

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

持続型G-CSF製剤

ペグフィルグラスチムBS皮下注3.6mg「モチダ」**Pegfilgrastim BS Subcutaneous Injection 3.6mg MOCHIDA**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ（0.36mL）中ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔ペグフィルグラスチム後続1〕3.6mg含有
一般名	和名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔ペグフィルグラスチム後続1〕（JAN） 洋名：Pegfilgrastim（Genetical Recombination） 〔Pegfilgrastim Biosimilar 1〕（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：2023年9月25日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2023年11月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2023年10月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987224121205

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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性	1
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	4
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.....	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形.....	8
2. 製剤の組成.....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価.....	9
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性.....	10
10. 容器・包装.....	10
11. 別途提供される資材類.....	10
12. その他.....	10

V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
4. 吸収	29
5. 分布	29
6. 代謝	30
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	30
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	33
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37

12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
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	40
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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
X I. 文献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42
X II. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
X III. 備考	44
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	44
2. その他の関連資料	45

略語表

略語/用語	英語表記	日本語表記
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸 -ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANC	Absolute neutrophil count	好中球絶対数
ANC AUEC	Area under the absolute neutrophil count	好中球絶対数 - 時間曲線下面積
ANC E _{max}	Maximum absolute neutrophil count	最大好中球絶対数
ANC t _{max}	Time of the maximum absolute neutrophil count	最大好中球絶対数到達時間
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタ ミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC _{inf} (AUC _{0-∞})	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	投与開始から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲 線下面積
AUC _t	Area under the serum concentration versus time curve from time zero to t time	投与開始から最終の血液採取時間 t までの血清中濃 度 - 時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準 日本語訳 JCOG 版
DN	Duration of neutropenia	好中球数減少期間 (ANC < 1,000/μL の日数)
DSN	Duration of severe neutropenia	高度好中球数減少期間 (ANC < 500/μL の日数)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FN	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ

略語/用語	英語表記	日本語表記
k_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LUC	Large unstained cell	大型非染色細胞
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
M/E 比	Myeloid/Erythroid ratio	骨髓球系／赤芽球系比
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PS	Performance status	全身状態
PT	Preferred term	MedDRA の 5 階層構造の一つである基本語
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
$t_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time of the maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution divided by absolute bioavailability	見かけの分布容積

用語	解説
Nadir	治験薬投与後の ANC の最小値
TC	ドセタキセル及びシクロホスファミド

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）は抗がん剤による化学療法に伴う副作用のひとつであり、重篤で致死的な合併症となることがある。その対処法としては、発症後の抗菌薬の投与や顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF）類の予防投与が挙げられる。

ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg 「モチダ」（一般名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）[ペグフィルグラスチム後続 1]）（以下、本剤）は、既承認の持続型 G-CSF 製剤であるジューラスタ®を先行バイオ医薬品としたバイオ後続品である。ペグフィルグラスチムは、フィルグラスチムの血中半減期を延長する目的でポリエチレングリコール（PEG）1 分子（分子量約 20,000）をフィルグラスチムの N 末端に共有結合させた PEG 化タンパク質である。

持田製薬株式会社は、株式会社ジーンテクノサイエンス（現キッズウェル・バイオ株式会社、以下、KWB 社）から本剤を導入し、2016 年に開発を開始した。「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）」に従い、KWB 社が非臨床試験を実施し、持田製薬株式会社が製剤の製造、品質に関する試験及び臨床試験を実施した。

これまでに実施した本剤の品質に関する試験、非臨床試験及び臨床試験により、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が示されたことから、本剤をペグフィルグラスチムのバイオ後続品として、国内で製造販売承認申請を行い、2023 年 9 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 持続型 G-CSF 製剤として日本初のバイオ後続品であり、効能又は効果は「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」である。

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

- (2) 臨床薬理試験、非臨床試験及び品質に関する試験において、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が示された。

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」、
「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「IX. 2. 毒性試験」の項参照

- (3) 乳癌患者を対象に日本国内で実施された臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは大きく異ならなかった。

「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照

- (4) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、間質性肺疾患、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、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）があらわれることがある。

また、主な副作用として、発疹、背部痛、関節痛、筋肉痛、ALT 上昇、AST 上昇、白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、頭痛、LDH 上昇、発熱、倦怠感、Al-P 上昇等があらわれることがある。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は、がん化学療法剤投与終了後の翌日以降に、化学療法 1 サイクルあたり 1 回の皮下投与が可能な持続型 G-CSF 製剤である。

「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(2) 針付きのプレフィルドシリンジ製剤で、針刺し事故防止を目的とした針ガードが組付けられている。

「IV. 1. 剤形」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	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「I. 6. RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患 ・ 脾腫・脾破裂 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 急性呼吸窮迫症候群 ・ 芽球の増加 ・ 毛細血管漏出症候群 ・ 骨痛・背部痛等の関連事象 ・ Sweet症候群 ・ 皮膚血管炎 ・ 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 二次性悪性腫瘍 ・ 重篤な血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児への使用
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

※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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg 「モチダ」

(2) 洋名

Pegfilgrastim BS Subcutaneous Injection 3.6mg MOCHIDA

(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」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発 0214 第 1 号（平成 25 年 2 月 14 日付）に基づき命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） [ペグフィルグラスチム後続 1] (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Pegfilgrastim (Genetical Recombination) [Pegfilgrastim Biosimilar 1] (JAN)

(3) ステム (stem)

顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) タイプ物質:-grastim

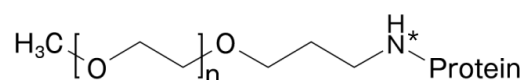
3. 構造式又は示性式

MTPLGPASSL PQSFLLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL
LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL
GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGAMPA FASAFQRRAG
GVLVASHLQS FLEVSRYVLR HLAQP

(C-C 間の実線はジスルフィド結合を示す)

M1 : PEG 化部位

PEG の結合様式 :



*メチオニン残基の窒素原子

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$ (タンパク質部分)

分子量：約 40,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：MD-110

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
pH : 3.7~4.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	プラスチック バッグ*	24 ヶ月	規格内
加速試験	25℃		6 ヶ月	純度低下 (3 ヶ月まで規格内、 6 ヶ月で規格外)
苛酷試験	40℃		3 ヶ月	純度低下 (1 ヶ月以降規格外)
光安定性試験	2~8℃		a)	曝光：性状の変化、ペプチド マップでのピーク形状の変化、 純度及び生物活性の低下 (規格外) 遮光：規格内

試験項目：性状、確認試験（SDS-PAGE、ペプチドマップ）、pH、純度試験、定量法、生物活性等

*：光安定性試験 曝光条件以外はアルミラミネートバックで遮光

a) 総照度 120 万 lx·h 以上、総近紫外放射エネルギー200W·h/m²以上を満たす期間

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：電気泳動法（SDS-PAGE）、ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法（波長：280nm）

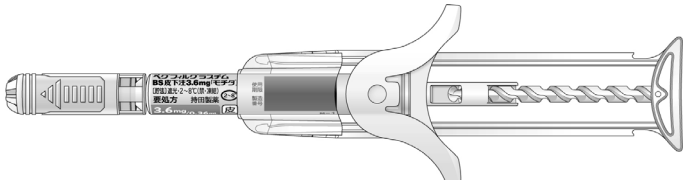
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

針付きプラスチック製シリンジに薬液を充填・施栓した、針刺し事故防止機能付きシリンジ製剤
(コンビネーション製品)

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
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

浸透圧比：約 1 (生理食塩液対比)

pH：3.7～4.3

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ペグフィルグラスチムBS皮下注3.6mg「モチダ」	
容量	1 シリンジ 0.36 mL	
有効成分	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） [ペグフィルグラスチム後続1]	3.6mg
添加剤	D-ソルビトール	18mg
	氷酢酸	0.216mg
	水酸化ナトリウム	適量
	ポリソルベート20	0.0144mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

高分子量体、切断体 等

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	遮光	針付きプラスチック製 シリンジ	36ヵ月	規格内
加速試験	25℃	遮光	針付きプラスチック製 シリンジ	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃	遮光	針付きプラスチック製 シリンジ	2ヵ月	純度低下 (1ヵ月以降規格外)
光安定性 試験	2~8℃	D65	針付きプラスチック製 シリンジ	a)	性状の変化、純度及び 生物活性の低下 (規格外)
			針付きプラスチック製 シリンジ 紙箱包装		規格内

試験項目：性状、確認試験（ウエスタンプロッキング）、pH、純度試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌*、生物活性、定量法 等（*：長期保存試験のみ）
光安定性試験（紙箱包装）では性状、確認試験（ウエスタンプロッキング）、純度試験、定量法

a) 総照度120万lx・h以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上を満たす期間

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）

該当しない

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

シリンジ：0.36 mL×1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

針付きシリンジ：

外筒：環状オレフィンポリマー

針管：ステンレススチール、シリコーン

針キャップ：クロロブチル/ジエンブレンドポリマー、ポリプロピレン

ゴム栓：クロロブチルゴム

針ガード：

アクリロニトリルスチレンコポリマー、ポリプロピレンランダムコポリマー、ポリアセタールコポリマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

【解説】

本剤の効能・効果は、先行バイオ医薬品の効能・効果（「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」及び「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」）のうち、再審査期間を満了した「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」とした。

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

- | |
|---|
| <p>5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3参照]</p> <p>5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</p> |
|---|

【解説】

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

なお、先行バイオ医薬品の添付文書における「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」の適応に関する注意喚起については、本剤では当該効能・効果を有さないことから、記載していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、既承認の持続型 G-CSF 製剤であるPEGフィルグラスチム [遺伝子組換え] のバイオ後続品として開発された製剤であり、本剤の申請効能・効果における推奨用法・用量の設定根拠は、健康成人男性を対象とした第I相試験（MD110101 試験）及び乳癌患者を対象とした第III相試験（MD110102 試験）の成績に基づいた。

MD110101 試験において、健康成人男性を対象に本剤又は先行バイオ医薬品 3.6mg を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的効果の同等性/同質性の検証及び安全性の検討を行った。薬物動態の同等性判定パラメータである血清中PEGフィルグラスチム濃度の C_{max} 及び AUC_t の常用対数変換値の平均値の差の両側 90%信頼区間、並びに薬力学的効果の同等性判定パラメータである

ANC の ANC E_{max} 及び ANC AUEC の常用対数変換値の平均値の差の両側 95%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた同等性許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲内であり、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態及び薬力学的効果の同等性／同質性が検証された。また、免疫原性を含む安全性プロファイルは両薬剤で大きく異ならなかった。

MD110102 試験において、術前あるいは術後補助療法として TC 療法を施行予定の乳癌患者を対象に、本剤 3.6mg 投与したときの安全性及び有効性を確認した。有効性について、主要評価項目である第 1 サイクルの DSN (平均値±標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は、 0.2 ± 0.4 日 [0.1 日, 0.2 日] であった。DSN の平均値の両側 95%信頼区間の上限は 0.2 日であり、治験実施計画書で閾値として設定した 3.0 日を下回ったため、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同程度であると考えられた。安全性については、先行バイオ医薬品の KRN125-008 試験を外部対照試験として、MD110102 試験の成績と KRN125-008 試験の成績を比較し、本剤及び先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは、両薬剤で大きく異ならないと考えられた。

本剤の申請効能・効果について、MD110101 試験及び MD110102 試験の成績から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同等であり、安全性 (免疫原性を含む) は大きく異ならないと考えた。以上より、本剤の申請効能・効果における推奨用法・用量は、先行バイオ医薬品と同一とした。

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

がん化学療法剤の投与開始 10 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

【解説】

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

なお、先行バイオ医薬品の添付文書における「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」の適応に関する注意喚起については、本剤では当該効能・効果を有さないことから、記載していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 : 臨床試験一覧

試験番号 (実施国) 資料区分	開発の フェーズ	試験の目的	治験デザイン	対象 (投与例 数)	用法及び用量 投与期間
MD110101 (日本) 評価資料	第 I 相	健康成人男性を対象に本剤又は先行バイオ医薬品 3.6mg を単回皮下投与し、薬物動態及び薬力学の同等性／同質性の検証及び安全性の検討を行う。	単一施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、2 剤 2 期クロスオーバー試験	健康成人男性 (80 例 [1 群 40 例])	本剤又は先行バイオ医薬品 3.6mg を単回皮下投与。
MD110102 (日本) 評価資料	第 III 相	術前あるいは術後補助療法としてがん化学療法施行予定の乳癌患者を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性を確認する。	多施設共同、非盲検、非対照試験	乳癌患者 (101 例)	TC 療法各サイクルにおいて、本剤 3.6mg を TC 投与の翌日かつ TC 投与終了後 24 時間以降に 1 回皮下投与する。 TC 療法は 4 サイクル施行、本剤は合計 4 回投与。

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 (MD110101 試験) ²⁾

表 V-2 : 国内第 I 相試験 (MD110101 試験) の概要

目的	健康成人男性を対象に本剤又は先行バイオ医薬品3.6mgを単回皮下投与し、薬物動態及び薬力学の同等性/同質性の検証及び安全性の検討を行う。
試験デザイン	単一施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、2 剤 2 期クロスオーバー試験
対象	健康成人男性 (投与例数 : 80 例 [1 群 40 例])
選択基準	(1) 本人の自由意思により治験への参加を希望した者で、同意能力を有し、本人による治験参加の同意が文書で得られた男性 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の者 (3) 体重が 55kg 以上で、かつ BMI が 18.5kg/m ² 以上 25.0kg/m ² 未満の者
試験方法	<p>[用法及び用量]</p> <p>被験者をA群又はB群にランダムに割り付け、下図のスケジュールにて第1期及び第2期に本剤又は先行バイオ医薬品3.6mgを腹部に単回皮下投与した。</p> <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a 28-day screening period from day -28 to day -1. The first treatment period begins on day 1, and the second treatment period begins on day 28. Group A receives the active drug (本剤) during the first treatment period and the active comparator (先行バイオ医薬品) during the second. Group B receives the active comparator during the first treatment period and the active drug during the second. Arrows indicate that the active drug or active comparator (3.6mg subcutaneous injection) is administered at the start of each treatment period. The timeline ends on day 56, which is 1 day after the first treatment period.</p>
主要評価項目	<p><薬物動態></p> <p>(1) 最高血清中濃度 (C_{max})</p> <p>(2) 投与開始から最終の血液採取時間tまでの血清中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_t)</p> <p><薬力学></p> <p>(1) 最大好中球絶対数 ($ANC E_{max}$)</p> <p>(2) 好中球絶対数 - 時間曲線下面積 ($ANC AUEC$)</p> <p><安全性></p> <p>有害事象 (副作用)</p>
副次評価項目	<p><薬物動態></p> <p>(1) 投与開始から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{inf})</p> <p>(2) 最高血清中濃度到達時間 (t_{max})</p> <p>(3) 消失半減期 ($t_{1/2}$)</p> <p>(4) 見かけの全身クリアランス (CL/F)</p> <p>(5) 見かけの分布容積 (V_z/F)</p> <p>(6) 消失速度定数 (k_{el})</p> <p>(7) 平均滞留時間 (MRT)</p>

	<p><薬力学> 最大好中球絶対数到達時間 (ANC t_{max})</p> <p><安全性> 免疫原性 (抗薬物抗体が陽性の場合、中和活性を測定)</p>
解析計画	<p><薬物動態の同等性の解析> 血清中PEGフィルグラスチム濃度のC_{max}及びAUC_tの常用対数変換値の平均値の差の両側90%信頼区間が、いずれも$\log 0.80 \sim \log 1.25$の範囲にあるとき、両製剤の薬物動態は同等と判定する。</p> <p><薬力学的効果の同等性の解析> ANC E_{max}及びANC AUECの常用対数変換値の平均値の差の両側95%信頼区間が、いずれも$\log 0.80 \sim \log 1.25$の範囲にあるとき、両製剤の薬力学的効果は同等と判定する。</p> <p><安全性の解析> 安全性の解析に用いる解析対象は安全性解析対象集団とした。 製剤ごとに、有害事象及び副作用の発現率を算出した。なお、有害事象の集計はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) (Ver.21.0) の基本語 (PT) を用いて行った。 また、免疫原性について解析を行った。</p>

<薬物動態>

薬物動態の結果は、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<薬力学>

薬力学の結果は、「VI. 2. (2) 4) 生物学的同等性試験」の項参照

<安全性>

① 副作用

安全性解析対象集団は 80 例 (本剤投与時 78 例、先行バイオ医薬品投与時 76 例) であった。本剤投与時及び先行バイオ医薬品投与時の副作用の発現率は、それぞれ 91.0% (71/78 例) 及び 92.1% (70/76 例) であった。いずれかの投与時の発現率が 5%以上であった副作用 (本剤投与時の発現率、先行バイオ医薬品投与時の発現率 [以下、同順で表記]) は、血中乳酸脱水素酵素増加 (64.1% [50/78 例]、50.0% [38/76 例])、血中アルカリホスファターゼ増加 (61.5% [48/78 例]、52.6% [40/76 例])、背部痛 (46.2% [36/78 例]、47.4% [36/76 例])、血中尿酸増加 (30.8% [24/78 例]、26.3% [20/76 例])、頭痛 (20.5% [16/78 例]、25.0% [19/76 例])、倦怠感 (9.0% [7/78 例]、7.9% [6/76 例])、筋骨格不快感 (6.4% [5/78 例]、11.8% [9/76 例])、筋肉痛 (3.8% [3/78 例]、6.6% [5/76 例]) であった。本試験において、死亡に至った副作用、重篤な副作用、治験中止に至った副作用は認められなかった。

② 免疫原性

抗薬物抗体陽性例は、本剤投与時及び先行バイオ医薬品投与時に1例ずつ認められ、同一被験者であった。当該被験者における測定時点ごとの免疫原性検査の結果は、投与前で陰性、第1期（本剤投与時）の投与16日及び28日、並びに第2期（先行バイオ医薬品投与時）の投与16日及び28日で陽性であった。

抗薬物抗体が陽性であった測定時点について、中和活性を測定した結果、中和活性は第1期（本剤投与時）の投与16日及び28日で陽性、第2期（先行バイオ医薬品投与時）の投与16日及び28日で陰性であった。陽性例1例に認められた有害事象（第1期〔本剤投与時〕に背部痛、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少及び好中球数減少、第2期〔先行バイオ医薬品投与時〕に背部痛）は、いずれも軽度、治療することなく回復した。

(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

【ジーラスタ[®]】

悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（KRN125-007 試験）

悪性リンパ腫患者^{注1} 109 例を対象にフィルグラスチムを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2} 1 サイクルあたりペグフィルグラスチム 3.6mg の1回皮下投与はフィルグラスチム 50 μ g/m² 連日皮下投与の好中球数減少抑制効果に劣らず、好中球数 500/mm³ 未満の日数（平均値 \pm 標準偏差）はペグフィルグラスチム投与群 4.5 \pm 1.2 日、フィルグラスチム群 4.7 \pm 1.3 日であった。

副作用発現頻度は 63.0% (34/54 例) であった。主な副作用は、背部痛 20.4% (11/54 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 14.8% (8/54 例)、発熱及び血中ビリルビン増加各 5.6% (3/54 例)、血小板数減少、血中 Al-P 増加、ALT 増加、肝機能検査異常、関節痛、筋骨格痛及び紅斑各 3.7% (2/54 例) であった³⁾。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

注1：化学療法開始前2週間以内の検査で、以下の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が 1,000/ μ L 以上
- ・血小板数が 7.5 \times 10⁴/ μ L 以上
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下
- ・クレアチニンが 1.5mg/dL 以下

注2：エトポシド 100mg/m²を Day 1 から 3 に、デキサメタゾン 40mg を Day 1 から 3 に、シクロホスファミド水和物 1,200mg/m²を Day 1 に、シタラビン 2,000mg/m²を Day 2 から 3 にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ（遺伝子組換え）（投与時期、用法及び用量は規定せず）を併用可能とされた。

乳癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（KRN125-008 試験）

乳癌患者^{注1}1346例を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2}21サイクルあたりペグフィルグラスチム 3.6mg の1回皮下投与はプラセボと比較して有意に発熱性好中球減少症の発症を抑制し（ p 値<0.001、 χ^2 検定）、発熱性好中球減少症の発症割合はペグフィルグラスチム投与群 1.2%（2/173例）、プラセボ群 68.8%（119/173例）であった。

副作用発現頻度は 82.1%（142/173例）であった。主な副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加 30.1%（52/173例）、関節痛 27.7%（48/173例）、発熱 22.0%（38/173例）、筋肉痛 18.5%（32/173例）、倦怠感及び背部痛各 17.3%（30/173例）であった⁴。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

注1：化学療法開始前2週間以内の検査で、以下の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

- ・好中球数が 1,500/ μ L 以上
- ・ヘモグロビン濃度が 10g/dL 以上
- ・血小板数が 1.0×10^5 / μ L 以上
- ・AST 及び ALT が施設基準値上限の3倍以下
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
- ・HBs 抗原及び HBc 抗体が陰性（化学療法第1サイクル施行前3ヵ月以内の検査でも可）
- ・クレアチニンが 1.5mg/dL 以下

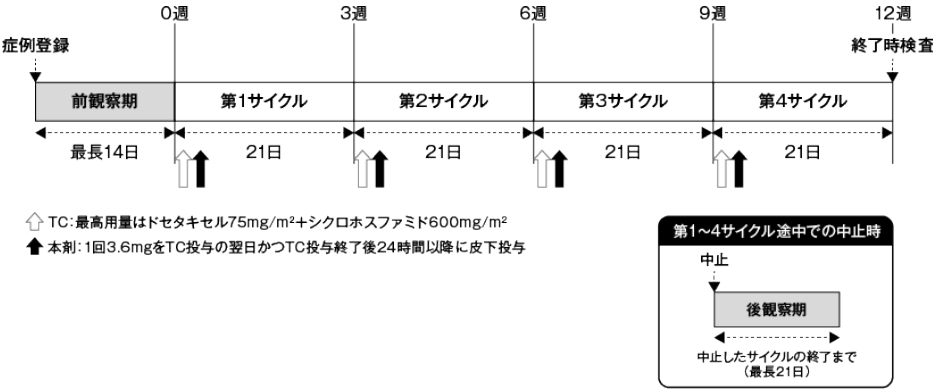
注2：21日を1サイクルとして、ドセタキセル水和物 75mg/m²、シクロホスファミド水和物 600mg/m²を Day 1 にそれぞれ静脈内投与することとされた。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験⁵⁾

表 V-3：国内第Ⅲ相試験（MD110102 試験）の概要

目的	術前あるいは術後補助療法としてがん化学療法施行予定の乳癌患者を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	乳癌患者（投与例数：101例）
主な選択基準	(1) 臨床的又は病理学的にstage I～Ⅲの原発性浸潤性乳癌と診断された患者 (2) 術前又は術後がん化学療法としてTC療法を4サイクル実施予定であり、第1サイクルからの治験参加が可能かつ第1サイクルのTC療法を最高用量（ドセタキセルとして75mg/m ² 、かつ、シクロホスファミドとして600mg/m ² ）で実施予定の患者 (3) ECOG PSが2以下である患者 (4) TC療法施行日当日（前日も可）のVisit 1の検査で、以下の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者 ・ANC \geq 1,500/ μ L ・ヘモグロビン \geq 10g/dL ・血小板数 \geq 100,000/ μ L ・AST（GOT）及びALT（GPT） \leq 実施医療機関の基準値上限の3倍 ・総ビリルビン \leq 実施医療機関の基準値上限の1.5倍 ・クレアチニン \leq 1.5mg/dL

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) 治療を要する重複がんを有する患者 (2) 骨髄異形成症候群又は再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有する患者</p>
<p>試験方法</p>	<p>[用法及び用量] TC療法各サイクルにおいて、本剤3.6mgをTC投与の翌日かつTC投与終了後24時間以降に1回皮下投与した（TC療法を4サイクル実施したため、本剤は合計4回投与した）。</p> <p>[TC療法] TC療法は、21日間を1サイクルとして4サイクル実施した。TC療法の最高用量は、ドセタキセルとして75mg/m²、かつシクロホスファミドとして600mg/m²とし、第1サイクルの減量は許容しなかった。第1サイクルの減量が必要な場合、治験を中止することとした。</p> <p>[投与スケジュール]</p>  <p> <small>◇ TC:最高用量はドセタキセル75mg/m²+シクロホスファミド600mg/m²</small> <small>▲ 本剤:1回3.6mgをTC投与の翌日かつTC投与終了後24時間以降に皮下投与</small> </p>
<p>主要評価項目</p>	<p>第1サイクルにおける有害事象共通用語規準 日本語訳JCOG版 (CTCAE) v5.0のGrade 4の高度好中球数減少 (ANC<500/μL) の日数 (DSN)</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>(1) 全サイクルを通じたFN発現率* (2) 第1サイクルにおけるFN発現率* ※ 本治験では、CTCAE v5.0のGrade 4の好中球数減少 (ANC<500/μL) が確認された日±1日の範囲に37.5℃ (腋窩温) 以上の発熱が認められた場合にFNの発現ありとした。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>(1) 有害事象 (副作用) (2) バイタルサイン (3) 臨床検査 (4) 免疫原性 (抗薬物抗体が陽性的の場合、中和抗体を測定する)</p>
<p>解析計画</p>	<p><有効性に関する主要評価項目> TC療法第1サイクルに治験薬を投与され、かつ治験薬投与後に一度でもANCが測定された被験者 (FAS) を有効性の主要な解析対象集団とした。 第1サイクルにおけるANC<500/μLの日数 (DSN) を集計し、DSNの要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を算出した。</p>

	<p><安全性評価項目></p> <p>TC療法第1サイクルに治験薬を投与され、かつ治験薬投与後に安全性の評価に関するデータがある被験者を安全性解析対象集団とした。</p> <p>治験薬初回投与後第1サイクル及び全サイクルを通じ、有害事象と副作用の発現率を算出した。なお、有害事象の集計はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) (Ver.24.0) の基本語 (PT) を用いて行った。</p> <p>また、バイタルサイン、臨床検査値、免疫原性について解析した。</p>
--	---

<有効性>

主要評価項目

TC療法第1サイクルにおける CTCAE v5.0 の Grade 4 の高度好中球数減少 (ANC<500/ μ L) の日数 (DSN)

症例登録例 113 例のうち FAS は 101 例であった。

FAS における第 1 サイクルの DSN (平均値 \pm 標準偏差 [両側 95%信頼区間]) は 0.2 \pm 0.4 日 [0.1 日, 0.2 日] であった。DSN の最小値及び最大値は、それぞれ 0 日及び 2 日であった。

表 V-4 : 第1サイクルのDSN (FAS)

DSN (日)						
対象例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
					下限値	上限値
101	0.2	0.4	0	2	0.1	0.2

副次評価項目

全サイクル及び第1サイクルにおける FN 発現率

FAS における FN 発現率は、全サイクルにおいて 6.9% (7/101 例)、第 1 サイクルにおいて 6.1% (6/99 例) であった。FN 発現例の 7 例中 6 例は第 1 サイクルで、残りの 1 例は第 2 サイクルで認められた。第 1 サイクルの 6 例については、いずれも Day 7 で ANC<500/ μ L かつ 37.5 $^{\circ}$ C以上の発熱が認められ、翌 Day 8 には、ANC が 500/ μ L 以上に回復した。第 2 サイクルの 1 例については、Day 7 で ANC<500/ μ L かつ 37.5 $^{\circ}$ C以上の発熱が認められ、翌 Day 8 には体温が 37.5 $^{\circ}$ C未満に回復し、ANC についても、次の規定検査日である第 3 サイクルの Day 1 には 500/ μ L 以上に回復していた。なお、FN 発現例の 7 例のうち、38.0 $^{\circ}$ C以上の発熱 (CTCAE v5.0 で Grade 1 に相当) が認められた被験者は、第 2 サイクルの 1 例 (38.7 $^{\circ}$ C) であった。

表 V-5 : 全サイクル及び第1サイクルにおけるFN発現率 (FAS)

評価時期	FN の発現				
	対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現率の両側 95%信頼区間	
				下限値	上限値
全サイクル	101	7	6.9	2.8	13.8
第 1 サイクル	99 ^{a)}	6	6.1	2.3	12.7

a) 解析対象採用例のうち、第 1 サイクルの Day 21 までに中止し、かつ FN を発現していない被験者は対象から除外する。

<安全性>

副作用

安全性解析対象集団は 101 例であった。

全サイクルにおいて、副作用発現率は 54.5% (55/101 例) であった。発現率が 5%以上であった副作用は、背部痛 24.8% (25/101 例)、関節痛 17.8% (18/101 例)、発熱 10.9% (11/101 例)、頭痛 8.9% (9/101 例)、蕁麻疹 6.9% (7/101 例)、血中乳酸脱水素酵素増加及び筋肉痛各 5.0% (5/101 例) であった。

本試験において、死亡に至った副作用及び治験中止に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は蕁麻疹が 1 例に認められ、治験中止には至らず、抗ヒスタミン薬等が投与され回復した。

免疫原性

抗薬物抗体は、前観察期及び終了時又は後観察期に測定した。その結果、いずれの時点においても抗薬物抗体は陰性であった。なお、抗薬物抗体がすべて陰性であったため、中和活性の測定は行わなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

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

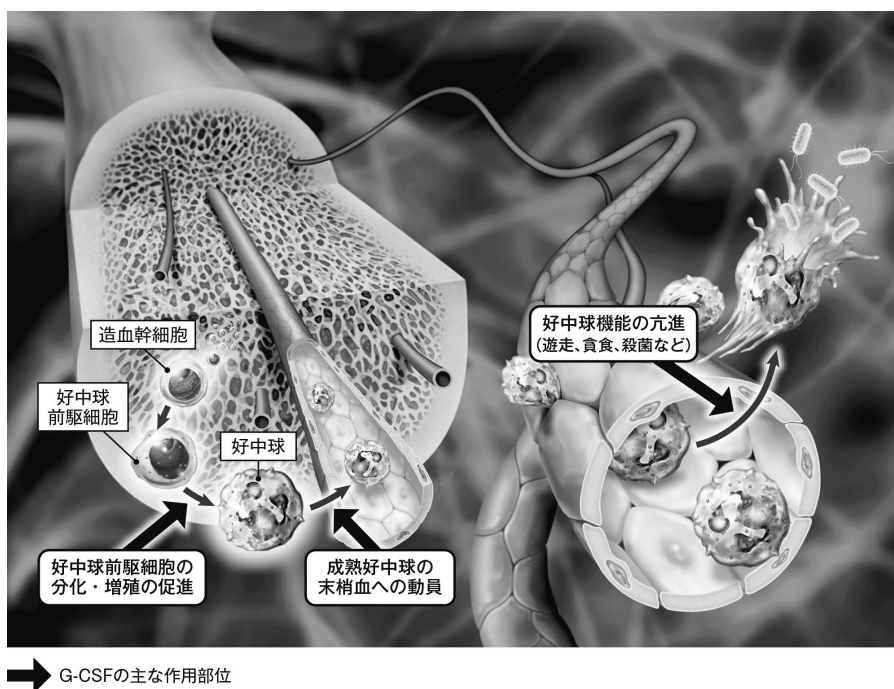
G-CSF 製剤：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 1]、フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続 2]

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ペグフィルグラスチムは骨髄中の好中球前駆細胞に存在する G-CSF 受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させると推察される⁶⁾。



高橋萌々子 他：Drug Delivery System 2017；32：134-42

北川誠一 他：Biotherapy 1992；6：20-8 より作図

(2) 薬効を裏付ける試験成績

【本剤】

1) G-CSF 依存性細胞における増殖促進作用 (*in vitro*)⁷⁾

G-CSF 依存性増殖を示すマウス NFS-60 細胞株を用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の細胞増殖促進作用を検討した。

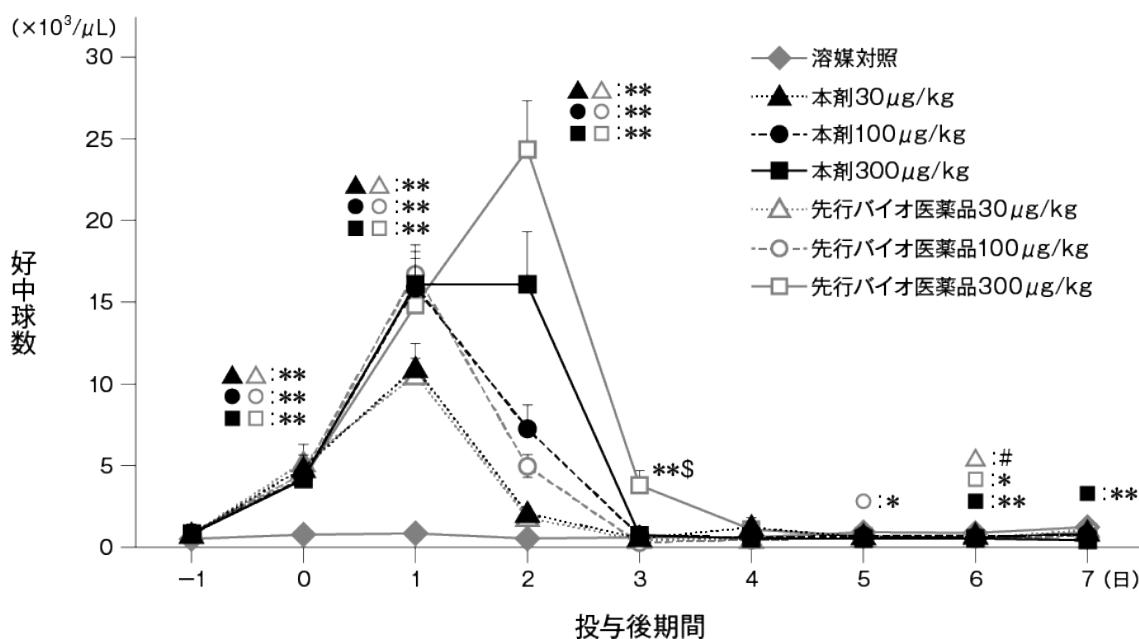
その結果、いずれも濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し、WHO 標準品を対照として算出した比活性は本剤 ($0.97 \sim 1.20 \times 10^7 \text{IU/mg}$)、先行バイオ医薬品 ($0.92 \sim 1.18 \times 10^7 \text{IU/mg}$) であった。

2) 好中球数増加作用 (マウス) ⁸⁾

7 週齢の雄性 Crl:CD1 (ICR) マウスに本剤又は先行バイオ医薬品をそれぞれ 30、100 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で単回皮下投与し、投与前日及び投与後 0~7 日目の末梢血中の好中球数を測定した。対照群として、溶媒を投与する溶媒対照群を設定した。

その結果、本剤群及び先行バイオ医薬品群のいずれの用量においても、投与当日から投与後 2~3 日目にかけて好中球数の増加が認められ、その後は減少した。一部の本剤もしくは先行バイオ医薬品において、投与後 5~7 日目の好中球数に溶媒対照群と統計学的有意差が認められたが、いずれも溶媒対照群のばらつきの範囲内であり、薬理的に意味のある差ではないと考えられた。

同用量間で比較すると、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では、本剤及び先行バイオ医薬品のいずれも同様の推移で好中球数の増加を示した。30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の投与後 6 日目において、本剤と先行バイオ医薬品の間で好中球数に統計学的有意差が認められたものの、薬理的に意味のある差ではないと考えられた。300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では、投与後 2 日目に本剤投与群で低値の傾向を示し、投与後 3 日目には本剤と先行バイオ医薬品の間に統計学的有意差が認められたが、高用量投与時に生じる消失経路の飽和や低いバイオアベイラビリティによって血中薬物濃度にばらつきが生じた結果であると推測され、薬剤間の薬理作用の違いを示唆するものではないと考えられた。したがって、本剤の末梢血好中球数増加作用は先行バイオ医薬品と類似していると考えられた。



結果は、1群6例の平均値及び標準誤差で示す。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ vs. 溶媒対照群 (Dunnettの多重比較検定)

: $p < 0.01$ vs. 本剤30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群 (Studentのt検定)

\$: $p < 0.01$ vs. 本剤300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群 (Aspin-Welchのt検定)

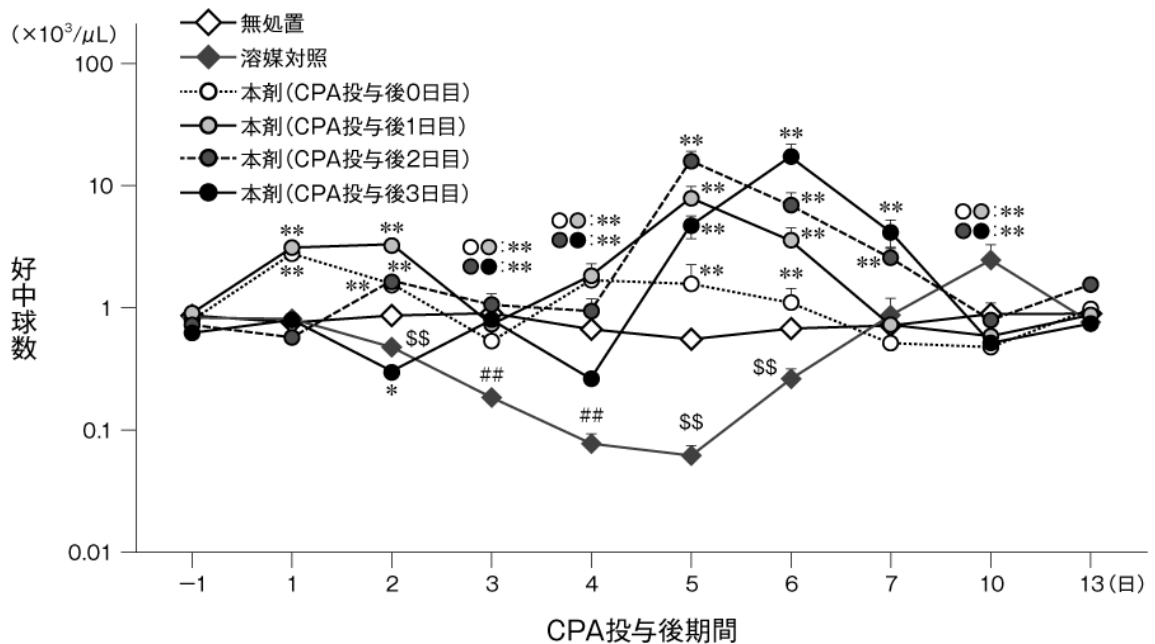
100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では被験物質間に統計学的有意差は認められなかった ($p > 0.05$, Studentのt検定及びAspin-Welchのt検定)。

図VI-1 : 正常マウスにおける末梢血好中球数の推移

3) 好中球減少に対する作用 (好中球減少症モデルマウス)⁸⁾

7週齢の雄性 Crl:CD1 (ICR) マウスにシクロホスファミド (CPA) 260mg/kg を単回腹腔内投与し、好中球減少症モデルを作製した。CPA 投与後 0、1、2 又は 3 日目に本剤 300µg/kg を単回皮下投与し、CPA 投与前日及び投与後 1~7、10 及び 13 日目の末梢血中の好中球数を測定した。対照群として、CPA 及び被験物質を投与しない無処置群と、CPA 投与後 0 日目に溶媒を投与する溶媒対照群を設定した。

その結果、無処置群の好中球数は観察期間を通じてほぼ一定の値で推移したのに対し、溶媒対照群の好中球数は CPA 投与後 2~6 日目にかけて減少し、その後は回復して CPA 投与後 7~13 日目には無処置群とほぼ同程度となった。CPA 投与後 0~3 日目に本剤を投与した群では、溶媒対照群と比較していずれも好中球数の上昇が認められ、CPA 投与後 1 日目もしくは 5~6 日目に最高値に達した。その後、好中球数は減少傾向を示し、CPA 投与後 7~10 日目に無処置群あるいは溶媒対照群とほぼ同レベルとなった。したがって、本剤は抗がん剤投与に起因した好中球数減少に対して有効性を示すと考えられた。



結果は、1群6例の平均値及び標準誤差で示す。

* : p<0.05, ** : p<0.01 vs. 溶媒対照群 (Dunnettの多重比較検定)

\$\$: p<0.01 vs. 無処置群 (Studentのt検定)

: p<0.01 vs. 無処置群 (Aspin-Welchのt検定)

図VI-2 : 好中球減少症モデルマウスにおける末梢血好中球数の推移

4) 生物学的同等性試験（国内第 I 相試験 [MD110101 試験]）²⁾

二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法により、健康成人男性 74 例を対象に本剤又は先行バイオ医薬品 3.6mg を単回皮下投与し、ANC の推移及び薬力学的パラメータを測定した。

薬力学的効果の同等性解析対象集団は 74 例（本剤投与時 74 例、先行バイオ医薬品投与時 74 例）であった。

本剤投与時の ANC の平均値は、投与後 48.0 時間（ANC t_{max} ）で、ANC E_{max} $33.018 \times 10^9/L$ に達した。ANC AUEC は $3,563.7 \times 10^9 \cdot h/L$ であった。先行バイオ医薬品投与時の ANC の平均値は、投与後 45.0 時間（ANC t_{max} ）で、ANC E_{max} $33.292 \times 10^9/L$ に達した。ANC AUEC は $3,482.5 \times 10^9 \cdot h/L$ であった。

本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の ANC E_{max} 及び ANC AUEC の常用対数変換値の平均値の差はそれぞれ -0.003 ($\log 0.992$) 及び 0.007 ($\log 1.016$) であり、両側 95% 信頼区間はそれぞれ $[-0.018$ ($\log 0.960$), 0.011 ($\log 1.025$)] 及び $[-0.010$ ($\log 0.977$), 0.023 ($\log 1.056$)] で、治験実施計画書で定めた同等性許容域である -0.097 ($\log 0.80$) ~ 0.097 ($\log 1.25$) の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の薬力学的効果の同等性が検証された。

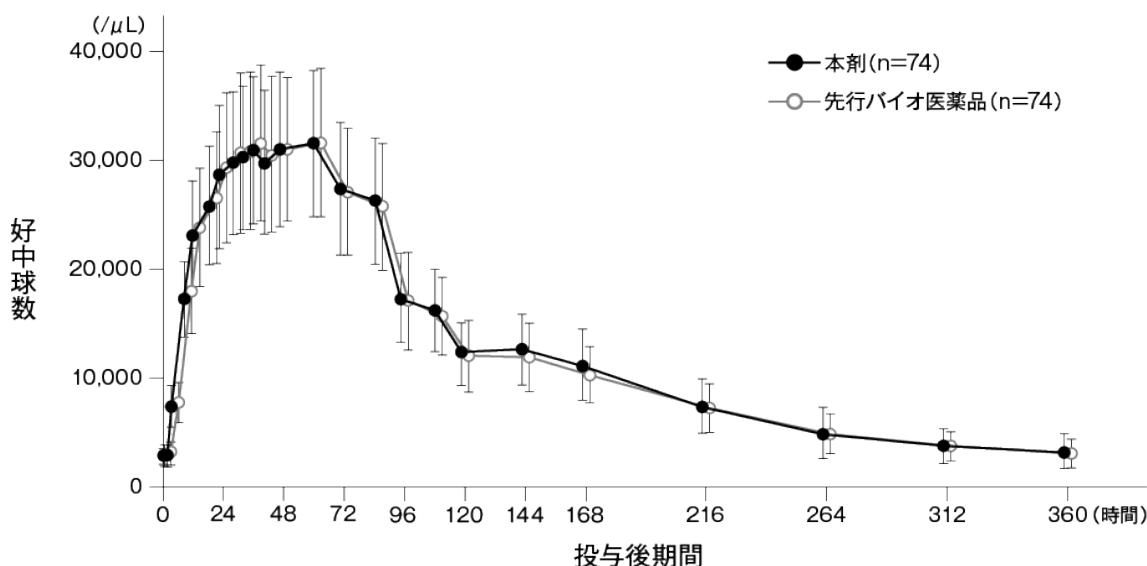


図 VI-3：健康成人男性に単回皮下したときの ANC の推移（MD110101 試験）
（平均値 ± 標準偏差）

表 VI-1：健康成人男性に単回皮下投与したときの ANC の薬力学的パラメータ
（MD110101 試験）

被験者数	本剤	先行バイオ医薬品
	74	74
ANC t_{max} (h)	48.0 (24, 84)	44.0 (12, 84)
ANC E_{max} ($\times 10^9/L$)	33.018 ± 6.826	33.292 ± 7.207
ANC AUEC ($\times 10^9 \cdot h/L$)	$3,563.7 \pm 785.1$	$3,482.5 \pm 685.1$

平均値 ± 標準偏差 [t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

表VI-2：単回皮下投与時のANCの薬力学的パラメータにおける
 平均値の差の両側95%信頼区間（MD110101試験）

		ANC E _{max} (×10 ⁹ /L)	ANC AUEC (×10 ⁹ ・h/L)
平均値 ^{a)}	本剤 (n=74)	1.509	3.540
	先行バイオ医薬品 (n=74)	1.513	3.533
平均値の差 ^{b)}		-0.003	0.007
両側 95%信頼区間		-0.018, 0.011	-0.010, 0.023

a) 常用対数変換した平均値

b) 平均値の差 = (本剤の平均値) - (先行バイオ医薬品の平均値)

【ジーラスタ[®]】

1) 好中球前駆細胞の分化促進作用 (*in vitro*)

in vitro コロニー形成試験において、ヒト由来の CD34 陽性細胞及びマウス由来の骨髄細胞をペグフィルグラスチム存在下で培養することにより、好中球前駆細胞の分化が促進された⁹⁾。

2) 好中球減少に対する作用 (マウス)

シクロホスファミド投与により末梢血の好中球減少が誘導されたマウスにペグフィルグラスチムを投与することにより、好中球減少が抑制された⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

本剤の乳癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MD110102 試験) において、本剤初回投与から ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ までの日数 (平均値 \pm 標準偏差) は 1.0 ± 2.5 日であった²⁾。

「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照

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

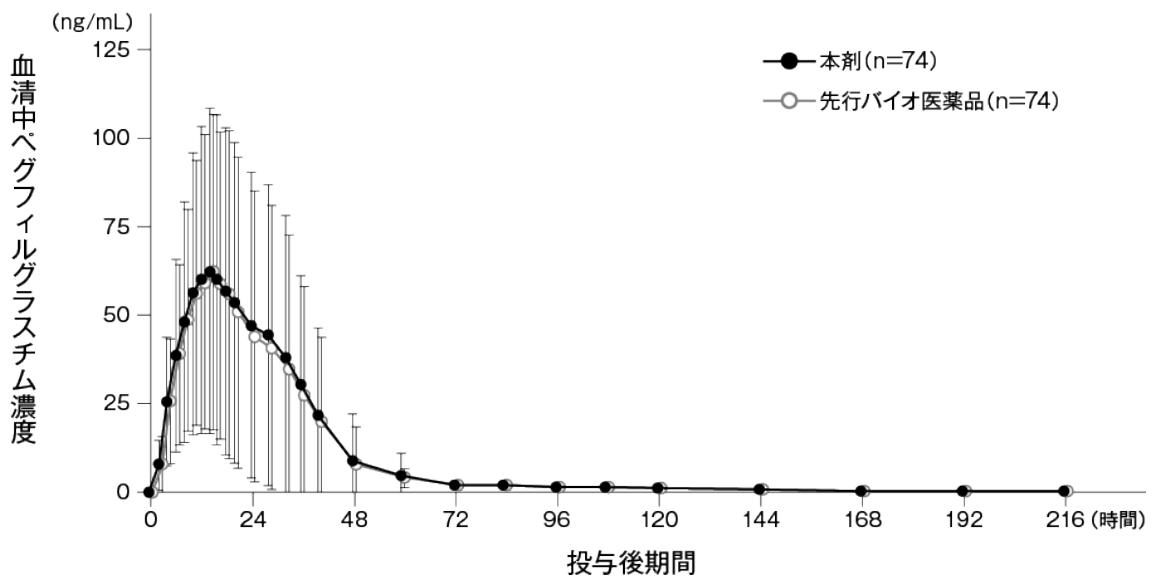
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【本剤】

生物学的同等性試験（国内第 I 相試験 [MD110101 試験]）

二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法により、健康成人男性 74 例を対象に本剤又は先行バイオ医薬品 3.6mg を単回皮下投与し、血清中ペグフィルグラスチム濃度を測定した。本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の C_{max} 及び AUC_t の常用対数変換値の平均値の差はそれぞれ 0.004 ($\log 1.009$) 及び 0.023 ($\log 1.055$) であり、両側 90% 信頼区間はそれぞれ $[-0.029 (\log 0.935), 0.037 (\log 1.089)]$ 及び $[-0.009 (\log 0.980), 0.055 (\log 1.135)]$ で、治験実施計画書で定められた同等性許容域である $-0.097 (\log 0.80) \sim 0.097 (\log 1.25)$ の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性が検証された²⁾。



図VII-1：健康成人男性に単回皮下投与したときの血清中濃度推移（MD110101 試験）
（平均値±標準偏差）

表Ⅶ-1：健康成人男性に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（MD110101 試験）

被験者数	本剤	先行バイオ医薬品
	74	74
t_{max} (h)	14.0 (6, 36)	14.0 (8, 28)
C_{max} (ng/mL)	64.91±47.36	64.59±46.36
AUC_t (ng·h/mL)	2,001.0±1,649.3	1,905.1±1,522.1
$t_{1/2}$ (h)	31.51±8.66	36.58±13.00
CL/F (mL/h)	3,115.04±2,527.00	3,308.40±2,975.76
Vz/F (L)	150.40±146.23	193.41±231.40
k_{el} (/h)	0.0240±0.0081	0.0210±0.0068

平均値±標準偏差 [t_{max} は中央値（最小値，最大値）]

表Ⅶ-2：単回皮下投与時の薬物動態パラメータにおける
平均値の差の両側 90%信頼区間（MD110101 試験）

薬物動態パラメータ		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)
平均値 ^{a)}	本剤 (n=74)	1.694	3.181
	先行バイオ医薬品 (n=74)	1.691	3.158
平均値の差 ^{b)}		0.004	0.023
両側 90%信頼区間		-0.029, 0.037	-0.009, 0.055

a) 常用対数変換した値

b) 平均値の差 = (本剤の平均値) - (先行バイオ医薬品の平均値)

【ジーラスタ[®]】

<単回投与>

1) 肺癌患者

がん化学療法施行後の肺癌患者にペグフィルグラスチム 30、60 及び 100 μ g/kg^注を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁰⁾。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した³⁾。

注：本剤の承認用量は 1 回 3.6mg である。

表Ⅶ-3：肺癌患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	30 μ g/kg	60 μ g/kg	100 μ g/kg
被験者数	6	6	6
t_{max} (h)	36.0 (8.0, 48.1)	47.6 (8.0, 263.1)	46.8 (24.0, 141.3)
C_{max} (ng/mL)	18.5±14.0	74.2±63.5	157.0±127.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1,285±520	5,497±4,704 ^{a)}	13,364±9,187
$t_{1/2}$ (h)	57.4±38.7	44.8±21.1 ^{a)}	38.4±10.5

平均値±標準偏差 [t_{max} は中央値（最小値，最大値）]

a) n=5

2) 悪性リンパ腫患者

がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者にペグフィルグラスチム 1.8、3.6 及び 6.0mg^注を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹¹⁾。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した⁴⁾。

注：本剤の承認用量は 1 回 3.6mg である。

表 VII-4：悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	1.8mg	3.6mg	6.0mg
被験者数	10	9	9
t _{max} (h)	110.9 (60.2, 134.8)	109.8 (61.5, 113.8)	64.3 (13.0, 110.6)
C _{max} (ng/mL)	47.7±40.5	96.8±64.8	249.2±163.6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	6,177±5,818	13,393±9,349	32,501±24,807
t _{1/2} (h)	16.9±4.4	29.3±13.5	27.5±7.4

平均値±標準偏差 [t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

<反復投与>

悪性リンパ腫患者に、ペグフィルグラスチム 1.8、3.6 及び 6.0mg^注を化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したときの血清中トラフ濃度は、化学療法 2~4 サイクルにおいていずれの投与量でも定量下限値 (0.2ng/mL) 未満であった¹²⁾。

注：本剤の承認用量は 1 回 3.6mg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男性 74 例に、本剤 3.6mg を単回皮下投与したとき、k_{el} (平均値±標準偏差) は 0.0240 ±0.0081/h であった²⁾。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

健康成人男性 74 例に、本剤 3.6mg を単回皮下投与したとき、CL/F (平均値±標準偏差) は 3115.04 ±2527.00mL/h であった²⁾。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

健康成人男性 74 例に、本剤 3.6mg を単回皮下投与したとき、 V_z/F (平均値±標準偏差) は 150.40 ±146.23L であった²⁾。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

吸収部位：皮下組織

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

【ジーラスタ[®]】

雄性ラットに ^{125}I -ペグフィルグラスチム 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したとき、甲状腺に高い放射能が認められた。甲状腺を除き、全体として放射能の組織への移行性は低かった¹³⁾。

(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

【ジーラスタ[®]】

ペグフィルグラスチムの消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介してペグフィルグラスチムが細胞内へ取りこまれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察される¹⁴⁾。

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 [8.4、11.1.4 参照]

【解説】

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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]
- 8.2 本剤投与により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、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。
- 8.3 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。[11.1.5 参照]
- 8.4 急性骨髄性白血病患者では本剤投与により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うこと。[2.2、11.1.4 参照]
- 8.5 海外観察研究において、がん化学療法（単独又は放射線療法との併用）とともにペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）又はフィルグラスチム（遺伝子組換え）が使用された乳癌又は肺癌患者では骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病のリスクが増加したとの報告がある¹⁵⁾。本剤と骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病の因果関係は明らかではないが、本剤の投与後は患者の状態を十分に観察すること。

【解説】

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

なお、先行バイオ医薬品の添付文書における「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」の適応に関する注意喚起については、本剤では当該効能・効果を有さないことから、記載していない。

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

[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.1参照]

[解説]

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

[解説]

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

[解説]

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

[解説]

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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]

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

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）

[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

肺臓炎、肺障害等の間質性肺疾患が発現又は増悪することがある。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、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなど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、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.4 芽球の増加（頻度不明）

急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがある。[2.2、8.4 参照]

11.1.5 脾腫（0.3%）・脾破裂（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の適切な処置を行うこと。
[8.3 参照]

11.1.6 毛細血管漏出症候群（頻度不明）

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、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.7 Sweet症候群（頻度不明）

11.1.8 皮膚血管炎（頻度不明）

11.1.9 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の適切な処置を行うこと。

[解説]

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	じん麻疹、紅斑、 そう痒症	多形紅斑、皮膚剥 脱	
筋・骨格	背部痛、関節痛、 筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛	
消化器		下痢、便秘、腹痛、 腹部不快感、悪心、 嘔吐、口内炎		
肝臓	ALT 上昇、AST 上 昇	肝機能異常、血中 ビリルビン増加、 γ-GTP 増加		
血液	白血球増加、好中 球増加、リンパ球 減少	貧血、血小板減少、 白血球減少	単球増加	
代謝及び栄養		電解質(カリウム、 カルシウム、リン、 クロール、ナトリ ウム) 異常、高血 糖、食欲減退		
精神神経系	頭痛	味覚異常、めまい、 異常感覚	感覚鈍麻、不眠症	
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽、 呼吸困難	
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH 上昇、発熱、 倦怠感、Al-P 上昇	潮紅、浮腫、CRP 上昇、疼痛、胸痛	血中アルブミン減 少、尿酸増加、注 射部位反応(注射 部位疼痛を含む)	

【解説】

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

なお、先行バイオ医薬品の添付文書における「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」の適応に関する注意喚起については、本剤では当該効能・効果を有さないことから、記載していない。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1：副作用発現頻度一覧表（MD110102 試験）

副作用名	副作用発現例数（発現率、%）				
	全サイクル ^a (101例)	第1サイクル ^a (101例)	第2サイクル (99例)	第3サイクル (98例)	第4サイクル (93例)
全体	55 (54.5)	46 (45.5)	27 (27.3)	22 (22.4)	15 (16.1)
神経系障害	9 (8.9)	8 (7.9)		2 (2.0)	
頭痛	9 (8.9)	8 (7.9)		2 (2.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	1 (1.0)			1 (1.1)
間質性肺疾患	1 (1.0)				1 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)			
胃腸障害	1 (1.0)	1 (1.0)			
歯痛	1 (1.0)	1 (1.0)			
肝胆道系障害	1 (1.0)			1 (1.0)	
肝機能異常	1 (1.0)			1 (1.0)	
皮膚および皮下組織障害	13 (12.9)	4 (4.0)	5 (5.1)	6 (6.1)	1 (1.1)
蕁麻疹	7 (6.9)		3 (3.0)	4 (4.1)	1 (1.1)
発疹	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	
そう痒症	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	
湿疹	1 (1.0)	1 (1.0)			
筋骨格系および結合組織障害	43 (42.6)	38 (37.6)	17 (17.2)	12 (12.2)	8 (8.6)
背部痛	25 (24.8)	22 (21.8)	6 (6.1)	4 (4.1)	2 (2.2)
関節痛	18 (17.8)	15 (14.9)	6 (6.1)	6 (6.1)	3 (3.2)
筋肉痛	5 (5.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.1)
骨痛	4 (4.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	
筋骨格不快感	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.2)
頸部痛	1 (1.0)	1 (1.0)			
一般・全身障害および 投与部位の状態	15 (14.9)	7 (6.9)	8 (8.1)	8 (8.2)	7 (7.5)
発熱	11 (10.9)	3 (3.0)	6 (6.1)	6 (6.1)	6 (6.5)
倦怠感	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	
疼痛	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)
臨床検査	8 (7.9)	8 (7.9)	2 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (5.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)
C-反応性蛋白増加	4 (4.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	
後骨髄球数	2 (2.0)	2 (2.0)			
骨髄球数	2 (2.0)	2 (2.0)			
血中アルカリホスファター ゼ 増加	2 (2.0)	2 (2.0)		2 (2.0)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)			
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1 (1.0)			1 (1.0)	
血小板数減少	1 (1.0)	1 (1.0)			
血小板数増加	1 (1.0)		1 (1.0)		
肝酵素上昇	1 (1.0)			1 (1.0)	
骨髄芽球陽性	1 (1.0)	1 (1.0)			

MedDRA/J Ver.24.0

a：治験薬投与後

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 薬剤投与時の注意

本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

【解説】

本剤は1回使用の製剤であり、かつ針付のプレフィルドシリンジ製剤であることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髄異形成症候群発現が報告されている（0.3%、2/632例）。

15.1.2 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少（ $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）のリスクが増加したとの報告がある¹⁶⁾。

15.1.3 本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【解説】

MD110101 試験及び MD110102 試験の成績並びに先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

なお、先行バイオ医薬品の添付文書における「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」の適応に関する注意喚起については、本剤では当該効能・効果を有さないことから、記載していない。

(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。

【解説】

先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

ラット 4 週間間欠皮下投与毒性試験¹⁷⁾

6 週齢の雌雄 CrI:CD (SD) 系ラットに本剤又は先行バイオ医薬品を 100 及び 1,000µg/kg の用量で週 1 回、4 週間間欠皮下投与した。対照群として、溶媒を投与する溶媒対照群を設定した。各群雌雄各 10 匹とし、各 1,000µg/kg 投与群では最終投与の翌日より 28 日間休薬する回復群 (各群雌雄 5 例) を設定した。

いずれの群においても、投与及び回復期間を通して死亡例の発生はなく、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査及び尿検査で異常は認められなかった。

本剤投与群において薬理作用 (顆粒球コロニー形成刺激作用) に関連する変化として、血液学的検査では白血球、好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色細胞の高値、骨髓検査では前骨髓球及び好中球数の高値、器官重量測定では脾臓の腫大を伴う重量の増加、病理組織学的検査では骨髓における顆粒球系の造血亢進、肝臓及び脾臓における顆粒球系の髓外造血並びに、大腿骨における限局性の内骨膜性骨過形成が認められた。

上記に加え、本剤の薬理作用に起因した二次的変化として、血液学的検査では網状赤血球率の高値、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、MCV の高値、骨髓検査では多染性及び正染性赤芽球の低値、M/E 比の高値、病理組織学的検査では脾臓及び肝臓における赤芽球系の髓外造血が認められたが、いずれも毒性学的意義が乏しいものと判断した。

その他、骨髓検査において有核細胞数及びリンパ球数の低値、病理組織学的検査において脾臓におけるマクロファージの増加及び巨核球系の髓外造血、血液生化学的検査において ALP 活性の高値並びにグルコース及びカリウムの低値が認められたが、全身への影響及び組織傷害性変化が認められなかったこと、一部の変化については本剤の薬理作用に起因したものと推察されたことから、いずれも毒性学的意義が乏しいものと判断した。

投与期間中に認められたこれらの変化については、いずれも回復性があるものと判断した。

本剤投与群で認められたこれらの変化はいずれも先行バイオ医薬品投与群でも認められ、変化の発現頻度及び程度は両群で同様であった。また、両群の TK パラメータは同程度であり、抗薬物抗体は先行バイオ医薬品投与群の 1 例を除き、産生されなかった。

以上より、本剤及び先行バイオ医薬品の毒性学的性質は同等／同質であると考えられ、本剤及び先行バイオ医薬品の無毒性量は雌雄ともに 1,000µg/kg と推察された。

(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

ラット 4 週間間欠皮下投与毒性試験における投与部位の病理組織学的検査により、本剤の局所刺激性を評価した。本剤投与群の投与部位に軽度な変化（出血、炎症細胞浸潤）が観察されたものの、変化の種類と程度は対照群及び先行バイオ医薬品投与群と類似していた¹⁷⁾。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 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：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ジーラスタ[®]皮下注 3.6mg

一物二名称：ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg 「ニプロ」

7. 国際誕生年月日

2023 年 9 月 25 日（日本）

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
ペグフィルグラスチム BS皮下注3.6mg 「モチダ」	2023 年 9 月 25 日	30500AMX00270000	2023年11月22日	2023年11月22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

該当しない

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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ペグフィルグラ スチムBS皮下注 3.6mg「モチダ」	3399416G1036	3399416G1036	199262501	629926201

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) 持田製薬社内資料：製剤の安定性
- 2) 持田製薬社内資料：第 I 相試験
- 3) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.4）
- 4) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.5）
- 5) 持田製薬社内資料：第Ⅲ相試験
- 6) 高橋萌々子 他：Drug Delivery System. 2017 ; 32 (2) : 134-142
- 7) 持田製薬社内資料：薬理試験－ペグフィルグラスチム BS の *in vitro* 薬理試験－
- 8) 持田製薬社内資料：薬理試験－ペグフィルグラスチム BS の *in vivo* 薬理試験－
- 9) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：効力を裏付ける試験（2014年9月26日承認、CTD 2.6.2.2）
- 10) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：肺癌患者を対象とした第 I 相臨床薬理試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.2）
- 11) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：悪性リンパ腫患者を対象とした用量設定試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.10）
- 12) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.3）
- 13) ジーラスト[®]皮下注 3.6mg 申請資料概要：ラットにおける組織中濃度（2014年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 14) Yang, B. B. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2011 ; 50 (5) : 295-306 (PMID : 21456630)
- 15) Danese, M. D. et al. : Adv. Ther. 2022 ; 39 (6) : 2778-2795 (PMID : 35430673)
- 16) MID-NET[®]を用いた調査結果の概要（G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査）：<https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf>
- 17) 持田製薬社内資料：毒性試験－ペグフィルグラスチム BS のラットにおける4週間間欠皮下投与毒性試験－

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

2023年9月現在、本剤が承認されている国・地域はない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

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

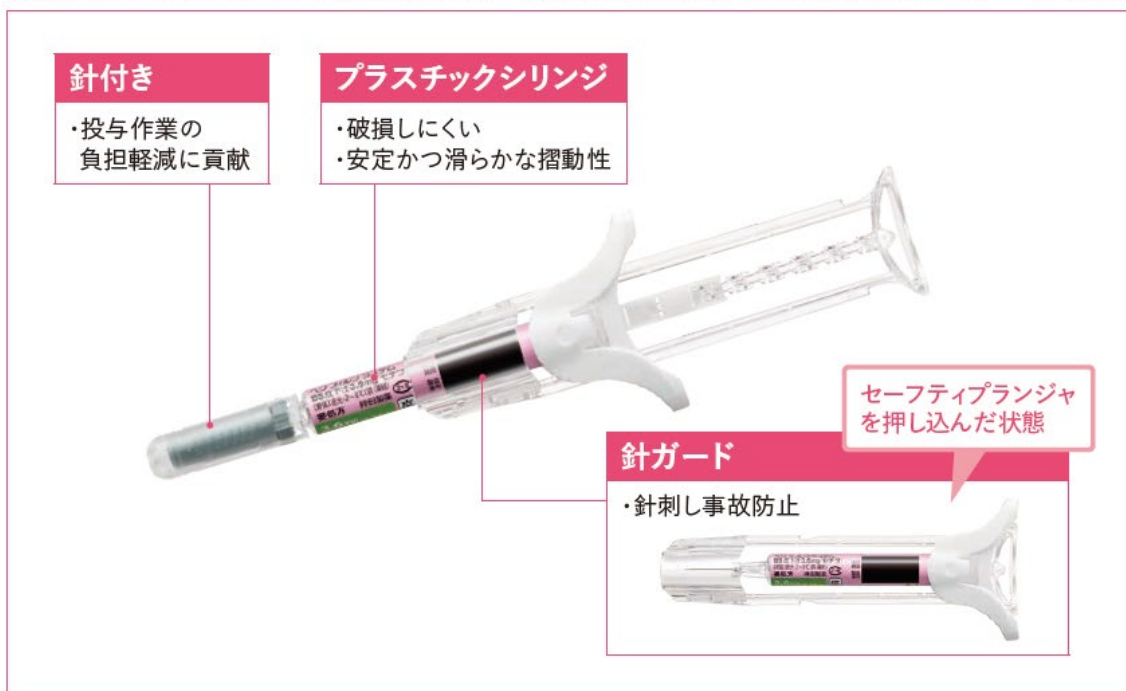
- ・「ペグフィルグラスチムBS皮下注3.6mg「モチダ」使用の手引き」より抜粋
〈監修〉有賀 智之先生 地方独立行政法人東京都立病院機構
東京都立駒込病院 外科(乳腺) 部長

<https://med.mochida.co.jp/rmp/pdf/pf1202312.pdf>

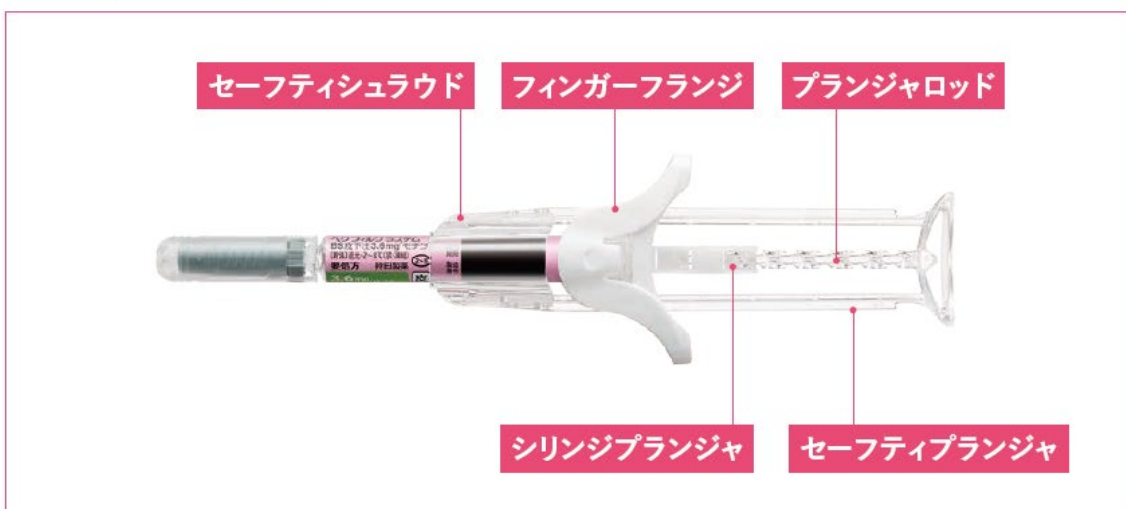
デバイスの特徴と実際の投与手順

●デバイスの特徴

針付きのプレフィルドシリンジ製剤で、使用時の利便性と安全性の向上を目指した設計のデバイスです。

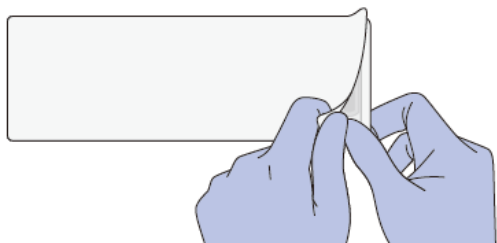


●デバイスの主な部位名

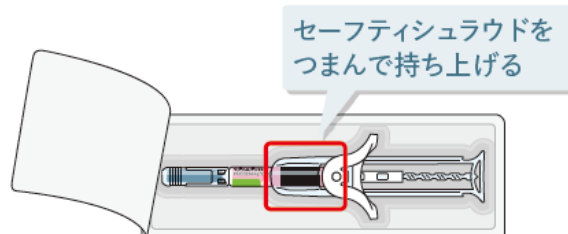


●本剤の投与方法

①プリスター包装を開封します。



②針に負担を与えないように、シリンジをケースから取り出します。

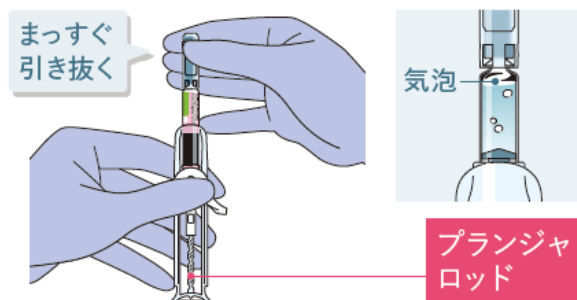


注)取り出す際は、シリンジの中央部分のセーフティシュラウド(赤で囲んだ部分)をつまんで持ち上げてください。針が曲がる恐れがありますので、他の部分をつまみ上げないでください。

③ラベルにて、ペグフィルグラスチムBS 皮下注3.6mg「モチダ」であることを最終確認します。



④シリンジの針キャップを、まっすぐ引き抜くように外します。



注)針キャップを外す際は、注射針を曲げないように注意してください。
注)シリンジ内の多少の気泡(空気)は皮下注射なので問題ありません。
気泡(空気)を抜く場合には、針キャップを引き抜いた後に、針を上にしてプランジャロッドをゆっくりと押し上げてください。

⑤注射針を皮下に刺します。



⑥プランジャロッドを押して薬液を投与します。



注)投与時にセーフティシュラウドに手を添えてしまうと、投与操作に支障が出る可能性があります。
注)プランジャロッドが動かなくなるまで最後まで完全に押し切ってください。注射針が皮膚から抜け、同時に針ガードが針をカバーし、固定されます。