

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

G-CSF 製剤 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] 注射液 フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「F」 フィルグラスチムBS注150μgシリンジ「F」 フィルグラスチムBS注300μgシリンジ「F」 Filgrastim BS Injection Syringe 「F」	
---	--

剤形	注射剤（シリンジ）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	75 μ g シリンジ「F」：1 シリンジ(0.3mL)中フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 1] 75 μ g 含有 150 μ g シリンジ「F」：1 シリンジ(0.6mL)中フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 1] 150 μ g 含有 300 μ g シリンジ「F」：1 シリンジ(0.7mL)中フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 1] 300 μ g 含有
一般名	和名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 1] (JAN) 洋名：Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 1] (JAN)、filgrastim (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年11月21日 薬価基準収載年月日：2013年5月31日 発売年月日：2013年5月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

略語表	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
I. 概要に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
1. 開発の経緯	2	5. 重要な基本的注意とその理由	39
2. 製品の治療学的特性	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
3. 製品の製剤学的特性	3	7. 相互作用	42
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	8. 副作用	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
6. RMP の概要	3	10. 過量投与	44
II. 名称に関する項目	4	11. 適用上の注意	45
1. 販売名	4	12. その他の注意	45
2. 一般名	4	IX. 非臨床試験に関する項目	46
3. 構造式又は示性式	4	1. 薬理試験	46
4. 分子式及び分子量	4	2. 毒性試験	46
5. 化学名（命名法）又は本質	4	X. 管理的事項に関する項目	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1. 規制区分	48
III. 有効成分に関する項目	6	2. 有効期間	48
1. 物理化学的性質	6	3. 包装状態での貯法	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	5. 患者向け資材	48
IV. 製剤に関する項目	7	6. 同一成分・同効薬	48
1. 剤形	7	7. 国際誕生年月日	48
2. 製剤の組成	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	49
4. 力価	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	11. 再審査期間	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	12. 投薬期間制限に関する情報	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	13. 各種コード	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	14. 保険給付上の注意	49
9. 溶出性	9	X I. 文献	50
10. 容器・包装	9	1. 引用文献	50
11. 別途提供される資材類	10	2. その他の参考文献	51
12. その他	10	X II. 参考資料	52
V. 治療に関する項目	11	1. 主な外国での発売状況	52
1. 効能又は効果	11	2. 海外における臨床支援情報	52
2. 効能又は効果に関連する注意	11	X III. 備考	53
3. 用法及び用量	11	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	53
4. 用法及び用量に関連する注意	14	2. その他の関連資料	53
5. 臨床成績	14		
VI. 薬効薬理に関する項目	30		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30		
2. 薬理作用	30		
VII. 薬物動態に関する項目	33		
1. 血中濃度の推移	33		
2. 薬物速度論的パラメータ	36		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	36		
4. 吸収	37		
5. 分布	37		
6. 代謝	37		
7. 排泄	38		
8. トランスポーターに関する情報	38		
9. 透析等による除去率	38		
10. 特定の背景を有する患者	38		
11. その他	38		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39		
1. 警告内容とその理由	39		
2. 禁忌内容とその理由	39		

略語表

略語	英語 (省略なし)	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスターゼ
ALT	L-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
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BFU-E	erythroid burst-forming unit	赤芽球バースト形成細胞
BMI	body mass index	体型指数
CD34	Cluster of differentiation antigen 34 positive cell count	造血前駆細胞抗原陽性細胞数
CFU-GM	colony forming unit-granulocyte macrophage	顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞
CFU-Mix	colony-forming unit-mixed	混合コロニー形成細胞
CFU-Mk	colony forming unit-macrophage	マクロファージコロニー形成細胞
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
DN	Duration of neutropenia	好中球減少期間
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
FMLP	formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine	ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HBc	hepatitis B core	B型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	human T-cell leukaemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
Kel	Elimination rate constant	消失速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析集団

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor) は、好中球前駆細胞から成熟好中球への分化・増殖の促進、骨髄からの成熟好中球の放出促進による末梢血中の好中球数増加および好中球機能の亢進、造血幹細胞の末梢血への動員等の作用を有し、がん化学療法による好中球減少症の治療等に利用される生理活性タンパク質である^{1,2)}。

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」 / 150 μ g シリンジ「F」 / 300 μ g シリンジ「F」 [一般名: フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 1]] は、遺伝子組換え技術を応用し、宿主として大腸菌を用いて製造される組換えヒト G-CSF を有効成分とした製剤であり、グラン[®]を先行品としたバイオ後続品である。

フィルグラスチムは、米国において 1991 年 2 月に FDA より承認を取得して以来、世界各国で販売され、本邦においては 1991 年 10 月に製造承認を受けている。富士製薬工業株式会社は 2007 年にフィルグラスチム後続品 (本剤) の開発を開始し、2010 年に持田製薬株式会社と共同開発を開始した。

本剤の非臨床試験は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」および「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を参考にして薬理試験と毒性試験を実施し、薬理試験では、in vitro における生物活性、ならびに正常動物における骨髄からの成熟好中球の放出作用を先行医薬品 (グラン[®]) と比較検討し、さらに本剤の好中球減少症モデルにおける末梢血好中球数に対する作用も検討した。毒性試験では、単回および反復投与毒性試験を実施し、毒性学的性質をグラン[®]と比較検討した。

また、臨床試験では、健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤とグラン[®]の好中球数増加作用、末梢血中への造血幹細胞の動員作用、薬物動態のそれぞれについて同等性を比較し、さらに安全性についても両製剤を比較検討した。がん患者における本剤の有効性および安全性については、乳癌患者を対象とした臨床試験を実施した。

富士製薬工業株式会社は、品質、非臨床、臨床のそれぞれの試験において、本剤とグラン[®]の同等性/同質性が示されたことから、グラン[®]で承認されている効能・効果、用法・用量が本剤に外挿可能と考え、本剤をフィルグラスチムのバイオ後続品として、2011 年 12 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2012 年 11 月に承認を取得した。

なお、本剤は「グラン[®]」のバイオ後続品であるため、バイオ後続品の特性から、安全性情報取得のため、通常の日発報告による副作用の収集の他、市販後調査 (使用成績調査および特定使用成績調査 (長期使用)) を行った。

また、2022 年 7 月に「再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法」の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 先行バイオ医薬品との同等性／同質性が、臨床薬理試験、非臨床試験、品質に関する試験によって確認されている。(15 ページ参照)
- がん化学療法によって減少した好中球数を回復した。(22 ページ参照)
- 乳癌化学療法による好中球減少症患者を対象とした国内臨床試験において 104 例中 79 例 (76.0%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。
主な副作用は、腰痛・背部痛 63 例 (60.6%)、骨痛 10 例 (9.6%)、関節痛 6 例 (5.8%)、頭痛 5 例 (4.8%) 等であった。主な臨床検査値異常変動は ALT 上昇 9 例 (8.7%)、AST 上昇 6 例 (5.8%) 等であった。[承認時]
また、重大な副作用 (頻度不明) として、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、脾腫・脾破裂、毛細血管漏出症候群、大型血管炎 (大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症) があらわれることがある。(42 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

- G-CSF 製剤として、日本初のバイオ後続品である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022 年 7 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

- 該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

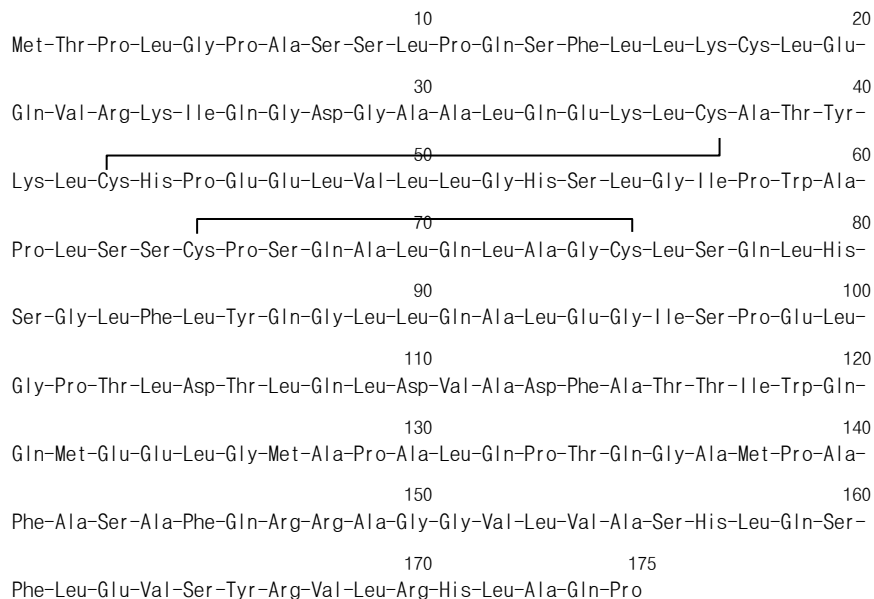
1. 販売名

- (1) 和名 : フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」
 フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「F」
 フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「F」
- (2) 洋名 : Filgrastim BS Injection Syringe 「F」
- (3) 名称の由来 : 「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」薬食審査発第 0304011 号に基づき命名。「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : 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] (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 1] (JAN)、filgrastim (INN)
- (3) ステム (stem) : 顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) -grastim

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$
分子量 : 18,798.61

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される 175 個のアミノ酸残基 ($C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$: 分子量 18,798.61) からなるタンパク質

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名:rhG-CSF

治験成分記号:FSK0808

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：無色澄明の液である。
- (2) 溶解性：該当しない
- (3) 吸湿性：該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当しない
- (5) 酸塩基解離定数：該当しない
- (6) 分配係数：該当しない
- (7) その他の主な示性値：紫外吸収スペクトル 280nm 付近（吸収極大）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存容器	結果
長期保存試験*	5℃、暗所	16ヵ月	一次包装：プラスチック製バッグ 二次包装：アルミラミネートバッグ	規格に適合
加速試験*	25℃、60%RH、暗所	6ヵ月	一次包装：プラスチック製バッグ 二次包装：アルミラミネートバッグ	規格に適合

試験項目

*：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法、生物活性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

- (1) 電気泳動法
- (2) ペプチドマップ法

< 定量法 >

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形の区別	規格	性状
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」 (0.3mL 中)	溶液	75 μ g	無色澄明の液
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「F」 (0.6mL 中)		150 μ g	
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「F」 (0.7mL 中)		300 μ g	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:3.7~4.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	有効成分・含量		添加剤・含量	
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」 (0.3mL 中)	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]	75 μ g	ポリソルベート 80 D-マンニトール 酢酸ナトリウム水和物 氷酢酸	0.012mg 15mg 適量 適量
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「F」 (0.6mL 中)		150 μ g	ポリソルベート 80 D-マンニトール 酢酸ナトリウム水和物 氷酢酸	0.024mg 30mg 適量 適量
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「F」 (0.7mL 中)		300 μ g	ポリソルベート 80 D-マンニトール 酢酸ナトリウム水和物 氷酢酸	0.028mg 35mg 適量 適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

タンパク質 1mg 当たりの生物活性を算出するとき、タンパク質 1mg 当たり 1.0×10^8 IU 以上である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

異種タンパク質

6. 製剤の各種条件下における安定性

フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果		
				75 μ g (0.3mL)	150 μ g (0.6mL)	300 μ g (0.7mL)
長期保存試験*	10°C、暗所	24 ヶ月	シリンジ (内袋、紙箱包装)	規格に適合	規格に適合	規格に適合
加速試験*	25°C、 60%RH、暗所	6 ヶ月		規格に適合	規格に適合	規格に適合
苛酷試験** (温度)	40°C、 75%RH、暗所	3 ヶ月		不純物の増加	不純物の増加	不純物の増加
光安定性試験**	10°C 1000lx 相当 D65 ランプ	50 日	シリンジ (非包装)	不純物の増加	不純物の増加	不純物の増加
			シリンジ (内袋、紙箱包装)	規格に適合	規格に適合	規格に適合

試験項目

* : 性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、生物活性

** : 性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法、生物活性

なお、グラン®シリンジとの同等性／同質性評価における苛酷（温度）及び光安定性比較試験（75 μ g 及び 300 μ g 製剤）において、本剤の品質特性の変化はグラン®シリンジと同等であり、本剤に設定された試験方法に基づき実施した純度試験における不純物の増加傾向についても両者は同様であることが確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」の輸液との配合試験結果（室温）

輸液	配合量	試験項目	試験開始時	1時間	3時間	6時間	24時間
5%ブドウ糖 注射液 (100mL)	75 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.61	4.61	4.62	4.60	4.62
		不溶性異物 残存率 ^a (%)	適合 100	適合 92.0	適合 87.5	適合 82.7	適合 75.9
5%ブドウ糖 注射液 (100mL)	300 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.50	4.49	4.51	4.51	4.51
		不溶性異物 残存率 ^a (%)	適合 100	適合 99.9	適合 99.9	適合 94.0	適合 93.4
5%ブドウ糖 注射液 (100mL)	1,200 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.30	4.31	4.31	4.31	4.30
		不溶性異物 残存率 ^a (%)	適合 100	適合 99.9	適合 95.9	適合 94.0	適合 95.9
生理食塩液 (100mL)	300 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.72	4.73	4.74	4.72	4.72
		不溶性異物 残存率 ^a (%)	適合 100	適合 99.0	適合 95.6	適合 89.6	適合 85.4

適合：たやすく検出される不溶性異物を認めない

a：残存率（%）は、試験開始時の G-CSF 濃度の平均値を 100%としたときの各時点の割合として示した（ELISA 法）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」 : 1 シリンジ、10 シリンジ

フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「F」 : 1 シリンジ、10 シリンジ

フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「F」 : 1 シリンジ、10 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラス製シリンジ（バレル：ガラス、プランジャーロッド：ポリプロピレン、トップキャップおよびガスケット：クロロブチルゴム）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

G-CSF 製剤は、輸液セット及びフィルターの材質により吸着することが報告されている^{3,4)}。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 造血幹細胞の末梢血中への動員
- 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症
- 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- 先天性・特発性好中球減少症
- 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法による好中球減少症〉

胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

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

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

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

なお、状態に応じて適宜減量する。

6.2 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕投与による動員

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

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

なお、状態に応じて適宜減量する。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進〉

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

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

なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

6.4 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

6.6 その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）

〔後続1〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

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

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

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症〉

- 6.8 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $100\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血に伴う好中球減少症〉

- 6.9 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $400\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $400\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈先天性・特発性好中球減少症〉

- 6.10 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。
ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

- 6.11 通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕1日1回 $300\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ を、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学療法終了日まで（通常5～6日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。
なお、状態に応じて適宜減量する。

- (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉 7.1 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後 5,000～10,000/mm³以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。</p> <p>〈がん化学療法による好中球減少症〉 7.2 がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。</p> <p>7.3 その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。</p> <p>7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が 2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。</p> <p>〈HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉 7.5 投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする。本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない。また、本剤を 1 週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.13 参照]</p>

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	対象（試験番号）	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I 相	日本人健康成人男性	○	○	○	単回皮下投与比較試験 ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー
第 I 相	日本人健康成人男性	○	○	○	反復皮下投与比較試験（5 日間投与） ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
第 I 相	日本人健康成人男性	—	○	—	単回静脈内投与比較試験 ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
第 I 相	日本人健康成人男性	○	○	○	単回点滴静注比較試験 ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
第 III 相	日本人乳癌患者	○	○	—	化学療法施行後の乳癌患者における反復皮下投与の有効性、安全性試験（4 又は 6 サイクル、各サイクル最長 14 日間投与） 非ランダム化、多施設共同、非盲検、非対照

○：評価資料 —：非検討又は評価対象としない

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回皮下投与試験⁵⁾

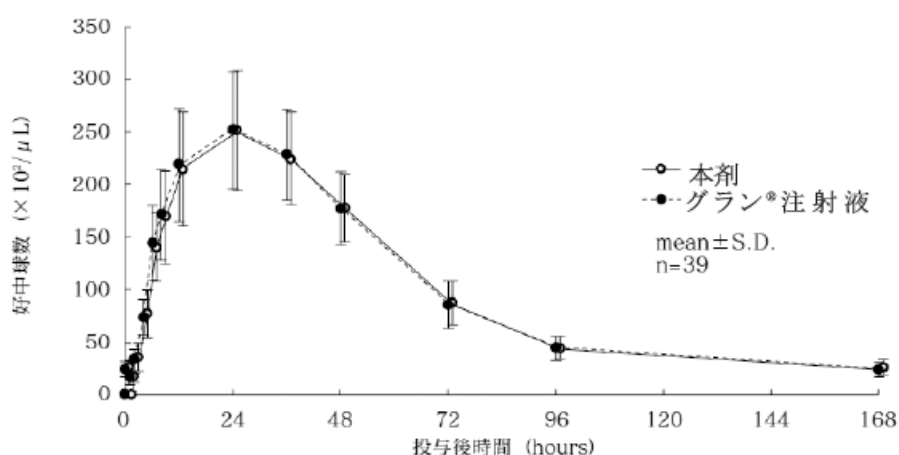
17. 臨床成績

17.1.2 国内第 I 相試験（好中球数増加作用）

本剤及びグラン®注射液 M300 について、クロスオーバー法によりそれぞれ $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を健康成人男子に絶食単回皮下投与して末梢血好中球数（ANC）を測定した。

得られた薬力学的パラメータ（ANC Cmax、ANC tmax）について統計解析を行った結果、両製剤の同等性が確認された⁵⁾。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動含む）は、39 例中 29 例（74.4%）に認められた。主な副作用は、背部痛 17 例（43.6%）、頭痛 10 例（25.6%）等であった。主な臨床検査値異常変動は、血中尿酸増加 10 例（25.6%）、網状赤血球数増加 6 例（15.4%）等であった⁵⁾。



本剤又はグラン®注射液 M300 投与後の平均 CD34 陽性細胞数推移

好中球数薬力学的パラメータ

	ANC Cmax (×10 ² /μL)	ANC tmax (hr)	ANC AUC ₀₋₁₆₈ (×10 ² hr/μL)
本剤	252.06 ± 56.00	25.2 ± 4.6	16836.95 ± 3204.67
グラン® 注射液 M300	252.68 ± 54.10	26.5 ± 4.9	16808.18 ± 3223.29

(mean ± S.D., n=39)

[解説]

単回皮下投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、非盲検、クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性 40 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 40 歳未満の者 ・ 体重が 50kg 以上 80kg 以下で、BMI [体重 (kg) ÷ 身長 (m)²] が 18.5 以上 25.0 未満の者 ・ 第 I 期の投与前検査において、白血球数が 3,300~8,000/mm³ の者 ・ 第 I 期および第 II 期の Day1 (入所日) に実施する G-CSF^{注1} プリック試験が陰性の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与前 4 週間以内に 200mL、12 週間以内に 400mL を超える採血（献血等）を行った者 ・ 本剤投与前 1 年以内の採血量が 800mL を超える者 ・ 本剤投与前 2 週間以内に成分採血を行った者

試験方法	8泊9日（投薬前宿泊を含む）及び外来日1日×2期とし、各期とも10時間以上の絶食後、本剤又はグラン®400 μ g/m ² を単回皮下投与した。 投与後4時間までは絶食とし、休薬期間は投与後21日間以上とした。 被験薬：本剤（300 μ g/0.7mL） 対照薬：グラン®注射液 M300（300 μ g/0.7mL）
主要評価項目	薬物動態パラメータ：AUC ₀₋₄₈ 、C _{max} 薬力学的パラメータ：最大好中球絶対数（ANC C _{max} ）、最大好中球絶対数到達時間（ANC T _{max} ）、最大CD34陽性細胞数（CD34 ⁺ C _{max} ）、最大CD34陽性細胞数到達時間（CD34 ⁺ T _{max} ）
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

注：フィルグラスチム BS 注 75 μ g/150 μ g/300 μ g シリンジ「F」の承認用法・用量は「V.1. 効能又は効果」の項を参照。

2期クロスオーバー法により、健康成人男性に対し本剤 400 μ g/m²、グラン®注射液 M300 400 μ g/m²をそれぞれ単回皮下投与したときの副作用はそれぞれ39例中29例（74.4%）に48件、40例中32例（80.0%）に59件認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。

発現率5%以上の主な副作用は、本剤投与時で背部痛（43.6%）、頭痛、血中尿酸増加（各25.6%）、網状赤血球数増加（15.4%）、倦怠感（7.7%）、グラン®注射液 M300 投与時で背部痛（52.5%）、頭痛（40.0%）、網状赤血球数増加（22.5%）、血中尿酸増加（15.0%）、倦怠感（10.0%）、発熱（5.0%）であった。発現率5%以上の副作用の重症度は、本剤投与時、グラン®投与時のいずれにおいてもすべて軽度又は中等度で、両製剤投与時の副作用の種類、発現率は類似していた。臨床検査値の異常変動は本剤投与時では好中球（5.1%）、リンパ球（5.1%）、単球（2.6%）、網状赤血球数（15.4%）、A1-P（2.6%）、尿酸（25.6%）、CRP（7.7%）、グラン®投与時では好中球（2.5%）、網状赤血球数（22.5%）、尿酸（15.0%）に認められた。両製剤投与時の臨床検査異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。

また、抗G-CSF抗体は検出されなかった。その他にバイタルサインに大きな変化はなかった。

以上より、本剤投与時とグラン®注射液 M300 投与時の副作用発現率に大きな差はないと考えられ、その種類は類似していた。

副作用発現率

副作用 ^a	本剤投与時（39例）			グラン®注射液 M300 投与時（40例）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
背部痛	17	43.6	17	21	52.5	21
頭痛	10	25.6	10	16	40.0	16
血中尿酸増加	10	25.6	10	6	15.0	6
網状赤血球数増加	6	15.4	6	9	22.5	9
倦怠感	3	7.7	3	4	10.0	4
関節痛	1	2.6	1	0	0.0	0
血中A1-P増加	1	2.6	1	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	2	5.0	2
好中球数減少	0	0.0	0	1	2.5	1

a：MedDRA/J Ver. 12.1

2) 反復皮下投与試験⁶⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

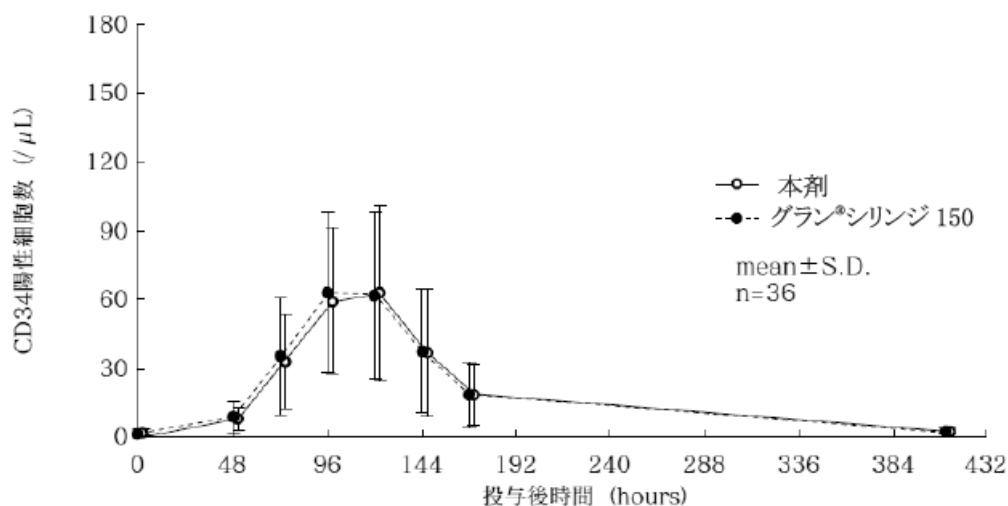
〈本剤〉

17.1.1 国内第 I 相試験（造血幹細胞の末梢血への動員）

本剤及びグラン®シリンジ 150 について、クロスオーバー法によりそれぞれ $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を健康成人男子に 1 日 1 回 5 日間反復皮下投与して末梢血 CD34 陽性細胞数 (CD34⁺) を測定した。

得られた薬力学的パラメータ (CD34⁺Cmax、CD34⁺tmax) について統計解析を行った結果、両製剤の同等性が確認された⁶⁾。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動含む）は、38 例中 38 例（100%）に認められた。主な副作用は、背部痛 22 例（57.9%）、頭痛 9 例（23.7%）、関節痛 3 例（7.9%）等であった。主な臨床検査値異常変動は、ALP 増加 37 例（97.4%）、LDH 増加 35 例（92.1%）、血中尿酸増加 28 例（73.7%）等であった⁶⁾。



本剤またはグラン®シリンジ 150 投与後の平均 CD34 陽性細胞数推移

CD34 陽性細胞数薬力学的パラメータ

	CD34 ⁺ Cmax (/ μ L)	CD34 ⁺ tmax (hr)	CD34 ⁺ AUC ₀₋₄₁₀ (hr/ μ L)
本剤	68.333 ± 36.724	108.0 ± 13.5	7751.13 ± 4172.68
グラン®シリンジ 150	69.945 ± 37.684	108.0 ± 12.2	7977.11 ± 4525.13

(mean ± S. D., n=36)

[解説]

反復皮下投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性 42 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 40 歳未満の者 ・ 体重が 50kg 以上 80kg 以下で、BMI [体重 (kg) ÷ 身長 (m) ²] が 18.5 以上 25.0 未満の者 ・ 第 I 期の投与前検査において、白血球数が 3,300~7,500/mm³ の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に G-CSF 製剤の投与を受けたことがある者 ・ 本剤投与前 4 週間以内に 200mL、12 週間以内に 400mL を超える採血 (献血等) を行った者 ・ 本剤投与前 1 年以内の採血量が 800mL を超える者 ・ 本剤投与前 2 週間以内に成分採血を行った者
試験方法	<p>8 泊 9 日 (投薬前宿泊を含む) 及び外来日 1 日 × 2 期とし、各期とも本剤又はグラン®400 μg/m² を 1 日 1 回、反復皮下投与した (Day1~Day5)。</p> <p>ただし、Day1 及び Day5 の投与は 10 時間の絶食後に実施し、投与後 4 時間までは絶食とした。</p> <p>なお、骨痛等の予防のために、アセトアミノフェンの錠剤を 1 回 400mg、1 日 3 回投与 (Day1~Day5) した。</p> <p>休薬期間は第 I 期の治験薬投与終了 (Day5) 後 28 日間以上とした。</p> <p>被験薬: 本剤 (150 μg/0.6mL) 対照薬: グラン®シリンジ 150 (150 μg/0.6mL)</p>
主要評価項目	薬力学的パラメータ: CD34 ⁺ Cmax、CD34 ⁺ Tmax
副次的評価項目	薬力学的パラメータ、薬物動態パラメータ、安全性

注: フィルグラスチム BS 注 75 μg/150 μg/300 μg シリンジ「F」の承認用法・用量は「V.1. 効能又は効果」の項を参照。

2 期クロスオーバー法により、健康成人男性に対し本剤 400 μg/m²、グラン®シリンジ 400 μg/m² をそれぞれ反復皮下投与したときの副作用は、それぞれ 38 例中全例 (100.0%) に 222 件、40 例中全例 (100.0%) に 238 件認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。

発現率 10%以上の主な副作用は本剤投与時で血中 Al-P 増加 (97.4%)、血中乳酸脱水素酵素増加 (92.1%)、血中尿酸増加 (73.7%)、背部痛 (57.9%)、網状赤血球数増加 (44.7%)、CRP 増加 (36.8%)、ALT 増加、AST 増加 (各 34.2%)、血中コレステロール減少 (31.6%)、頭痛 (23.7%)、尿中血陽性 (10.5%) であった。グラン®シリンジ投与時では、血中 Al-P 増加 (97.5%)、血中乳酸脱水素酵素増加 (90.0%)、血中尿酸増加 (72.5%)、背部痛 (60.0%)、網状赤血球数増加、CRP 増加 (各 45.0%)、ALT 増加 (35.0%)、血中コレステロール減少 (30.0%)、AST 増加 (25.0%)、頭痛 (22.5%)、白血球数減少 (12.5%)、好中球数減少、倦怠感 (各 10.0%) であった。発現率 10%以上の副作用の重症度は、本剤投与時、グラン®シリンジ投与時のいずれにおいてもほとんどが軽度あるいは中等度で、両製剤投与時の副作用の種類、発現率は類似していた。両製剤投与時の臨床検査異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。また、抗 G-CSF 抗体は検出されなかった。死亡及びその他の重篤な副作用は、両製剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

副作用発現率

副作用 ^a	本剤投与時 (38 例)			グラン®シリンジ 150 投与時 (40 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
血中 Al-P 増加	37	97.4	37	39	97.5	39
血中乳酸脱水素酵素増加	35	92.1	35	36	90.0	36
血中尿酸増加	28	73.7	28	29	72.5	29
背部痛	22	57.9	22	24	60.0	24
網状赤血球数増加	17	44.7	17	18	45.0	18
CRP 増加	14	36.8	14	18	45.0	18
ALT 増加	13	34.2	13	14	35.0	14
AST 増加	13	34.2	13	10	25.0	10
血中コレステロール減少	12	31.6	12	12	30.0	12
頭痛	9	23.7	9	9	22.5	9
尿中血陽性	4	10.5	4	3	7.5	3
好中球数減少	3	7.9	3	4	10.0	4
血小板数増加	3	7.9	3	2	5.0	2
関節痛	3	7.9	3	0	0.0	0
白血球数減少	2	5.3	2	5	12.5	5
倦怠感	2	5.3	2	4	10.0	4
血小板数減少	1	2.6	1	2	5.0	2
尿沈渣陽性	1	2.6	1	2	5.0	2
食欲減退	1	2.6	1	2	5.0	2
腹部不快感	1	2.6	1	1	2.5	1
四肢痛	1	2.6	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	2	5.0	2
発熱	0	0.0	0	1	2.5	1
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	2.5	1

a: MedDRA/J Ver. 13.1

3) 単回静脈内投与試験⁷⁾

単回静脈内投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性 24 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 40 歳未満の者 ・ 体重が 50kg 以上 80kg 以下で、BMI [体重 (kg) ÷ 身長 (m)²] が 18.5 以上 25.0 未満の者 ・ 第 I 期の投与前検査において、白血球数が 3,300~8,000/mm³ の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に G-CSF 製剤の投与を受けたことがある者 ・ 本剤投与前 4 週間以内に 200mL、12 週間以内に 400mL を超える採血 (献血等) を行った者 ・ 本剤投与前 1 年以内の採血量が 800mL を超える者 ・ 本剤投与前 2 週間以内に成分採血を行った者
試験方法	<p>8 泊 9 日 (投薬前宿泊を含む) × 2 期及び外来日 1 日 (第 II 期のみ実施) とし、各期とも 10 時間以上の絶食後、本剤又はグラン®注射液 200 μg/m² を 5%ブドウ糖で全量 5mL に希釈し、1 分間かけて静脈内投与した。</p> <p>投与後 4 時間は絶食とし、休薬期間は第 I 期の治験薬投与後 21 日間以上とした。</p> <p>被験薬: 本剤 (150 μg/0.6mL) 対照薬: グラン®注射液 (150 μg/0.6mL)</p>
主要評価項目	薬物動態パラメータ: AUC ₀₋₄₈
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

注: フィルグラスチム BS 注 75 μg/150 μg/300 μg シリンジ「F」の承認用法・用量は「V.1. 効能又は効果」の項を参照。

本試験は 2 期クロスオーバー法により本剤 200 μg/m²、グラン®注射液 200 μg/m² をそれぞれ単回静脈内投与する計画であったが、第 I 期において、その他の重篤な有害事象としてアナフィラキシー様反応が 1 例 1 件 (本剤群) に認められたため、第 I 期終了後に試験を中止した。そのため、薬物動態及び薬力学的効果における同源性/同質性の解析は行わなかった。

副作用は本剤投与時、グラン®注射液投与時で、それぞれ 12 例中 4 例 (33.3%) に 4 件、12 例中 4 例 (33.3%) に 5 件認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。副作用の内容は、本剤投与時で網状赤血球数増加、アナフィラキシー様反応、ALT 増加、背部痛 (各 8.3%)、グラン®注射液投与時で網状赤血球数増加 (25.0%)、CRP 増加、血中尿酸増加 (各 8.3%) であった。副作用の重症度は、本剤投与時の重度のアナフィラキシー様反応を除き、すべて軽度であった。死亡は、両製剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

アナフィラキシー様反応の 1 例は 34 歳、既往歴、現病歴、アレルギー歴および G-CSF 製剤投与歴はなかった。本剤 200 μg/m² 投与後約 20 分後より息苦しさを認め、約 30 分後に重篤な血圧低下を認めた。酸素吸入 (10L)、塩酸エピネフリン投与により約 40 分後に症状改善が確認され、その後の再発や後遺症はなかった。また、本事象に抗体が関与していないことが示唆されたが、原因は特定できなかった。本剤との因果関係に関しては、投与時に起こった事象であり、因果関係は多分関連ありと判断された。

副作用発現率

副作用 ^a	本剤投与時 (12 例)			グラン®注射液投与時 (12 例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
網状赤血球数増加	1	8.3	1	3	25.0	3
アナフィラキシー様反応	1	8.3	1	0	0.0	0
ALT 増加	1	8.3	1	0	0.0	0
背部痛	1	8.3	1	0	0.0	0
CRP 増加	0	0.0	0	1	8.3	1
血中尿酸増加	0	0.0	0	1	8.3	1

a: MedDRA/J Ver. 13.1

4) 単回点滴静注試験⁸⁾

単回点滴静注試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性 24 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 40 歳未満の者 ・ 体重が 50kg 以上 80kg 以下で、BMI [体重 (kg) ÷ 身長 (m)²] が 18.5 以上 25.0 未満の者 ・ 第 I 期の投与前検査において、白血球数が 3,300~8,000/mm³ の者 ・ 第 I 期及び第 II 期の Day1 (入所日) に実施する G-CSF プリック試験が陰性の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に G-CSF 製剤の投与を受けたことがある者 ・ 本剤投与前 4 週間以内に 200mL、12 週間以内に 400mL を超える採血 (献血等) を行った者 ・ 本試験薬投与前 1 年以内の採血量が 800mL を超える者 ・ 本試験薬投与前 2 週間以内に成分採血を行った者
試験方法	8 泊 9 日 (投薬前宿泊を含む) × 2 期及び外来日 1 日 (第 II 期のみ実施) とし、各期とも投与開始前 10 時間以上の絶食後、本剤又はグラン®シリンジ 200 μg/m ² を 30 分かけて点滴静注した。投与開始後 4 時間は絶食とし、休薬期間は第 I 期の試験薬投与後 21 日間以上とした。 被験薬: 本剤 (150 μg/0.6mL) 対照薬: グラン®シリンジ 150 (150 μg/0.6mL)
主要評価項目	薬物動態パラメータ: AUC ₀₋₄₈
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

注: フィルグラスチム BS 注 75 μg/150 μg/300 μg シリンジ「F」の承認用法・用量は「V.1. 効能又は効果」の項を参照。

2 期クロスオーバー法により、健康成人男性に対し本剤 200 μg/m²、グラン®シリンジ 200 μg/m² をそれぞれ 30 分かけて単回点滴静注したときの副作用はそれぞれ 23 例中 9 例 (39.1%) に 12 件、24 例中 10 例 (41.7%) に 16 件認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。

副作用の内容は、本剤投与時で頭痛 (17.4%)、網状赤血球数増加 (13.0%)、関節痛 (8.7%)、背部痛、倦怠感、悪心、(各 4.3%)、グラン®シリンジ投与時で頭痛 (16.7%)、背部痛 (8.3%)、網状赤血球数増加、関節痛、倦怠感、熱感、血中コレステロール減少、血中尿酸増加、CRP 増加、尿中血陽性、尿沈渣陽性、尿中蛋白陽性、(各 4.2%) であった。副作用の重症度は、本剤投与時、グラン®シリンジ投与時のいずれにおいてもすべて軽度又は中等度で、両製剤投与時の副作用の種類、発現率は類似していた。

重度の副作用、死亡、その他の重篤な副作用は、両製剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

副作用発現率

副作用 ^a	本剤投与時 (23例)			グラン [®] シリンジ 150 投与時 (24例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
頭痛	4	17.4	4	4	16.7	4
網状赤血球数増加	3	13.0	3	1	4.2	1
関節痛	2	8.7	2	1	4.2	1
背部痛	1	4.3	1	2	8.3	2
倦怠感	1	4.3	1	1	4.2	1
悪心	1	4.3	1	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	1	4.2	1
血中コレステロール減少	0	0.0	0	1	4.2	1
血中尿酸増加	0	0.0	0	1	4.2	1
CRP 増加	0	0.0	0	1	4.2	1
尿中血陽性	0	0.0	0	1	4.2	1
尿沈渣陽性	0	0.0	0	1	4.2	1
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	4.2	1

a: MedDRA/J Ver. 14.0

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験:

17. 臨床成績

17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (がん化学療法における好中球減少症)

乳癌患者 84 例を対象としたオープン試験において、本剤を $50 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 、皮下投与した結果、主要評価項目である好中球減少 (好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満) 期間は、 2.2 ± 1.5 日 (平均値 ± 標準偏差) であった⁹⁾: 臨床薬理試験 (国内第Ⅲ相試験 フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」2012 年 11 月 21 日承認、審査報告書)。

副作用発現頻度 (臨床検査値異常変動含む) は、104 例中 79 例 (76.0%) に認められた。主な副作用は、腰痛・背部痛 63 例 (60.6%)、骨痛 10 例 (9.6%)、関節痛 6 例 (5.8%)、頭痛 5 例 (4.8%) 等であった。主な臨床検査値異常変動は ALT 上昇 9 例 (8.7%)、AST 上昇 6 例 (5.8%) 等であった (承認時)⁹⁾。

<グラン[®]>

17.1.4 造血幹細胞の末梢血中への動員

(1) 国内第Ⅱ相試験 (末梢血幹細胞の動員)

健康ドナー 8 例を対象に、本剤 1 日 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ($200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ に 2 分割) を 5 日間連日皮下投与し、4~6 日目に CD34 陽性細胞を採取した。その結果、ドナー体重あたり CD34 陽性細胞数 $3 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取可能なドナーは 85.7% (6/7 例) であった。

副作用は 8 例全例に認められた。主な副作用は、腰痛 6 件、全身倦怠感 3 件、嘔吐及び発熱 各 2 件であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 87.5% (7/8 例) であった。主な臨床検査値異常は、LDH 上昇 7 件、Al-P 上昇 6 件、CRP 上昇 5 件であった¹⁰⁾。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (末梢血幹細胞の動員)

健康ドナー 100 例を対象に、本剤 1 日 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 又は 5 日間連日皮下投与し、5 日目、必要に応じ 6 日目に CD34 陽性細胞を採取した。その結果、患者体重あたり CD34 陽性細胞数 $3 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取可能なドナーは 88.0% (88/100 例) であった。

副作用発現頻度は 60.0% (60/100 例) であった。主な副作用は、骨痛 32 件、頭痛 13 件、背部痛 10 件であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 8.0% (8/100 例) であった。主な臨床検査値異常は、肝酵素上昇 5 件、LDH 上昇 3 件、A1-P 上昇及び血小板減少各 2 件であった^{11)、12)}。

(3) 国内第Ⅱ相試験（自家末梢血幹細胞の動員）

進行再発乳癌患者 7 例を対象に、単独期は、本剤 1 日 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間連日皮下投与し、4~6 日に最低 2 回 CD34 陽性細胞を採取した。がん化学療法併用期は、CAF 療法施行時の 11 日目より本剤 1 日 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日皮下投与し、14 日目以降で白血球数が 10,000/ mm^3 を超えてから最低 2 回、CD34 陽性細胞を採取した。その結果、患者体重あたり CD34 陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取可能な患者は、単独期で 57.1% (4/7 例)、がん化学療法併用期で 100% (6/6 例) であった。

単独期の副作用発現頻度は 47.4% (9/19 例) であった。主な副作用は、発熱 7 件、腰痛及び全身倦怠感 各 2 件であった。

単独期の本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 94.7% (18/19 例) であった。主な臨床検査値異常は、LDH 上昇 13 件、A1-P 上昇及び白血球数減少 各 12 件であった。がん化学療法併用期の副作用発現頻度は 50.0% (9/18 例) であった。主な副作用は、発熱 8 件、腰痛 2 件であった。

がん化学療法併用期の本剤投与による臨床検査値異常は 18 例全例に認められた。主な臨床検査値異常は、LDH 上昇 15 件、白血球数減少 13 件、好中球数減少 11 件であった¹³⁾。

17. 1. 5 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

(1) 海外第Ⅱ相試験（同種末梢血幹細胞移植）

急性白血病又は慢性骨髄性白血病患者 33 例を対象に、好中球数が連続 3 日間 1,000/ mm^3 以上又は 1 日でも 10,000/ mm^3 以上を示すまで、造血幹細胞移植翌日より本剤 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を連日皮下投与又は連日静脈内投与した。その結果、好中球数 ($\geq 500/\text{mm}^3$) の回復日数の中央値は 13 日であった。

副作用発現頻度は 27.3% (9/33 例) であった。主な副作用は、発熱 4 件であった。本剤投与による臨床検査値異常は認められなかった¹⁴⁾。

(2) 国内第Ⅱ相試験（自家末梢血幹細胞移植又は自家骨髄細胞との併用移植）

進行再発乳癌患者 17 例を対象に、造血幹細胞移植翌日より白血球数が 10,000/ mm^3 を超えた時点まで本剤 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日点滴静注した。その結果、好中球数 ($\geq 500/\text{mm}^3$) の回復日数の中央値は 9 日であった。

副作用発現頻度は 29.4% (5/17 例) であった。主な副作用は、骨痛 3 件であった。本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 52.9% (9/17 例) であった。主な臨床検査値異常は、LDH 上昇 7 件、A1-P 上昇 3 件であった¹⁵⁾。

(3) 海外第Ⅲ相試験（自家末梢血幹細胞移植）

悪性リンパ腫患者 27 例を対象に、造血幹細胞移植翌日から好中球数が連続 3 日間 1,000/ mm^3 以上又は 1 日でも 10,000/ mm^3 以上を示すまで、本剤 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を連日皮下投与又は連日点滴静注した。その結果、好中球数 ($\geq 500/\text{mm}^3$) の回復日数の中央値は 11 日であった。

副作用発現頻度は 3.7% (1/27 例) であった。認められた副作用は、頭痛であった。本剤投与による臨床検査値異常は認められなかった¹⁶⁾。

(4) 国内第Ⅲ相試験（同種同系骨髄移植）

同種同系の骨髄移植患者 68 例を対象に、骨髄移植後 5 日目より 14 日間、本剤 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 又はプラセボを連日点滴静注した。その結果、本剤投与群は、プラセボ投与群に比して有意な好中球数の増加促進が認められ、その有効率は本剤投与群 78.1% (25/32 例)、プラセボ投与群 35.3% (12/34 例) であった。

本剤投与群の副作用発現頻度は 6.3% (2/32 例) であった。認められた副作用は、腰痛及び骨痛 各 3.1% (1/32 例) であった。

本剤投与群の臨床検査値異常発現頻度は 3.1% (1/32 例) であった。認められた臨床検査値異常は、LDH 上昇であった¹⁷⁾。

(5) 国内第Ⅲ相試験（自家骨髄移植）

自家骨髄移植患者を対象に、骨髄移植後1日目より14日間、本剤1日300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日点滴静注した。その結果、好中球数の増加促進を認め、その有効率は90.6%（29/32例）であった。

副作用及び臨床検査値異常は認められなかった¹⁸⁾。

17.1.6 がん化学療法による好中球減少症

(1) 国内第Ⅲ相試験（悪性リンパ腫）

非ホジキン悪性リンパ腫患者63例を対象に、化学療法終了3日後から14日間、本剤75 μg 又はプラセボを連日皮下投与した。その結果、本剤投与群は、プラセボ投与群に比し有意な好中球数の回復促進効果が認められ、その有効率は本剤投与群89.3%（25/28例）、プラセボ投与群13.8%（4/29例）であった。

本剤投与群の副作用発現頻度は6.7%（3/31例）であった。認められた副作用は、全身倦怠感、胸部不快感、胸部不快感・圧迫感、動悸及び発疹 各3.2%（1/31例）であった。

本剤投与群の臨床検査値異常発現頻度は19.4%（6/31例）であった。主な臨床検査値異常は、A1-P上昇9.7%（3/31例）、AST上昇、ALT上昇及びLDH上昇 各6.5%（2/31例）であった¹⁹⁾。

(2) 国内第Ⅲ相試験（急性白血病）

急性白血病患者54例を対象に、化学療法終了48時間後より本剤1日200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日点滴静注した。その結果、本剤投与群は、非投与群に比し有意な好中球数増加効果及び感染症発生の減少が認められた。

副作用発現頻度は7.4%（4/54例）であった。認められた副作用は、骨痛3.7%（2/54例）、嘔気・嘔吐及び血小板回復遅延 各1.9%（1/54例）であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は7.4%（4/54例）であった。認められた臨床検査値異常は、AST・ALT上昇及びA1-P上昇 各3.7%（2/54例）であった²⁰⁾。

17.1.7 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

(1) 一般臨床試験

HIV感染症患者5例を対象に、本剤1日200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日点滴静注した。その結果、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は100%（5/5例）であった。

副作用発現頻度は40.0%（2/5例）であった²¹⁾。

(2) 国内第Ⅲ相試験

好中球減少症を有するHIV感染症患者で抗ウイルス剤の継続投与が困難な症例又は細菌感染症（二次感染症）の治癒効果が不十分な症例24例を対象に、本剤1日200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を14日間連日点滴静注した。その結果、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は81.0%（17/21例）であった。

副作用発現頻度は12.5%（3/24例）であった。認められた副作用は、関節痛・腰痛、眼瞼腫脹、食思不振、悪心・嘔吐各1件であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は、29.2%（7/24例）であった。主な臨床検査値異常は、A1-P上昇6件、LDH上昇4件であった²²⁾。

17.1.8 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

(1) 国内第Ⅲ相試験

骨髄異形成症候群21例に対して漸増法により本剤50～400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ^{注1)}を点滴静注した。その結果、好中球数の増加効果が認められた。

副作用発現頻度は9.5%（2/21例）であった。認められた副作用は肝機能障害9.5%（2/21例）、皮膚そう痒感4.8%（1/21例）であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は14.3%（3/21例）であった。臨床検査値異常はAST上昇、ALT上昇及びA1-P上昇 各9.5%（2/21例）であった²³⁾。

注1) 本剤の骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症における承認用量は1日1回100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ である。

17.1.9 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

(1) 国内第Ⅲ相試験

再生不良性貧血患者 34 例を対象に、漸増法により本剤 100～1,200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ^{注2)} を点滴静注した。その結果、好中球数の増加効果が認められた。

副作用発現頻度は 2.9% (1/34 例) であった。認められた副作用は発熱であった²⁴⁾。

注 2) 本剤の再生不良性貧血に伴う好中球減少症における承認用量は 1 日 1 回 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ である。

[解説]

乳癌患者対象試験の概要

試験デザイン	非ランダム化、多施設共同、非盲検、非対照
対象	乳癌患者 100 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ 20 歳以上 70 歳未満の者・ 組織学的に浸潤性乳癌（浸潤性乳管がん、小葉がん、特殊型）と診断された女性患者・ 臨床病期（日本乳癌学会 乳癌取扱い規約 第 16 版 2008 年）Ⅰ期、Ⅱ期又はⅢ期の患者・ フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用療法（3 週サイクルの併用レジメンに限り、dose-dense 化学療法を除く）を術前あるいは術後時補助療法として 4 サイクル又は 6 サイクル施行予定の患者（エピルビシンの投与量は 100mg/m² で、かつ、シクロホスファミドの投与量は 500mg/m² 以上）。・ 前化学療法を施行されていない患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・化学療法開始時登録前4週間以内に造血能を有する骨髄（骨盤、胸骨、椎体等）の全体のうち20%以上に放射線療法を受けた患者 ・化学療法開始時登録前7日以内に造血因子（G-CSF、EPO、GM-CSF製剤）、白血球減少症治療薬、免疫療法剤、ステロイド系薬剤、ホルモン製剤、全身性の抗生剤/抗菌剤、解熱剤が投与された、あるいは輸血が行われた患者 ・ペントスタチン投与中の患者 ・テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者 ・過去にG-CSF製剤（本剤を含む）、GM-CSF製剤、EPO製剤による治療歴のある患者 ・同時性重複がんを有する患者（局所治療により治癒と判断される上皮内がん（Carcinoma <i>in situ</i>）又は粘膜内がんに相当する病変は含めない）
<p>試験方法</p>	<p>化学療法（FEC療法：フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用療法）は3週間を1サイクルとして、4あるいは6サイクルまで実施した。</p> <p>化学療法サイクル1：化学療法施行時に発熱性好中球減少症〔ANC 1,000/mm³未満で発熱（腋窩温で38℃以上）〕が発現した場合、あるいは、ANCが500/mm³未満を確認した場合は、本剤50μg/m²を1日1回最長14日間連日皮下投与</p> <p>化学療法サイクル2：化学療法施行時にANCが1,000/mm³未満に減少した時点より、本剤50μg/m²を1日1回最長14日間連日皮下投与</p> <p>化学療法サイクル3～6：化学療法施行時にANC 1,000/mm³未満を確認した場合は、本剤50μg/m²を1日1回最長14日間皮下投与（非連日投与も許容）本剤の投与は治験中止基準に該当しない限り、4又は6サイクルまで各サイクル最長14日間</p>
<p>注：フィルグラスチム BS 注 75μg/150μg/300μg シリンジ「F」の承認用法・用量は「V.1. 効能又は効果」の項を参照。</p>	
<p>投与スケジュール</p> <p>↑ : FEC投与（フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用投与） FN : 発熱性好中球減少（febrile neutropenia） ANC : 好中球絶対数（absolute neutrophil count）</p>	
<p>主要評価項目</p>	<p>サイクル2における好中球減少（ANC<1,000/mm³）期間</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p>発熱性好中球減少症の発現率、本剤投与後の抗G-CSF抗体産生の発現状況</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象及び副作用の発現状況、臨床検査値の推移、血圧、脈拍数の推移</p>

① 好中球減少期間 (DN) (PPS 解析対象)

本剤が投与された 104 例のうち、重大な逸脱およびサイクル 2 の DN の評価ができなかった 20 例を除く 84 例について有効性解析を行った。その結果、サイクル 2 における DN の平均値±標準偏差は 2.2±1.5 日であった。平均値の片側 97.5%信頼区間上限値は 2.5 日で、閾値として設定した 3.0 日^{a)}を超えず、好中球の回復促進効果が認められた。

また、化学療法サイクル別の DN の平均値±標準偏差は、サイクル 1 (84 例) では 2.7±0.9 日、サイクル 2 (84 例) では 2.2±1.5 日、サイクル 3 (76 例) では 2.1±1.7 日、サイクル 4 (70 例) では 2.4±2.5 日、サイクル 5 (16 例) では 2.8±1.7 日、サイクル 6 (15 例) では 2.9±1.8 日であった。評価例数が 20 例以上であったサイクル 1~4 のサイクル別の DN に大きな違いはなかった。

a) : グラン®注射液の乳癌患者を対象としたアデニン錠との国内の比較試験¹⁰⁾において、グラン®注射液投与後の DN の平均値は 2.1 日、アデニン錠投与後は 5.1 日であったことから、試験製剤投与時の DN を 2.1 日、標準偏差を 2.2 日と仮定し、アデニン錠投与時との DN 期間の差 (3.0 日) の 30%である 0.9 日を加えた 3.0 日を DN 期間の閾値として設定した。

サイクル 2 の DN^a (PPS 解析対象)

	例数	平均値±標準偏差	片側97.5% 信頼区間上限値	中央値 (最小値, 最大値)
好中球減少期間 ^a (日)	84	2.2±1.5	2.5	3.0 (0, 5)

a: [DN (日)] = [本剤投与後に好中球数が 1,000/mm³以上に回復した日] - [本剤投与開始日] - 1

ただし、好中球数が 1,000/mm³以上に回復したが、その後再び好中球減少が認められた場合は、好中球減少期間にその後 1,000/mm³未満であった日数を合計する。

化学療法サイクル別の DN^a (PPS 解析対象)

	例数	DN	
		平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)
サイクル1 ^b	84	2.7±0.9	3.0 (0, 5)
サイクル2 ^b	84	2.2±1.5	3.0 (0, 5)
サイクル3	76	2.1±1.7	2.0 (0, 7)
サイクル4	70	2.4±2.5	2.0 (0, 12)
サイクル5	16	2.8±1.7	3.0 (0, 7)
サイクル6	15	2.9±1.8	3.0 (0, 5)

a: [DN (日)] = [本剤投与後に好中球数が 1,000/mm³以上に回復した日] - [本剤投与開始日] - 1

ただし、好中球数が 1,000/mm³以上に回復したが、その後再び好中球減少が認められた場合は、好中球減少期間にその後 1,000/mm³未満であった日数を合計する。

b: 連日投与

② 発熱性好中球減少症の発現率（PPS 解析対象）

発熱性好中球減少症の発現率はサイクル1から6を通じて33.3%（28/84例）であった。サイクル別の発熱性好中球減少症の発現率は、サイクル1は25.0%（21/84例）、サイクル2は14.3%（12/84例）、サイクル3は3.8%（3/80例）、サイクル4は3.9%（3/76例）、サイクル5は5.9%（1/17例）、サイクル6は12.5%（2/16例）であった。

評価例数が20例以上であったサイクル1～4の発熱性好中球減少症の発現率を比較すると、サイクル1の発現率が最も高値であった。

化学療法サイクル別の発熱性好中球減少症の発現率（PPS 解析対象）

	例数	発熱性好中球減少症			
		発現例数	発現率 (%)	累積発現例数 ^a	累積発現率 (%)
サイクル1 ^b	84	21	25.0	21	25.0
サイクル2 ^b	84	12	14.3	27	32.1
サイクル3	80	3	3.8	28	33.3
サイクル4	76	3	3.9	28	33.3
サイクル5	17	1	5.9	28	33.3
サイクル6	16	2	12.5	28	33.3

a:各サイクルまでに1度でも発現した症例

b:連日投与

③ 化学療法サイクル別の好中球数 2,000/mm³までの回復期間（PPS 解析対象）

化学療法サイクル別の好中球数 2,000/mm³までの回復期間の平均値±標準偏差は、サイクル1（84例）では3.0±0.9日、サイクル2（84例）では2.6±1.5日、サイクル3（74例）では3.3±2.5日、サイクル4（66例）では3.1±2.3日、サイクル5（15例）では4.2±2.9日、サイクル6（15例）では4.1±2.3日であった。

評価例数が20例以上であったサイクル1～4のサイクル別の好中球数 2,000/mm³までの回復期間に大きな違いはなかった。

化学療法サイクル別の好中球 2,000/mm³までの回復期間（PPS 解析対象）

	例数	好中球2,000/mm ³ までの回復期間 ^a	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値, 最大値）
サイクル1 ^b	84	3.0±0.9	3.0 (0, 5)
サイクル2 ^b	84	2.6±1.5	3.0 (0, 6)
サイクル3	74	3.3±2.5	3.0 (0, 14)
サイクル4	66	3.1±2.3	3.0 (0, 12)
サイクル5	15	4.2±2.9	3.0 (0, 12)
サイクル6	15	4.1±2.3	4.0 (0, 10)

a) : [好中球 2,000/mm³までの回復期間 (日)] = [本剤投与開始後に好中球数が 2,000/mm³以上に回復した日] - [本剤投与開始日] - 1

ただし、2回目以降の好中球数 2,000/mm³以上までの回復期間は含めない。

b) : 連日投与

- ④ 化学療法サイクル別の期間中の最低好中球数（PPS 解析対象）
化学療法サイクル別の最低好中球数の平均値±標準偏差は、サイクル1（84例）では $165.34 \pm 131.39/\text{mm}^3$ 、サイクル2（84例）では $411.79 \pm 300.03/\text{mm}^3$ 、サイクル3（80例）では $475.27 \pm 344.59/\text{mm}^3$ 、サイクル4（76例）では $515.78 \pm 518.57/\text{mm}^3$ 、サイクル5（17例）では $430.44 \pm 200.75/\text{mm}^3$ 、サイクル6（16例）では $414.19 \pm 284.00/\text{mm}^3$ であった。
評価例数が20例以上であったサイクル1～4の最低好中球数の平均値を比較すると、サイクル1の最低好中球数が最も低値であった。
- ⑤ 副作用
副作用は104例中79例（76.0%）に209件認められた。重度の副作用は3例（2.9%）に認められ、その内容はALT増加、肝障害、骨痛・背部痛で、本剤の中止及び対症療法により軽快、消失または回復した。その他の重篤な副作用として1例（1.0%）に陰部ヘルペスが認められた。中止に至った副作用は4例（3.8%）に認められ、その内容はALT増加、肝障害、骨痛・背部痛で、いずれも無処置または対症療法により軽快、消失または回復した。化学療法の延期または減量を要した副作用は4例（3.8%）に認められ、その内容としてALT増加、AST増加であった。重症度はすべて軽度又は中等度で、いずれも対症療法により消失または回復した。
発現率5%以上の主な副作用は背部痛（60.6%）、骨痛（9.6%）、ALT増加（8.7%）、関節痛、AST増加（各5.8%）であった。
「項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧」の項を参照。
- ⑥ 免疫原性
本剤が投与された104例のうち、同意撤回により抗G-CSF抗体検査が未実施であった2例を除く102例で、投与開始前後（投与開始前：スクリーニング時、投与開始後：中止時または安全性フォローアップ時）の抗G-CSF抗体を測定した結果、治験期間中に抗G-CSF抗体の産生が確認された症例はなかった。
また、アナフィラキシーに関する副作用としては、発疹が4例（3.8%）で認められ、重症度は軽度または中等度であった。

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈グラン®〉

マウス骨髄細胞、ヒト好中球に対する受容体結合試験により、本剤は好中球前駆細胞から成熟好中球までの細胞に存在する受容体に特異的に結合し、好中球前駆細胞に対してはその分化・増殖を促進させ、成熟好中球に対してはその機能を亢進させると推察される²⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

〈本剤〉

18.2.1 顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）依存性細胞における増殖促進作用

本剤は顆粒球コロニー形成刺激因子依存性増殖を示すマウス NFS-60 細胞株において濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し、その 50%有効濃度はグラン®シリンジ 150 と同程度であった (*in vitro*)²⁶⁾。

18.2.2 好中球数増加作用

- (1) 本剤は単回投与（静脈内及び皮下）することにより正常ラットの末梢血好中球数を増加させ、その程度はグラン®注射液 M300 と同程度であった²⁷⁾。
- (2) 本剤は反復投与（皮下）することにより、シクロホスファミド投与による好中球減少マウスにおける末梢血好中球数の減少を抑制した²⁸⁾。

〈グラン®〉

18.2.3 好中球数増加作用

(1) 好中球前駆細胞の分化・増殖促進作用、成熟好中球の骨髄からの放出作用

シクロホスファミド投与による好中球減少マウスに本剤を投与したとき、末梢血好中球数の減少は防止され、骨髄中では骨髄芽球から成熟好中球まで順を追って有意な増加が認められた²⁹⁾。

ラットに本剤を投与したとき、骨髄中の成熟好中球の末梢血への放出促進効果が推測された³⁰⁾。

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員

正常及び抗癌剤投与マウスに本剤を投与したとき、末梢血中の CFU-GM、BFU-E、CFU-Mk 及び CFU-Mix の増加が認められた³¹⁾。

(3) 好中球減少動物モデルでの薬理作用

イヌ及びサルを用いた好中球減少動物モデル（造血幹細胞移植、遺伝性好中球減少症）において、好中球数の増加効果が認められた^{32)、33)}。

18.2.4 好中球機能亢進作用

健常人の末梢血好中球を本剤存在下で培養したとき、FMLP 刺激によるスーパーオキシド産生亢進が認められた (*in vitro*)³⁴⁾。悪性リンパ腫患者のがん化学療法施行後に本剤を投与したとき、単離した末梢血好中球において、FMLP 刺激によるスーパーオキシド産生亢進が認められた (*ex vivo*)³⁵⁾。

[解説]

18.2.1 顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) 依存性細胞における増殖促進作用²⁶⁾

顆粒球コロニー形成刺激因子依存性の増殖を示すマウス NFS-60 細胞株 (3×10^4 cells/well) を播種したプレートに本剤原薬又はグラン®を添加した。48 時間培養後に Cell Counting Kit-8 を添加して 2 時間培養し吸光度を測定した。本剤原薬はマウス NFS-60 細胞株に対して濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し、その EC₅₀ 値は 0.107ng/mL でグラン®の EC₅₀ 値 (0.087ng/mL) と同程度であった (*in vitro*)。

18.2.2 好中球数増加作用

①Cr1:CD (SD) 雄性ラット (1 群 6 例) に溶媒、本剤原薬又はグラン®を単回静脈内又は単回皮下投与し、経時的に好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、赤血球及び血小板の末梢血球数を測定した。²⁷⁾

本剤原薬及びグラン®の $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与により、好中球数はいずれも投与後 8 時間を最大として増加し、その程度は溶媒投与群と比較してそれぞれ約 2.2 倍及び約 2.7 倍と同程度であった。

本剤原薬及びグラン®の $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回皮下投与では、好中球数はいずれも投与後 8~12 時間を最大として増加し、その程度は溶媒投与群と比較してそれぞれ約 3.1 倍及び約 3.9 倍と同程度であった。リンパ球数、単球数及び好酸球数に明らかな変化がみられなかったことから、本剤原薬及びグラン®による白血球数の増加は好中球の増加に伴った変化と考えられた。赤血球数及び血小板数は、本剤原薬及びグラン®の静脈内投与及び皮下投与のいずれによっても溶媒投与群と比較して、明らかな変化は観察されなかった。また、溶媒投与群、本剤原薬投与群及びグラン®投与群のいずれにおいても好塩基球は検出されなかった。

②ICR 系雄性マウス (1 群 6 例) にシクロホスファミド 260mg/kg を単回腹腔内投与し、好中球減少症モデルを作製した²⁸⁾。シクロホスファミド投与の翌日から溶媒又は本剤原薬 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回、4 日間反復皮下投与し、シクロホスファミド投与前及び投与後 14 日間にわたり経時的に末梢血好中球数を測定した。また、シクロホスファミド、溶媒及び本剤原薬のいずれも投与しない群を無処置群とした。

無処置群の好中球数は観察期間を通じてほぼ同程度で推移した。溶媒投与群ではシクロホスファミド投与後 4 日を最小として好中球数が減少したが、本剤原薬投与群の好中球数は観察期間を通じて無処置群とほぼ同程度に推移した。

なお、好中球以外の末梢血球数について、白血球数および大型非染色性細胞数の増加ならびに血小板数の減少が認められたが、いずれも G-CSF の作用に基づくものであり、本剤に特有の変化ではないと考えられた。また、リンパ球数、単球数、好酸球数、赤血球数及び好塩基球数には明らかな影響を及ぼさなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 単回皮下投与比較試験⁵⁾

本剤 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を単回皮下投与したときの ANC は投与 25.2 時間後に C_{max} ($252.06 \times 10^2/\mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $26.12 \times 10^2/\mu\text{L}$ と初回投与前の値 ($26.28 \times 10^2/\mu\text{L}$) まで低下した。このとき、CD34⁺は投与 81.8 時間後に C_{max} ($9.323/\mu\text{L}$) に達し、投与 338 時間後には $2.135/\mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($2.190/\mu\text{L}$) まで低下した。

2) 反復皮下投与比較試験⁶⁾

本剤 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 5 日間反復皮下投与したときの ANC は投与 106.7 時間後に C_{max} ($410.58 \times 10^2/\mu\text{L}$) に達し、投与 410 時間後には $27.69 \times 10^2/\mu\text{L}$ と初回投与前の値 ($31.18 \times 10^2/\mu\text{L}$) まで低下した。このとき、CD34⁺は投与 108.0 時間後に C_{max} ($68.333/\mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $18.496/\mu\text{L}$ であったが、投与 410 時間後には $2.792/\mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($2.186/\mu\text{L}$) まで低下した。

3) 単回静脈内投与比較試験⁷⁾

本剤 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を単回静脈内投与したときの ANC は投与 12.0 時間後に C_{max} ($235.88 \times 10^2/\mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $33.88 \times 10^2/\mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($30.56 \times 10^2/\mu\text{L}$) まで低下した。

4) 単回点滴静注比較試験⁸⁾

本剤 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を単回点滴静注したときの ANC は投与 12.3 時間後に C_{max} ($206.77 \times 10^2/\mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $29.52 \times 10^2/\mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($26.25 \times 10^2/\mu\text{L}$) まで低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

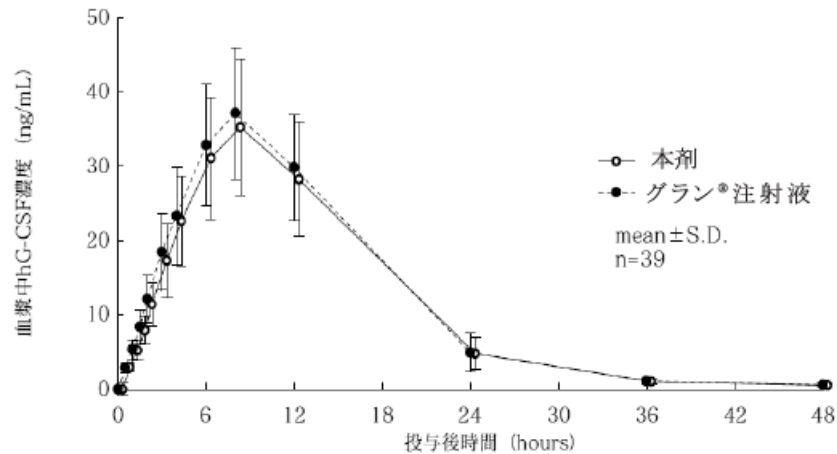
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<本剤>

16.1.1 単回皮下投与

本剤及びグラン®注射液 M300 について、クロスオーバー法によりそれぞれ $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を健康成人男子に絶食単回皮下投与して血漿中の hG-CSF（ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子）濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の同等性が確認された⁵⁾。



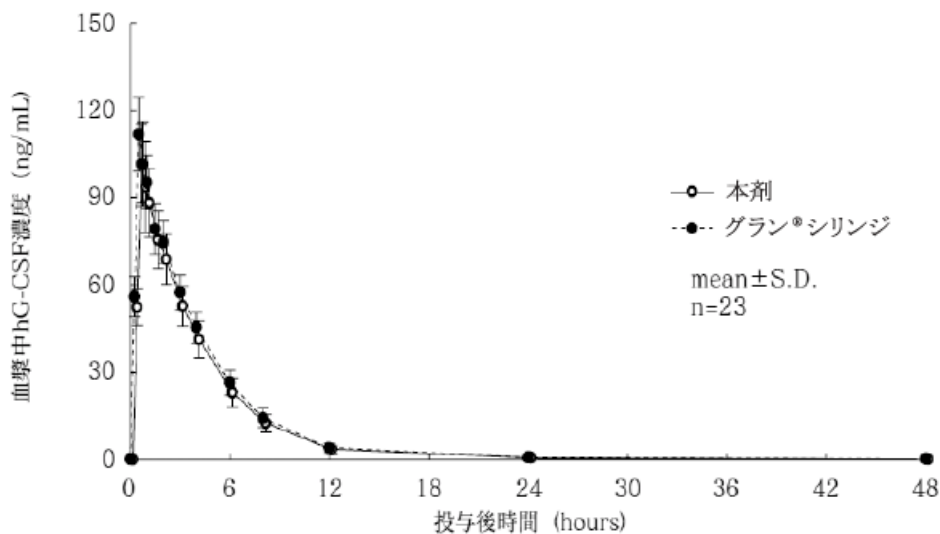
本剤又はグラン®注射液 M300 投与後の平均血漿中 hG-CSF 濃度推移
薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng/hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	T _{1/2} (hr)	MRT(hr)
本剤	534.59 ± 120.91	35.48 ± 9.08	7.9 ± 1.2	6.58 ± 1.42	11.48 ± 1.09
グラン®注射液 M300	562.02 ± 116.33	37.49 ± 8.69	8.2 ± 1.2	7.02 ± 1.64	11.43 ± 1.05

(mean ± S. D., n=39)

16.1.2 単回点滴静注

本剤及びグラン®シリンジ 150 について、クロスオーバー法によりそれぞれ $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 30 分間かけて、健康成人男子に絶食単回点滴静注して血漿中の hG-CSF（ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子）濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の同等性が確認された⁸⁾。



本剤又はグラン®シリンジ 150 投与後の平均血漿中 hG-CSF 濃度推移
薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng/hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
本剤	420.64±61.77	101.99±13.30	4.99±2.30	3.94±0.51
グラン® シリンジ 150	463.54±55.08	112.11±12.48	4.87±1.98	4.12±0.75

(mean±S. D., n=23)

〈グラン®〉

16.1.3 単回投与

健康成人男性に本剤 1.0 μg/kg を単回点滴静注又は皮下投与したとき、点滴静注 (30 分) 後の消失半減期は 1.40 時間、AUC は 21.6ng・h/mL であり、皮下投与後の消失半減期は 2.15 時間、AUC は 11.7ng・h/mL であった^{36)、37)}。

16.1.4 反復投与

健康成人男性に 6 日間連日点滴静注 (30 分) 又は皮下投与したとき、いずれの投与経路においても投与初日と 6 日目における血漿中濃度推移に著明な差は認められなかった^{38)、39)}。

[解説]

16.1.1 単回皮下投与⁵⁾

非盲検 2 期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 400 μg/m² 又はグラン®シリンジ 400 μg/m² を 10 時間の絶食後に単回皮下投与し、血漿中の hG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。なお、休薬期間は第 I 期の投与後 21 日間以上とした。血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₀₋₄₈)、最高血中濃度 (C_{max}) の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 90%信頼区間は共に log(0.8)~log(1.25) の範囲内であったことから、薬物動態学的に両製剤の同等性が確認された。

単回皮下投与時の薬物動態パラメータにおける製剤間の平均値の差の 90%信頼区間

	AUC ₀₋₄₈ (対数変換値)	C _{max} (対数変換値)
本剤の平均値	2.7165	1.5354
グラン®シリンジの平均値	2.7402	1.5619
製剤間の平均値の差	log(0.9470)	log(0.9408)
製剤間の平均値の差の90%信頼区間	log(0.9098)~log(0.9857)	log(0.8900)~log(0.9944)

16.1.2 単回点滴静注⁷⁾

二重盲検 2 期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 又はグラン®シリンジ 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 10 時間の絶食後に 30 分間かけて単回点滴静注し、血漿中の hG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。

血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₀₋₄₈) の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の同等性が確認された。

単回点滴静注時の薬物動態パラメータにおける製剤間の平均値の差の 90%信頼区間

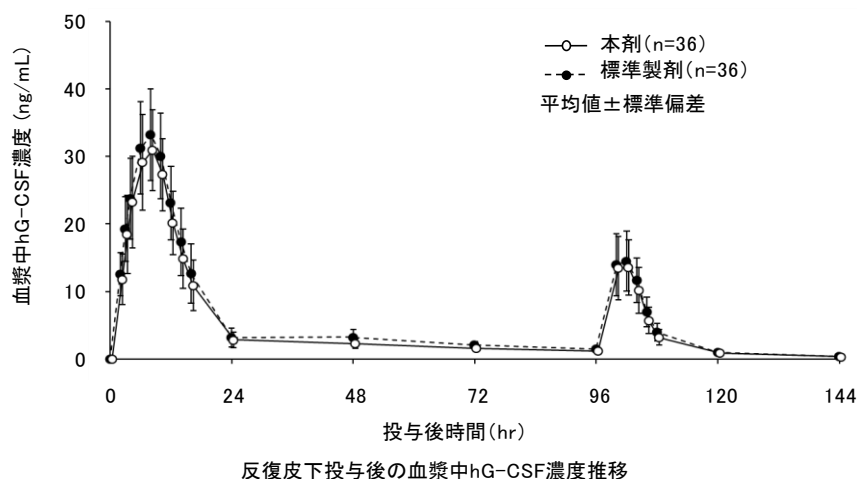
	AUC ₀₋₄₈ (対数変換値)
本剤の平均値	2.6186
グラン®シリンジの平均値	2.6619
製剤間の平均値の差	$\log(0.9051)$
製剤間の平均値の差の90%信頼区間	$\log(0.8690) \sim \log(0.9426)$

反復皮下投与⁶⁾

二重盲検 2 期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 又はグラン®シリンジ 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 5 日間反復皮下投与し、血漿中の hG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。なお、休薬期間は第 I 期の投与終了後 28 日間以上とした。

血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄)、最高血中濃度 (C_{max 0-24}) の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 90%信頼区間は共に $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、薬物動態学的に両製剤の同等性が確認された。

いずれの製剤においても、24 時間から 96 時間までの推移は減少傾向がみられ、また、投与後 96~120 時間の推移は投与 0~24 時間の推移より低くなる傾向が認められた。



反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max 0-24} (ng/mL)	T _{max 0-24} (hr)	T _{1/2 0-24} (hr)
本剤	381.30 ± 69.92	31.89 ± 6.46	7.5 ± 1.1	4.17 ± 0.62
グラン®シリンジ	419.59 ± 80.95	33.91 ± 6.90	7.9 ± 1.3	4.05 ± 0.65

(mean ± S. D., n=36)

反復皮下投与時の薬物動態パラメータにおける製剤間の平均値の差の90%信頼区間

	AUC ₀₋₂₄ (対数変換値)	Cmax ₀₋₂₄ (対数変換値)
本剤の平均値	2.5746	1.4955
グラン®シリンジの平均値	2.6152	1.5195
製剤間の平均値の差	log(0.9107)	log(0.9461)
製剤間の平均値の差の90%信頼区間	log(0.8570)~log(0.9677)	log(0.8763)~log(1.0214)

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康被験者を対象とした臨床薬理試験における消失速度定数^{5,6,7,8)}

投与被験者 (例数)	用法 / 用量	Ke1 (/hr)
健康成人男性 (39例)	単回皮下 / 400 μg/m ²	0.10889 ± 0.01780
健康成人男性 (36例)	1日1回5日間、反復皮下 / 400 μg/m ²	(投与1日目) 0.16994 ± 0.02470
		(投与5日目) 0.06710 ± 0.01391
健康成人男性 (11例)	単回静脈内 / 200 μg/m ²	0.07001 ± 0.00817
健康成人男性 (23例)	単回点滴静注 / 200 μg/m ²	0.16681 ± 0.06713

平均値 ± 標準偏差

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法
該当資料なし

- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

16. 薬物動態
16.2 吸収
〈グラン®〉
16.2.1 バイオアベイラビリティ
健康成人男性に本剤 1.0 μ g/kg を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 54% であった³⁷⁾。

〈本剤〉
単回皮下投与時及び単回点滴静注時の結果から算出した皮下投与時における本剤の生物学的利用率は 63.5%であった。⁴⁰⁾

5. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液—胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性

16. 薬物動態
16.3 分布
〈グラン®〉
雄性ラットに ¹²⁵I-フィルグラスチム 5 μ g/kg を静脈内投与したとき、組織内総放射能濃度は、血漿、副腎、血液、腎、甲状腺、肝、骨髄、気管、脾、下垂体の順に高かった⁴¹⁾。

- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：
該当資料なし

(2) 排泄率：
該当資料なし

(3) 排泄速度：
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 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（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法として投与する場合を除く）[8. 12、8. 16、11. 1. 4 参照]

〔解説〕

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
- 8.2 過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[9. 1. 1、9. 1. 2、11. 1. 1 参照]
- 8.3 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うこと。[11. 1. 7 参照]

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

- 8.5 ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。また、末梢血幹細胞の採取に伴い全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。
- 8.6 ドナーへの本剤の使用に際してはドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。
- 8.7 本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 8.8 ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前に HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1、-2、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、何れも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行う

ことが望ましい。

- 8.9 末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により骨痛、腰痛等が高頻度にかかることから非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。
- 8.10 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
- 8.11 末梢血幹細胞採取終了1～2週後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので十分注意すること。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症〉

- 8.12 急性骨髄性白血病患者（がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合）では本剤の使用に先立ち、採取細胞について *in vitro* 試験により本剤刺激による白血球細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。
[2.2、11.1.4 参照]

〈HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

- 8.13 顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性があるため、投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること。なお、本剤投与により HIV が増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。[7.5 参照]

〈骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症〉

- 8.14 骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について *in vitro* で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。

〈先天性好中球減少症〉

- 8.15 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

- 8.16 芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には本剤の投与を中止すること。[2.2、11.1.4 参照]
- 8.17 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びレノグラスチム（遺伝子組換え）（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）」⁴²⁾ 等）を熟読すること。

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

- | |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
[8.2、11.1.1 参照]</p> <p>9.1.2 アレルギー素因のある患者
[8.2、11.1.1 参照]</p> |
|--|

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症〉

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 芽球の増加（頻度不明）

急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがある。[2.2、8.12、8.16 参照]

11.1.5 毛細血管漏出症候群（0.1%未満）

低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.6 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（頻度不明）

発熱、CRP 上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.7 脾腫、脾破裂（いずれも頻度不明）

脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚			発疹、発赤	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群等）
筋・骨格		骨痛、腰痛	胸痛、関節痛、筋肉痛	四肢痛
消化器			悪心・嘔吐	
肝臓		ALT 上昇	肝機能異常、AST 上昇	
血液				血小板減少、白血球増加症
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH 上昇	発熱、Al-P 上昇	頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇	浮腫

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

[解説]

グラン®の「がん化学療法による好中球減少症（その他のがん腫）」の承認用量である 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ で、本剤を皮下投与した化学療法（FEC 療法）施行後の乳癌患者を対象とした試験の成績に基づき記載した。また、グラン®の副作用のうち、乳癌患者試験で認められなかった副作用については、頻度不明欄に記載した。

●乳癌患者対象試験 副作用発現頻度一覧表（承認時までの集計）

安全性評価対象例数	104 例		
副作用発現例数（%）	79 例（76.0%）		
副作用発現件数	209 件		
副作用 ^a	発現例数	発現率（%）	発現件数
背部痛	63	60.6	134
骨痛	10	9.6	13
ALT 増加	9	8.7	10
関節痛	6	5.8	9
AST 増加	6	5.8	6
頭痛	5	4.8	7
発疹	4	3.8	4
筋肉痛	3	2.9	5
悪心	2	1.9	2
口内炎	2	1.9	2
倦怠感	2	1.9	2
発熱	2	1.9	2
陰部ヘルペス	1	1.0	1
ヘルペスウイルス感染	1	1.0	1
好中球減少症	1	1.0	1
眼痛	1	1.0	1
動悸	1	1.0	1
口腔咽頭痛	1	1.0	1
上腹部痛	1	1.0	1
下痢	1	1.0	1
歯肉痛	1	1.0	1
肛門周囲炎	1	1.0	1
肝障害	1	1.0	1
爪の障害	1	1.0	1
熱感	1	1.0	1

a:MedDRA/J Ver. 14.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
該当資料なし

10. 過量投与
該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。

14.2.2 プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。

[解説]

14.1 グラン®に合わせ設定した。

14.2.1 健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

14.2.2 一般的な注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。

15.1.2 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常がみられたとの報告がある。

15.1.3 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。

15.1.4 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎癌が有害事象として報告されている。

15.1.5 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

[解説]

健康成人対象臨床薬理試験及び乳癌患者対象試験成績より、本剤とグラン®の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、グラン®に合わせ設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

1) ラット単回静脈内投与毒性試験⁴³⁾

雌雄各 5 例の Cr1:CD (SD) ラットに、本剤原薬を 500 及び 5,000 μ g/kg、単回静脈内投与したところ、雌雄ともに死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検においても異常はみられなかった。

以上より、単回静脈内投与における本剤原薬の概略の致死量は 5,000 μ g/kg 超と推定された。

2) ラット単回皮下投与毒性試験⁴⁴⁾

雌雄各 5 例の Cr1:CD (SD) ラットに、本剤原薬を 500 及び 5,000 μ g/kg、単回皮下投与したところ、雌雄ともに死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検においても異常は認められなかった。

以上より、単回皮下投与における本剤原薬の概略の致死量は 5,000 μ g/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験：

1) ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験⁴⁵⁾

雌雄各 10 例の Cr1:CD (SD) ラットに、本剤原薬を 1、10 及び 100 μ g/kg、28 日間反復静脈内投与したところ、1 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞の髄外造血

(脾臓)、10 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞の造血亢進(大腿骨、胸骨)、巨核球の髄外造血(脾臓)及び脾臓の変化(重量増加、被膜炎、マクロファージの増加)、100 μ g/kg の投与により顆粒球系細胞(肝臓)及び赤芽球系細胞(脾臓、肝臓)の髄外造血、白血球パラメータの変動(白血球数及び好中球数の増加、リンパ球比率の減少など)、赤血球産生亢進を示唆する変化(網状赤血球比率、平均赤血球容積及び平均赤血球色素量の増加)、骨病変(破骨細胞の増加、新生骨形成など)、Al-P の増加ならびに血清たん白分画の変動(アルブミン/グロブリン比及びアルブミン濃度の減少、 α_2 -グロブリン比率及び β -グロブリン比率の増加)などが認められた。

顆粒球系細胞の髄外造血及び造血亢進ならびに白血球パラメータの変動は、本剤の薬理作用に基づく変化と考えられたことから、無毒性量の推定根拠から除外した。10 μ g/kg 以上の投与により、雌雄の脾臓において巨核球の髄外造血、重量増加などの毒性変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 μ g/kg と推定された。抗体価測定では、全例において本剤原薬に対する抗体の産生は認められなかった。

2) ラット 28 日間反復皮下投与毒性試験⁴⁶⁾

雌雄各 10 例の Cr1:CD (SD) ラットに、本剤原薬を 1、10 及び 100 μ g/kg、28 日間反復皮下投与したところ、本剤原薬の 1 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞及び赤芽球系細胞の髄外造血 (脾臓)、白血球パラメータ (好中球数など) の増加及び脾臓の変化 (被膜炎)、10 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞の造血亢進 (大腿骨、胸骨)、白血球パラメータの変動 (白血球数の増加、リンパ球比率の減少など)、巨核球の髄外造血 (脾臓)、脾臓の変化 (重量増加、マクロファージの増加など)、赤血球産生亢進を示唆する変化 (網状赤血球比率及び平均赤血球容積の増加)、骨病変 (新生骨形成など) 及び血清たん白分画の変動 (β -グロブリン比率の増加)、100 μ g/kg の投与により摂餌量の減少、顆粒球系細胞及び赤芽球系細胞の髄外造血 (肝臓)、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値) の減少、骨病変 (破骨細胞の増加、後肢踵骨における骨吸収を伴った後肢腫脹、周辺部の炎症性変化) 及び Al-P の増加などが認められた。

顆粒球系細胞の造血亢進及び髄外造血ならびに白血球パラメータの変動は、本剤の薬理作用に基づく変化と考えられたことから、無毒性量の推定根拠から除外した。最低用量である 1 μ g/kg 以上の投与により、雄の脾臓において赤芽球系細胞の髄外造血及び被膜炎などの毒性変化が認められ、雌では 10 μ g/kg 以上の投与により同様の変化がみられたことから、無毒性量は雄で 1 μ g/kg 未満、雌で 1 μ g/kg と推定された。

回復評価試験では、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。

抗体価測定では、本剤原薬の 1、10 及び 100 μ g/kg 投与群においてそれぞれ 1、4 及び 2 例に抗薬物抗体の産生が認められた。

(3) 遺伝毒性試験：該当資料なし

(4) がん原性試験：該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし

(6) 局所刺激性試験：

局所刺激性試験 (ラット)^{45, 46)}

本剤原薬 1、10 及び 100 μ g/kg を投与した 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 28 日間反復皮下投与毒性試験において、投与部位の一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査を実施した。静脈内投与では、投与期間を通して 100 μ g/mL の投与液濃度においても投与部位に変化は認められなかった。皮下投与では、対照群 (溶媒投与) の 10 例中 1~3 例において投与部位に軽度の出血、線維化、リンパ球浸潤又は肉芽組織形成がみられ、本剤原薬 100 μ g/mL の投与液濃度においても、対照群と同じ種類の変化が 10 例中 1~4 例で同程度に認められた。

以上より、本剤原薬は反復静脈内及び反復皮下投与毒性試験において、100 μ g/mL までの投与液濃度において投与部位に対する局所刺激性を示さないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性：該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

24 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下に保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ 11. 適用上の注意」を参照すること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（フィルグラスチム 先天性好中球減少症自己注射ガイド、フィルグラスチム患者指導箋（好中球減少症））

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

グラン®注射液 75、グラン®注射液 150、グラン®注射液 M300、

グラン®シリンジ 75、グラン®シリンジ 150、グラン®シリンジ M300

<同効薬>

レノグラスチム（遺伝子組換え）、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2012年11月21日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」	2012年11月 21日	22400AMX01416000	2013年5月31日	2013年5月31日
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「F」		22400AMX01417000		
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「F」		22400AMX01418000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022年7月20日 再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
フィルグラスチム BS注75 μ g シリンジ「F」	3399408G1023	3399408G1023	122485601	622248501
フィルグラスチム BS注150 μ g シリンジ「F」	3399408G2020	3399408G2020	122486301	622248601
フィルグラスチム BS注300 μ g シリンジ「F」	3399408G3026	3399408G3026	122487001	622248701

14. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 伊藤善啓 他, 炎症と免疫 1997; 5(4): 398-404.
- 2) 荒井正純 他, 医学のあゆみ 2006; 218(14): 1309-1314.
- 3) 矢後和夫 他, 病院薬学 1996; 22(4): 359-363.
- 4) 矢後和夫 他, 病院薬学 1998; 24(6): 697-703.
- 5) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (臨床薬理試験-単回皮下投与比較試験-)
- 6) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (臨床薬理試験-反復皮下投与比較試験-)
- 7) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (臨床薬理試験-単回静脈内投与比較試験-)
- 8) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (臨床薬理試験-単回点滴静注比較試験-)
- 9) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (臨床薬理試験-乳癌患者におけるがん化学療法による好中球減少症に対する好中球数回復作用の検討-)
- 10) 国内第Ⅱ相試験 (末梢血幹細胞の動員) (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ト. I. 2.)
- 11) 海外第Ⅲ相試験 (末梢血幹細胞の動員) (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ト. I. 5.)
- 12) 審査報告書 (グラン注射液; 2000年3月10日承認)
- 13) 国内第Ⅱ相試験 (自家末梢血幹細胞の動員) (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ト. II. 1.)
- 14) 海外第Ⅱ相試験 (同種末梢血幹細胞移植) (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ト. III. 1.)
- 15) 国内第Ⅱ相試験 (自家末梢血幹細胞移植又は自家骨髄細胞との併用移植) (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ト. III. 2.)
- 16) 海外第Ⅲ相試験 (自家末梢血幹細胞移植) (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ト. III. 3.)
- 17) 正岡徹ほか: 今日の移植. 1990; 3: 233-239
- 18) 正岡徹ほか: 今日の移植. 1990; 3: 169-173
- 19) 小川一誠ほか: 癌と化学療法. 1990; 17: 365-373
- 20) 大野竜三ほか: 医学のあゆみ. 1990; 152: 789-796
- 21) 木村哲ほか: エイズジャーナル. 1991; 3: 213-221
- 22) 木村哲ほか: 感染症学雑誌. 1994; 68: 1093-1104
- 23) 外山圭助ほか: 臨床血液. 1990; 31: 937-945
- 24) 小島勢二ほか: 臨床血液. 1990; 31: 929-936
- 25) Watanabe M, et al.: Anal Biochem. 1991; 195: 38-44
- 26) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (薬理試験-顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) 依存性細胞における増殖促進作用の検討-)
- 27) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (薬理試験-正常ラットにおける末梢血好中球数に対する作用の検討-)
- 28) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (薬理試験-好中球減少症モデルマウスにおける有効性の検討-)
- 29) Kabaya K, et al.: in vivo. 1994; 8: 1033-1039
- 30) Ulich TR, et al.: Am J Pathol. 1988; 133: 630-638
- 31) 末梢血中への造血幹細胞動員作用 (グラン注射液; 2000年3月10日承認、申請資料概要ホ. I.)
- 32) Lothrop CD, et al.: Blood. 1988; 72: 1324-1328
- 33) Gillio AP, et al.: Transplant Proc. 1987; 19: 153-156
- 34) Kitagawa S, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 1987; 144: 1143-1146
- 35) Ohsaka A, et al.: Blood. 1989; 74: 2743-2748
- 36) 東純一ほか: 臨床医薬. 1989; 5: 1579-1603

- 37) 東純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 2231-2252
- 38) 東純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 1605-1622
- 39) 東純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 2253-2269
- 40) 富士製薬工業株式会社 社内資料（臨床薬理試験—生物学的利用率—）
- 41) 美細津正ほか：薬物動態. 1990; 5: 283-305
- 42) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：
フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びレノグラスチム（遺伝子組換え）（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）
- 43) 富士製薬工業株式会社 社内資料（毒性試験—ラットにおける単回静脈内投与毒性試験—）
- 44) 富士製薬工業株式会社 社内資料（毒性試験—ラットにおける単回皮下投与毒性試験—）
- 45) 富士製薬工業株式会社 社内資料（毒性試験—ラットにおける28日間反復静脈内投与毒性試験—）
- 46) 富士製薬工業株式会社 社内資料（毒性試験—ラットにおける28日間反復皮下投与毒性試験—）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 学術情報課

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

