び敗血症各 1 例について治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

（11）海外第Ⅲ相試験（2001044試験）

有害事象は、本薬群で439/467例（94.0%）、プラセボ群で445/461例（96.5%）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本薬群で135/467例（28.9%）、プラセボ群で103/461例（22.3%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象

事象名（MedDRA Ver. 15.1）	例数（%）			
	本薬群 467 例		プラセボ群 461 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	439（94.0）	138（29.6）	445（96.5）	157（34.1）
FN	11（2.4）	5（1.1）	90（19.5）	51（11.1）
貧血	38（8.1）	3（0.6）	50（10.8）	6（1.3）
下痢	138（29.6）	10（2.1）	139（30.2）	6（1.3）
悪心	103（22.1）	4（0.9）	107（23.2）	2（0.4）
口内炎	50（10.7）	1（0.2）	75（16.3）	1（0.2）
嘔吐	62（13.3）	2（0.4）	55（11.9）	1（0.2）
便秘	47（10.1）	2（0.4）	29（6.3）	0
無力症	115（24.6）	10（2.1）	117（25.4）	8（1.7）
発熱	109（23.3）	1（0.2）	114（24.7）	3（0.7）
疲労	80（17.1）	5（1.1）	89（19.3）	5（1.1）
末梢性浮腫	70（15.0）	3（0.6）	62（13.4）	4（0.9）
食欲減退	54（11.6）	2（0.4）	50（10.8）	1（0.2）
骨痛	146（31.3）	10（2.1）	125（27.1）	6（1.3）
筋肉痛	121（25.9）	9（1.9）	107（23.2）	4（0.9）
関節痛	84（18.0）	12（2.6）	67（14.5）	5（1.1）
頭痛	78（16.7）	11（2.4）	63（13.7）	4（0.9）
末梢性ニューロパチー	53（11.3）	2（0.4）	60（13.0）	1（0.2）
脱毛症	227（48.6）	38（8.1）	221（47.9）	29（6.3）

FN：発熱性好中球減少症

重篤な有害事象は、本薬群で 55/467 例（11.8%）、プラセボ群で 113/461 例（24.5%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で FN、呼吸困難及び胸水各 8 例（1.7%）、疾患進行 4 例（0.9%）、肺炎、悪性新生物及び中枢神経系転移各 3 例（0.6%）、好中球減少症、尿路感染、菌血症、乳癌、腹痛、嘔吐、悪心、頭痛、無力症、浮腫及び脱水各 2 例（0.4%）、プラセボ群で FN 68 例（14.8%）、好中球減少症 9 例（2.0%）、下痢 7 例（1.5%）、疾患進行 6 例（1.3%）、呼吸困難及び尿路感染各 4 例（0.9%）、胃腸出血、発熱、菌血症、肺炎及び乳癌各 3 例（0.7%）、白血球減少症、腹痛、口内炎、嘔吐、敗血症性ショック、高血糖、骨痛、悪性新生物、咽頭炎及び胸水各 2 例（0.4%）であった。このうち、本薬群の小腸炎及び体液平衡失調各 1 例、プラセボ群の下痢及び発熱各 1 例に

ついて、治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。
治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で21/467例（4.3%）、プラセボ群で19/461例（4.1%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で悪性新生物及び胸水各3例（0.6%）、FN、疾患進行、乳癌及び中枢神経系転移各2例（0.4%）、リンパ節症、好中球減少症、眼瞼炎、医薬品副作用、過敏症、菌血症、各種物質毒性、顔面痛、四肢痛、腎機能障害、呼吸困難及び紅斑各1例（0.2%）、プラセボ群で疾患進行8例（1.7%）、肺転移2例（0.4%）、下痢、悪心、嘔吐、高カルシウム血症、高血糖、乳癌、悪性新生物、肝転移、皮膚転移、胸水及び呼吸停止各1例（0.2%）であった。このうち、本薬群の眼瞼炎及び過敏症各1例について治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。

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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）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、治験薬概要書の安全性情報に関する改訂に係る審査を迅速審査により行っていた事例、治験責任医師の変更に係る説明文書の改訂が行われず、被験者からの文書による再同意を得ていなかった事例及び治験実施計画書からの逸脱事例（検査の実施時期に係る規定の不遵守及び併用禁止薬の投与）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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、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、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は遺伝子組換えヒト G-CSF 製剤であるフィルグラスチムの N 末端に、分子量約 20,000 のポリエチレングリコールを化学的に結合させることで、フィルグラスチムと比較して血中半減期が延長すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制に対する選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 26 年 7 月 11 日

Ⅰ．申請品目
［販　売　名］　　　ジーラスタ皮下注 3.6mg
［一　般　名］　　　ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　　　協和発酵キリン株式会社
［申請年月日］　　　平成 25 年 6 月 27 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について
機構は、審査報告（1）の「4. （iii）＜審査の概略＞（2）有効性について」の項における検討の結果、フィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「フィルグラスチム」）におけるがん化学療法後の発熱性好中球減少症（以下、「FN」）の一次予防に係る効能・効果の有無別に、以下のがん腫を対象とした 2 つの臨床試験成績を踏まえ、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性は示されたと判断した。

- 国内第Ⅲ相試験（KRN125-007 試験、以下、「007 試験」）
  フィルグラスチムの効能・効果のうち、がん化学療法後の FN の一次予防に係る効能・効果の対象とされているがん腫である悪性リンパ腫患者において、主要評価項目とされた、がん化学療法の第 1 サイクルにおける好中球数 500/μL 未満の日数（高度好中球数減少期間（Duration of severe neutropenia、以下、「DSN」））について、フィルグラスチム群と比較して本薬群の非劣性が検証されたこと。
- 国内第Ⅲ相試験（KRN125-008 試験、以下、「008 試験」）
  フィルグラスチムの効能・効果のうち、がん化学療法後の FN の一次予防に係る効能・効果の対象に含まれないがん腫である乳癌患者において、主要評価項目とされた FN の発現割合について、プラセボ群と比較して本薬群の優越性が検証されたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について
機構は、審査報告（1）の「4. （iii）＜審査の概略＞（3）安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、アナフィラキシーショック、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象、二次性悪性腫瘍、毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群及び皮膚血管炎であると判断した。
また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えるものの、当該有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。なお、骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する本薬の使用は、既承認の他の顆粒球コロニー形成刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤と同様に、禁忌とすることが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員か

らは、以下の意見が出された。

- 審査報告（1）の「4. （iii）<審査の概略>（3）1）本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について」の項において、がん患者を対象とした国内臨床試験7試験の併合解析結果を基に、プラセボ群又はフィルグラスチム群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象の発現について適切に情報提供する必要がある旨が記載されているが、毒性プロファイルが異なる化学療法が実施されたがん患者を対象とした非対照試験を含む当該7試験を併合した結果に基づいて、対照群と本薬群の安全性を比較考察することには限界があると考える。

機構は、がん患者を対象とした国内臨床試験7試験のうち、フィルグラスチム又はプラセボを対照とした臨床試験成績を基に、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

フィルグラスチムを対照とした国内臨床試験（KRN125/05-A04試験（以下、「A04試験」）、007試験及びKRN125-009試験（以下、「009試験」））の併合解析において、有害事象の発現率が、本薬群とフィルグラスチム群で20%以上の差が認められた事象は認められなかった。また、プラセボを対照とした国内第Ⅲ相試験（008試験）において、有害事象の発現率が本薬群とプラセボ群で20%以上の差が認められた事象は、末梢性浮腫（本薬群及びプラセボ群でそれぞれ39.9及び16.8%、以下、同順）、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加（39.3及び7.5%）、発熱（35.3及び11.0%）、白血球数減少（17.3及び99.4%）、好中球数減少（14.5及び99.4%）及びFN（1.2及び69.4%）であり、本薬群で発現率が高かった事象はいずれもG-CSF製剤で一般的に認められる有害事象であった（審査報告（1）「4.（iii）<審査の概略>（3）1）本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

フィルグラスチムと本薬で有害事象の種類等に明らかな差異はないと考えることから、フィルグラスチム投与時に注意を要する有害事象に加えて、国内臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が明らかに高かった末梢性浮腫等の有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「4. （iii）<審査の概略>（4）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、がん化学療法によるFNの発症抑制における治療選択肢の一つとして本薬を位置付けることは可能と考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者におけるFN発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

専門協議において、専門委員から以下の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 007試験においてフィルグラスチムに対する本薬のDSNへの効果に関する非劣性が

検証されたこと、フィルグラスチムの効能・効果が「がん化学療法による好中球減少症」であること等を考慮し、効能・効果を「がん化学療法による好中球減少症の発症抑制」とすることも一案であると考える。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、本薬の効能・効果をフィルグラスチムと同様に「がん化学療法による好中球減少症の発症抑制」と設定することは適切でないと判断した。

- 本薬は、FN の一次予防（発熱性好中球減少症の発症抑制）を目的として開発された薬剤であり、007 試験においては、対照薬であるフィルグラスチムの効能・効果の一部である FN の一次予防に関する有効性を比較検討する目的で、DSN が主要評価項目として評価されたものであること。
- フィルグラスチムは、一次予防の効能・効果に加えて、がん化学療法による好中球減少症の治療に係る効能・効果を有しているが、本薬ではがん化学療法による好中球減少症の治療に対する試験成績はないこと。

以上より、機構は、審査報告（1）の「4.（iii）＜審査の概略＞（4）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載のとおり、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「4. （iii）＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。」と設定することが適切であると判断した。ただし、本薬の用法について、がん化学療法の期間に係わらず 1 サイクルあたり 1 回投与と設定することは可能と判断したが、1 サイクルの期間が 14 日間未満の場合における本薬の安全性は不明であり、本薬の投与は推奨されないことから、用法・用量に関連する使用上の注意において、下記の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- 1 サイクルの期間が 14 日間未満のがん化学療法の施行後における本薬の安全性は確立していない

専門協議において、専門委員から下記の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 骨髄細胞に対する G-CSF 製剤の影響が残存している期間にがん化学療法剤を投与すると、重篤な骨髄抑制を招く危険性があることが知られている。既承認の G-CSF 製剤の添付文書の重要な基本的注意の項では、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の G-CSF 製剤の使用を避ける旨が注意喚起されていること、また、本薬の米国添付文書における用法では、がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内の期間には投与を回避する旨が設定されていることも踏まえ、本薬投与とがん化学療法剤投与の間隔について明確化すべきと考える。

機構は、本薬投与後、次サイクルのがん化学療法剤の投与までの期間が 14 日未満の臨床試験成績について、また本薬投与からがん化学療法剤の投与までの投与間隔について注意喚起する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

公表論文を基に本薬の投与間隔と FN 発現割合を調査した結果（審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（5）2）②投与間隔、表「本薬の投与間隔と FN 発現割合の分布」」参照）、本薬投与から次サイクルのがん化学療法剤投与までの期間が 14 日未満（範囲：7～13 日）である複数の臨床試験成績が確認され、このうち結腸・直腸癌患者を対象としたプラセボ

対照二重盲検比較試験（Clin Colorectal Cancer 2010; 9: 95-101）において、本薬投与後 11 日にがん化学療法剤を投与した際の、本薬の安全性に特段の懸念は認められていないと考える。なお、本薬の米国添付文書における用法の設定については、非小細胞肺癌患者及び他の胸部腫瘍患者を対象とした海外第 I / II 相試験（970144 試験）において、本薬投与から 14 日後にがん化学療法剤が投与され、特段の懸念が認められなかったことから設定された。

以上より、本薬投与からがん化学療法剤の投与までの投与間隔について注意喚起する必要性はなく、NCCN ガイドライン（v.1.2014）等の最新のガイドラインにおいて記載された本薬の投与間隔を参照して、本薬を使用する旨を注意喚起することで問題ないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後、次サイクルのがん化学療法剤の投与までの期間に関する本薬の用法については、申請者が実施した公表論文の調査結果を基に本薬の安全性を評価することには限界があることから、970144 試験の結果を基に適切な注意喚起を設定すべきと考える。また、がん化学療法剤投与後の本薬投与の時期に関する用法については、がん患者を対象とした国内臨床試験において、がん化学療法剤の投与終了後 24 時間以降に本薬が投与される規定となっていたことを踏まえ、適切な注意喚起を設定すべきと考える。

以上より、機構は、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本薬を投与した場合の安全性は確立していない。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本薬を投与した場合の安全性は確立していない。

（5）医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、がん化学療法による FN の発症抑制目的で本薬を初めて投与した患者を対象とし、調査予定例数 1,500 例、観察期間を本薬が投与されたがん化学療法の第 1 サイクルの期間（次サイクルのがん化学療法開始前まで）とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、アナフィラキシーショック、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、脾腫・脾破裂、骨痛・背部痛等の関連事象及び Sweet 症候群を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「4. （iii）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後には、がん腫・がん化学療法の種類によらず本薬の使用が可能となるのに対して、国内臨床試験では限られたがん腫・がん化学療法での検討のみであることから、本邦での使用実態下における、種々のがん腫・がん化学療法での本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査の実施が必要であると判断した。また、重点調査項目については、2013 年 3 月に、EU において毛細血管漏

出症候群に対する注意喚起を行う措置が講じられたこと等も踏まえ、毛細血管漏出症候群及び皮膚血管炎についても設定すべきと判断した。さらに、観察期間については、がん化学療法の第 1 サイクルの期間と設定することは可能であるが、本薬の継続投与例において最大 4 サイクルまで観察を継続する設定とすることについては、国内臨床試験では第 6 サイクルで高発現した事象も認められていることから、最大サイクル数は少なくとも 6 サイクルとすべきと判断した。なお、調査予定例数については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 間質性肺疾患については、呼吸困難等の間質性肺疾患関連症状も収集できるよう調査票を工夫する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画について、以下の点を改訂するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 重点調査項目に、毛細血管漏出症候群及び皮膚血管炎を加えること。
- 本薬の継続投与例において観察を継続する最大サイクル数については、少なくとも 6 サイクルとすること。
- 呼吸困難等の間質性肺疾患関連症状も収集可能な調査票とすること。

また、機構は、上記の議論及び「(2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 間質性肺疾患 • 脾腫・脾破裂 • ショック、アナフィラキシー • 急性呼吸窮迫症候群 • 芽球の増加 • 毛細血管漏出症候群 • 骨痛・背部痛等の関連事象 • Sweet 症候群 • 皮膚血管炎	• 二次性悪性腫瘍	• 小児への使用
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 製造販売後調査（計画の骨子は下表参照）	• 市販直後調査による情報提供

製造販売後調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法による FN の発症抑制目的で本薬を初めて投与した患者
観察期間	本薬を投与されたがん化学療法の第 1 サイクルの期間（継続投与例では最大 6 サイクル）
予定症例数	1,500 例
主な調査項目	重点調査項目：間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、アナフィラキシーショック、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群及び皮膚血管炎 上記以外の主な調査項目：がん化学療法の実施状況、FN 発現の有無、臨床検査値（白血球数、好中球数等）及び重点調査項目以外の有害事象の発現状況（二次性悪性腫瘍を含む）等

（6）その他

申請者は、本薬投与後の抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現状況を、表面プラズモン共鳴法により検討した結果、海外第Ⅲ相試験（20010144 試験）において 4 例で抗ペグフィルグラスチム抗体陽性と判定されたが、本試験では本薬の薬物動態（以下、「PK」）が検討されておらず、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体の影響は明確でない旨を説明している（審査報告（1）「4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞(3) 4) 抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体」の項参照）。また、申請者は、上記の測定法について、検体中の本薬が測定結果に及ぼす影響は検討されていない旨を説明している（審査報告（1）「4.（ⅱ）＜審査の概略＞本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響」の項参照）。

機構は、上記の測定法を用いた場合に、測定時点における検体中の本薬が抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の測定結果に及ぼす影響が不明であることから、検体中の本薬が測定結果に及ぼす影響について検討し、当該検討等から、本薬の PK に及ぼす抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の影響について新たな知見が得られた場合には、医療現場に遅滞なく情報提供すべきと考える。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

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
55	2	がん化学療法開始 14 日前から開始後 24 時間までの期間には	がん化学療法開始 14 日前から終了後 24 時間までの期間には
55	3	がん化学療法の開始から約 24 時間後に	がん化学療法の終了から約 24 時間後に

Ⅳ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたって、適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも、毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、また生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　　　　がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

［用法・用量］　　　　通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

［禁　　忌］

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
2. 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。