

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2]製剤

フィルグラスチム BS注 75 μ g シリンジ「NK」**フィルグラスチム BS注 150 μ g シリンジ「NK」****フィルグラスチム BS注 300 μ g シリンジ「NK」**Filgrastim BS Injection 75 μ g・150 μ g・300 μ g Syringe 「NK」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」 :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2] 75 μ g 含有 フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NK」 :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2] 150 μ g 含有 フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NK」 :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2] 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2] (JAN) 洋名: Filgrastim(Genetical Recombination)[Filgrastim Biosimilar 2] (JAN)
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: 2013年2月28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: 日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2022年7月改訂の電子添文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(<http://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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を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を活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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………2
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………3

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………4
2. 一般名……………4
3. 構造式又は示性式……………4
4. 分子式及び分子量……………4
5. 化学名（命名法）又は本質……………4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 添付溶解液の組成及び容量……………6
4. 力価……………6
5. 混入する可能性のある夾雑物……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
9. 溶出性……………8
10. 容器・包装……………8
11. 別途提供される資材類……………8
12. その他……………9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………10
2. 効能又は効果に関連する注意……………10
3. 用法及び用量……………10
4. 用法及び用量に関連する注意……………13
5. 臨床成績……………14

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……………31
2. 薬理作用……………31

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………34
2. 薬物速度論的パラメータ……………37
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………37
4. 吸収……………38
5. 分布……………40
6. 代謝……………40
7. 排泄……………40
8. トランスポーターに関する情報……………40
9. 透析等による除去率……………40
10. 特定の背景を有する患者……………41
11. その他……………41

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……………42
2. 禁忌内容とその理由……………42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………42
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………42
5. 重要な基本的注意とその理由……………42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………44
7. 相互作用……………45
8. 副作用……………46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………47
10. 過量投与……………47
11. 適用上の注意……………47
12. その他の注意……………48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 49
2. 毒性試験…………… 49

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 52
2. 有効期間…………… 52
3. 包装状態での貯法…………… 52
4. 取扱い上の注意…………… 52
5. 患者向け資材…………… 52
6. 同一成分・同効薬…………… 52
7. 国際誕生年月日…………… 52
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…………… 52
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…………… 53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 53
11. 再審査期間…………… 53
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 53
13. 各種コード…………… 53
14. 保険給付上の注意…………… 53

XI. 文献

1. 引用文献…………… 54
2. その他の参考文献…………… 54

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 55
2. 海外における臨床支援情報…………… 55

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…………… 56
2. その他の関連資料…………… 56

略語表

略語	略語内容

斜体表記は遺伝子表記であることを示す.

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィルグラスチムは、バイオテクノロジー応用医薬品として開発された遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (rhG-CSF: recombinant human granulocyte-colony stimulating factor) である。本邦においては、1991年に上市され、がん化学療法後及び骨髄移植後の好中球減少からの回復を促進させるとともに、以前は治療が困難であった骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、先天性・特発性好中球減少症の患者で好中球を増加させ、その有用性が認められた。

本製品は、品質、安全性及び有効性について、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審査発第0304007号、平成21年3月4日)に従って評価し、特許が満了したフィルグラスチムと同等/同質であることが確認されたバイオ後続品である。また、既に欧州各国でNeupogen[®] (Amgen社)のバイオシミラーとして開発し、2008年9月にEMA(欧州医薬品庁、旧EMEA)に承認され、Teva Pharmaceutical社が販売する製品(TevaGrastim[®]等)と同じ原薬(開発番号:XM02)を使用している。本邦においては、日本化薬株式会社と武田テバファーマ株式会社(旧興和テバ株式会社)で共同開発を進めた。

バイオ後続品の承認申請において必要とされる臨床試験は、臨床効果を反映するPD(薬力学)マーカーがある場合とない場合で異なる。フィルグラスチムでは、好中球数やCD34⁺細胞数など、効力を示す明確なパラメータが存在するため、健康成人を対象としたPK(薬物動態)試験及びPD(薬力学)試験にて同等性が検証された。この結果に加えて、海外での臨床試験における安全性データを参考資料として申請し、2013年2月に製造販売承認を取得した。そして、同年5月、シリンジに予め充填された3規格(75 μ g、150 μ g、300 μ g)を取り揃えて販売を開始した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. 健康成人男性に単回投与及び反復投与した結果、標準製剤との薬物動態学的同等性が確認された。
(「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. 血中濃度の推移・測定法」を参照)
2. 健康成人男性に単回皮下投与し、血中 ANC (好中球絶対数) を測定した結果、標準製剤との同等性が確認された。
(「V. 治療に関する項目」の「3. (2) 臨床効果」を参照)
3. 健康成人男性に本剤又は標準製剤を 5 日間連続皮下投与し、血中 CD34⁺細胞数を測定した結果、標準製剤との同等性が確認された。
(「V. 治療に関する項目」の「3. (2) 臨床効果」を参照)
4. 本剤は海外第Ⅲ相試験 (3 試験) の安全性データを承認申請資料として使用している。
(「V. 治療に関する項目」の「3. (5) 検証的試験」を参照)
5. 「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及び大型血管炎 (大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症) が報告されています。
主な副作用として骨痛、腰痛、発熱が報告されております。」
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、脾破裂及び毛細血管症候群漏出症候群及び大型血管炎 (大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症) が報告されている。
(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. 副作用」を参照)

標準製剤とは、先行バイオ医薬品であるグラン[®]シリンジを指す。

3. 製品の製剤学的特性

フィルグラスチムとして、75 µg (0.3mL)、150 µg (0.6mL) 及び 300 µg (0.7mL) を充填したプレフィルドシリンジ製剤である。
(「IV. 製剤に関する項目」を参照)

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	タイトル、参照先
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 μg シリンジ 「NK」
 フィルグラスチム BS 注 150 μg シリンジ 「NK」
 フィルグラスチム BS 注 300 μg シリンジ 「NK」

(2) 洋名

Filgrastim BS Injection 75 μg Syringe 「NK」
 Filgrastim BS Injection 150 μg Syringe 「NK」
 Filgrastim BS Injection 300 μg Syringe 「NK」

(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 0214 号（平成 25 年 2 月 14 日）に準拠

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2〕（JAN）

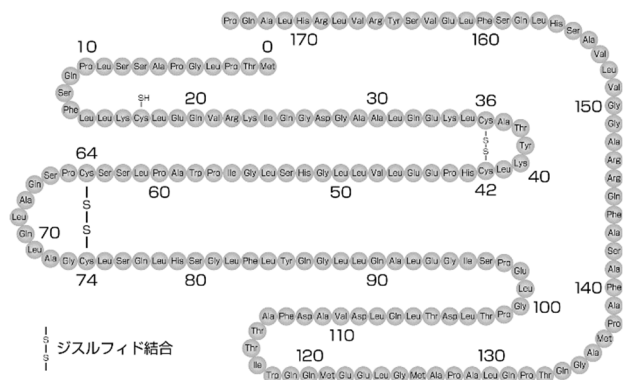
(2) 洋名（命名法）

Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 2] (JAN)
 Filgrastim (INN)

(3) ステム（stem）

grastim：顆粒球コロニー形成刺激因子

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

遺伝子組換え N 末端メチオン結合ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子
 (r-met Hu G-CSF)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：rhG-CSF

別名、略号：なし

記号番号：TKN732

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
(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	280nm における蛍光分光スペクトル：340～350nm（極大値）
2. 有効成分の各種条件 下における安定性	保存条件 5±3℃の長期保存試験により有効成分の安定性を確認した結果、明確な変化は認められなかった。
3. 有効成分の確認試 験法、定量法	試験試験法： (1) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）法 (2) 液体クロマトグラフィー 定量法： (1) 比活性 (2) 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別 注射剤（溶液）
- (2) 製剤の外観及び性状 無色澄明の液
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：3.9～4.5
浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）
- (5) その他 注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

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	フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」	フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NK」	フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NK」
容量	1 シリンジ 0.3mL	1 シリンジ 0.6mL	1 シリンジ 0.7mL
有効成分	フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2]		
	75 μ g	150 μ g	300 μ g
添加剤	ポリソルベート80 0.017mg D-ソルビトール 15mg pH 調節剤	ポリソルベート80 0.033mg D-ソルビトール 30mg pH 調節剤	ポリソルベート80 0.039mg D-ソルビトール 35mg pH 調節剤

(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 該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物 宿主由来タンパク質
オリゴマー

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2 - 8°C 暗所	ガラス製 シリンジ	36 箇月	変化なし*
苛酷試験 (温度)	25°C 60%RH 暗所	ガラス製 シリンジ	6 箇月	目的物質由来不純物が経時的に増加した。 (規格値の範囲内)
苛酷試験 (光)	10°C D65 ランプ 3000lx (120 万 lx・hr) (200W・h/m ²)	ガラス製 シリンジ	—	目的物質由来不純物が経時的に増加した。
		ガラス製 シリンジ/ ピロー包装	—	目的物質由来不純物が経時的に増加した。 (規格値の範囲内)
		ガラス製 シリンジ/ ピロー包装/ 白箱	—	変化なし*

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量等

*「変化なし」は規格値内での変動を示す。

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)

- 1) 本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。
- 2) 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こと。

フィルグラスチム BS 注シリンジ「NK」の輸液との配合試験結果 (25°C、白色ランプ：照度 700lx)

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 μg	性状 pH 不溶性異物 残存率 (%)	無色澄明 4.70 適合 100	無色澄明 4.69 適合 93.1	無色澄明 4.69 適合 94.9	無色澄明 4.67 適合 88.4	無色澄明 4.69 適合 86.9
	300 μg	性状 pH 不溶性異物 残存率 (%)	無色澄明 4.61 適合 100	無色澄明 4.61 適合 92.4	無色澄明 4.59 適合 99.1	無色澄明 4.56 適合 96.4	無色澄明 4.61 適合 91.6
	1,200 μg	性状 pH 不溶性異物 残存率 (%)	無色澄明 4.42 適合 100	無色澄明 4.46 適合 96.7	無色澄明 4.46 適合 95.9	無色澄明 4.45 適合 94.7	無色澄明 4.45 適合 89.9
生理食塩液 (100mL)	300 μg	性状 pH 不溶性異物 残存率 (%)	無色澄明 4.76 適合 100	無色澄明 4.79 適合 98.6	無色澄明 4.80 適合 96.1	無色澄明 4.80 適合 97.7	無色澄明 4.80 適合 97.2

(注) 適合：澄明で明らかに認められる不溶性異物はなかった。

残存率 (%)：試験開始時のフィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 2] 濃度の平均値を 100%としたときの、各保存時間の割合として示した (ELISA 法)。

IV. 製剤に関する項目

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	<p>〈フィルグラスチム BS 注 75 μg シリンジ「NK」〉 0.3mL [1 シリンジ] 0.3mL [10 シリンジ]</p> <p>〈フィルグラスチム BS 注 150 μg シリンジ「NK」〉 0.6mL [1 シリンジ] 0.6mL [10 シリンジ]</p> <p>〈フィルグラスチム BS 注 300 μg シリンジ「NK」〉 0.7mL [1 シリンジ] 0.7mL [10 シリンジ]</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	シリンジ：ホウケイ酸ガラス製 ゴム栓：ブチルゴム製
11. 別途提供される資材類	該当しない

12. その他

輸液容器、ルート及びフィルターに対する吸着性

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^{4), 5)}。

輸液容器、ルート及びフィルターに対する吸着試験⁶⁾

使用輸液 ボトル	使用輸液 セット	回収率 (%)			
		輸液ボトル	輸液セット	輸液フィルター	
				ELD96NT (“ポジダイ ン” ナイロン 66 製)	TPN822B (PES 製)
大塚生食注 (生理食塩液)	TI-J350P	73.0±1.7	98.3±3.0	25.4±2.1*	100.4±6.7
	TI-U350P		100.4±4.8	27.0±6.1*	94.9±4.0
大塚糖液 5% (ブドウ糖液)	TI-J350P	80.2±5.0	92.2±7.7	0**	63.0±1.0
	TI-U350P		94.7±10.2	0**	62.9±5.9

TI-J350P：テルフュージョン[®]輸液セット TI-J350P (PVC フリー) (テルモ)

TI-U350P：テルフュージョン[®]輸液セット TI-U350P (DEHP フリー) (テルモ)

*ピーク面積が検量線の範囲外となったため、外挿した濃度を記載した。

**ブドウ糖液で希釈した試料については、ピークが認められなかった。

生理食塩液で希釈を行った場合、輸液セット及び PES 製フィルターに対する吸着はほとんど認められなかったが、輸液ボトル及び“ポジダイ”ナイロン 66 製のフィルターに対する吸着が認められた。また、輸液ボトルに対する吸着はブドウ糖液希釈時に比べ多く認められた。

一方、ブドウ糖液で希釈を行った場合、輸液ボトル及び輸液フィルター (“ポジダイ”ナイロン 66 製及び PES 製) に対する吸着が認められた。輸液フィルターに対する吸着は生理食塩水希釈時に比べ、いずれも多く認められた。

V. 治療に関する項目

1. 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
- 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

〈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

〈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）〔フィルグラスチム後続2〕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）〔フィルグラスチム後続2〕 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕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）〔フィルグラスチム後続2〕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）〔フィルグラスチム後続2〕 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）[フィルグラスチム後続2] 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/ 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）で骨髓中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2] 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）[フィルグラスチム後続2] 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/ 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（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2] 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）[フィルグラスチム後続2] 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

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

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

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/ 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/ 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）[フィルグラスチム後続2] 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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。

〈骨髓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）〔フィルグラスチム後続2〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）〔フィルグラスチム後続2〕 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）[フィルグラスチム後続 2] $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）[フィルグラスチム後続 2] 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

〈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 $5,000\sim 10,000/\text{mm}^3$ 以上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。

〈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。

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。

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 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止するが、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 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。

〈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]

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

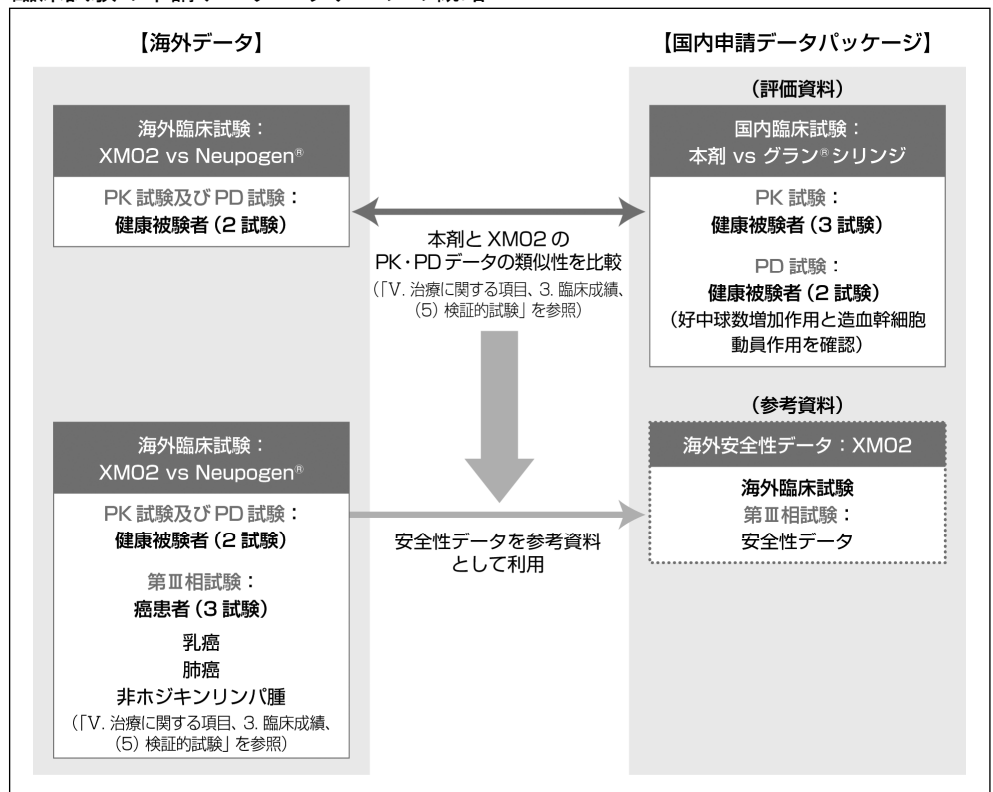
海外（欧州）における臨床試験

フィルグラスチム BS 注シリンジ「NK」の原薬は、欧州で Teva Pharmaceutical 社が Neupogen[®]（フィルグラスチム）のバイオシミラーとして開発した TevaGrastim[®]（開発番号：XM02）と同じである。欧州では、XM02 とフィルグラスチムの先行バイオ医薬品である Neupogen[®]との同等性／同質性を確認するために、健康成人を対象として PK（薬物動態）及び PD（薬力学）特性を比較する第Ⅰ相試験^{7), 8)}と、癌患者を対象として化学療法の投与終了翌日から XM02 又は Neupogen[®]の投与を開始する第Ⅲ相試験^{1), 2), 3)}を実施した（下図左）。これらの試験の結果、XM02 と Neupogen[®]の同等性／同質性が認められ、2008 年 9 月に EMA の承認を取得した。このように、XM02 は欧州において臨床的使用実績を有している。

国内の申請データパッケージ

本邦においては、先行バイオ医薬品であるグラン[®]シリンジとフィルグラスチム BS 注シリンジ「NK」の PK 及び PD 特性を比較するために健康成人を対象とした国内臨床試験^{9), 10)}が実施され、同等性／同質性が検証された。本剤と XM02 は製剤処方及び用法・用量が異なるが、両剤の PK 及び PD データの類似性が確認されたことから、海外臨床試験および製造販売後の安全性データを参考資料として利用し、国内申請データパッケージとした（下図右）。

臨床試験の申請データパッケージの概略



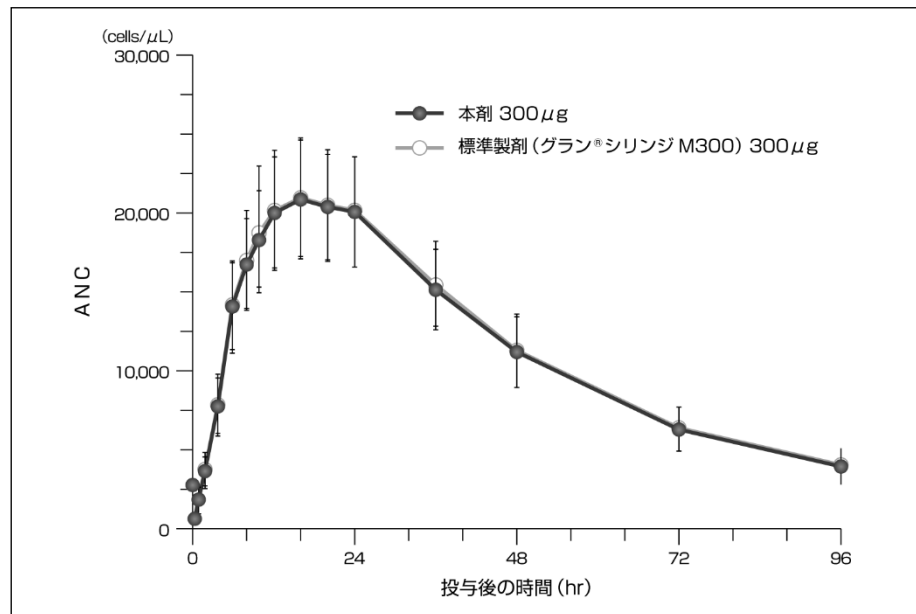
(1) 好中球数増加作用¹⁰⁾

本剤及び標準製剤（グラン[®]シリンジ M300）を、クロスオーバー法により健康成人男性に皮下投与（300 μg/body）し、血中 ANC（好中球絶対数）を測定した。得られた薬力学パラメータ（ANC AUECt、ANCmax）の対数値の平均値の差の 95% 信頼区間は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

試験の概要

対象	健康成人男性
例数	36 例（薬力学解析集団 35 例、安全性解析集団 36 例）
方法	本剤あるいは標準製剤（グラン [®] シリンジ M300）300 μg/body を皮下投与
主要評価項目	ANC AUECt、ANCmax

単回皮下投与時の血中 ANC（好中球絶対数）の推移（平均値±標準偏差、n=35）



単回皮下投与時の ANC（好中球絶対数）パラメータ（平均値±標準偏差、n=35）

薬剤	ANC AUECt (Cells · 10 ³ · hr/μL)	ANCmax (Cells · 10 ³ /μL)	ANC tmax (hr)
本剤 300 μg	1,090 ± 170	21.5 ± 3.7	17.43 ± 4.33
標準製剤 (グラン [®] シリンジ M300) 300 μg	1,110 ± 170	21.7 ± 3.7	17.37 ± 4.19

平均値±標準偏差

ANC AUECt：最終測定時間（96hr）までの好中球絶対数-時間曲線下面積、

ANCmax：好中球絶対数最大値、ANC tmax：最高好中球絶対数到達時間

薬力学（ANC）の同等性評価

パラメータ	平均値の差の 95% 信頼区間	平均値の差
ANC AUECt	log (0.960) ~ log (1.01)	log (0.985)
ANCmax	log (0.953) ~ log (1.02)	log (0.986)

同等性許容域：log (0.80) ~ log (1.25)

V. 治療に関する項目

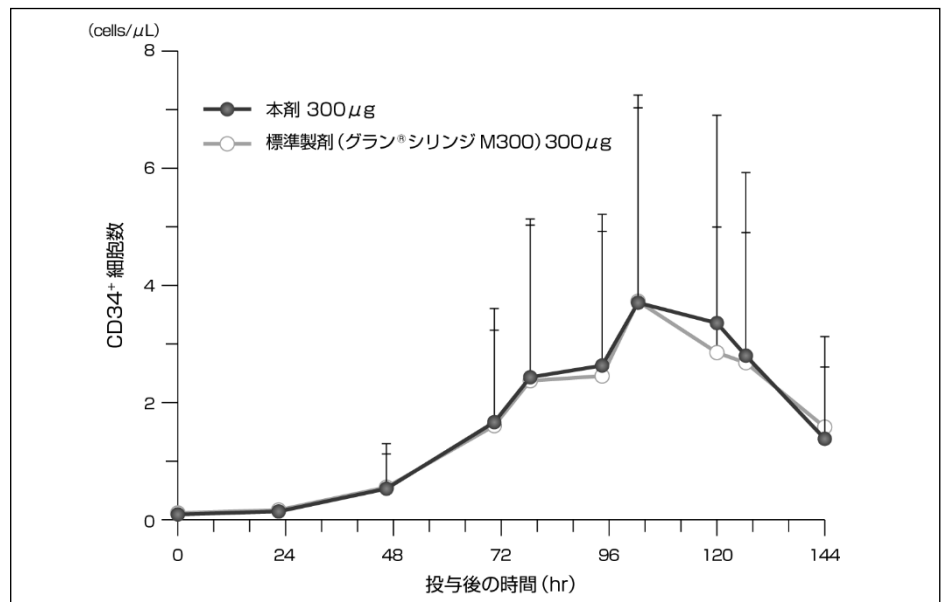
(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員作用¹⁰⁾

健康成人男性に本剤又は標準製剤（グラン[®]シリンジ M300）300 μ g/body/day をクロスオーバー法により5日間連日皮下投与し、血中CD34⁺細胞数を測定した。得られた薬力学パラメータ（CD34⁺AUEct, CD34⁺max）の対数値の平均値の差の95%信頼区間はlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

試験の概要

対象	健康成人男性
例数	60例（薬力学解析集団 56例、安全性解析集団 60例）
方法	本剤あるいは標準製剤（グラン [®] シリンジ M300）300 μ g/body/day を5日間連日皮下投与
主要評価項目	CD34 ⁺ AUEct、CD34 ⁺ max

5日間連日皮下投与時の血中CD34⁺細胞数推移（平均値±標準偏差、n=56）



5日間連日皮下投与時の血中CD34⁺パラメータ（平均値±標準偏差、n=56）

薬剤	CD34 ⁺ AUEct (Cells · hr/ μ L)	CD34 ⁺ max (Cells/ μ L)	CD34 ⁺ tmax (hr)
本剤 300 μ g	236 ± 208	4.58 ± 3.92	105.79 ± 15.26
標準製剤 (グラン [®] シリンジ M300) 300 μ g	226 ± 198	4.18 ± 3.43	106.26 ± 16.45

平均値±標準偏差

CD34⁺ AUEct：最終測定時間（144hr）までのCD34⁺細胞数-時間曲線下面積、

CD34⁺max：CD34⁺細胞数最大値、CD34⁺ tmax：最高CD34⁺細胞数到達時間

薬力学（CD34⁺細胞数）の同等性評価

パラメータ	平均値の差の95%信頼区間	平均値の差
CD34 ⁺ AUEct	log（0.899）～log（1.07）	log（0.981）
CD34 ⁺ max	log（0.897）～log（1.13）	log（1.01）

同等性許容域：log（0.80）～log（1.25）

(2) 臨床薬理試験

QT/QTc 評価試験

海外における QT/QTc 評価試験¹¹⁾

ICH E14 ガイドラインを参考とし、プラセボ及びモキシフロキサシン 400mg を陽性対照とした無作為化二重盲検、3 群平行群間試験を実施した。本剤による QTc 時間における再分極への影響、及び PR 及び QRS 時間における心拍数、房室伝導又は脱分極への影響は認められなかった。新たな心電図波形異常も認めなかった。

PK/PD モデルから、本剤による QT 延長はなく、再分極への影響は認められなかった。

試験の概要

対象	健康成人男女 (男女比 1:1)
例数	145 例 (本剤群 50 例、プラセボ群 50 例、陽性対照群 45 例)
方法	本剤 5 μg/kg 又はプラセボは単回静脈内持続点滴 (30 分間) 投与 モキシフロキサシンは 400mg を単回経口投与
主要評価項目	本剤 5 μg/kg を単回静脈内投与した場合の心臓伝導及び再分極の影響を評価、PK プロファイルの検討

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本剤と XM02 の PK/PD データ類似性の検討

本剤 300 μg/body の国内で行われた PK (薬物動態) 試験及び PD (薬力学) 試験における投与量の体重換算は、平均値±標準偏差が 4.73±0.50 μg/kg、中央値 (範囲) が 4.68 (3.7~5.8) μg/kg であった。この結果から XM02 (海外における開発番号) 5 μg/kg と本剤 300 μg/body はほぼ同様の投与量と判断し、PK 試験及び PD 試験の類似性について検討した。

① PK (薬物動態) 試験

健康被験者を対象とした国内臨床試験⁹⁾ と海外第 I 相試験⁷⁾ における単回皮下投与時の血清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 2] 濃度の薬物動態パラメータを比較した結果、本剤と XM02 の PK データに類似性が認められた。

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (算術平均値±標準偏差)

投与量	国内				海外				
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	tmax (hr)	投与量	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	tmax (hr)
本剤 300 μg/ Body ⁹⁾	151±34.0	16.0± 3.7	5.35± 2.24	5.7± 1.3	XM02 5 μg/kg ⁷⁾	167.665± 62.123	19.637± 8.0637	8.547± 3.260	5.068± 1.342

V. 治療に関する項目

② PD (薬力学) 試験

健康被験者を対象とした国内臨床試験^{9), 10)}と海外第I相試験⁷⁾における単回皮下投与後のANCの薬力学パラメータを比較した結果、本剤とXM02のPDデータに類似性が認められた。

単回皮下投与時のANCの薬力学パラメータ (算術平均値±標準偏差)

国内				海外			
投与量	ANC AUECt (Cells · 10 ³ · hr/μL)	ANCmax (Cells · 10 ³ /μL)	ANC tmax (hr)	投与量	ANC AUECt (Cells · 10 ³ · hr/μL)	ANCmax (Cells · 10 ³ /μL)	ANC tmax (hr)
本剤 300 μg/body ⁹⁾	1,100 ± 210	22.4 ± 4.3	16.69 ± 2.84	XM02 5 μg/kg ⁷⁾	1,011.81 ± 307.55	23.22 ± 5.62	15.05 ± 5.03
本剤 300 μg/body ¹⁰⁾	1,090 ± 170	21.5 ± 3.7	17.43 ± 4.33				

単回静脈内投与時のANCの薬力学パラメータ (算術平均値±標準偏差)

国内				海外			
投与量	ANC AUECt (Cells · 10 ³ · hr/μL)	ANCmax (Cells · 10 ³ /μL)	ANC tmax (hr)	投与量	ANC AUECt (Cells · 10 ³ · hr/μL)	ANCmax (Cells · 10 ³ /μL)	ANC tmax (hr)
本剤 300 μg/body ⁹⁾	820 ± 131	19.9 ± 3.4	11.37 ± 1.50	XM02 5 μg/kg ⁷⁾	780.69 ± 226.20	19.33 ± 4.75	12.27 ± 2.52

海外臨床データ（国内申請資料より抜粋）

(1) 乳癌¹⁾（海外データ）

試験の目的：乳癌患者を対象とし、癌化学療法による好中球減少症の発現に対する抑制効果を XM02（海外製剤）、標準製剤（Neupogen[®]）及びプラセボで比較する。

試験デザイン：多国籍多施設無作為化比較試験（3群比較）

対象：化学療法（ドセタキセル/ドキシソルピシン）施行中の乳癌患者（症例数：PPS 320 例、FAS 348 例、安全性評価 348 例）

投与期間：4 サイクル、各サイクル 5~14 日間*
*化学療法の投与終了翌日より開始し、ANC が nadir 到達後に $10 \times 10^9/L$ 以上となった場合は投与を終了する（国内未承認の用法・用量）。

主要評価項目：サイクル 1 における DSN に対する XM02 と標準製剤の同等性の証明、及びプラセボとの比較

副次評価項目：安全性、サイクル 2~4 における DSN、サイクル 1~4 における ANC（最低値、回復までの期間）、PK 特性の比較

PPS：per protocol set、治験実施計画書に適合した対象集団（妥当例、有効性サンプル、評価可能被験者サンプル）

FAS：full analysis set、最大の解析対象集団

治療スケジュール：

	症例数	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4
XM02 群	140	XM02 (5 μg/kg) 1 日 1 回皮下投与			
標準製剤 (Neupogen [®]) 群	136	標準製剤 (5 μg/kg) 1 日 1 回皮下投与			
プラセボ (生理食塩液) /XM02 群	72	プラセボ	XM02 (5 μg/kg) 1 日 1 回皮下投与		

結果

項目		XM02 群 (n=140)	標準製剤 (Neupogen [®]) 群 (n=136)	プラセボ /XM02 群 (n=72)
平均 DSN	サイクル 1*	1.1 日 (0~5 日)	1.1 日 (0~5 日)	3.9 日 (0~9 日)
	サイクル 2	0.7 日	0.7 日	0.5 日
	サイクル 3	0.6 日	0.7 日	0.6 日
	サイクル 4	0.7 日	0.7 日	0.6 日
FN 発現率	サイクル 1	12.1%	12.5%	36.1%
ANC の nadir	サイクル 1	$0.655 \times 10^9/L$	$0.651 \times 10^9/L$	$0.163 \times 10^9/L$
ANC の 経時推移	サイクル 1	<p>ドセタキセル/ドキシソルピシン</p> <p>Legend: ● XM02 (n=140), □ 標準製剤 (n=136), ○ プラセボ (n=72). Error bars represent standard deviation.</p>		

DSN: 重度好中球減少症発現期間、ANC が $0.5 \times 10^9/L$ 未満の期間 FN: 発熱性好中球減少の発現又は抗生物質の投与
* 平均 DSN のサイクル 1 のみ PPS 解析 (XM02 群 133 例、標準製剤群 129 例、プラセボ/XM02 群 58 例)
NS: Not significant (p=0.9810、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

V. 治療に関する項目

安全性：

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全サイクル）-安全性解析対象集団（1%以上）

器官別大分類 基本語	XM02 140 例			Neupogen® 136 例			プラセボ/XM02 72 例			全体 348 例		
	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数
筋骨格系および結合組織障害	22	15.7	56	34	25	64	14	19.4	25	70	20.1	145
関節痛	3	2.1	4	8	5.9	10	1	1.4	1	12	3.4	15
背部痛	2	1.4	2	3	2.2	3	0	0	0	5	1.4	5
骨痛	10	7.1	29	18	13.2	24	8	11.1	12	36	10.3	65
筋骨格痛	5	3.6	5	5	3.7	8	1	1.4	3	11	3.2	16
筋肉痛	4	2.9	12	11	8.1	19	7	9.7	9	22	6.3	40
一般・全身障害および 投与部位の状態	10	7.1	15	15	11	24	8	11.1	15	33	9.5	54
無力症	7	5	8	14	10.3	21	6	8.3	12	27	7.8	41
疲労	4	2.9	4	1	0.7	1	0	0	0	5	1.4	5
胃腸障害	7	5	11	18	13.2	36	7	9.7	11	32	9.2	58
腹痛	0	0	0	3	2.2	4	2	2.8	2	5	1.4	6
上腹部痛	1	0.7	1	2	1.5	2	2	2.8	2	5	1.4	5
下痢	3	2.1	5	11	8.1	26	4	5.6	4	18	5.2	35
神経系障害	3	2.1	3	2	1.5	2	3	4.2	4	8	2.3	9
皮膚および皮下組織障害	2	1.4	3	3	2.2	3	1	1.4	1	6	1.7	7
血液およびリンパ系障害	2	1.4	2	3	2.2	4	0	0	0	2	1.4	6

「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」、「2. 用法及び用量」を参照すること。

(2) 肺癌²⁾ (海外データ)

試験の目的 : 小細胞肺癌及び非小細胞肺癌患者を対象とし、癌化学療法による好中球減少症の治療における XM02 (海外製剤) と標準製剤 (Neupogen[®]) の安全性と有効性を比較する。

試験デザイン : 多国籍多施設無作為化比較試験 (2 群比較)

対象 : 白金系化学療法を施行中の小細胞肺癌患者あるいは非小細胞肺癌患者 (症例数 : 有効性評価 240 例、安全性評価 237 例)

投与期間 : 6 サイクル、各サイクル 5~14 日間*

* 化学療法の投与終了翌日より開始し、ANC が nadir 到達後に $10 \times 10^9/L$ 以上となった場合は投与を終了する (非小細胞肺癌は国内未承認の用法・用量)。

評価項目 : 安全性、サイクル 1 における有効性の比較

治療スケジュール :

	症例数	サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4	サイクル5	サイクル6
XM02 群	160	XM02 (5 μg/kg) 1 日 1 回皮下投与					
標準製剤 (Neupogen [®]) 群	80	標準製剤	XM02 (5 μg/kg) 1 日 1 回皮下投与				

結果

項目		XM02 群 (n=160)	標準製剤 (Neupogen [®])/XM02 群 (n=80)
平均DSN	サイクル1 サイクル4	0.5日 (0~6日) 0.4日	0.3日 (0~5日) 0.3日
FN発現率	サイクル1	NS	
		15.0%	8.8%
ANCのnadir	サイクル1	$2.1 \times 10^9/L$	$2.9 \times 10^9/L$
ANCの 経時推移	サイクル1	<p>最多処方レジメンである白金製剤/エトポシド施行中の患者</p> <p>Legend: ● XM02 (n=90), □ 標準製剤 (n=47), 平均値 ± 標準偏差</p>	

DSN: 重度好中球減少症発現期間、ANC が $0.5 \times 10^9/L$ 未満の期間 FN: 発熱性好中球減少の発現又は抗生物質の投与
NS: Not significant (p=0.2347、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

V. 治療に関する項目

安全性：

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全サイクル）-安全性解析集団（1%以上）

器官別大分類 基本語	XM02 158 例			Neupogen [®] /XM02 79 例			全体 237 例		
	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数
血液およびリンパ系障害	6	3.8	14	8	10.1	12	14	5.9	26
貧血	2	1.3	5	3	3.8	5	5	2.1	10
血小板減少症	2	1.3	5	2	2.5	3	4	1.7	8
顆粒球増加症	2	1.3	3	2	2.5	3	4	1.7	6
筋骨格系および結合組織障害	10	6.3	22	4	5.1	4	14	5.9	26
筋肉痛	3	1.9	3	2	2.5	2	5	2.1	5
背部痛	3	1.9	3	2	2.5	2	5	2.1	5
骨痛	3	1.9	7	0	0	0	3	1.3	7
筋骨格痛	3	1.9	9	0	0	0	3	1.3	9
一般・全身障害および 投与部位の状態	9	5.7	15	4	5.1	6	13	5.5	21
発熱	3	1.9	3	1	1.3	2	4	1.7	5
無力症	3	1.9	7	0	0	0	3	1.3	7
疲労	1	0.6	1	2	2.5	3	3	1.3	4
皮膚および皮下組織障害	5	3.2	7	2	2.5	5	7	3	12
発疹	1	0.6	1	2	2.5	4	3	1.3	5
胃腸障害	6	3.8	8	1	1.3	3	7	3	11
悪心	3	1.9	4	1	1.3	1	4	1.7	5
嘔吐	2	1.3	2	1	1.3	1	3	1.3	3
神経系障害	4	2.5	5	1	1.3	1	5	2.1	6
頭痛	4	2.5	5	1	1.3	1	5	2.1	6

V. 治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（サイクル1）-安全性解析集団

器官別大分類 基本語	XM02 158 例			Neupogen®/XM02 79 例			全体 237 例		
	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数
筋骨格系および結合組織障害	7	4.4	7	3	3.8	3	10	4.2	10
背部痛	2	1.3	2	2	2.5	2	4	1.7	4
筋肉痛	2	1.3	2	1	1.3	1	3	1.3	3
骨痛	2	1.3	2	0	0.0	0	2	0.8	2
筋骨格痛	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
一般・全身障害および 投与部位の状態	5	3.2	7	3	3.8	4	8	3.4	11
発熱	3	1.9	3	1	1.3	2	4	1.7	5
疲労	1	0.6	1	1	1.3	1	2	0.8	2
無力症	1	0.6	2	0	0.0	0	1	0.4	2
胸痛	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	1.3	1	1	0.4	1
胃腸障害	4	2.5	4	0	0.0	0	4	1.7	4
腹痛	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
胃腸障害	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
悪心	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
嘔吐	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
神経系障害	3	1.9	3	1	1.3	1	4	1.7	4
頭痛	3	1.9	3	1	1.3	1	4	1.7	4
皮膚および皮下組織障害	1	0.6	1	2	2.5	3	3	1.3	4
発疹	0	0.0	0	1	1.3	2	1	0.4	2
湿疹	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
そう痒性皮疹	0	0.0	0	1	1.3	1	1	0.4	1
臨床検査	2	1.3	2	1	1.3	1	3	1.3	3
体温上昇	1	0.6	1	1	1.3	1	2	0.8	2
AST 増加	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
血液およびリンパ系障害	2	1.3	2	0	0.0	0	2	0.8	2
血小板増加症	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
血小板減少症	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
代謝および栄養障害	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
低ナトリウム血症	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
血管障害	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1
血栓性静脈炎	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.4	1

「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」、「2. 用法及び用量」を参照すること。

V. 治療に関する項目

(3) 非ホジキンリンパ腫³⁾ (海外データ)

試験の目標 : 非ホジキンリンパ腫の患者を対象とし、癌化学療法による好中球減少症の治療における XM02 (海外製剤) と標準製剤 (Neupogen[®]) の安全性と有効性を比較する。

試験デザイン : 多国籍多施設無作為化比較試験 (2 群比較)

対象 : 化学療法 (CHOP 療法) を施行中の非ホジキンリンパ腫患者 (症例数 : 有効性評価 92 例、安全性評価 92 例)

投与期間 : 6 サイクル、各サイクル 5~14 日間*

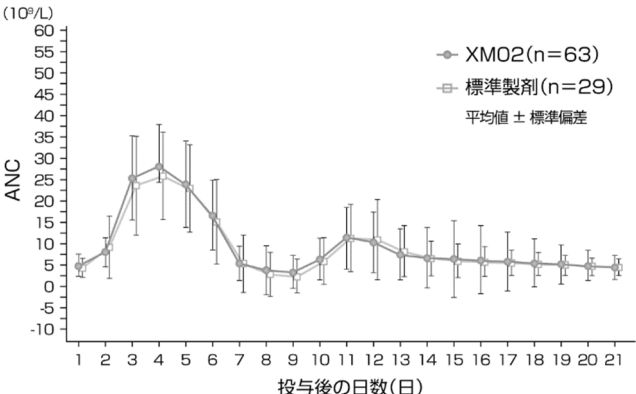
*化学療法の投与終了翌日より開始し、ANC が nadir 到達後に $10 \times 10^9/L$ 以上となった場合は投与を終了する。

評価項目 : 安全性、サイクル 1 における有効性の比較、XM02 と標準製剤の PK 特性の比較

治療スケジュール :

	症例数	サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4	サイクル5	サイクル6
XM02 群	63	XM02 (5 μ g/kg) 1 日 1 回皮下投与					
標準製剤 (Neupogen [®]) 群	29	標準製剤	XM02 (5 μ g/kg) 1 日 1 回皮下投与				

結果

項目		XM02 群 (n=63)	標準製剤 (Neupogen [®])/XM02 群 (n=29)
平均DSN	サイクル1	0.5日 (0~2日)	0.9日 (0~5日)
	サイクル4	0.2日	0.7日
FN発現率	サイクル1	11.1%	20.7%
ANCのnadir	サイクル1	$1.7 \times 10^9/L$	$1.1 \times 10^9/L$
ANCの経時推移	サイクル1	CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) (10 ⁹ /L) 	

DSN: 重度好中球減少症発現期間、ANC が $0.5 \times 10^9/L$ 未満の期間 FN: 発熱性好中球減少の発現又は抗生物質の投与
 NS: Not significant (p=0.1232、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

V. 治療に関する項目

安全性：

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全サイクル）-安全性解析集団（1%以上）

器官別大分類 基本語	XM02 63 例			Neupogen [®] /XM02 29 例			全体 92 例		
	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数
筋骨格系および結合組織障害	10	15.9	29	4	13.8	11	14	15.2	40
骨痛	6	9.5	15	3	10.3	6	9	9.8	21
関節痛	3	4.8	9	1	3.4	3	4	4.3	12
背部痛	2	3.2	2	1	3.4	1	3	3.3	3
筋骨格痛	0	0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
四肢痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
顎痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
筋肉痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
胃腸障害	5	7.9	8	1	3.4	2	6	6.5	10
下痢	3	4.8	3	0	0	0	3	3.3	3
便秘	1	1.6	2	0	0	0	1	1.1	2
舌痛	0	0	0	1	3.4	2	1	1.1	2
腹痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
嚥下痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
流涎過多	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	4.8	3	2	6.9	7	5	5.4	10
発熱	2	3.2	2	0	0	0	2	2.2	2
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1	3.4	4	1	1.1	4
疲労	0	0	0	1	3.4	3	1	1.1	3
注射部位疼痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
神経系障害	5	7.9	7	0	0	0	5	5.4	7
頭痛	3	4.8	5	0	0	0	3	3.3	5
味覚消失	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
知覚過敏	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
代謝および栄養障害	2	3.2	3	0	0	0	2	2.2	3
高ナトリウム血症	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
高リン酸塩血症	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
低ナトリウム血症	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
血管障害	2	3.2	2	0	0	0	2	2.2	2
ほてり	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
高血圧	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3.2	2	0	0	0	2	2.2	2
呼吸困難	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
鼻出血	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
皮膚疼痛	1	1.6	1	0	0	0	1	1.1	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
貧血	0	0	0	1	3.4	1	1	1.1	1

V. 治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（サイクル1）-安全性解析集団

器官別大分類 基本語	XM02 63例			Neupogen [®] /XM02 29例			全体 92例		
	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数	例数	例数%	件数
筋骨格系および結合組織障害	6	9.5	7	3	10.3	3	9	9.8	10
骨痛	4	6.3	4	0	0.0	0	4	4.3	4
関節痛	2	3.2	2	1	3.4	1	3	3.3	3
背部痛	0	0.0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
筋骨格痛	0	0.0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
顎痛	1	1.6	1	0	0.0	0	1	1.1	1
一般・全身障害および 投与部位の状態	2	3.2	2	2	6.9	2	4	4.3	4
発熱	2	3.2	2	0	0.0	0	2	2.2	2
疲労	0	0.0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
胃腸障害	2	3.2	2	0	0.0	0	2	2.2	2
下痢	2	3.2	2	0	0.0	0	2	2.2	2
神経系障害	1	1.6	1	0	0.0	0	1	1.1	1
頭痛	1	1.6	1	0	0.0	0	1	1.1	1
血管障害	1	1.6	1	0	0.0	0	1	1.1	1
ほてり	1	1.6	1	0	0.0	0	1	1.1	1
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	3.4	1	1	1.1	1
貧血	0	0.0	0	1	3.4	1	1	1.1	1

「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」、「2. 用法及び用量」を参照すること。

〈グラン[®]注射液・シリンジ〉

造血幹細胞の末梢血中への動員

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。

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、Al-P上昇及び血小板減少各2件であった。

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 $10,000/\text{mm}^3$ 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。

造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

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 $1,000/\text{mm}^3$ 以上又は1日でも $10,000/\text{mm}^3$ 以上をすまで、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。

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 $10,000/\text{mm}^3$ 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。

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 $1,000/\text{mm}^3$ 以上又は1日でも $10,000/\text{mm}^3$ 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。

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。

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。

がん化学療法による好中球減少症

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 $75\mu\text{g}$ 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。

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。

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

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。

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・嘔吐が各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。

骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

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。

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。

再生不良性貧血に伴う好中球減少症

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、その有効率は 67.6% (23/34 例) であった。副作用発現頻度は 2.9% (1/34 例) であった。

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。

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

製造販売後調査計画骨子

調査	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	本剤の安全性、有効性及びその他の適正使用情報の把握	本剤の長期投与症例における安全性、有効性及びその他の適正使用情報の把握
調査方法	中央登録方式	
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の末梢血中への動員 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 がん化学療法による好中球減少症 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症 再生不良性貧血に伴う好中球減少症 先天性・特発性好中球減少症
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の末梢血中への動員作用： 失神、心筋梗塞、薬効低下、過敏性反応（ショック等）、腰痛、頭痛、関節痛、発熱 好中球数増加作用： 失神、心筋梗塞、薬効低下、過敏性反応（ショック等）、骨痛、発熱、腰痛 	

V. 治療に関する項目

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

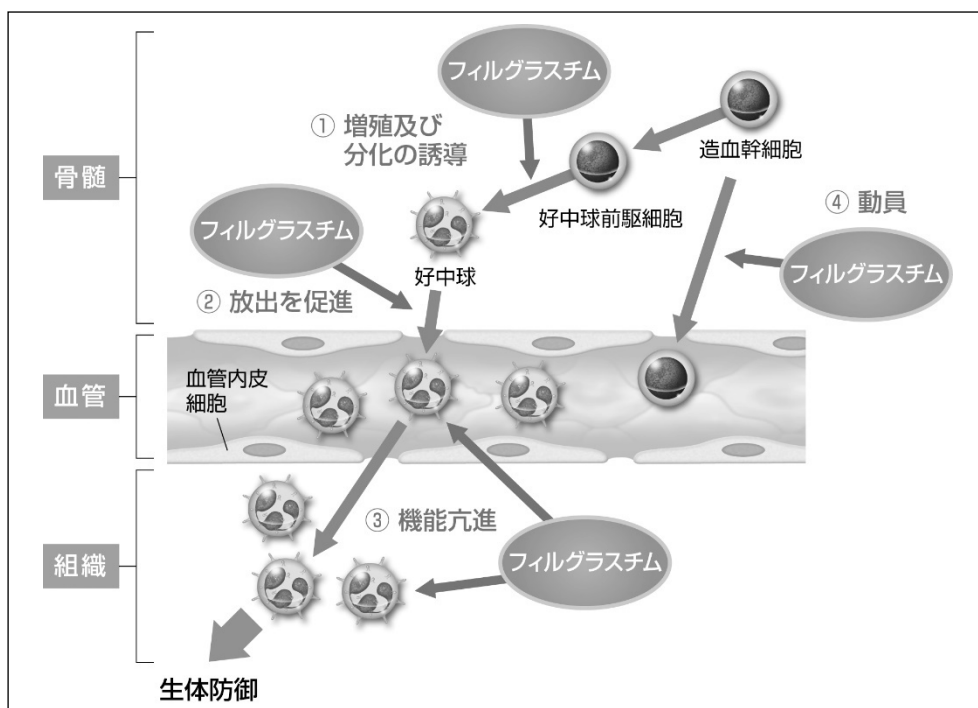
G-CSF：フィルグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続1]、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続3]、レノグラスチム（遺伝子組換え）、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）

M-CSF：ミリモスチム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2] の作用機序



本剤の有効成分であるフィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2] は、好中球前駆細胞及び成熟好中球上に発現する顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）受容体と結合し、骨髄内の好中球前駆細胞の増殖及び分化を誘導する（作用①）とともに、成熟好中球の骨髄からの放出を促進すること（作用②）により末梢血好中球数を増大する。また、末梢血中や組織内の好中球に働いて好中球の機能（貪食・殺菌能等）を亢進する作用（作用③）、並びに造血幹細胞の末梢血中への動員作用を有する（作用④）。

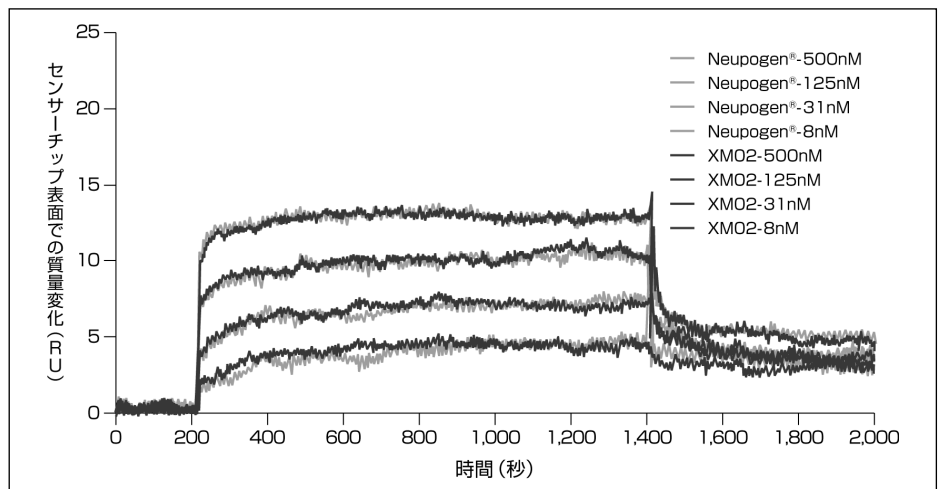
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) ヒト G-CSF 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)¹²⁾

XM02 (海外における開発番号) と Neupogen[®] (海外における標準製剤) のヒト G-CSF 受容体に対する結合親和性を、表面プラズモン共鳴解析法で比較した。センサーチップに固定化したヒト G-CSF 受容体と XM02 もしくは Neupogen[®] の結合を、センサーチップ表面での質量変化 (RU) として検出した。XM02 及び Neupogen[®] は、ヒト G-CSF 受容体と濃度依存的に結合し、XM02 及び Neupogen[®] のヒト G-CSF 受容体に対する結合解離定数は、それぞれ 27 nmol/L 及び 34 nmol/L で同程度の値を示した。

ヒト G-CSF 受容体固定化チップを用いた XM02 と標準製剤 (Neupogen[®]) の表面プラズモン共鳴解析



(2) マウス骨髄細胞株 M-NFS-60 細胞に対する増殖活性 (比活性)¹³⁾

M-NFS-60 細胞は G-CSF 依存的に増殖するため、本剤もしくは標準製剤 (グラン[®]シリンジ) の M-NFS-60 細胞に対する増殖活性 (EC₅₀) を G-CSF 国際標準品の EC₅₀ と比較することにより、本剤もしくは標準製剤の比活性を算出することができる。本剤及び標準製剤の比活性を 3 ロットずつ測定したところ、本剤と標準製剤の比活性は同程度の値を示した。

本剤と標準製剤の比活性

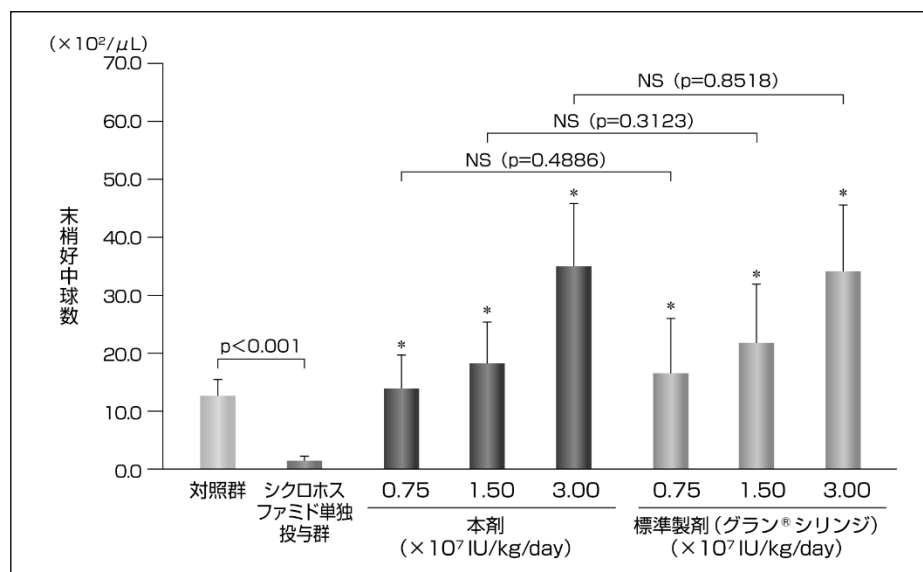
薬剤	比活性 (×10 ⁸ IU/mg)
本剤	1.61
	1.34
	1.50
標準製剤 (グラン [®] シリンジ)	1.31
	1.40
	1.48

本剤と標準製剤の比活性は 3 ロットの値を示す。

(3) 好中球数増加作用 (マウス)¹⁴⁾

シクロホスファミド誘導好中球減少症マウスに本剤あるいは標準製剤 (グラン®シリンジ) を 4 日間連続皮下投与し、末梢血中の好中球数を測定した。本剤と標準製剤は、投与量依存的に好中球数増加作用を示し、同投与量の本剤投与群と標準製剤投与群の末梢血好中球数に差は認められなかった。

4 日目投与 6 時間後の末梢血好中球数



対照群とシクロホスファミド単独投与群の比較は Welch の t 検定、シクロホスファミド単独投与群と各薬剤投与群の比較は Williams の多重比較検定、本剤と標準製剤の比較は Student の t 検定により実施 (n=12、0.75×10⁷ IU/kg/day の本剤投与群のみ n=11)

* : p<0.001、NS : Not significant

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間⁹⁾

健康成人男性被験者を対象として本剤 300 μg/body を 30 分点滴静注したところ、血中好中球絶対数 (ANC) は、投与開始後 30 分まで一過性に減少したが、その後増加し、およそ 12 時間後に ANCmax となった後減少した。

本剤 150 μg/body あるいは 300 μg/body を単回皮下投与したところ、血中 ANC は投与後 30 分~1 時間まで一過性に減少したが、その後増加し、およそ 13~17 時間後に ANCmax となった後減少した。

2) 作用持続時間⁹⁾

健康成人男性被験者を対象として本剤 300 μg/body を 30 分点滴静注したところ、投与開始後 96 時間には血中 ANC は投与前の状態に回復した。

本剤 150 μg/body 単回皮下投与では、投与後 96 時間には血中 ANC は投与前の状態に回復し、300 μg/body 単回皮下投与では、投与後 96 時間でも投与前の血中 ANC よりも多い傾向がみられた。

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

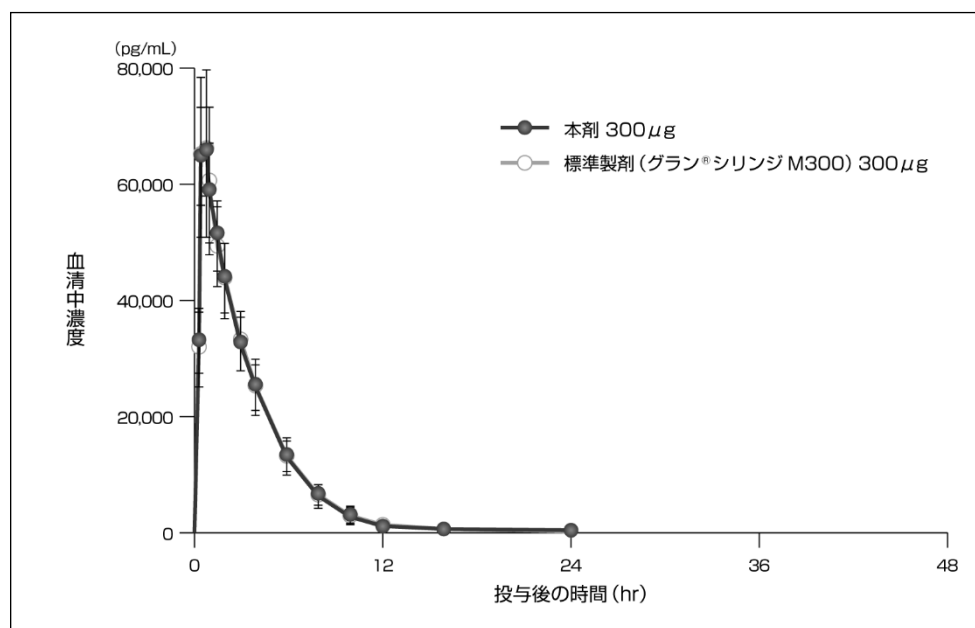
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤及び標準製剤（グラン®シリンジ 150 又はグラン®シリンジ M300）を、クロスオーバー法により健康成人男性に 30 分点滴静注（300 μg/body）又は皮下投与（150、300 μg/body）し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、C_{max}）の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の同等性が確認された⁹⁾。

(1) 単回静脈内投与⁹⁾

単回静脈内投与時の血清中濃度推移（平均値±標準偏差、n=19）



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬剤	例数	AUC _t (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng · hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
本剤 300 μg	19	238 ± 34	66.8 ± 8.1	239 ± 34	0.7 ± 0.1	2.47 ± 0.52
標準製剤（グラン®シリンジ M300） 300 μg		239 ± 40	66.3 ± 13.9	240 ± 40	0.7 ± 0.1	2.83 ± 0.99

平均値±標準偏差

AUC_t：最終測定時間（48hr）までの血中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、

AUC_∞：無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

薬物動態の同等性評価

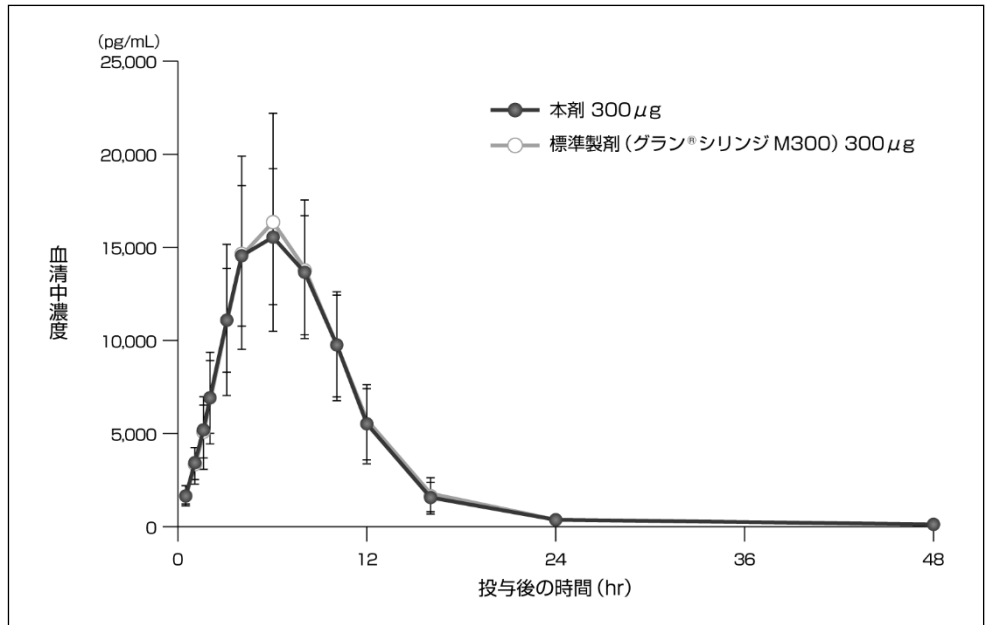
パラメータ	平均値の差の 90%信頼区間	平均値の差
AUC _t	log (0.967) ~ log (1.03)	log (0.996)
C _{max}	log (0.956) ~ log (1.09)	log (1.02)

同等性許容域：log (0.80) ~ log (1.25)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 単回皮下投与⁹⁾

300 μg /body の単回皮下投与時の血清中濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差、n=29)



単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (平均値 \pm 標準偏差)

薬剤	例数	AUC _t (ng \cdot hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{∞} (ng \cdot hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
本剤 300 μg	29	151 \pm 34	16.0 \pm 3.7	151 \pm 34	5.7 \pm 1.3	5.35 \pm 2.24
標準製剤 (グラン®シリンジ M300) 300 μg		154 \pm 40	16.9 \pm 5.9	154 \pm 40	5.9 \pm 1.5	5.23 \pm 2.49
本剤 150 μg	28	53.2 \pm 23.8	5.74 \pm 2.54	53.7 \pm 23.6	5.8 \pm 1.1	5.41 \pm 2.78
標準製剤 (グラン®シリンジ 150) 150 μg		52.7 \pm 21.1	6.06 \pm 2.38	53.2 \pm 21.2	5.4 \pm 1.1	4.29 \pm 2.14

平均値 \pm 標準偏差

AUC_t : 最終測定時間 (48hr) までの血中濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血中濃度、

AUC _{∞} : 無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

薬物動態の同等性評価

投与量	パラメータ	平均値の差の90%信頼区間	平均値の差
300 μg	AUC _t	log (0.941) ~ log (1.05)	log (0.995)
	C _{max}	log (0.889) ~ log (1.08)	log (0.978)
150 μg	AUC _t	log (0.930) ~ log (1.06)	log (0.995)
	C _{max}	log (0.815) ~ log (1.05)	log (0.924)

同等性許容域 : log (0.80) ~ log (1.25)

(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	静脈内投与は該当しない 皮下投与は該当資料なし
(3) 消失速度定数	静脈内投与、皮下投与ともに該当資料なし
(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

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

〈参考〉

ラット及びカニクイザルにおいて、本剤原薬の静脈内投与時及び皮下投与時の薬物動態が検討された。

1) 単回投与試験（トキシコキネティクスを含む）

雄性カニクイザルに本剤原薬 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった¹⁵⁾。

カニクイザルに本剤原薬を単回皮下及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	投与 経路	例数	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
800	皮下	3	3,083.33± 276.47	4	35,609.01± 2,312.43	35,611.33± 2,312.88	3.40± 0.21
	静脈内	3	19,133.33± 1,850.23	0.08	44,815.05± 5,330.28	44,815.32± 5,330.63	2.63± 0.29

平均値±標準偏差、Cmax：最高血漿中濃度、tmax：最高血漿中濃度到達時間、

AUC₀₋₄₈：最終測定時間（48h）までの血漿中濃度曲線下面積、

AUC_{0-∞}：無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期

雌雄 SD ラットに本剤原薬 3,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。性差は認められなかった¹⁶⁾。

ラットに本剤原薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

平均血漿中濃度推移から算出、

AUC₀₋₄₈：最終測定時間（48h）までの血漿中濃度曲線下面積、

AUC_{0-∞}：無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与試験（トキシコキネティクスを含む）

雄性 SD ラットに本剤原薬 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 週間連日反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった¹⁷⁾。

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

投与開始 (日)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	投与 経路	例数	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	500	皮下	26	5,216	1	18,775	18,779	2.10
28			26	5,261	1	18,448	18,462	3.07

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

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 4 例）に本剤原薬 125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 4 週間連日反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった¹⁸⁾。

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

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

平均血漿中濃度推移から算出

雌雄SDラット（各群雌雄各20例）にXM02（海外製剤）又はNeupogen[®]（海外の標準製剤）5、25及び125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を4週間反復皮下投与（2週間連日投与後に2週間休薬し、その後2週間連日投与）したときの投与開始1日目及び42日目の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。AUCは投与量に相関した¹⁹⁾。

ラットに XM02 を 4 週間反復皮下投与（2 週間連日投与×2）したときの薬物動態パラメータ

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

平均血漿中濃度推移から算出、Cmax は平均値±標準偏差

ラットに Neupogen[®] を 4 週間反復皮下投与（2 週間連日投与×2）したときの薬物動態パラメータ

性別	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	投与 経路	例数	投与1日目				投与42日目			
				Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
雄	5	皮下	20	11.8±1.1	2.0	52.9	1.89	12.4±3.9	2.0	44.1	1.89
	25		20	69.6±3.1	2.0	328.8	1.86	77.0±41.9	2.0	264.3	1.68
	125		20	409.7±20.3	1.0	1,961.1	1.89	390.6±72.1	2.0	1,565.1	1.53
雌	5		20	11.6±2.1	1.0	48.7	1.15	6.9±4.6	1.0	30.8	1.34
	25		20	75.5±15.6	1.0	284.4	1.63	77.2±10.5	2.0	304.8	1.06
	125		20	463.7±110.2	1.0	1,659.0	1.43	546.8±278.1	2.0	2,199.0	1.08

平均血漿中濃度推移から算出、Cmax は平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

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	該当資料なし
(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	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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「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. 治療に関する項目」の「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

〈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、腰痛等が高頻度に起こ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、がん化学療法後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病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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	<p>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。</p> <p>〈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〉</p> <p>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]</p> <p>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）」¹⁾ 等）を熟読すること。</p>
<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>(1) 合併症・既往歴等のある患者</p>	<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> <p>9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者 本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。</p>
<p>(2) 腎機能障害患者</p>	<p>設定されていない</p>
<p>(3) 肝機能障害患者</p>	<p>設定されていない</p>
<p>(4) 生殖能を有する者</p>	<p>設定されていない</p>
<p>(5) 妊婦</p>	<p>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。</p>
<p>(6) 授乳婦</p>	<p>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。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(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。

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

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」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

1) 呼吸器系に対する影響（ラット）²¹⁾

雄性SDラットにXM02（海外製剤）3,500 μ g/kgを単回皮下投与し、投与後24時間まで呼吸数、一回換気量、分時換気量に対する影響を検討した。XM02は、いずれの指標に対しても影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に対する影響（ラット）²²⁾

雄性SDラットにXM02 3,500 μ g/kgを単回皮下投与し、投与前、投与後1、2、4、24、48時間にIrwinの変法を用いて一般症状、行動、体温等に及ぼす影響を検討した。XM02は、いずれの指標に対しても影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に対する影響（イヌ）²³⁾

無拘束雄性ビーグル犬にXM02 3,500 μ g/kgを単回皮下投与し、投与後48時間まで血行動態（全身血圧、心拍数、収縮期左室内圧、左室収縮-弛緩最大速度、収縮指数、肺動脈圧）及び心電図[RR間隔、PR間隔、QRS幅、QT間隔及びQTc（Van de Waterの補正）並びにST上昇]に及ぼす影響を検討した。XM02は、いずれの指標に対しても影響を及ぼさなかった。

(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

雌雄SDラットに本剤原薬0（溶媒*）又は3,500 μ g/kgを単回皮下投与し、本剤原薬群で白血球パラメータ（白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数）の増加がみられたが、その他に毒性学的に意義のある影響は認められなかった。概略の致死量は3,500 μ g/kg超と判断されている¹⁶⁾。

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

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた26週間皮下投与毒性試験が実施され、主な変化として、脾臓において重量増加及び髄外造血、骨髄において顆粒球の過形成、骨化過剰、骨形成及び骨端軟骨形成の異常、後肢・後足の腫脹等が認められた。なお、これらの試験における最高用量（ラット：500 μ g/kg/日、カニクイザル：125 μ g/kg/日）での曝露量は、ヒトに本剤300 μ g/bodyを投与した国内単回静脈内投与試験（PK-IV300試験）⁹⁾の曝露量と比較して、Cmaxではラットで79倍、カニクイザルで15倍（雄）又は14倍（雌）、AUCtではラットで78倍、カニクイザルで13倍（雄）又は11倍（雌）であったことから、本剤原薬を用いた反復静脈内投与毒性試験は実施していない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1) ラットを用いた 26 週間皮下投与毒性試験²⁴⁾

雌雄 SD ラットに本剤原薬 0 (溶媒*)、5、50 又は 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回 26 週間皮下投与した。一般状態の不良により 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群で切迫殺例が認められた (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$: 雌 1/20 例、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$: 雄 1/20 例、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$: 雄 8/20 例)。5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で血清中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の増加、好中球数、単球数及び白血球数の増加、骨髄に顆粒球の過形成、脾臓に重量増加、腫大及び髄外造血の亢進、足根関節に骨化過剰、骨関節炎及び線維化、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で、摂餌量及び体重増加量の減少、好塩基球数の増加、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値) の減少、後肢・後足に腫脹、骨 (大腿骨、脛骨) に骨化過剰、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ でリンパ球数及び好酸球数の増加、大腿脛骨関節に骨端軟骨形成異常等が認められた。4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上の結果より、無毒性量は 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満と判断された。

2) カニクイザルを用いた 26 週間皮下投与毒性試験¹⁸⁾

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

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

(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 該当資料なし

(7) その他の特殊毒性 1) 局所刺激性試験

①ウサギを用いた局所刺激性試験²⁵⁾

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

②ウサギを用いた局所刺激性試験²⁶⁾

雄性 NZW ウサギに XM02 (海外製剤) 0 (溶媒*)、240 若しくは 480 μ g、又は Neupogen[®] (海外製剤の標準製剤) 240 若しくは 480 μ g、又は生理食塩液を静脈内、皮下、動脈内及び筋肉内にそれぞれ単回投与した。また、XM02 0 (溶媒*) 若しくは 60 μ g、又は Neupogen[®] 96 μ g、又は生理食塩液を静脈周囲に単回投与した。いずれにおいても、XM02 及び Neupogen[®] に特異的な局所刺激性は認められなかった。

2) その他の毒性試験

①ラットを用いた免疫原性試験²⁷⁾

雌雄 SD ラットに XM02 0 (溶媒*)、5、25 若しくは 125 μ g/kg/日、又は Neupogen[®] 5、25 若しくは 125 μ g/kg/日を 1 日 1 回 2 週間皮下投与した後、2 週間の休薬期間を設け、さらに 2 週間皮下投与した。XM02 及び Neupogen[®] に対する抗体産生及び中和抗体の中和活性が同程度であったことから、ラットにおける XM02 及び Neupogen[®] の免疫原性は同程度と判断されている。

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」 処方箋医薬品^{注)}
 フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NK」 処方箋医薬品^{注)}
 フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NK」 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：フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2]
 該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロ－包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同等／同質成分：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：フィルグラスチム（遺伝子組換え）、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]、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続3]、レノグラスチム（遺伝子組換え）、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）、ミリモスチム

7. 国際誕生年月日

該当しない

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「NK」	2013年2月28日	22500AMX00855	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「NK」		22500AMX00856		

X. 管理的事項に関する項目

フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NK」		22500AMX00857		
------------------------------------	--	---------------	--	--

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

<効能又は効果追加>

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の効能又は効果追加

<用法及び用量追加>

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の用法及び用量追加

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

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」	122445001	3399409G1028	622244501
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NK」	122446701	3399409G2024	622244601
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NK」	122447401	3399409G3020	622244701

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) del Giglio A, et al. BMC Cancer. 2008; 8: 332.
- 2) Gatzemeier U, et al. J Thorac Oncol. 2009; 4 (6) : 736-40.
- 3) Engert A, et al. Leuk Lymphoma. 2009; 50 (3) : 374-9.
- 4) 矢後和夫 ほか, 病院薬学. 1996; 22: 359-63.
- 5) 矢後和夫 ほか, 病院薬学. 1998; 24: 697-703.
- 6) 日本化薬株式会社 社内資料
- 7) Lubenau H, et al. BioDrugs. 2009; 23 (1) : 43-51.
- 8) Lubenau H, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009; 47 (4) : 275-282.
- 9) 長谷川節雄 ほか, 薬理と治療. 2013; 41: 251-60.
- 10) 長谷川節雄 ほか, 薬理と治療. 2013; 41: 261-74.
- 11) Adar L, et al. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 2653-62
- 12) 日本化薬株式会社 社内資料
「薬効薬理試験 ヒト G-CSF 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)」
- 13) 日本化薬株式会社 社内資料
「薬効薬理試験 マウス骨髄細胞株 M-NFS-60 細胞に対する増殖活性 (比活性)」
- 14) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬効薬理試験 好中球数増加作用 (マウス)」
- 15) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬物動態試験 カニクイザル単回投与試験」
- 16) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬物動態試験 ラット単回投与試験」
- 17) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬物動態試験 ラット反復投与試験」
- 18) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬物動態試験 カニクイザル反復投与試験」
- 19) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬物動態試験 ラット反復投与試験 (比較)」
- 20) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬理試験 副次的薬理試験 (*in vitro*)」
- 21) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬理試験 呼吸器系に対する影響 (ラット)」
- 22) 日本化薬株式会社 社内資料
「薬理試験 中枢神経系に対する影響 (ラット)」
- 23) 日本化薬株式会社 社内資料 「薬理試験 心血管系に対する影響 (イヌ)」
- 24) 日本化薬株式会社 社内資料
「毒性試験 ラットを用いた 26 週間皮下投与毒性試験」
- 25) 日本化薬株式会社 社内資料 「毒性試験 ウサギを用いた局所刺激性試験」
- 26) 日本化薬株式会社 社内資料
「毒性試験 ウサギを用いた局所刺激性試験 (比較)」
- 27) 日本化薬株式会社 社内資料 「毒性試験 ラットを用いた免疫原性試験」

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年2月現在、本剤は海外で承認されておらず、開発も行われていない。なお、本剤とは製剤処方異なる XM02 (TevaGrastim[®]等) は、欧州では2008年9月に Neupogen[®]の biosimilar として、米国では2012年8月に新薬として承認されており、2015年11月現在、51カ国で承認されている。

承認国：オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア共和国、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国、アイスランド、ノルウェー、スイス、ブラジル、イスラエル、ロシア、グルジア、ウクライナ、オーストラリア、香港、チリ、モルドバ、マケドニア、アメリカ合衆国、ボスニア・ヘルツェゴビナ、アルメニア、カザフスタン、セルビア、アルバニア、モンテネグロ、トルコ、ニュージーランド

製品名：Biograstim[®]、GRANIX[®]、Ratiograstim[®]、TevaGrastim[®]

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。

	分類
オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2019年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)
B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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通過性 | 該当しない |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下の方法よりご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

専用アプリ「添文ナビ」で下記のGS1バーコードを読み取りの上、ご覧ください。



添文ナビの使い方は下記のURLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. | FIL-10-C

2022年7月

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>