

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「NIG」
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」
Filgrastim BS Injection Syringes

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（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続2] を以下の量含有する。 75 μ g：1シリンジ（0.3mL）中 75 μ g 150 μ g：1シリンジ（0.6mL）中 150 μ g 300 μ g：1シリンジ（0.7mL）中 300 μ g
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] 洋名：Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 2]
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：2013年2月28日 薬価基準収載：2021年8月12日 販売開始：2013年5月31日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年7月改訂（第2版）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	VI. 薬効薬理に関する項目	37
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	37
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 薬理作用.....	37
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	40
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	40
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	41
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	41
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	43
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	43
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	43
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	43
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	43
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	44
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	44
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	44
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	44
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	47
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	48
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	48
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	51
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	10. 過量投与.....	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	13	11. 適用上の注意.....	53
9. 溶出性.....	13	12. その他の注意.....	53
10. 容器・包装.....	14	IX. 非臨床試験に関する項目	54
11. 別途提供される資材類.....	14	1. 薬理試験.....	54
12. その他.....	14	2. 毒性試験.....	54
V. 治療に関する項目	16	X. 管理的事項に関する項目	56
1. 効能又は効果.....	16	1. 規制区分.....	56
2. 効能又は効果に関連する注意.....	16	2. 有効期間.....	56
3. 用法及び用量.....	16	3. 包装状態での貯法.....	56
4. 用法及び用量に関連する注意.....	19	4. 取扱い上の注意点.....	56
5. 臨床成績.....	20	5. 患者向け資材.....	56

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	56
7.	国際誕生年月日	56
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.....	56
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.....	56
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	57
11.	再審査期間	57
12.	投薬期間制限に関する情報.....	58
13.	各種コード	58
14.	保険給付上の注意	58
X I.	文献	59
1.	引用文献	59
2.	その他の参考文献.....	60
X II.	参考資料	61
1.	主な外国での発売状況.....	61
2.	海外における臨床支援情報	61
X III.	備考	62
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.....	62
2.	その他の関連資料.....	62

略語	略語内容
G-CSF 製剤	顆粒球コロニー形成刺激因子製剤
ANC	好中球絶対数
AUECt	好中球絶対数 - 時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
AaDO ₂	肺泡気動脈血酸素分圧較差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、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〕を有効成分とする G - CSF 製剤である。

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。

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（Teva Pharmaceutical Industries Limited、イスラエル）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、武田テバファーマ株式会社（旧 興和テバ株式会社）と日本化薬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、健康成人男性を対象にした薬物動態（PK）試験及び薬力学（PD）試験にて同等性が検証された。この結果に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加えて申請し、2013 年 2 月 28 日に製造販売承認を取得した。そして、同年 5 月 31 日、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。

2021 年 8 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2021 年 8 月 12 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

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、用法及び用量追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、フィルグラスチムのバイオ後続品である。
- (2) 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. 1. 血中濃度の推移」の項参照)
- (3) 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. 5. 臨床成績」の項参照)
- (4) 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. 5. 臨床成績」の項参照)
- (5) 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. 5. 臨床成績」の項参照)
- (6) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)、間質性肺炎 (頻度不明)、急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)、芽球の増加 (頻度不明)、毛細血管漏出症候群 (0.1%未満)、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)、脾腫、脾破裂 (いずれも頻度不明) が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (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 2] 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」の項参照)

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料、 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 作成されている資料	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	

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 「NIG」

フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ 「NIG」

フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ 「NIG」

(2) 洋名

Filgrastim BS Injection Syringes

(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）

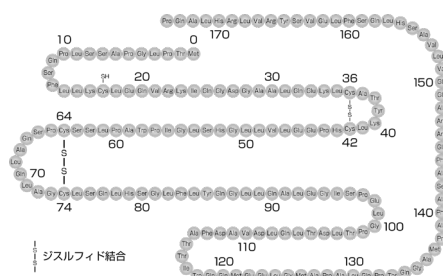
Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 2]（JAN）

Filgrastim (INN)

(3) ステム（stem）

顆粒球コロニー形成刺激因子：-grastim

3. 構造式又は示性式



注)天然型アミノ酸配列と対応できるように N 末端のメチオニン (Met) を 0 番目の残基として記す。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉

分子量：18,798.61

5. 化学名（命名法）又は本質

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

本質：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 (C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉；分子量 18,798.61) からなる蛋白質

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

本品は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

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 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 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

(1) 確認試験法

- 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

(2) 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

販売名	フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」	フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」	フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」
色・性状	無色澄明の液		
pH	3.9~4.5		
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

(5) その他

シリンジ内に窒素を充填している。

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「NIG」	フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」	フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」
有効成分	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	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	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
添加剤	1 シリンジ（0.3mL）中： ポリソルベート 80 (0.017mg) D-ソルビトール (15mg) pH 調節剤	1 シリンジ（0.6mL）中： ポリソルベート 80 (0.033mg) D-ソルビトール (30mg) pH 調節剤	1 シリンジ（0.7mL）中： 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

該当資料なし

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

宿主由来たん白質

オリゴマー

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 長期保存試験

試験実施期間：2012/10/22～2016/3/31

◇フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」 長期保存試験 2～8 $^{\circ}$ C、遮光（ガラスシリンジ
+ポリプロピレン/ポリエチレン袋

試験項目	ロット 番号	保存期間									
		開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月	
性状 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認 試験	SDS-PAGE n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	RP-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH n=1	12P01 13E01 13E02	4.2	4.2	4.3	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3
		4.3	4.3	4.3	4.3	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
		4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
純度 試験	RP-HPLC n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	IE-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SE-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SDS-PAGE n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン n=1	12P01 13E01 13E02	適合	—	—	—	適合	—	適合	—	適合	
採取容量 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性異物 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性微粒子 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
無菌 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	—	—	—	適合	—	適合	—	適合	
定量法 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

試験実施期間：2012/10/29～2016/3/31

◇フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」 長期保存試験 2～8 $^{\circ}$ C、遮光（ガラスシリンジ+ポリプロピレン/ポリエチレン袋）

試験項目	ロット番号	保存期間									
		開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月	
性状 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	SDS-PAGE n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	RP-HPLC n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH n=1	12P01 13E01 13E02	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
		4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
		4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
純度試験	RP-HPLC n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	IE-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SE-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SDS-PAGE n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン n=1	12P01 13E01 13E02	適合	—	—	—	適合	—	適合	—	適合	
採取容量 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性異物 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性微粒子 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
無菌 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	—	—	—	適合	—	適合	—	適合	
定量法 n=1	12P01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

試験実施期間：2012/11/5～2016/3/31

◇フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」 長期保存試験 2～8℃、遮光（ガラスシリンジ+ポリプロピレン/ポリエチレン袋）

試験項目	ロット番号	保存期間									
		開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月	
性状 n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	SDS-PAGE n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	RP-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH n=1	12R01 13E01 13E02	4.2	4.2	4.3	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3
		4.3	4.3	4.3	4.3	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
		4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
純度試験	RP-HPLC n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	IE-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SE-HPLC n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SDS-PAGE n=1		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン n=1	12R01 13E01 13E02	適合	—	—	—	適合	—	適合	—	適合	
採取容量 n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性異物 n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
不溶性微粒子 n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
無菌 n=1	12R01 13E01 13E02	適合	—	—	—	適合	—	適合	—	適合	
定量法 n=1	12R01 13E01 13E02	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

(2) 苛酷試験

◇フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」 苛酷試験 25°C・60%RH、遮光（ガラス製シリンジ+紙箱）

試験項目		保存期間	
		開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{*1}		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE n=3 ^{*1}	適合	適合
	RP-HPLC n=3 ^{*1}		
pH n=3 ^{*1}		4.2±0.0 ^{*2}	4.3±0.0 ^{*2}
純度試験	RP-HPLC n=3 ^{*1}	適合	適合
	IE-HPLC n=3 ^{*1}		
	SEC-HPLC n=3 ^{*1}		
	SDS-PAGE n=3 ^{*1}		
不溶性異物 n=3 ^{*1}		適合	適合
不溶性微粒子 n=3 ^{*1}		適合	適合
定量法 n=3 ^{*1}		適合	適合

※1：3 ロット 各ロット n=3 ※2：平均値±標準偏差 (SD)

◇フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」 苛酷試験 25°C・60%RH、遮光（ガラス製シリンジ+紙箱）

試験項目		保存期間	
		開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{*1}		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE n=3 ^{*1}	適合	適合
	RP-HPLC n=3 ^{*1}		
pH n=3 ^{*1}		4.2±0.0 ^{*2}	4.3±0.0 ^{*2}
純度試験	RP-HPLC n=3 ^{*1}	適合	適合
	IE-HPLC n=3 ^{*1}		
	SEC-HPLC n=3 ^{*1}		
	SDS-PAGE n=3 ^{*1}		
不溶性異物 n=3 ^{*1}		適合	適合
不溶性微粒子 n=3 ^{*1}		適合	適合
定量法 n=3 ^{*1}		適合	適合

※1：3 ロット 各ロット n=3 ※2：平均値±標準偏差 (SD)

◇フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」 苛酷試験 25°C・60%RH、遮光（ガラス製シリンジ+紙箱）

試験項目		保存期間	
		開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{*1}		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE n=3 ^{*1}	適合	適合
	RP-HPLC n=3 ^{*1}		
pH n=3 ^{*1}		4.2±0.0 ^{*2}	4.3±0.1 ^{*2}
純度試験	RP-HPLC n=3 ^{*1}	適合	適合
	IE-HPLC n=3 ^{*1}		
	SEC-HPLC n=3 ^{*1}		
	SDS-PAGE n=3 ^{*1}		
不溶性異物 n=3 ^{*1}		適合	適合
不溶性微粒子 n=3 ^{*1}		適合	適合
定量法 n=3 ^{*1}		適合	適合

※1：3 ロット 各ロット n=3 ※2：平均値±標準偏差 (SD)

(3) 曝光下の安定性

◇フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [無包装：シリンジ (ガラス)]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.3	4.3
純度試験	RP-HPLC	適合	不適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

規格外：太字

◇フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [一次包装：シリンジ+PE 袋 (遮光)]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.3	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [二次包装：シリンジ+PE 袋 (遮光) + 紙箱]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.3	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [無包装：シリンジ（ガラス）]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.2	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [一次包装：シリンジ+PE袋（遮光）]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.2	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [二次包装：シリンジ+PE袋（遮光）+紙箱]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.2	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [無包装：シリンジ (ガラス)]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.2	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [一次包装：シリンジ+PE袋 (遮光)]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.2	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

◇フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」 曝光下 10℃、曝光、総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² [二次包装：シリンジ+PE袋 (遮光) +紙箱]

試験項目		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx \cdot hr
性状		適合	適合
試験確認	SDS-PAGE	適合	適合
	RP-HPLC		
pH		4.2	4.2
純度試験	RP-HPLC	適合	適合
	IE-HPLC	適合	適合
	SE-HPLC	適合	適合
	SDS-PAGE	適合	適合
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子		適合	適合
定量法		適合	適合

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）²⁾

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

試験報告日：2013年1月

◇配合方法

フィルグラスチム BS 注シリンジ「NIG」を輸液に加え、配合変化試験を行った。

保存条件：25±2℃、白色ランプ：照度 700Lx

測定項目：性状、pH、不溶性異物、残存率

測定時間：配合直後、1、3、6、24 時間後

試料：75 μg（ロット番号：12P01T）、300 μg（ロット番号：12R01T）

◇試験結果

輸液	配合量	試験項目	経過時間				
			配合直後	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 ^{※1} 残存率 (%) ^{※2}	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 ^{※1} 残存率 (%) ^{※2}	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 ^{※1} 残存率 (%) ^{※2}	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 ^{※1} 残存率 (%) ^{※2}	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

※1：澄明で明らかに認められる不溶性異物はなかった。

※2：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）。

添付文書からの抜粋

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。

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

該当資料なし

(2) 包装

〈フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」〉

0.3mL×1 シリンジ

〈フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」〉

0.6mL×1 シリンジ

〈フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」〉

0.7mL×1 シリンジ

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

シリンジ：ガラス

キャップ、ガスケット：塩素化ブチルゴム

ピロー：ポリエチレンテレフタレート／ポリプロピレン／ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

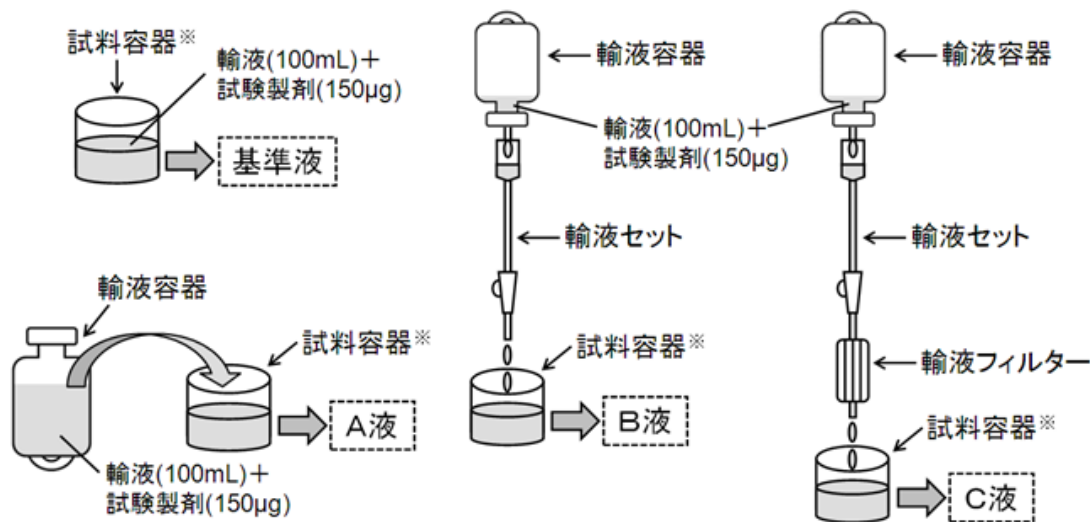
G - CSF 製剤は、輸液セット及びフィルターの材質により、吸着することが報告されている。^{3)、4)}

◇輸液器具に対する吸着試験⁵⁾

【試験方法】

試験製剤		輸液
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」		生理食塩液、5%ブドウ糖液
輸液器具		
輸液容器	[生理食塩液] 大塚生食注 100mL ボトル (大塚製薬工場) [5%ブドウ糖液] 大塚糖液 5% 100mL ボトル (大塚製薬工場)	
輸液セット	[PVCフリー] テルフェュージョン輸液セット TI-J350P (テルモ) [DEHPフリー] テルフェュージョン輸液セット TI-U350P (テルモ)	
輸液フィルター	[“ポジダイ”ナイロン66膜] ポール輸液フィルター ELD (ELD96NT) (日本ポール) [PES (ポリエーテルスルホン) 膜] 大型輸液フィルター TPN822B (東レ・メディカル)	
試料溶液の調製方法 (フィルグラスチム濃度：150 μ g/100mL)		
基準液	輸液 (100mL) と試験製剤 (1シリンジ) を試料容器*で混合した。	
A 液	各輸液 (100mL) と試験製剤 (1シリンジ) を輸液容器内で混合 (希釈液)、得られた希釈液を試料容器*に移した。	
B 液	希釈液の入った輸液容器に輸液セットを接続し、滴下した (流速：100mL/60分)。滴下液全量を試料容器*に受けた。	
C 液	希釈液の入った輸液容器に輸液セット及び輸液フィルターを接続し、滴下した (流速：100mL/60分)。滴下液全量を試料容器*に受けた。	
測定方法		試験回数
各試料中のフィルグラスチム濃度を、液体クロマトグラフィー法により測定した		3 回

※ タンパク質・ペプチドの非特異吸着を抑制したプラスチック容器



※ タンパク質・ペプチドの非特異吸着を抑制したプラスチック容器

【試験結果】

表1. 各輸液器具へのフィルグラスチム吸着率

輸液	フィルグラスチム吸着率 (%)				
	輸液容器 ^{※1}	輸液セット ^{※2}		輸液フィルター ^{※3}	
		PVCフリー	DEHPフリー	ポジダイン	PES
生理食塩液	27	2	0	>55	2
5%ブドウ糖液	20	8	5	>86	37

※1 : (基準液 - A液) / 基準液 × 100 (フィルグラスチム濃度)

※2 : (A液 - B液) / A液 × 100 (フィルグラスチム濃度)

※3 : (B液 - C液) / B液 × 100 (フィルグラスチム濃度)

表2. (容器 + 輸液セット + フィルター) 通過後のフィルグラスチム回収率

輸液	輸液セット	輸液フィルター	フィルグラスチム最終回収率 ^{※1} (%)
生理食塩液	PVCフリー	ポジダイン	<33
		PES	72
	DEHPフリー	ポジダイン	<33
		PES	70
5%ブドウ糖液	PVCフリー	ポジダイン	<10
		PES	47
	DEHPフリー	ポジダイン	<10
		PES	48

※1 : C液 / 基準液 × 100 (フィルグラスチム濃度)

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

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。

(解説)

本剤の適応は、胚細胞腫瘍に対する「がん化学療法による好中球減少症」とされており、卵巣腫瘍においては臨床病理学的に未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などに分類されるものが対象となることから設定した。

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 $5,000/\text{mm}^3$ 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）〔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 $5,000/\text{mm}^3$ 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（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 $5,000/\text{mm}^3$ 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）〔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/mm³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 μg/m²を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm³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 μg/m²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/mm³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/mm³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 μg/m²を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、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/mm³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 μg/m²を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm³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 μg/m²を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、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/mm³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 μg/m²を 1 日 1 回皮下投与する。小児には好中球数が 1,000/mm³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 μg/m²を 1 日 1 回皮下投与する。

ただし、好中球数が 5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、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 μg/m²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

臨床試験等において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。

（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」、「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

〈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/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。

〈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]

(解説)

7.1 がん化学療法剤投与後の自家末梢血幹細胞の最適な採取時期については、現時点では明らかになっていないが、臨床試験成績において白血球数が最低値を経過後 5,000~10,000/mm³ 以上に増加する時期に末梢血幹細胞採取を開始することにより移植に十分量の採取が可能であったことから末梢血幹細胞採取時期の目安として設定した。

7.2 がん化学療法剤と本剤を同時投与した場合、本剤により急速に分裂している骨髄細胞が、がん化学療法剤の影響を受ける可能性があることを考慮し設定した。

7.3 前回のがん化学療法で好中球減少症が観察された場合、同一の化学療法を施行すると次コースでも好中球減少症の発現が予想される。ただし、抗悪性腫瘍薬の種類及び用量を変更した場合には、この発現が必ずしも予想されるものではない。その他のがん腫に対する「がん化学療法後の好中球減少症」の用法・用量に記載された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を指すことから設定した。

7.4 「がん化学療法による好中球減少症」の用法及び用量の減量・中止基準は、「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。なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。」と設定した。臨床試験成績では好中球数 2,000/mm³ 以上で投与を中止しても安全性上問題になる点は認められなかった。また、感染症が疑われる症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保出来ると判断した場合は、本剤の減量あるいは中止を検討する必要があることから設定した。

7.5 HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意事項として設定した。本剤の投与期間は、臨床試験における投与期間(14 日間)及び継続投与期間(6 週間)を参考に設定した。臨床試験において本剤投与にもかかわらず好中球数が増加せず、HIV 感染症治療を継続できなかった症例が 19 例中 2 例あり、このような症例は本剤無効例と考えられた。本剤の有効例のうち最も遅れて好中球数 1,000/mm³ に達した症例の投与期間は 7 日目であったことから、1 週間以上投与しても好中球数の増加が認められない場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うことを設定した。また、本剤が HIV を直接的に増殖させる可能性は示唆されていないが、HIV 感染症患者の治療時に G-CSF 製剤が血漿中の HIV-RNA 量を増加させたとの報告がある。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

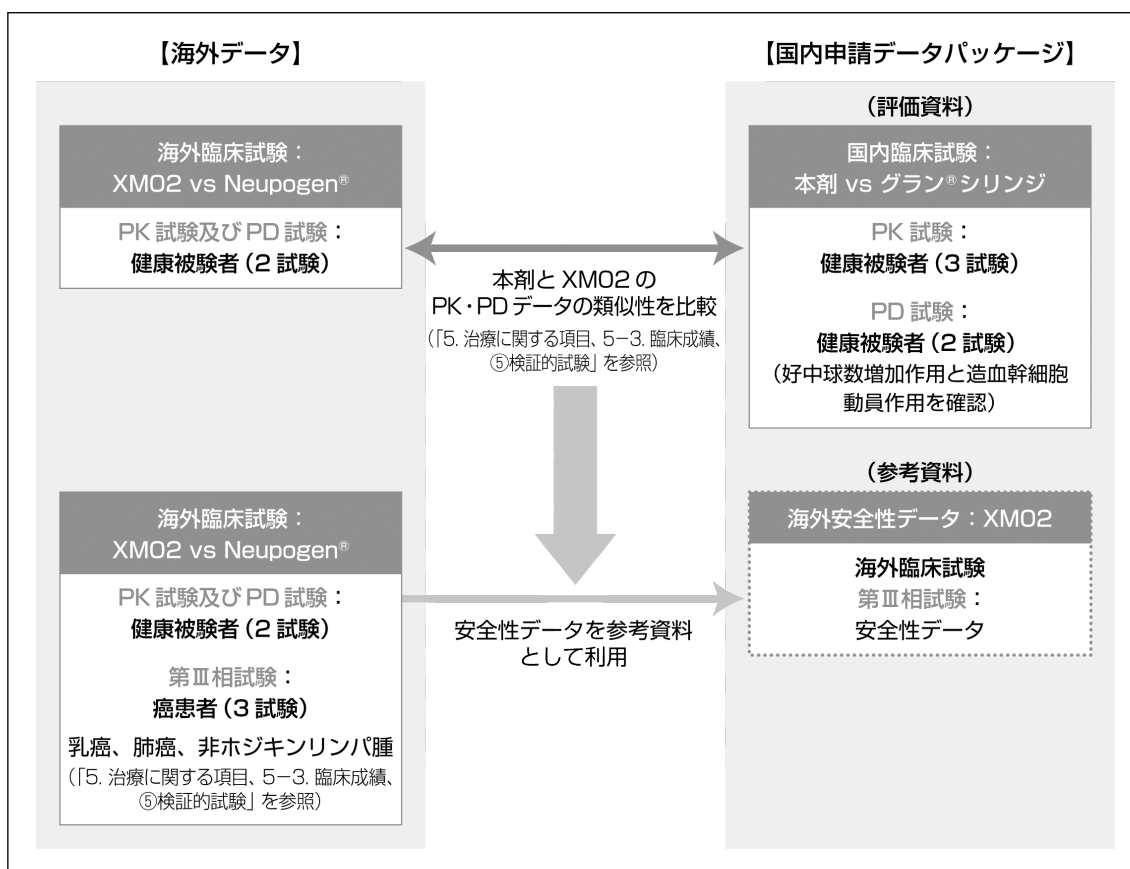
海外(欧州)における臨床試験

フィルグラスチム BS 注シリンジ「NIG」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薬物動態学 (PK) 及び薬力学 (PD) 的特性を比較する第 I 相試験^{6)、7)} 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^{8~10)} 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 (欧州医薬品庁、旧 EMEA) 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「NIG」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^{11)、12)} 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



(2) 臨床薬理試験

海外における QT/QTc 評価試験¹³⁾

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 時間間隔における基づく再分極への影響、及び PR 及び QRS 時間間隔におけるよる心拍数、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 μ g/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 μ g/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

〈グラン®注射液・シリンジ〉

17.1.3 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 μ g/m² (200 μ g/m² 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 10⁶/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¹⁴⁾。

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 μ g/m² 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 μ g/m² を連日皮下投与し、14 日目以降で白血球数が 10,000/mm³ 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 10⁶/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、Al-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¹⁵⁾。

(4) 検証的試験

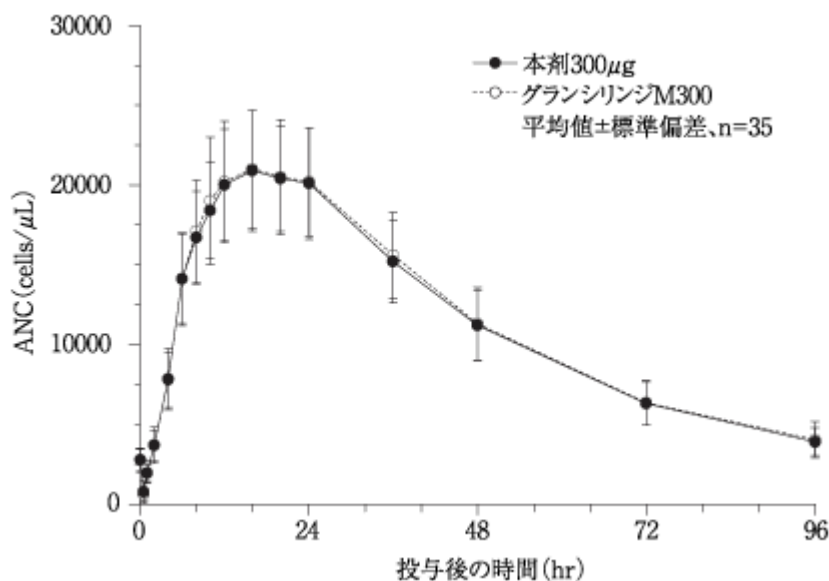
1) 有効性検証試験

〈本剤〉

17.1.1 国内第 I 相試験（好中球数増加作用）

本剤及びグランシリンジ M300 を、クロスオーバー法により健康成人男性に皮下投与（ $300 \mu\text{g/body}$ ）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）について両剤の同等性が確認された。

本剤投与による副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度は 2.9%（1/35 例）で、認められた副作用は尿酸上昇であった¹²⁾。



本剤又はグランシリンジ M300 $300 \mu\text{g/body}$ の単回皮下投与時の血中 ANC 推移

本剤又はグランシリンジ M300 $300 \mu\text{g/body}$ の単回皮下投与時の ANC パラメータ

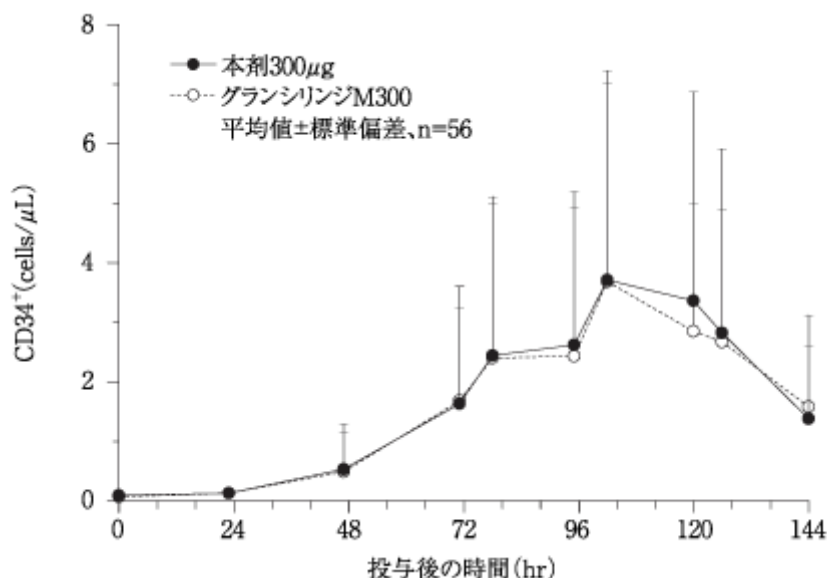
薬剤	ANC AUECt (cells · 10 ³ · hr/μL)	ANCmax (cells · 10 ³ /μL)	ANC Tmax (hr)
本剤 300 μg	1090 ± 170	21.5 ± 3.7	17.43 ± 4.33
グランシリンジ M300	1110 ± 170	21.7 ± 3.7	17.37 ± 4.19

(平均値 ± 標準偏差)

17.1.2 国内第 I 相試験（造血幹細胞の末梢血中への動員作用）

健康成人男性に本剤又はグランシリンジ M300 について $300 \mu\text{g/body}$ を 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）について両剤の同等性が確認された。

本剤投与による副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度は 100%（57/57 例）であった。主な副作用は、自覚症状では、背部痛 17.5%（10/57 例）、臨床検査値異常では、Al-P 上昇 100%（57/57 例）、LDH 上昇 89.5%（51/57 例）、尿酸上昇 21.1%（12/57 例）、CRP 上昇 14.0%（8/57 例）であった¹²⁾。



本剤又はグランシリンジ M300 300 μ g/body の 5 日間連日皮下投与時の血中 CD34⁺細胞数推移

本剤又はグランシリンジ M300 300 μ g/body の 5 日間連日皮下投与時の CD34⁺パラメータ

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
グランシリンジ M300	226 ± 198	4.18 ± 3.43	106.26 ± 16.45

(平均値 ± 標準偏差)

〈グラン[®]注射液・シリンジ〉

17.1.3 造血幹細胞の末梢血中への動員

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 μ g/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 3×10^6 /kg以上採取可能なドナーは88.0%（88/100例）であった¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

17.1.4 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/mm³以上又は1日でも10,000/mm³以上を示すまで、造血幹細胞移植翌日より本剤5 μ g/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（ ≥ 500 /mm³）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¹⁸⁾。

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/mm³ を超えた時点まで本剤 300 μg/m² を連日点滴静注した。その結果、好中球数 (≥500/mm³) 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、Al-P 上昇 3 件であった¹⁹⁾。

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/mm³ 以上又は 1 日でも 10,000/mm³ 以上を示すまで、本剤 5 μg/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 (≥500/mm³) 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²⁰⁾。

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 μg/m² 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²¹⁾。

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 μg/m² 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²²⁾。

17.1.5 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、Al-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²³⁾。

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 μg/m² 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 Al-P 上昇各 3.7% (2/54 例) であった²⁴⁾。

17.1.6 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²⁵⁾。

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、Al-P 上昇 6 件、LDH 上昇 4 件であった²⁶⁾。

17.1.7 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 $50\sim 400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ^{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 Al-P 上昇各 9.5%（2/21 例）であった²⁷⁾。

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。

17.1.8 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 $100\sim 1,200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ^{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²⁸⁾。

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

海外臨床データ（国内申請資料より抜粋）

①乳癌⁸⁾（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（海外における開発番号）、標準製剤（Neupogen[®]：海外における標準製剤）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/ドキシソルビシン）施行中の乳癌患者（症例数：PPS 320例、FAS 348例、安全性評価 348例）

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

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（国内承認外の用法・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

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		

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% ^{NS} 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/ドキシソルビシン ($10^9/L$)</p> <p>Legend: ● XM02 (n=140), □ 標準製剤 (n=136), ○ プラセボ/XM02 (n=72) 平均値 ± 標準偏差</p> <p>Reprinted with permission from Springer Japan KK Springer Healthcare Business Unit. ©2008 del Giglio et al; licensee BioMed Central Ltd.</p>		

結果：

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)

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	5	1.4	6

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V - 2. 用法及び用量」の項参照

②肺癌⁹⁾ (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 (海外における開発番号) と標準製剤 (Neupogen[®]: 海外における標準製剤) 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 μ g/kg) 1日1回皮下投与					
標準製剤 (Neupogen [®]) /XM02 群	80	標準製剤	XM02 (5 μ g/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	0.5日 (0~6日)	0.3日 (0~6日)
	サイクル4	0.4日	0.3日
FN発現率	サイクル1	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 /XM02 (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)

安全性：

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

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V - 2. 用法及び用量」の項参照

③非ホジキンリンパ腫¹⁰⁾ (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 (海外における開発番号) と標準製剤 (Neupogen[®]: 海外における標準製剤) 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 [®]) /XM02 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 サイクル4	0.5日 (0~2日) 0.2日	0.9日 (0~5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	<p>CHOP (シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)</p> <p>Legend: ● XM02 (n=63), □ 標準製剤 /XM02 (n=29), 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=0.1232, Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

安全性：

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

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V - 2. 用法及び用量」の項参照

(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 	

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

1) 無作為化並行用量反応試験

本剤と XM02 の PK/PD データ類似性の検討

本剤 300 μg/body の国内で行われた薬物動態（PK）試験及び薬力学（PD）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 薬物動態（PK）試験

健康被験者を対象とした国内臨床試験¹¹⁾と海外第 I 相試験⁶⁾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

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 ¹¹⁾	151 ±34.0	16.0 ±3.7	5.35 ±2.24	5.7 ±1.3	XM02 5 μg/kg ⁶⁾	167.665 ±62.123	19.637 ±8.0637	8.547 ±3.260	5.068 ±1.342

算術平均値±標準偏差

② 薬力学 (PD) 試験

健康被験者を対象とした国内臨床試験¹¹⁾、¹²⁾ と海外第 I 相試験⁶⁾ 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

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 ¹¹⁾	1,100±210	22.4±4.3	16.69±2.84	XM02 5 μg/kg ⁶⁾	1,011.81±307.55	23.22±5.62	15.05±5.03
本剤 300 μg/body ¹²⁾	1,090±170	21.5±3.7	17.43±4.33				

算術平均値±標準偏差

単回静脈内投与時の ANC の薬力学パラメータ

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 ¹¹⁾	820±131	19.9±3.4	11.37±1.50	XM02 5 μg/kg ⁶⁾	780.69±226.20	19.33±4.75	12.27±2.52

算術平均値±標準偏差

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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²⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

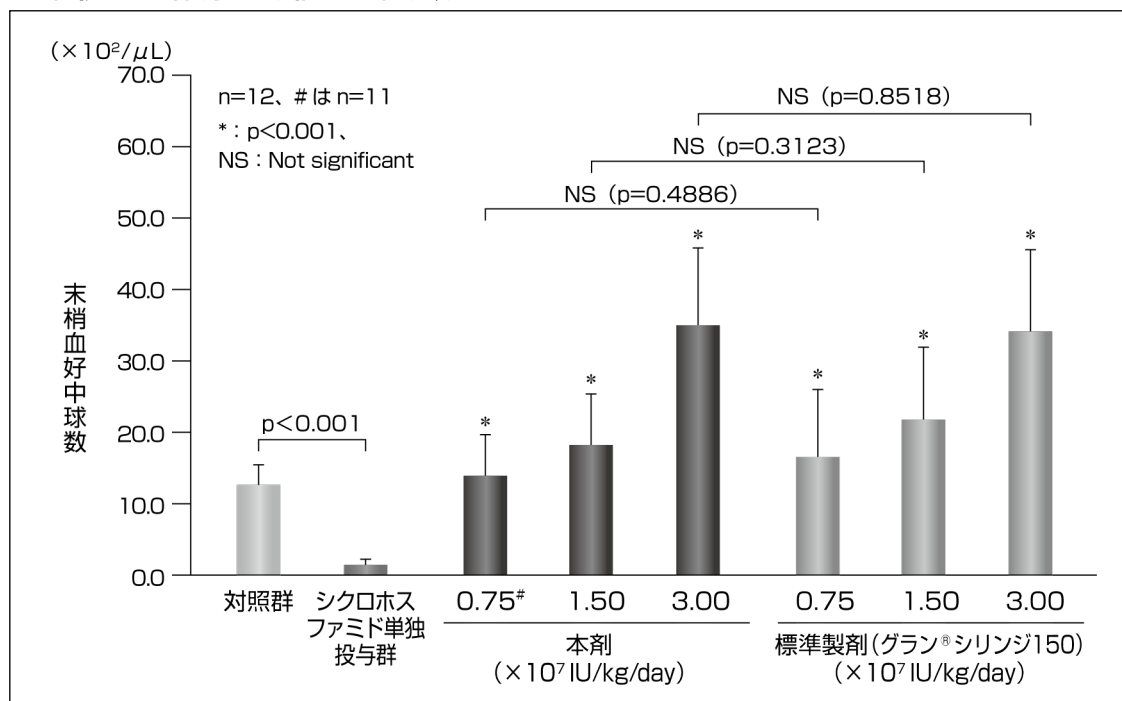
18.2 薬理作用

〈本剤〉

18.2.1 好中球数増加作用

シクロホスファミド誘導好中球減少症マウスに本剤及びグランシリンジ 150 を 1 日 0.75×10^7 、 1.50×10^7 又は 3.00×10^7 IU/kg で 4 日間反復皮下投与した。同投与量の本剤投与群とグランシリンジ 150 投与群は、同程度の末梢血好中球数を示した³⁰⁾。

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。

18.2.2 M-NFS-60 細胞に対する増殖活性（比活性）

M-NFS-60 細胞は、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）依存的に細胞増殖を示すことが知られている。M-NFS-60 細胞に対する増殖活性を指標に、本剤及びグランシリンジ 150 の比活性を測定した。本剤とグランシリンジ 150 の比活性は、同程度の値を示した³¹⁾。

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 150)	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。

〈グラン[®]注射液・シリンジ〉

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³²⁾。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³³⁾。

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³⁴⁾。

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^{35)、36)}。

18.2.4 好中球機能亢進作用

健康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*)³⁷⁾。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*)³⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間¹¹⁾

健康成人男性被験者を対象として本剤 300 μ g/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 μ g/body あるいは 300 μ g/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¹¹⁾

健康成人男性被験者を対象として本剤 300 μ g/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 μ g/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 μ g/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

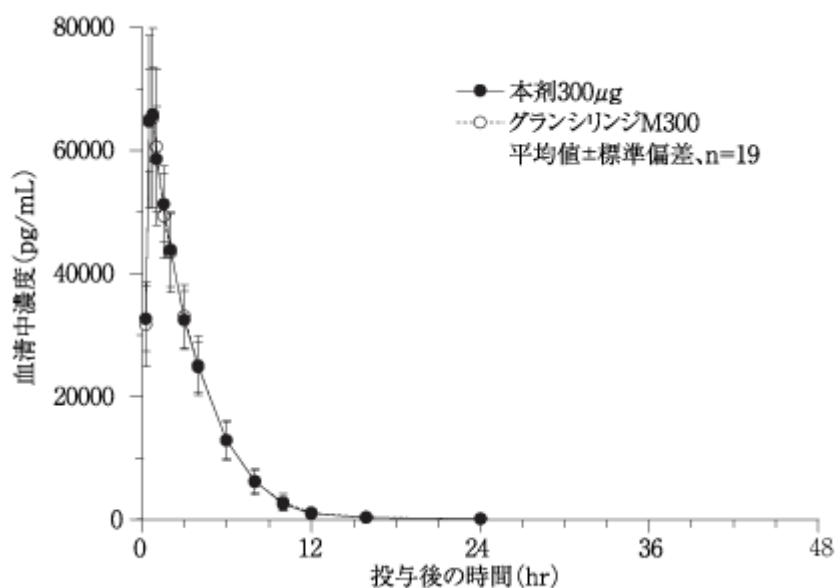
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

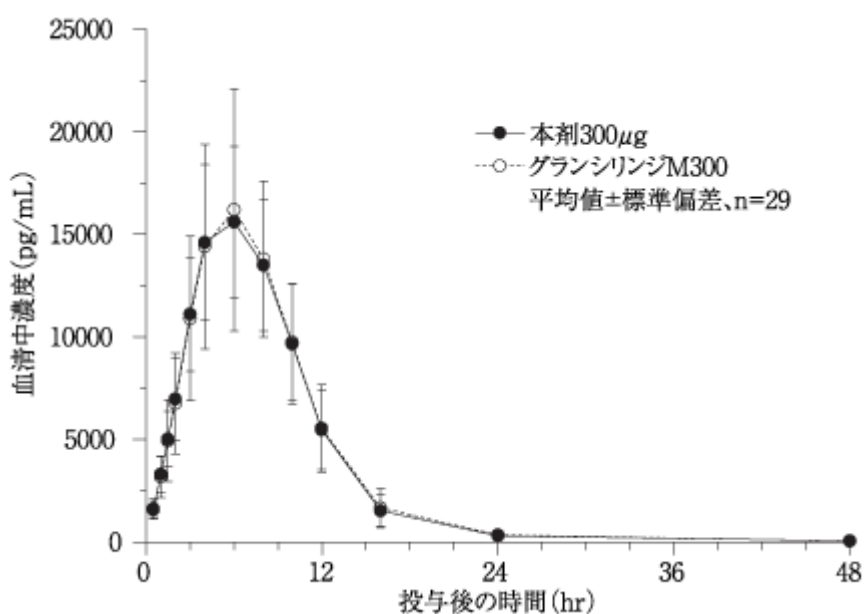
〈本剤〉

16.1.1 単回投与

本剤及びグランシリンジ 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 ($300 \mu\text{g}/\text{body}$) 又は皮下投与 ($150, 300 \mu\text{g}/\text{body}$) 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、Cmax) の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の同等性が確認された¹¹⁾。



本剤又はグランシリンジ M300 $300 \mu\text{g}/\text{body}$ の単回静脈内投与時の血清中濃度推移



本剤又はグランシリンジ M300 $300 \mu\text{g}/\text{body}$ の単回皮下投与時の血清中濃度推移

本剤又はグランシリンジ 150 又はグランシリンジ M300 150 又は 300 μ g/body の単回投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	例数	薬剤	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC ∞ (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	T $_{1/2}$ (hr)
静脈内投与	19	本剤 300 μ g	238 \pm 34	66.8 \pm 8.1	239 \pm 34	0.7 \pm 0.1	2.47 \pm 0.52
		グランシリンジ M300	239 \pm 40	66.3 \pm 13.9	240 \pm 40	0.7 \pm 0.1	2.83 \pm 0.99
皮下投与	29	本剤 300 μ g	151 \pm 34	16.0 \pm 3.7	151 \pm 34	5.7 \pm 1.3	5.35 \pm 2.49
		グランシリンジ M300	154 \pm 40	16.9 \pm 5.9	154 \pm 40	5.9 \pm 1.5	5.23 \pm 2.49
	28	本剤 150 μ g	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
		グランシリンジ 150	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)

〈グラン®注射液・シリンジ〉

16.1.2 単回投与

健康成人男性に本剤 1.0 μ g/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^{39)、40)}。

16.1.3 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^{41)、42)}。

(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

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

4. 吸収

〈グラン®注射液・シリンジ〉

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⁴⁰⁾。

〈参考〉

ラット及びカニクイザルにおいて、XM02（海外における開発番号）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 XM02 を 800 μ g/kg 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⁴³⁾。

カニクイザルに XM02 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 (μ g/kg)	投与 経路	例数	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC _{0,08-48} (ng·hr/mL)	AUC _{0,08-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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

雌雄 SD ラットに XM02 を 3,500 μ g/kg 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⁴⁴⁾。

ラットに XM02 を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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

(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 XM02 を 500 μ g/kg、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⁴⁵⁾。

ラットに XM02 を 4 週間連日反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータ

投与開始 (日)	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 4 例）に XM02 を 125 μ g/kg/日、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⁴⁶⁾。

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

性別	投与開始 (日)	投与量 (μ g/kg)	投与 経路	例数	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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 又は Neupogen[®]（海外における標準製剤）5、25 及び 125 μ g/kg/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⁴⁷⁾。

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 (μ g/kg)	投与 経路	例数	投与1日目				投与42日目			
				Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng· hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng· hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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 (μ g/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· hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng· hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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

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

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

〈グラン[®]注射液・シリンジ〉

雄性ラットに ¹²⁵I-フィルグラスチム 5 μg/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⁴⁸⁾。

(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]

（解説）

2.1 本剤がたん白製剤であることを考慮して、他の遺伝子組換え技術応用医薬品に準じて設定した。

2.2 白血病細胞が本剤によって刺激され増殖する可能性が報告されているので、骨髄性白血病の場合は、末梢血液中に骨髄芽球が認められない患者にのみ投与するよう設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

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）」⁴⁹ 等）を熟読すること。

（解説）

8.1 本剤投与中は必要以上に好中球（白血球）数を増加させることは好ましくないものと判断し設定した。

8.2 本剤がたん白製剤であることを考慮して、他の遺伝子組換え技術応用医薬品に準じて設定した。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 G-CSF 製剤の主な副作用は骨痛であり、骨痛及びそれに起因すると考えられる腰痛、背部痛及び関節痛等が認められた。主な骨痛部位は造血部位である胸部、腰部、骨盤部等であり、G-CSF 製剤の投与量依存的に認められた。多くの場合は、非麻薬性非ステロイド系抗炎症剤による対症療法によりコントロール可能であると報告されている。

- 8.4** 本剤では、今まで「重要な基本的注意」及び「副作用」の「重大な副作用」の項に「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果に限定して脾破裂を記載し、「副作用」の「その他の副作用」の項に効能・効果共通の副作用として脾腫を記載し注意喚起を行っていた。
- しかし、本剤を「造血幹細胞の末梢血中への動員」以外の効能・効果に対し使用した場合でも脾破裂の国内症例報告があること、脾腫及び脾破裂の発生机序は効能・効果によらず同じであると考えられること、及び、本剤の企業中核データシート（CCDS）は全ての効能・効果に対して注意喚起していることから、「重要な基本的注意」の項及び「副作用」の「重大な副作用」の項に脾腫及び脾破裂について追記し、全ての効能・効果に対して注意喚起を行うこととした。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5** 同種末梢血幹細胞移植ドナー(以下、ドナー)から末梢血幹細胞を動員・採取する際には、「末梢血幹細胞の動員・採取に関連するガイドライン」等も参考にして適切に行う必要がある。また、ドナーにおいて末梢血幹細胞の採取時に全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等の初期症状を呈し、一時的な心停止が報告されていることから設定した。
- 8.6** 同種末梢血幹細胞移植ドナーに対する短期及び長期の安全性は国内外で調査が進められているが、現時点での情報の集積は十分とは言えない。国内ではドナーに対する安全性調査として短期の副作用及び長期フォロー体制が整えられ、本剤の投与に際しては現時点で得られている末梢血幹細胞移植の治療法等に関する情報提供を十分に行い、同意を得てから使用することが必要であることから設定した。
- 8.7** 本剤の投与に際しては全身状態を十分に観察し慎重に投与する必要があることから設定した。
- 8.8** 本剤投与にて採取された末梢血幹細胞を同種移植に使用する際には、レシピエントへの感染を避けるために血液製剤に準じた安全性の確保が必要である。本剤の投与に際しては、事前にウイルス感染等の確認が必要があることから設定した。
- 8.9** 末梢血幹細胞の採取時には一過性の血小板減少が認められ、採取ルート内の凝血防止のために抗凝固処置が実施されていることから、本剤の主な副作用である骨痛に対する非麻薬性鎮痛剤のうち血小板凝集抑制作用を有するアスピリン製剤等を使用する場合には、出血傾向等に注意する必要があることから設定した。
- 8.10** 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板数の減少する同種末梢血幹細胞移植ドナー及び自家末梢血幹細胞移植患者が認められている。これらのドナー及び患者では、出血症状等の安全性上問題となる有害事象は認められていないが、注意喚起する必要がある。また、高度な血小板減少時には自己血小板濃厚血漿の返血等の適切な処置を行うことを設定した。末梢血幹細胞の採取時にはルート内凝血防止のために抗凝固処置が実施されていることから、本剤の主な副作用である骨痛に対する非麻薬性鎮痛剤のうち血小板凝集抑制作用を有するアスピリン製剤等を使用する場合には、出血傾向等に注意する必要がある。
- 8.11** 臨床試験成績では末梢血幹細胞採取終了 1～2 週後に白血球(好中球)数が減少する同種末梢血幹細胞移植ドナー及び自家末梢血幹細胞移植患者が認められている。これらのドナー及び患者では、感染症等の安全性上問題となる有害事象は認められていないが、注意喚起する必要があるため設定した。
- 8.12** 白血病細胞が本剤によって刺激され増殖する可能性が報告されているため、急性骨髄性白血病の場合は末梢血液中に骨髄芽球が認められない患者にのみ投与するように設定した。急性骨髄性白血病の場合には、安全性の面から本剤の使用に先立ち末梢血液中及び骨髄中の採取細胞について増殖の有無を確認することを推奨している。
- また、本剤の投与中は定期的に血液検査及び骨髄検査を行い状態を確認する必要があるため設定した。（「Ⅷ. 2. 禁忌内用とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.13 HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意事項として設定した。本剤の投与期間は、臨床試験における投与期間(14 日間)及び継続投与期間(6 週間)を参考に設定した。臨床試験において本剤投与にもかかわらず好中球数が増加せず、HIV 感染症治療を継続できなかった症例が 19 例中 2 例あり、このような症例は本剤無効例と考えられた。本剤の有効例のうち最も遅れて好中球数 1,000/mm³に達した症例の投与期間は 7 日目であったことから、1 週間以上投与しても好中球数の増加が認められない場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うことを設定した。

また、本剤が HIV を直接的に増殖させる可能性は示唆されていないが、HIV 感染症患者の治療時に G-CSF 製剤が血漿中の HIV-RNA 量を増加させたとの報告がある。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

8.14 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意事項として設定した。骨髓異形成症候群のうち RAEB in T のように芽球増加を伴う病型では、芽球増加により骨髓性白血病への移行が促進される可能性が否定できないことから設定した。

8.15 平成 22 年 3 月 5 日付で「診療報酬の算定方法の一部を改正する件」(平成 22 年厚生労働省告示第 69 号)が公布され、在宅自己注射指導管理料等に規定する注射薬として顆粒球コロニー形成刺激因子製剤が追加された。また、同日付保医発 0305 第 1 号において、実施に伴う留意事項として「再生不良性貧血及び先性好中球減少症の患者に対して用いた場合に限り算定する。」と規定された。本剤の再生不良性貧血に伴う好中球減少症の承認用法は点滴静注であり、自己投与の手技として一般的ではない。以上のことを受け、重要な基本的注意の項に先性好中球減少症についてのみ、自己投与に関する注意を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.2、11.1.1 参照]

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。

(解説)

本剤がたん白製剤であることを考慮して、他の遺伝子組換え技術応用医薬品に準じて設定した。(「VIII. 5. 重大な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(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。

(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。

(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。

（解説）

高齢者では一般に生理機能が低下していることから、本剤投与時には投与量及び投与方法等に留意し慎重に投与するように注意喚起を行うために設定した。

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）

11.1.1 G-CSF 製剤投与時にアナフィラキシーショック様症状が報告されたことから設定した。また、同種末梢血幹細胞移植ドナーにおいてもアナフィラキシー様反応が報告された。本剤投与とアナフィラキシー症状発現との関連性は明らかでないが、投与直後の発現であり関連性を否定することは出来ない。（「Ⅷ. 5 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.2 本剤投与時に間質性肺炎の発現又は悪化症例が報告されたことから設定した。がん化学療法剤（ブレオマイシン、シクロホスファミド、メトトレキサート等）等が間質性肺炎を惹起することは知られているが、がん化学療法剤の投与後に本剤を投与した症例で間質性肺炎の発症が認められた。G-CSF 製剤投与により好中球が増加・活性化し、細胞障害性の活性酸素を産生し肺胞マクロファージの活性化により増殖因子が産生・分泌されることより、線維芽細胞の増殖や細胞外基質蛋白の産生を促進し、がん化学療法剤等により障害を受けた肺胞上皮細胞に作用するという発現機序が報告されている。G-CSF 製剤と間質性肺炎発現との関連性は明らかでないが、G-CSF 製剤の薬理作用より関連性を否定することは出来ない。間質性肺炎のリスクの高い患者では、必要以上に好中球数が増加しないよう定期的に血液検査を行い、必要に応じて本剤投与の減量・中止を行う。また、聴診によるラ音、呼吸異常に留意し、初期症状である特徴的な両下肺野の背側の **fine crackle** 音等に注意すべきと報告されている。なお、胸部 X 線異常等が認められる場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行うことを設定した。

11.1.3 本剤投与時に急性呼吸窮迫症候群の発現が報告されたことから設定した。がん化学療法剤投与後に本剤を投与した症例で急性呼吸窮迫症候群の発症が認められた。G-CSF 製剤投与により動員された好中球が肺毛細血管や肺胞内に集積し、エラスターゼ、活性酸素及び炎症性メディエーター等が産生・放出され、血管内皮障害、毛細血管の透過性亢進により組織障害が進展する可能性の発現機序が報告されている。G-CSF 製剤と呼吸窮迫症候群発現との関連性は明らかでないが、G-CSF 製剤の薬理作用より関連性を否定することは出来ない。間質性肺炎と同様に呼吸器系合併症例等のリスクの高い患者では、必要以上に好中球数が増加しないよう定期的に血液検査を行い、必要に応じて本剤投与の減量・中止を行う。本剤の投与時には観察を十分に行い、呼吸困難、チアノーゼ、動脈血酸素分圧低下、 $AaDO_2$ の開大、肺水腫等の症状及び両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、早急に呼吸管理を行い、体液量の調整等の循環管理等を行うとともに適切な処置として副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等を考慮すべきと報告されている。なお、胸部 X 線異常等が認められる場合には、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を設定した。

11.1.4 本剤投与時の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増加例が報告されたことから設定した。（「Ⅷ. 2. 禁忌内用とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.5 G-CSF 製剤において、「毛細血管漏出症候群」を発現した症例が報告されていることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

(2014年6月3日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0603 第1号)

11.1.6 本剤の有効成分「フィルグラスチム（遺伝子組換え）」の企業中核データシート（CCDS）に「大動脈炎」が追記されたこと、国内において本剤との関連性が否定できない「大動脈炎」が報告されていること、及び大動脈炎は一般集団における発現頻度が低いために見過ごされた場合に重篤な転帰に繋がる可能性もあることから、「重大な副作用」の項に「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」を追記し、注意喚起を行うこととした。

(2018年6月5日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0605 第1号)

11.1.7 国外での G-CSF 製剤を用いた造血幹細胞の末梢血中への動員時に、同種末梢血幹細胞移植ドナー（ドナー）および自家末梢血幹細胞移植患者（患者）において脾破裂が報告されていることから設定した。本剤投与中は脾腫について触診・打診により診断を行うとともに超音波診断等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うことを設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

（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、髄外造血
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）

11.2 その他の副作用について発現頻度別に設定した。なお、副作用発現頻度は国内の臨床試験、市販後の安全性定期報告及び効能追加時の臨床試験の成績を基に算出した。

発現頻度は不明であるが、本剤投与時に Sweet 症候群等の報告があり設定した。血小板減少および浮腫は、造血幹細胞の末梢血中への動員、がん化学療法後の好中球減少症に対するフィルグラスチム製剤使用時に発現が報告されていることから記載した。糸球体腎炎については、国内外において発現した症例を集積していることから記載し、注意喚起を行うこととした。なお、欧米においても添付文書が改訂され、「糸球体腎炎」が追記されている。糸球体腎炎の国内における報告については、公表文献を参照すること^{50～52}。筋肉痛、四肢痛については、国内で発現が集積されたことから記載し、注意喚起を行うこととした。白血球増加症については、従来より添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起をしていたが、本剤の薬理作用から予測できるリスクであることから、「11.2 その他の副作用」の項にも追記し、注意喚起を行うこととした。

海外臨床試験⁸⁾～¹⁰⁾において認められた副作用：発現数と発現頻度（発現率1%以上）

副作用の種類	XM02 356 例	Neupogen [®] /XM02 115 例	プラセボ/XM02* 72 例	合計 541 例	
	(%)	(%)	(%)	N	(%)
骨痛	5.3	4.3	11.1	32	5.9
無力症	2.8	0.9	8.3	17	3.1
筋肉痛	2.0	1.7	9.7	16	3.0
下痢	1.7	0.9	5.6	11	2.0
筋骨格痛	2.2	0.9	1.4	10	1.8
背部痛	2.0	2.6	0.0	10	1.8
頭痛	2.2	0.9	1.4	10	1.8
関節痛	1.7	0.9	1.4	8	1.5
疲労	1.4	2.6	0.0	8	1.5
発熱	1.4	0.9	1.4	7	1.3
貧血	0.8	3.5	0.0	7	1.3
悪心	1.4	0.9	0.0	6	1.1

XM02：海外における開発番号、Neupogen[®]：海外における標準製剤

*プラセボ/XM02 群のうち 2 例は XM02 未投与であるため解析例数から除外した。

海外臨床試験⁸⁾～¹⁰⁾の各試験の概要については「V - 3. 臨床成績、(5)検証的試験」の項参照

国内臨床試験における副作用

本剤と標準製剤（グラン[®]シリンジ）を健康成人男性に投与した国内臨床試験（単回投与 4 試験と反復投与 1 試験、計 5 試験）において発現した副作用の発現数と発現頻度を表にまとめた。単回投与では 5%以上の頻度で発現した副作用はなかった。反復投与では、本剤投与期の 57/57 例（100%）および標準製剤投与期の 59/60 例（98.3%）に発現し、5%以上の頻度で発現した副作用は ALP 増加、LDH 増加、尿酸増加、背部痛、CRP 増加、血小板減少及び頭痛であった。単回投与、反復投与のいずれにおいても、副作用の発現は本剤投与と標準製剤投与で明らかな相違は認められず、また、国内試験 5 試験において重篤な有害事象及び死亡はなかった。

国内臨床試験（単回投与）における副作用の発現数と発現率

器官別 大分類	基本語	本剤（114 例） 例数（%）						全体	標準製剤（グラン [®] シリンジ）（114 例） 例数（%）						全体
		Grade					0		Grade						
		0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		
一般・全身障害 および投与部位 の状態	発熱*	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	
	ALP 増加	—	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	尿酸 増加	—	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	—	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	
	CRP 増加	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	

*38.0℃未満の発熱が認められたが、責任医師が臨床上好ましくないと判断したため、Grade 0 の有害事象として集計した。

国内臨床試験（反復投与）における副作用の発現数と発現率

器官別 大分類	基本語	本剤（57例） 例数（%）						標準製剤（グラン [®] シリンジ）（60例） 例数（%）					
		Grade					全体	Grade					全体
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4	
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	—	9 (15.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (17.5)	—	9 (15.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (16.7)
血液および リンパ系障害	脾腫	—	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	—	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸障害	悪心	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
一般・全身障害 および投与部位 の状態	発熱*	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
神経系障害	頭痛	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (1.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
血液生化学検査	ALP 増加	—	57 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (100)	—	59 (98.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	59 (98.3)
	LDH 増加	—	51 (89.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (89.5)	—	55 (91.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (91.7)
	尿酸 増加	—	11 (19.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	12 (21.1)	—	16 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (26.7)
	CRP 増加	—	8 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (14.0)	—	5 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.3)
血液学的検査	血小板 減少	—	4 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.0)	—	6 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.0)

*38.0℃未満の発熱が認められたが、責任医師が臨床上好ましくないと判断したため、Grade 0の有害事象として集計した。

国内臨床試験で発生した高尿酸症例について

国内で健康被験者を対象に実施された薬力学試験（5日間反復皮下投与）において、血中尿酸値が本剤投与開始7日後に最高値10.2mg/dL（投与前値7.4mg/dL）まで増加した被験者を1例認めた。当該症例には自覚症状は認められず、血中尿酸値は無処置で最高値を示した日から4日後に6.2mg/dLまで回復した。

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. 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。

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」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

1) 呼吸器系に対する影響 (ラット)⁵³⁾

雄性 SD ラットに XM02 (海外における開発番号) 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)⁵⁴⁾

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)⁵⁵⁾

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

組織球性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、膀胱癌細胞株に対する細胞増殖促進活性を検討した。XM02 (海外における開発番号) 及び Neupogen[®] (海外における標準製剤) を 10pg/mL~100 μ g/mL の濃度で 72 時間又は 144 時間曝露した結果、XM02 及び Neupogen[®] は、細胞増殖促進活性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

雌雄 SD ラットに XM02 を 3,500 μ g/kg 単回皮下投与した結果、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 超と判断された⁴⁴⁾。

(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を実施し、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 を投与した国内第 I 相単回静脈内投与試験 (PK - IV300 試験)⁴⁵⁾ 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、XM02 を用いた反復静脈内投与毒性試験は実施していない。

1) ラットを用いた 26 週間皮下投与毒性試験⁵⁶⁾

雌雄 SD ラットに XM02 を 5、50 又は 500 μ g/kg/日、1 日 1 回 26 週間皮下投与した。一般状態の不良により 5 μ g/kg/日以上 の群で切迫殺例が認められた (5 μ g/kg/日: 雌 1/20 例、50 μ g/kg/日: 雄 1/20 例、500 μ g/kg/日: 雄 8/20 例)。

5 μ g/kg/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、腫大及び髓外造血の亢進、足根関節に骨化過剰、骨関節炎及び線維化、50 μ g/kg/日以上で、摂餌量及び体重増加量の減少、好塩基球数の増加、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の減少、後肢・後足に腫脹、骨（大腿骨、脛骨）に骨化過剰、500 μ g/kg/日でリンパ球数及び好酸球数の増加、大腿脛骨関節に骨端軟骨形成異常等が認められた。4週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上の結果より、無毒性量は5 μ g/kg/日未満と判断された。

2) カニクイザルを用いた26週間皮下投与毒性試験⁴⁶⁾

雌雄カニクイザルにXM02を5、25又は125 μ g/kg/日、1日1回26週間皮下投与した。5 μ g/kg/日以上で脾臓において顆粒球浸潤及び組織球の増加、骨髄において顆粒球の過形成、25 μ g/kg/日以上で血清総たん白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 μ g/kg/日で単球数の増加、血清ALPの増加、骨（大腿骨、脛骨、橈骨、上腕骨、腓骨）に骨化過剰等が認められた。4週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。なお、5 μ g/kg/日で認められた顆粒球及び組織球への影響はXM02の薬理作用に起因する変化とされ、5 μ g/kg/日以上で観察された甲状腺重量の減少は、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断された。以上の結果より、無毒性量は5 μ g/kg/日と判断された。

(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

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⁵⁷⁾

雄性NZWウサギにXM02を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、XM02を61 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⁵⁸⁾

雄性NZWウサギにXM02を240若しくは480 μ g、又はNeupogen[®]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を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⁵⁹⁾

雌雄SDラットにXM02を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。

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「NIG」 フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」 フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」	処方箋医薬品（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]	なし

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロー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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：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]

同効薬：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

2008 年 9 月 15 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

履歴	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
販売 開始	フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」	2013 年 2 月 28 日	22500AMX00852000	2013 年 5 月 31 日	2013 年 5 月 31 日
承継	フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NIG」	2013 年 2 月 28 日	22500AMX00852000	2021 年 8 月 12 日	2021 年 8 月 12 日

履歴	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
販売 開始	フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「テバ」	2013 年 2 月 28 日	22500AMX00853000	2013 年 5 月 31 日	2013 年 5 月 31 日
承継	フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NIG」	2013 年 2 月 28 日	22500AMX00853000	2021 年 8 月 12 日	2021 年 8 月 12 日

履歴	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
販売 開始	フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「テバ」	2013 年 2 月 28 日	22500AMX00854000	2013 年 5 月 31 日	2013 年 5 月 31 日
承継	フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NIG」	2013 年 2 月 28 日	22500AMX00854000	2021 年 8 月 12 日	2021 年 8 月 12 日

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

追加年月日：2022 年 7 月 20 日

効能又は効果、用法及び用量の追加：

「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」

内容：

	新	旧
効能 又は 効果	<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 ○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 	<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 ○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
用法 及び 用量	<ul style="list-style-type: none"> <造血幹細胞の末梢血中への動員> 略 <造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進> 略 <がん化学療法による好中球減少症> 略 <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> 略 <骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症> 略 <再生不良性貧血に伴う好中球減少症> 略 <先天性・特発性好中球減少症> 略 <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> 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 300μg/m² 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。 	<ul style="list-style-type: none"> <造血幹細胞の末梢血中への動員> 略 <造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進> 略 <がん化学療法による好中球減少症> 略 <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> 略 <骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症> 略 <再生不良性貧血に伴う好中球減少症> 略 <先天性・特発性好中球減少症> 略

（_：変更箇所）

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	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「NIG」	3399409G1044	3399409G1044	199157401	629915701
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリ ンジ「NIG」	3399409G2040	3399409G2040	199158101	629915801
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリ ンジ「NIG」	3399409G3047	3399409G3047	199159801	629915901

<旧販売名>

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「テバ」	3399409G1036	3399409G1036	122408502	622240801
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリ ンジ「テバ」	3399409G2032	3399409G2032	122409202	622240901
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリ ンジ「テバ」	3399409G3039	3399409G3039	122410802	622241001

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：配合変化試験
- 3) 矢後和夫ほか：病院薬学. 1996 ; 22 : 359-363
- 4) 矢後和夫ほか：病院薬学. 1998 ; 24 : 697-703
- 5) 社内資料：輸液器具に対する吸着試験
- 6) Lubenau, H. et al.: BioDrugs. 2009 ; 23(1) : 43-51 (PMID : 19344191)
- 7) Lubenau, H. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2009 ; 47(4) : 275-282 (PMID : 19356394)
- 8) Del Giglio, A. et al.: BMC Cancer. 2008 ; 8 : 332 (PMID : 19014494)
- 9) Gatzemeier, U. et al.: J. Thorac. Oncol. 2009 ; 4(6) : 736-740 (PMID : 19404210)
- 10) Engert, A. et al.: Leuk. Lymphoma. 2009 ; 50(3) : 374-379 (PMID : 19347726)
- 11) 長谷川節雄ほか：薬理と治療. 2013 ; 41 : 251-260
- 12) 長谷川節雄ほか：薬理と治療. 2013 ; 41 : 261-274
- 13) Adar L, et al.: Drug Des Devel Ther. 2015 ; 9 : 2653-2662 (PMID : 26028962)
- 14) 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.)
- 15) 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.)
- 16) 審査報告書（グラン注射液；2000年3月10日承認）
- 17) 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.)
- 18) 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.)
- 19) 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.)
- 20) 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.)
- 21) 正岡徹ほか：今日の移植. 1990 ; 3 : 233-239
- 22) 正岡徹ほか：今日の移植. 1990 ; 3 : 169-173
- 23) 小川一誠ほか：癌と化学療法. 1990 ; 17 : 365-373
- 24) 大野竜三ほか：医学のあゆみ. 1990 ; 152 : 789-796
- 25) 木村哲ほか：エイズジャーナル. 1991 ; 3 : 213-221
- 26) 木村哲ほか：感染症学雑誌. 1994 ; 68 : 1093-1104
- 27) 外山圭助ほか：臨床血液. 1990 ; 31 : 937-945
- 28) 小島勢二ほか：臨床血液. 1990 ; 31 : 929-936
- 29) Watanabe M, et al. : Anal Biochem. 1991 ; 195 : 38-44 (PMID : 1716070)
- 30) 社内資料：in vivo 薬効薬理試験
- 31) 社内資料：in vitro 薬効薬理試験
- 32) Kabaya K, et al. : in vivo. 1994 ; 8 : 1033-1039 (PMID : 7539636)
- 33) Ulich TR, et al. : Am J Pathol. 1988 ; 133 : 630-638 (PMID : 2462357)
- 34) 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.)
- 35) Lothrop CD, et al. : Blood. 1988 ; 72 : 1324-1328 (PMID : 2458781)
- 36) Gillio AP, et al. : Transplant Proc. 1987 ; 19 : 153-156 (PMID : 3321642)
- 37) Kitagawa S, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1987 ; 144 : 1143-1146 (PMID : 3034272)

- 38) Ohsaka A, et al. : Blood. 1989 ; 74 : 2743-2748 (PMID : 2479431)
- 39) 東純一ほか：臨床医薬. 1989 ; 5 : 1579-1603
- 40) 東純一ほか：臨床医薬. 1989 ; 5 : 2231-2252
- 41) 東純一ほか：臨床医薬. 1989 ; 5 : 1605-1622
- 42) 東純一ほか：臨床医薬. 1989 ; 5 : 2253-2269
- 43) 社内資料：薬物動態試験 カニクイザル単回投与試験
- 44) 社内資料：薬物動態試験 ラット単回投与試験
- 45) 社内資料：薬物動態試験 ラット反復投与試験
- 46) 社内資料：薬物動態試験 カニクイザル反復投与試験
- 47) 社内資料：薬物動態試験 ラット反復投与試験（比較）
- 48) 美細津正ほか：薬物動態. 1990 ; 5 : 283-305
- 49) 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）
- 50) Funakoshi Y, et al. : Bone Marrow Transplant. 2010 ; 45 : 1477-1478 (PMID : 20190844)
- 51) Sotomatsu M, et al. : Brit J Haematol. 2000 ; 110 : 234-235 (PMID : 10931006)
- 52) Matsukura H, et al. : Clin Nephrol. 2005 ; 63 : 502-504 (PMID : 15960156)
- 53) 社内資料：薬理試験 呼吸器系に対する影響（ラット）
- 54) 社内資料：薬理試験 中枢神経系に対する影響（ラット）
- 55) 社内資料：薬理試験 心血管系に対する影響（イヌ）
- 56) 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
- 57) 社内資料：毒性試験 ウサギを用いた局所刺激性試験
- 58) 社内資料：毒性試験 ウサギを用いた局所刺激性試験（比較）
- 59) 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

X II. 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、本剤とは製剤処方方の異なる 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

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	filgrastim	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当資料なし

2. その他の関連資料

先天性好中球減少症患者さん向け 自己注射ガイド

