

審査報告書

令和5年7月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「モチダ」
②ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「ニプロ」
- [一般名] ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） [ペグフィルグラスチム後続1]
- [申請者] ①持田製薬株式会社、②持田製薬販売株式会社
- [申請年月日] 令和4年9月26日
- [剤形・含量] 1 シリンジ（0.36 mL）中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） [ペグフィルグラスチム後続1] 3.6 mg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品

[本質] ペグフィルグラスチム [ペグフィルグラスチム後続1]（以下、ペグフィルグラスチム後続1）は、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子の類縁体であり、N末端にメチオニンが結合し、1本のメトキシポリエチレングリコール（分子量：約20,000）がリンカーを介して結合している（PEG結合部位：M1）。ペグフィルグラスチム後続1は175個のアミノ酸残基からなるPEG化タンパク質（分子量：約40,000）である。

Pegfilgrastim [Pegfilgrastim Biosimilar 1] (Pegfilgrastim Biosimilar 1) is a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor analog in which methionine is attached to N-terminus, to which a methoxy polyethylene glycol (molecular weight: ca. 20,000) is bound via linker (pegylation site: M1). Pegfilgrastim Biosimilar 1 is a pegylated protein (molecular weight: ca. 40,000) consisting of 175 amino acid residues.

[構造]

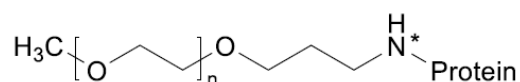
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

MTPLGPASSL	PQSFLKCLE	QVRKIQGDGA	ALQEKL	CATY	KLCHPEELVL	50
LGHSLGIPWA	PLSSCPSQAL	QLAGCLSQLH	SGLFLYQGLL	QALEGISPEL		100
GPTLDTLQLD	VADFATTIQ	QMEELGMAPA	LQPTQGAMPA	FASAFQRRAG		150
GVLVASHLQS	FLEVSRYVLR	HLAQP				175

ジスルフィド結合：実線

M1：PEG 化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



*メチオニン残基の窒素原子

分子式：C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉：18,798.61（タンパク質部分）

分子量：約 40,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はジーラスタ皮下注 3.6 mg（以下、「ジーラスタ」）と同等／同質であることが示され、本品目はジーラスタのバイオ後続品に該当すると判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年5月23日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「モチダ」
②ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「ニプロ」
- [一般名] ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） [ペグフィルグラスチム後続○]
- [申請者] ①持田製薬株式会社、②持田製薬販売株式会社
- [申請年月日] 令和4年9月26日
- [剤形・含量] 1 シリンジ（0.36 mL）中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） [ペグフィルグラスチム後続○] 3.6 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・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） [ペグフィルグラスチム後続○] として、3.6 mg を化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 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	15
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	15

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ペグフィルグラスチムは、フィルグラスチムより持続した効果を得ることを目的に、フィルグラスチムのN末端にPEGを化学的に結合した遺伝子組換えヒトG-CSF製剤であり、Amgen社(米国)により創製された。本邦では、2014年9月に協和発酵キリン株式会社(現協和キリン株式会社)のペグフィルグラスチム製剤であるジーラスタ皮下注3.6mgが「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能・効果として承認され、その後、「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が承認されている。

本剤は、株式会社ジーンテクノサイエンス(現キッズウェル・バイオ株式会社)により創製され、本邦では、ジーラスタ皮下注3.6mgを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として申請者が共同開発を行い、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間を踏まえ、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能・効果として申請に至った。2023年4月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬のセルバンクシステム(MCB及びWCB)は、本邦既承認のフィルグラスチムBS注75µgシリンジ「モチダ」等(フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続1])と同一である。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、フィルグラスチムの製造¹⁾(種培養、前培養、本培養、 、 、 、 、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、調液、ろ過・充填、試験及び保存)、PEG化、 クロマトグラフィー、UF/DF、調液及びろ過・充填・保存工程からなる。

重要工程は、フィルグラスチムの製造工程のうち 、 、 クロマトグラフィー及び 工程、並びにPEG化以降の工程のうち 、 クロマトグラフィー及び 工程とされている。PEG化反応前のフィルグラスチムが重要中間体として管理されている。

原薬の製造工程のうちPEG化以降の工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

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

¹⁾ 本邦既承認のフィルグラスチムBS注75µgシリンジ「モチダ」等と同一の製造方法である。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする。[REDACTED] では [REDACTED]、[REDACTED] には [REDACTED] の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：[REDACTED] の製造スケールの変更及び製造工程の最適化
- 製法 B から申請製法：[REDACTED] の製造工程の最適化

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、変更前後の原薬の同等性/同質性^質確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、PEG 結合部位、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
免疫化学的性質	抗 rhG-CSF 抗体特異性
生物学的性質	細胞増殖活性*

*：3.参照

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、高分子量体、酸化体、脱アミド体、PEG 未修飾体/PEG 脱離体及び 不純物 A* が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質は特定されていない。目的物質由来不純物は、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

エンドトキシン、HCP、宿主細胞由来 DNA、遊離 PEG、不純物 B* 及び 不純物 C* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、遊離 PEG、不純物 B* 及び 不純物 C* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、HCP は重要中間体であるフィルグラスチムの規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.6 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 [REDACTED] 及びペプチドマップ)、pH、純度試験 (IEC、SEC 及び RPC)、エンドトキシン、生物活性 [REDACTED] 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

重要中間体であるフィルグラスチムの規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (SDS-PAGE [REDACTED])、pH、純度試験 [REDACTED] 及び [REDACTED]、HCP 及び定量法 [REDACTED] が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

*：承認情報公開時に置き換えた

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月	プラスチック製バッグ
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験	1	5±3℃、総照度 120 万 lux・h、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	6 日	

*1: [redacted] で製造された原薬

長期保存試験では、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、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC 及び RPC における主ピークの低下傾向、並びに遊離 PEG 含量の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted] プラスチック製バッグを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 0.36 mL 中に本薬 3.6 mg を含有する薬液を針ガード（針刺し事故を防止する装置 [redacted] [redacted]）を装着した針付き環状オレフィンポリマー製シリンジに充填したコンビネーション製品である。製剤には、D-ソルビトール、氷酢酸、水酸化ナトリウム、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬受入試験、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を製法Ⅰ、製法Ⅱ及び申請製法とする）。[redacted] では [redacted]、[redacted] では [redacted] の製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：製造所の変更
- 製法Ⅱから申請製法：製造スケールの変更

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、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 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（ウエスタンブロットィング [REDACTED] [REDACTED]）、pH、純度試験（IEC、SEC 及び RPC）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性 [REDACTED] 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	[REDACTED]	3	5±3℃	30 カ月*2	針付き環状オレフィンポリマー製シリ ンジ及びクロブチルゴム製プランジ ャーストッパー
	[REDACTED]	1		9 カ月*3	
加速試験	[REDACTED]	3	25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
	[REDACTED]	1			
苛酷試験	[REDACTED]	1	40±2℃/ 75±5%RH	2 カ月	
光安定性試験	[REDACTED]	1	5±3℃、総照度 120 万 lux・h、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1：原薬の製法は [REDACTED] である

*2：1 ロットは [REDACTED] カ月まで実施、2 ロットは [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

*3：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、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、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC 及び RPC における主ピークの低下傾向、並びに遊離 PEG 含量の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として針付き環状オレフィンポリマー製シリンジ及びクロブチルゴム製プランジャーストッパーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：力価、高分子量体、不純物A*、[REDACTED]、タンパク質含量、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、pH、バイオバーデン、エンドトキシン

製剤の CQA：性状、処方、pH、純度、[REDACTED]、高分子量体、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、不純物A*、エンドトキシン、溶出物/浸出物、生物由来原料、元素不純物、採取容量、薬液排出量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量、力価、浸透圧、容器完全性、デバイス機能性

- 工程の特性解析

リスクアセスメントにより CQA に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータが選定され、プロセス特性評価により各工程パラメータの重要度の判定及び管理基準の設定が行われた。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬、製剤及び先行バイオ医薬品（国内承認品）を用いて、表 1 に示す評価項目により品質特性の同等性／同質性試験が実施された。なお、アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列及びジスルフィド結合については公知情報との比較が行われた。比較の結果、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していることが確認された。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として以下の試験が実施され、類似性が確認されている。

- *In vitro* 試験：G-CSF 依存性細胞 NFS-60 の増殖促進作用
- *In vivo* 試験：マウスにおける末梢血好中球数増加作用、好中球減少症モデルマウスにおける好中球数減少に対する抑制作用

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、PK に関する非臨床試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5.1 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表 4）。

表4 ラットを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	添付資料 CTD
雌雄 SD ラット	皮下 投与	4週間 (1回/週) 回復期間 28日間	本剤又は 先行バイオ 医薬品(国 内承認品)	対照群: 0 本剤群: 100、1,000 先行バイオ 医薬品群: 100、1,000	本剤群及び先行バイオ医薬品 群で、薬理作用に関連する所見 として、好中球の高値、骨髄に おける顆粒球系の造血亢進、肝 臓及び脾臓における顆粒球系 の髄外造血等が認められた。い ずれの所見も回復性が認めら れた。	本剤: 1,000 先行バイオ 医薬品: 1,000	4.2.3.2.1

5.2 局所刺激性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験(表4)における投与部位の病理組織学的評価に基づき局所刺激性が評価された。本剤群を含むすべての群の投与部位において、軽度の出血及び炎症細胞浸潤が認められたものの、本剤群での所見は対照群及び先行バイオ医薬品群と同程度であったことから、本剤に局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

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

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK及び有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため、臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する(7.参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表5に示す国内2試験の試験成績が提出されている。MD110101試験が本剤と先行バイオ医薬品のPK及びPDの同等性を検証する試験、MD110102試験が本剤の安全性を確認する試験としてそれぞれ位置づけられ、評価資料とされている。なお、先行バイオ医薬品として国内承認品が使用された。

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

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(令和2年2月4日付け薬生薬審発0204第1号)では、「臨床薬物動態(PK)試験又は薬力学(PD)試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。」とされている。申請者は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」は、G-CSFの末梢血中の好中球数増加作用に基づくものであり、末梢血中のANCはG-CSFの好中球数増加作用を直接反映する適切なPDマーカーであると考えた。以上より、末梢血中のANCを指標にPDの同等性を検証することで有効性の同等性を保証でき、患者を対象に本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証するための臨床試験を実施することなく、申請効能・効果を取得することは可能と考えた。

機構は、申請効能・効果が、好中球数増加作用の発現により治療効果を示すものであること、末梢血中の ANC は当該作用を直接反映するものであることから、PK に加えて PD による同等性評価の結果をもって、臨床上的有効性の同等性を確認するとして申請者の開発方針を了承し、以下のとおり審査を行った。その結果、臨床試験成績を総合的に判断して本剤と先行バイオ医薬品の臨床上的有効性の同等性は確認されたと判断可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

表 5 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象患者	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	国内	MD110101	本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性検証、並びに安全性(免疫原性を含む)の比較検討	健康成人男性	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験	本剤又は先行バイオ医薬品 3.6 mg を単回皮下投与。
		MD110102	本剤投与時の安全性(免疫原性を含む)及び有効性の確認	術前又は術後にがん化学療法を施行予定の乳癌患者	非盲検非対照試験	TC レジメン各サイクルにおいて、本剤 3.6 mg を TC 投与の翌日かつ TC 投与終了後 24 時間以降に 1 回皮下投与。TC レジメンは 4 サイクル行い、本剤は合計 4 回投与。

7.1 分析法

血清中ペグフィルグラスチム濃度は、ELISA 法（定量下限：0.200 ng/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体濃度は、ECL 免疫測定法（感度：MD110101 試験では ████████ µg/mL、MD110102 試験では ████████ µg/mL）により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、██████████ 由来 ████████ 細胞の増殖を指標とした Cell-based 測定法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：MD110101 試験<20██年██月~20██年██月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 80 例（各群 40 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を単回皮下投与したときの PK 及び PD の同等性検証、並びに免疫原性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検実薬対照 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。休薬期間は、先行バイオ医薬品の国内第 I 相試験での PK 及び PD の評価結果等に基づき、28 日間と設定された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、本剤又は先行バイオ医薬品 3.6 mg を腹部に単回皮下投与することとされた。

無作為化された 80 例（各群 40 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた²⁾。そのうち、第 1 期において除外基準に抵触した 6 例を除いた 74 例（第 1 期本剤群：36 例、第 1 期先行バイオ医薬品群：38 例）が PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団とされた。

PK の主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} の常用対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は表 6 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（log 0.80~log 1.25）の範囲内であった。

²⁾ 第 1 期ではそれぞれ 40 例に本剤又は先行バイオ医薬品が投与され、第 2 期では 38 例に本剤が、36 例に先行バイオ医薬品が投与されたため、本剤投与時及び先行バイオ医薬品投与時の安全性解析集団は、それぞれ 78 例及び 76 例となる。

表 6 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_t 及び C_{max} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	常用対数変換値の 平均値の差	差の 90% 信頼区間
本剤	先行バイオ医薬品	AUC _t	log 1.055	log 0.980 ~ log 1.135
		C _{max}	log 1.009	log 0.935 ~ log 1.089

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 7、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりである。

表 7 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	AUC _t (h・ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (h・ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	k _{el} (/h)	MRT (h)
本剤 (n=74)	2001.0 ±1649.3	64.91 ±47.36	2010.5 ±1648.4	14.0 (6, 36)	31.51 ±8.66	0.0240 ±0.0081	29.60 ±6.52
先行バイオ医薬品 (n=74)	1905.1 ±1522.1	64.59 ±46.36	1916.4 ±1520.7	14.0 (8, 28)	36.58 ±13.00	0.0210 ±0.0068	29.63 ±7.30

平均値±標準偏差

*中央値 (最小値, 最大値)

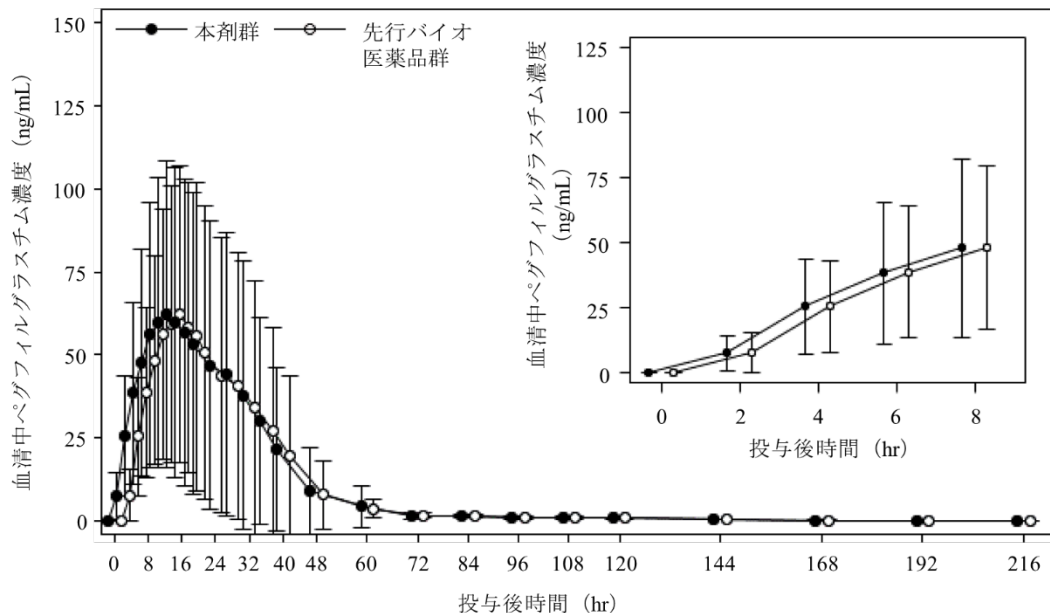


図 1 本剤と先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差 : PK 解析対象集団)

PD の主要評価項目である ANC AUEC 及び ANC E_{max} の常用対数変換値の平均値の差の 95% 信頼区間は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (log 0.80~log 1.25) の範囲内であった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の ANC AUEC 及び ANC E_{max} の統計的比較 (PD 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PD パラメータ	常用対数変換値の 平均値の差	差の 95% 信頼区間
本剤	先行バイオ医薬品	ANC AUEC	log 1.016	log 0.977 ~ log 1.056
		ANC E _{max}	log 0.992	log 0.960 ~ log 1.025

また、本剤と先行バイオ医薬品の PD パラメータは表 9、血清中 ANC の平均値の推移は図 2 のとおりである。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の PD パラメータ (PD 解析対象集団)

	ANC AUEC ($\times 10^9 \cdot \text{h/L}$)	ANC E _{max} ($\times 10^9/\text{L}$)	ANC t _{max} * (h)
本剤 (n=74)	3563.7 ±785.1	33.018 ±6.826	48.0 (24, 84)
先行バイオ医薬品 (n=74)	3482.5 ±685.1	33.292 ±7.207	44.0 (12, 84)

平均値±標準偏差

*中央値 (最小値, 最大値)

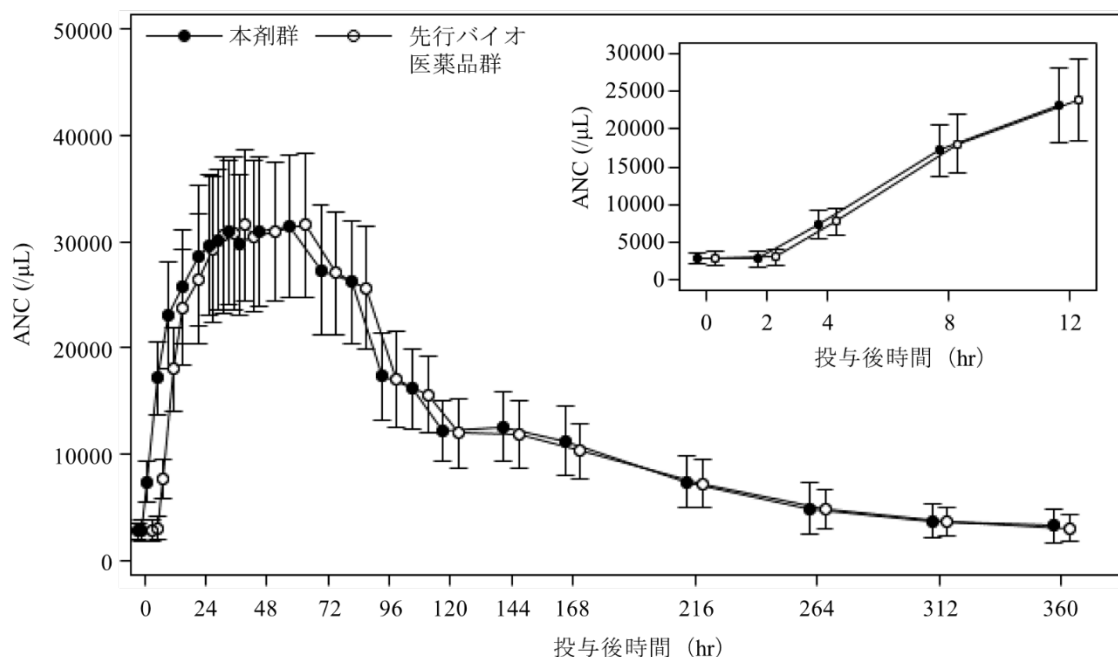


図 2 本剤と先行バイオ医薬品の血清中 ANC の推移 (平均値±標準偏差 : PD 解析対象集団)

安全性について、主な有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 主な有害事象 (本剤又は先行バイオ医薬品投与時で 5%以上) (安全性解析対象集団)

	本剤 (n=78)	先行バイオ医薬品 (n=76)
全有害事象	72 (92.3)	71 (93.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	50 (64.1)	38 (50.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	48 (61.5)	40 (52.6)
血中尿酸増加	24 (30.8)	20 (26.3)
背部痛	36 (46.2)	36 (47.4)
頭痛	16 (20.5)	19 (25.0)
倦怠感	7 (9.0)	6 (7.9)
筋骨格不快感	5 (6.4)	9 (11.8)
ALT 増加	5 (6.4)	2 (2.6)
筋肉痛	3 (3.8)	5 (6.6)

例数 (%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与時 71/78 例 (91.0%) 及び先行バイオ医薬品投与時 70/76 例 (92.1%) に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与時 1/78 例 (1.3%)、先行バイオ医薬品投与時 1/76 例 (1.3%) に認められ、いずれも AST 増加及び ALT 増加であった。重症度はいずれも軽度であり、治療することなく回復した。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体陽性者は、第 1 期の本剤投与時及び第 2 期の先行バイオ医薬品投与時でそれぞれ 1 例ずつ認められ、同一の被験者であった。中和活性は、第 1 期の本剤投与時の抗薬物抗体陽性の際にのみ陽性となり、第 2 期の先行バイオ医薬品投与時は陰性であった。

7.2.2 乳癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : MD110102 試験<20 年 月~20 年 月>

術前又は術後にがん化学療法を施行予定の乳癌患者 (目標症例数 100 例³⁾) を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性の確認を目的とした非盲検非対照試験が国内 24 施設で実施された。

用法・用量は、TC レジメン (ドセタキセル及びシクロホスファミドの併用投与) の各サイクルにおいて、本剤 3.6 mg を TC 投与の翌日かつ TC 投与終了後 24 時間以降に 1 回皮下投与することとされた。TC レジメンは 4 サイクル施行し、本剤は計 4 回投与された。

TC レジメンは、21 日間を 1 サイクルとした。TC レジメンの用法・用量は、ドセタキセル 75 mg/m² 及びシクロホスファミド 600 mg/m² とし、第 1 サイクルの減量は許容しなかった。第 1 サイクルの減量が必要な場合、治験を中止することとした。TC レジメン施行日の当日又は前日に、事前に設定した基準⁴⁾ を全て満たした場合に、次サイクルの TC レジメンを上述の用法・用量で実施した。一方、TC レジメン施行日の当日までに当該基準を満たさない場合、当該サイクルの延長を行った。ただし、TC レジメン施行日の当日までに当該基準を満たさない場合でも、CTCAE v5.0 の Grade4 の有害事象が発現しておらず、治験責任 (分担) 医師が臨床的に管理可能かつ次サイクルでの減量が適切であると判断した場合、20% 減量 (ドセタキセル 60 mg/m² 及びシクロホスファミド 480 mg/m²) して次サイクルへ移行することを許容し、次サイクル以降もこの用法・用量を継続した。20% を超える減量は許容しなかった。

113 例が登録され、選択・除外基準に抵触した 8 例、被験者都合 3 例及び併用禁止薬・禁止療法に抵触した 1 例を除く 101 例に本剤が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。101 例のうち、併用禁止薬・禁止療法への抵触 4 例 (アナフィラキシー反応、蕁麻疹及び発疹に対する副腎皮質ホルモン製剤の使用が計 3 例、憩室炎に対する抗菌剤が 1 例)、有害事象 3 例 (食欲減退、肺炎、蕁麻疹)、TC レジメンの基準⁵⁾ に抵触した 1 例を除く 93 例が、第 4 サイクルを完了した。

有効性の主要評価項目は、第 1 サイクルにおける DSN (ANC<500/μL の日数) とされ、FAS における第 1 サイクルの DSN (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は 0.2±0.4 日 [0.1 日、0.2 日] であった。第 1 サイクルの DSN の平均値の両側 95%信頼区間の上限は 0.2 日であり、先行バイオ医薬品の臨床試験等を参考に事前に設定された閾値 3.0 日を下回った。

3) 主要評価項目である第 1 サイクルにおける DSN (ANC<500/μL の日数) の期待値を 2.0 日、標準偏差を 1.4 日と仮定した時に、両側 95%信頼区間の上限が閾値 3.0 日を下回る確率として 90%以上を確保するために必要な被験者数は 20 例と算出され、また発現割合が 3%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出可能な被験者数は 100 例と算出されたことから、目標症例数は 100 例と設定した。

4) ANC≥1,500/μL、ヘモグロビン≥8 g/dL、総ビリルビン≤実施医療機関の施設基準値上限の 1.5 倍、AST 及び ALT≤100 U/L、非血液毒性が CTCAE v5.0 の Grade2 以下

5) 第 1 サイクルでドセタキセル 75 mg/m² 及びシクロホスファミド 600 mg/m² を投与できない場合、本文中の移行基準に従い次サイクルに移行できない場合、又は化学療法を TC レジメン以外に変更する場合

安全性について、主な有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 主な有害事象（10%以上）（安全性解析対象集団）

	本剤 (n=101)
全有害事象	101 (100.0)
脱毛症	89 (88.1)
便秘	58 (57.4)
倦怠感	57 (56.4)
悪心	47 (46.5)
関節痛	45 (44.6)
味覚障害	44 (43.6)
背部痛	39 (38.6)
発熱	39 (38.6)
筋肉痛	36 (35.6)
下痢	34 (33.7)
末梢性浮腫	33 (32.7)
頭痛	30 (29.7)
好中球数減少	30 (29.7)
口内炎	23 (22.8)
蕁麻疹	23 (22.8)
発疹	22 (21.8)
そう痒症	20 (19.8)
食欲減退	19 (18.8)
白血球数減少	19 (18.8)
貧血	18 (17.8)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (17.8)
リンパ球数減少	18 (17.8)
湿疹	17 (16.8)
浮腫	16 (15.8)
不眠症	13 (12.9)
末梢性ニューロパチー	13 (12.9)
血小板数減少	13 (12.9)
嘔吐	12 (11.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11 (10.9)

例数 (%)

Grade3 以上の有害事象は 48/101 例 (47.5%) に認められた。重篤な有害事象は 6/101 例 (5.9%) に認められ、憩室炎、肺炎、蕁麻疹、発疹、倦怠感及び活動状態低下が、各 1 例であった。治験中止に至った有害事象は 3/101 例 (3.0%) に認められ、肺炎、食欲減退及び蕁麻疹が各 1 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、MD110101 試験において、主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} の常用対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、MD110101 試験において、主要評価項目である ANC AUEC 及び ANC E_{max} の常用対数変換値の平均値の差の 95% 信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であり、本剤及び先行バイオ医

薬品投与後の ANC の推移が類似していることも踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性は示されたと判断した。

機構は、「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」で述べたように、本申請においては、MD110101 試験での PK 及び PD の評価において臨床上の有効性の同等性を評価することとしており、「7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について」及び上述のとおり、本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性が示されており、臨床上の有効性の同等性は確認されたと判断可能と考える。

機構は、MD110102 試験の成績は、患者における本剤投与時の有効性に関する補足的な情報として評価した。主要評価項目とされた TC レジメン第 1 サイクルにおける DSN (ANC<500/ μ L の日数、平均値 \pm 標準偏差) は、 0.2 ± 0.4 日であり、中央値は 0.0 日であった。単群試験のため、有効性に関する評価には限界があるが、本剤の有効性に疑義が生じるような結果ではないと考える。

以上より、本剤の有効性については、主に MD110101 試験の結果から、先行バイオ医薬品と同等と判断可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績 (MD110101 試験及び MD110102 試験) について以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。

7.R.3.1 先行バイオ医薬品との比較について

機構は、MD110101 試験において認められた有害事象の発現状況に関して、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時で特段の差異は認められないことを確認した (7.2.1 参照)。また、当該試験において、重篤な有害事象及び死亡は認められず、本剤投与時に特異的な事象も認められないと考える。

7.R.3.2 MD110102 試験で認められた有害事象について

MD110102 試験において、全ての被験者で有害事象が認められた。副作用は 55/101 例 (54.5%) に認められ、5%以上で認められた副作用は、背部痛 25 例 (24.8%)、関節痛 18 例 (17.8%)、発熱 11 例 (10.9%)、頭痛 9 例 (8.9%)、蕁麻疹 7 例 (6.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加 5 例 (5.0%) 及び筋肉痛 5 例 (5.0%) であった。Grade3 以上の副作用は、3/101 例 (3.0%) に認められ、蕁麻疹 (2 例) 及び ALT 増加 (1 例) であった。蕁麻疹の 1 例は重篤とされた。当該症例は 4 歳女性で、TC レジメン第 3 サイクルの本剤投与 7 日目に膨疹が発現し、9 日目には膨疹の拡大及び呼吸苦が認められたため入院加療となり、抗ヒスタミン薬等が投与され、発現から 11 日目に回復した。非重篤の 2 例 (蕁麻疹 (1 例) 及び ALT 増加 (1 例)) も、薬物治療により回復した。

機構は、MD110102 試験で認められた主な副作用は、いずれも先行バイオ医薬品の臨床試験においても認められ、注意喚起されている事象であることから、先行バイオ医薬品と同様に添付文書における注意喚起及び投与後の管理がなされるのであれば、そのリスクは許容可能と考える。

7.R.3.3 ショック、アナフィラキシーについて

申請者は、本剤投与によるショック、アナフィラキシーについて、以下のように説明している。

MD110102 試験におけるショック・アナフィラキシー関連の有害事象は2/101例(2.0%)に認められ、アナフィラキシー反応及び過敏症が各1例(1.0%)に認められた。いずれもTCレジメンに使用した薬剤によると判断され、本剤との因果関係は否定された。しかしながら、先行バイオ医薬品において副作用として注意喚起されており、本剤でも同様に注意喚起を行う。

機構は、現時点で先行バイオ医薬品を超えるショック、アナフィラキシーの発現リスクを示唆する試験成績は認められていないが、ショック、アナフィラキシー関連の事象には注意が必要と考えるため、先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

7.R.4 免疫原性について

申請者は、本剤投与による免疫原性について、以下のように説明している。

抗薬物抗体は、MD110101 試験において1例に認められ、投与前に陰性、第1期の本剤投与16日及び28日目、並びに第2期の先行バイオ医薬品投与16日目及び28日目に陽性であった。中和活性は第1期の本剤投与16日目及び28日目に陽性、第2期の先行バイオ医薬品投与16日目及び28日目に陰性であった。

当該症例で認められた有害事象は、第1期の本剤投与時に背部痛、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少及び好中球数減少、第2期の先行バイオ医薬品投与時に背部痛であった。いずれの有害事象も軽度で、治療することなく回復した。白血球数減少及び好中球数減少の有害事象について、当該症例では第2期の先行バイオ医薬品投与時の抗薬物抗体の抗体価は第1期の本剤投与時より低下し、中和抗体は認められなかったが、白血球数及び好中球数の推移は、第1期の本剤投与時と第2期の先行バイオ医薬品投与時で大きく異ならなかったこと、抗薬物抗体及び中和抗体が認められなかった他の複数の被験者においても、第1期の治験薬投与16日目の白血球数及び好中球数並びに白血球数及び好中球数の変動が、本被験者と類似していること等から、抗薬物抗体及び中和抗体の発現による影響を受けたものではないと考える。また、当該症例の免疫原性検査の結果について、第1期投与16日目に、抗薬物抗体の抗体価は上昇し、中和抗体は陽性であったが、第2期投与16日目には、抗薬物抗体の抗体価はベースライン付近まで低下し、中和抗体は陰性であった。本結果から、抗薬物抗体/中和抗体の発現は一過性の事象であると考えられる。

また、MD110102 試験において、前観察期及び終了時又は後観察期に抗薬物抗体を測定したが、いずれの時点においても抗薬物抗体が陽性となった症例はいなかった。

機構は、以下のように考える。

MD110101 試験において、本剤投与後に、投与前には認められなかった抗薬物抗体を認め中和活性も陽性であったことは注目すべき事象と考える。一方で、1例のみで認められた事象であり、当該症例では抗薬物抗体の発現によると考えられる症状等は確認されておらず一過性の事象と考えられること、患者対象のMD110102 試験では抗薬物抗体は確認されていないことから、現時点で、本剤投与による免疫原性に係るリスクについて、特段の問題があるとはいえない。そのため、先行バイオ医薬品と同様に、抗体発現に関して添付文書で情報提供を行い、本剤投与による免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の安全性及び有効性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応を取ることが適切と考える。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」であり、用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

機構は、効能・効果及び用法・用量について、以下のように考える。

本申請においては、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証するための臨床試験は実施されていない。しかしながら、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を反映する ANC を PD マーカーとした臨床薬理試験において、本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性が示されたことから、本剤は、申請効能・効果及び用法・用量において先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと判断した。

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

以上の点から、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（令和 2 年 2 月 4 日付け薬生薬審発 0204 第 1 号）に基づき、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の効能・効果及び申請用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、臨床試験（MD110101 試験及び MD110102 試験）の結果等を踏まえ、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないことから、追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことで差し支えないと判断した。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.1.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められたこと、臨床試験において PK の同等性が認められたこと、好中球数増加作用の同等性が確認され臨床的有効性は同等と判断可能であると考え、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で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、ジーラスタ皮下注 3.6 mg を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年7月11日

申請品目

[販 売 名] ①ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「モチダ」
②ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「ニプロ」
[一 般 名] ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) [ペグフィルグラスチム後続 1] ⁶⁾
[申 請 者] ①持田製薬株式会社、②持田製薬販売株式会社
[申請年月日] 令和4年9月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画(案)として、表12に示す先行バイオ医薬と同様の安全性検討事項を設定すること、及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。

⁶⁾ 「医薬品の一般的名称について」(令和5年7月5日付け薬生薬審発0705第1号)により一般名が定められた。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症） 	<ul style="list-style-type: none"> ・二次性悪性腫瘍 ・重篤な血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児への使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬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） [ペグフィルグラスチム後続 1] として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

1

2

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute neutrophil count	好中球絶対数
ANC AUEC	Area under the absolute neutrophil count	好中球絶対数-時間曲線下面積
ANC E _{max}	Maximum absolute neutrophil count	最大好中球絶対数
ANC t _{max}	Time of the maximum absolute neutrophil count	最大好中球絶対数到達時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DF	Diafiltration	透析ろ過
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSN	Duration of severe neutropenia	高度好中球数減少期間
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
k _{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RH	Relative humidity	相対湿度
rhG-CSF	Recombinant human granulocyte colony stimulating factor	組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子
RPC	Reversed-phase chromatography	逆相クロマトグラフィー
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TC	—	ドセタキセル及びシクロホスファミド
t _{max}	Time to reach C _{max}	C _{max} 到達時間
UF	Ultrafiltration	限外ろ過
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
フィルグラスチム	—	フィルグラスチム（遺伝子組換え）又はフィルグラスチム（遺伝子組換え） [フィルグラスチム後続1]
ペグフィルグラスチム	—	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）

機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているペグフィルグラスチム製剤の先行バイオ医薬品（ジーラスト皮下注 3.6 mg）
本剤	—	ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「モチダ」及びペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「ニプロ」
本薬	—	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）[ペグフィルグラスチム後続〇]