新薬紹介総説

フィルグラスチム BS 注シリンジ 「モチダ」／「F」の品質特性，非臨床試験 および臨床試験成績

大庭 澄明¹⁾，今田 和則²⁾，友光 将人³⁾，竹谷 仁吏⁴⁾，金子 大樹⁵⁾

要約：フィルグラスチムは，遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子であり，好中球前駆細胞から成熟好中球への分化・増殖の促進，骨髓からの成熟好中球の放出促進による末梢血中の好中球数増加および好中球機能の亢進，造血幹細胞の末梢血への動員等の作用を有し，がん化学療法による好中球減少等の治療に利用される生理活性タンパク質である。持田製薬株式会社および富士製薬工業株式会社がそれぞれ販売を開始したフィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」およびフィルグラスチム BS 注シリンジ「F」は，グラン[®]（協和発酵キリン株式会社）を先行品とするバイオ後続品であり，それらの有効成分は，グラン[®]の有効成分であるフィルグラスチム（遺伝子組換え）と同一の一次構造を有し，グラン[®]の1番目のバイオ後続品の有効成分を意味するフィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続1]である。当該フィルグラスチムバイオ後続品の開発においては，「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」および「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に準拠して，品質特性，非臨床試験（薬理試験と毒性試験），および臨床試験を実施した。フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」／「F」の品質特性は，先行品と同等／同質であった。また，非臨床試験および臨床薬理試験において，好中球数増加作用，末梢血中への造血幹細胞の動員作用および薬物動態，安全性は，先行品と同等／同質であった。さらに，乳がん患者を対象とした第Ⅲ相試験において，有効性・安全性が確認された。持田製薬株式会社と富士製薬工業株式会社は，これらの成績をもとに本邦でフ

イルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」／「F」の製造販売承認申請を行い，2012年11月に先行品と同じ効能・効果で承認を取得，2013年5月に薬価収載され，販売を開始した。今後，フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」／「F」は，医療現場において広く使用されることが期待される。

1. はじめに

フィルグラスチムは顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF）であり，好中球前駆細胞から成熟好中球への分化・増殖の促進，骨髓からの成熟好中球の放出促進による末梢血中の好中球数増加および好中球機能の亢進，造血幹細胞の末梢血への動員等の作用を有し，がん化学療法による好中球減少等の治療に利用される生理活性タンパク質である(1, 2)。G-CSFを有効成分とする製剤は，1991年に米国で承認されて以来，世界各国で販売されており，本邦においても1991年に製造承認されている。

遺伝子組換え技術を応用して製造されるバイオ医薬品は，G-CSFをはじめインターフェロン，種々の抗体医薬品などが上市されており，がんや自己免疫疾患といった疾病の治療に欠かせなくなっている。一方，このようなバイオ医薬品の薬価は高く，医療費の高額化が課題となっている(3)。欧州では，これらバイオ医薬品と同等の有効性および安全性を有し，かつ相対的に安価なバイオ後続品（欧州では「バイオシミラー」と呼ばれる）が多数開発・承認されているが，本邦において，これまで承認されたバイオ後続品はソマトロ

キーワード：フィルグラスチム，G-CSF，バイオ後続品，比較試験，同等性／同質性

持田製薬株式会社¹⁾製剤研究所，²⁾開発研究所，³⁾医薬開発部（〒160-8515 東京都新宿区四谷1-7）

富士製薬工業株式会社⁴⁾研究部，⁵⁾開発部（〒102-0075 東京都千代田区三番町5番地7 精糖会館6F）

E-mail: s-ohba@mochida.co.jp（大庭），kimada@mochida.co.jp（今田），tomo-m@mochida.co.jp（友光），

Hitoshi_Takedani@fujipharma.jp（竹谷），Daiki_Kaneko@fujipharma.jp（金子）

原稿受領日：2013年9月10日，依頼原稿

Title: Quality characteristics and non-clinical/clinical profile of Filgrastim BS injection syringe "Mochida"/"F"

Author: Sumiaki Oba, Kazunori Imada, Masato Tomomitsu, Hitoshi Takedani, Daiki Kaneko

ピン（成長ホルモン）製剤とエポエチンアルファ製剤の2品目にとどまる。フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」およびフィルグラスチム BS 注シリンジ「F」は、グラン®（協和発酵キリン株式会社）を先行品とするバイオ後続品であり（以下、本フィルグラスチム後続品をフィルグラスチム BS と表記する）、それらの有効成分は、グラン®の有効成分であるフィルグラスチム（遺伝子組換え）と同一の一次構造を有し、グラン®の1番目のバイオ後続品の有効成分を意味するフィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続1]である（図1）。

バイオ後続品はジェネリック医薬品とは異なり、品質および生物学的同等性に関わる試験だけでなく、非臨床試験および臨床試験に基づく同等性／同質性の評価が求められる。そこで、フィルグラスチム BS の開発においては、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」および「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に準拠して、品質特性の同等性／同質性に関する評価、非臨床試験（薬理試験と毒性試験）、および臨床試験を実施した。

品質特性評価のため、構造、物理化学的性質、免疫学的性質、生物学的性質、不純物、および安定性を検討した。薬理試験では、*in vitro* 生物活性、正常動物と

好中球減少症モデル動物における骨髄からの好中球の放出作用を検討した。毒性試験では、単回および反復投与試験を実施し、毒性学的性質を検討した。臨床試験では、健康成人を対象とした臨床薬理試験と乳がん患者を対象とした試験を実施し、好中球数増加作用、末梢血中への造血幹細胞の動員作用、薬物動態、有効性および安全性について検討した。これらの成績をもとに、持田製薬株式会社と富士製薬工業株式会社は本邦でフィルグラスチム BS の製造販売承認申請を行い、2012年11月に承認を取得、2013年5月に薬価収載され、販売を開始した。

本稿では、フィルグラスチム BS の製造について述べた後、上記試験から主要な成績を紹介する。

2. フィルグラスチム BS の製造

フィルグラスチム BS の原薬を製造するにあたり、公知のヒト G-CSF 遺伝子の配列に基づき、対応する cDNA を合成した。この cDNA を組み込んだ発現ベクターを大腸菌に導入し、組換えヒト G-CSF 産生株を樹立した。さらにこれを種細胞として、マスターセルバンクおよびワーキングセルバンクを構築した。

フィルグラスチム BS の原薬は、ワーキングセルバンクの解凍、種培養、前培養、本培養等からなる培養工程とカラムクロマトグラフィー等を含む精製工程を経て製造される。フィルグラスチム BS の製剤は、原薬に安定性を考慮してポリソルベート 80、D-マンニトール、および酢酸緩衝液（pH 調節のため）を添加して製造される。製剤の成分および組成は先行品と同様である（表1）。

3. 先行品との品質同等性／同質性の評価

1) 品質同等性／同質性の評価項目

フィルグラスチム BS と先行品の品質同等性／同質性を検討するため、表2に示した項目を評価した。

2) 品質同等性／同質性の評価結果

(1) 一次構造

フィルグラスチム BS の一次構造を解析するために、

図1 フィルグラスチム BS の全アミノ酸配列

表1 フィルグラスチム BS と先行品の製剤成分

製剤成分		フィルグラスチム BS			先行品		
有効成分	フィルグラスチム（遺伝子組換え）	75 μ g	150 μ g	300 μ g	75 μ g	150 μ g	300 μ g
添加剤	ポリソルベート 80	0.012 mg	0.024 mg	0.028 mg	0.012 mg	0.024 mg	0.028 mg
	D-マンニトール	15 mg	30 mg	35 mg	15 mg	30 mg	35 mg
	—	酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量			pH 調節剤		
全量	—	0.3 mL	0.6 mL	0.7 mL	0.3 mL	0.6 mL	0.7 mL

表2 フィルグラスチム BS と先行品の品質同等性／同質性の評価項目

試験項目		測定対象		
		フィルグラスチム BS (原薬)	フィルグラスチム BS (製剤)	先行品
構造および物理化学的性質				
構造	アミノ酸組成	●	—	公知情報
	アミノ酸配列	●	—	公知情報
	N 末端アミノ酸配列	●	—	公知情報
	C 末端アミノ酸配列	●	—	公知情報
	ジスルフィド結合	●	—	公知情報
	ペプチドマッピング	●	—	●
	CD スペクトル	●	—	●
物理的・化学的性質	MALDI-TOF/MS	●	—	●
	SDS-PAGE (還元, 非還元)	●	●	●
	等電点電気泳動	●	●	●
	Native-PAGE	●	—	●
	UV スペクトル	●	—	●
	サイズ排除 HPLC	●	●	●
	イオン交換 HPLC	●	●	●
	逆相 HPLC	●	●	●
免疫学的性質	EIA	●	—	●
	ウェスタン・ブロット	●	—	●
生物学的性質	生物活性 (NFS-60 細胞増殖)	●	●	●
不純物				
目的物質由来不純物	サイズ排除 HPLC	●	●	●
	イオン交換 HPLC	●	●	●
	逆相 HPLC	●	●	●
製造工程由来不純物	宿主由来タンパク質	●	—	●
	宿主由来 DNA	●	—	●
	エンドトキシン	●	●	●
安定性試験				
加速試験		—	●	●
苛酷試験		—	●	●

●：評価を行った項目

還元アルキル化した後、グルタミルエンドペプチダーゼで消化し、LC/MS によりペプチドマッピングを行った。得られた各ピークの質量からフィルグラスチムの配列に帰属した（表3）。さらに主要ピークのアミノ酸配列分析（エドマン分解法）および LC/MS/MS 解析を行った結果、フィルグラスチムのアミノ酸配列（公知情報）（4）と同一であることが確認された。また、ペプチドマッピングでフィルグラスチム BS と先行品の両者を質的量的に比較したところ、両者のペプチド構造は同等／同質であることが示された（図2）。

(2) 高次構造 (CD スペクトル)

高次構造を解析するため、ジスルフィド結合の同定と CD スペクトルを測定した。フィルグラスチム BS と、想定されるフィルグラスチムのジスルフィド結合

および遊離スルフヒドリル基の数と位置は同一であった。また、フィルグラスチム BS (2 ロット) と先行品 (1 ロット) の CD スペクトルは一致していることが示唆された（図3）。遠紫外領域 (240~200 nm) の CD スペクトルデータから推定される二次構造の構成比は共に α -ヘリックスが 65%, β -シートが 35% であった（表4）ことから二次構造の一致が示唆された。

(3) 物理的・化学的性質 (SDS-PAGE)

物理的・化学的性質を評価するため、分子量、電荷、および疎水性について検討した。分子量は3種類の分析法 (MALDI-TOF/MS, 非還元と還元 SDS-PAGE, およびサイズ排除 HPLC) で、電荷 (等電点) は3種類の分析法 (Native-PAGE, 等電点電気泳動, およびイオン交換 HPLC) で、疎水性は逆相 HPLC で、それ

表 3 フィルグラスチム BS の一次構造解析結果

ピーク No.	位置	アミノ酸配列
1	95-99	GISPE
2	21-34	QVRKIQGDGAALQE
3	100-105	LGPTLD
4	35-47	KLcm-CATYKLcm-CHPEE
5	164-175	VSRYVLRHLAQP
6	111-124	VADFATTIWQQMEE
7	1-20	MTPLGPASSLPQSFLKcm-CLE
8	125-163	LGMAPALQPTQGAMPAFASAFQRRAGGVLVASHLQSFLE
9	106-124	TLQLDVADFATTIWQQMEE
10	100-124	LGPTLDTLQLDVADFATTIWQQMEE
11	125-175	LGMAPALQPTQGAMPAFASAFQRRAGGVLVASHLQSFLEVSRYVLRHLAQP
12	48-94	LVLGHSLGIPWAPLSScm-CPSQALQLAGcm-CLSQLHSGFLYQGLLQALE
13	48-99	LVLGHSLGIPWAPLSScm-CPSQALQLAGcm-CLSQLHSGFLYQGLLQALEGISPE

図 2 ペプチドマッピング (UV : 215 nm) によるフィルグラスチム BS と先行品の比較
(a) フィルグラスチム BS, (b) 先行品.

表 4 フィルグラスチム BS と先行品の CD スペクトル解析結果

試料	α -ヘリックス (%)	β -シート (%)	ターンおよびランダム構造 (%)
フィルグラスチム BS	65	35	0
先行品	65	35	0

ぞれフィルグラスチム BS と先行品との差異を検討した。いずれの分析法でも両者の同等／同質性が確認された (結果省略)。

フィルグラスチム BS (3 ロット) および先行品 (1 ロット) について、還元・非還元下の SDS-PAGE を行ったところ、両条件下ともに単一の主バンドを同位置に確認したことから、両者の分子量は同等／同質であることが示された (図 4)。

(4) 不純物

目的物質由来不純物と製造工程由来不純物について検討した。

G-CSF (フィルグラスチム) の目的物質由来不純物

については、ヒスチジンがグルタミンに置き替わったアイソフォーム (His→Gln), N 末端アミノ酸のメチオニンがホルミル化されたホルミルメチオニル体、二量体などの重合体、およびメチオニンが酸化された酸化体 (Met (O)) 等が報告されている (図 5)。そこで、重合体 (二量体および多量体) を検出するため非還元 SDS-PAGE, 還元 SDS-PAGE, およびサイズ排除 HPLC を、アイソフォームおよびホルミルメチオニル体を検出するため Native-PAGE, 等電点電気泳動, およびイオン交換 HPLC を、酸化体を検出するため逆相 HPLC を行い、それぞれの目的物質由来不純物に対する質的量的差異を検討した。また、製造工程由来不純

図3 フィルグラスチム BS と先行品の CD スペクトル

(a) 近紫外領域 (320~250 nm), (b) 遠紫外領域 (250~200 nm).

図4 フィルグラスチム BS と先行品の SDS-PAGE

(a) 非還元条件, (b) 還元条件. Lane, Sample: 1, 分子量マーカー; 2, フィルグラスチム BS; 3, フィルグラスチム BS; 4, フィルグラスチム BS; 5, 先行品; 6, 分子量マーカー.

図5 G-CSF (フィルグラスチム) の不純物

物については、混入する可能性がある宿主由来タンパク質、宿主由来 DNA およびエンドトキシンについて量的な検討を行った。

フィルグラスチム BS および先行品（各 75 μ g および 300 μ g 製剤につき 3 ロット）について 3 種の HPLC により行った不純物に関する解析結果を以下に示す。

①イオン交換 HPLC 分析

フィルグラスチム BS および先行品のイオン交換

HPLC の代表的なクロマトグラムを図 6 に示した。

両者の主ピークは同一形状を示し、ほぼ同じ保持時間に溶出した。それぞれの主ピーク含量は、フィルグラスチム BS では 99.9% 以上であり、先行品では 99.5% 以上であったことから、イオン交換 HPLC によるクロマトグラフィー的性質（電荷）について同等／同質であることが示された。なお、 $RRT=0.92\sim0.93$ （ホルミルメチオニル体と推定）のピーク（#1）はフィルグラスチム BS と先行品の両方で認められたが、そ

図 6 フィルグラスチム BS と先行品のイオン交換 HPLC

a-1) フィルグラスチム BS, a-2) a-1 の拡大図, b-1) 先行品, b-2) b-1 の拡大図。

図 7 フィルグラスチム BS と先行品の逆相 HPLC

a-1) フィルグラスチム BS, a-2) a-1 の拡大図, b-1) 先行品, b-2) b-1 の拡大図。

図8 フィルグラスチム BS と先行品のサイズ排除 HPLC

a-1) フィルグラスチム BS, a-2) a-1 の拡大図, b-1) 先行品, b-2) b-1 の拡大図.

のピーク含量は今回の分析に用いたロットにおいてそれぞれ 0.1% および 0.3~0.4% であった.

②逆相 HPLC 分析

フィルグラスチム BS および先行品の逆相 HPLC のクロマトグラムを図 7 に示した.

両者の主ピークは同一形状を示し, ほぼ同じ保持時間に溶出した. それぞれの主ピーク含量は, フィルグラスチム BS では 98.9% 以上であるのに対し, 先行品では 96.4% 以上であったことから, 逆相 HPLC によるクロマトグラフィー的性質 (疎水性) について同等/同質であることが示された. なお, $RRT=0.98\sim0.99$ (G-CSF の酸化体と推定) のピーク (#1) はフィルグラスチム BS と先行品の両者で認められたが, $RRT=1.02$, および $RRT=1.02\sim1.03$ のピーク (#2 および #3) は先行品のみで認められた.

③サイズ排除 HPLC 分析

フィルグラスチム BS および先行品のサイズ排除 HPLC の結果を図 8 に示した.

両者の主ピークは同一形状を示し, ほぼ同じ保持時間に溶出した. それぞれの主ピーク含量は, フィルグラスチム BS では 100.0% であり, 先行品では 99.7% 以上であったことから, サイズ排除 HPLC によるクロマトグラフィー的性質 (分子量) について同等/同質であることが示された.

以上, フィルグラスチム BS と先行品の品質特性の評価を行った結果, 各項目において同等/同質であっ

たことから, 極めて高い類似性を有していると示唆された.

4. 非臨床における同等性/同質性評価

1) G-CSF 依存性培養細胞に対する増殖促進作用

G-CSF 依存性に細胞増殖を示すマウス NFS-60 細胞株において, フィルグラスチム BS は濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し, その 50% 有効濃度 (EC_{50} 値) は 0.107 ng/mL であり, 先行品の EC_{50} 値 (0.087 ng/mL) と同程度であった (図 9).

図9 フィルグラスチム BS と先行品の G-CSF 依存性細胞における増殖促進作用

96 well プレートに 3×10^4 cells/well にて播種した NFS-60 細胞に薬物を添加し, 48 時間培養 (37°C , 5% CO_2) した後に Cell Counting Kit-8 を添加し, さらに 2 時間培養後に波長 450 nm における吸光度を測定した.

2) 正常ラットにおける末梢血好中球数増加作用

雄性ラットに溶媒、フィルグラスチム BS あるいは先行品を単回静脈内または単回皮下投与し、経時的に末梢血球数を測定した。フィルグラスチム BS または先行品の投与により、いずれの投与経路においても好中球数は投与後 8~12 時間を最大として増加し、その程度は同程度であった (図 10)。また、フィルグラスチム BS 投与群および先行品投与群において、好中球数の増加に伴うと考えられる白血球数の増加が観察されたが、リンパ球数、単球数、好酸球数、赤血球数および血小板数は溶媒投与群と比較して明らかな変化は観察されず、好塩基球は検出されなかった。

5. 臨床 (臨床薬理試験および動態試験) における同等性/同質性評価

1) 国内第 I 相単回皮下投与比較試験

日本人健康成人男性 40 例を対象に、ランダム化非盲検試験、2 期クロスオーバー法によりフィルグラスチム BS および先行品 (それぞれ $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$) の単回皮下投与試験を実施し、薬物動態 (PK) および薬力学 (PD) の同等性を検証した。第 I 期において 1 例中止となったため、PK および PD 解析対象集団を 39 例、安全性解析対象集団を 40 例とした。

フィルグラスチム BS および先行品の血漿中フィルグラスチム濃度の推移を図 11 に示す。

PK の主要評価項目である血中濃度-時間曲線下面積 (以下, AUC_{0-48}) および最高血中濃度 (以下, C_{max}) を算出した (表 5)。フィルグラスチム BS と先行品の平均値の差の 90% 信頼区間はいずれも同等性許容域 ($\log (0.80) \sim \log (1.25)$) の範囲内であった。

PD の主要評価項目である最大好中球絶対数 (以下, $\text{ANC } C_{\text{max}}$) および最大 CD34 陽性細胞数 (以下, $\text{CD34}^+ C_{\text{max}}$) を算出した (表 6)。フィルグラスチム BS と先行品の平均値の差の 95% 信頼区間はいずれも同等性許容域 ($\log (0.80) \sim \log (1.25)$) の範囲内であった。同様に主要評価項目である最大好中球絶対数到達時間 (以下, $\text{ANC } t_{\text{max}}$) および最大 CD34 陽性細胞数到達時間 ($\text{CD34}^+ t_{\text{max}}$) を算出した (表 6)。フィルグラスチム BS の中央値の差の 95% 信頼区間における先行品の中央値に対する比は同等性許容域 ($-0.2 \sim +0.2$) の範囲内であった。

有害事象は、フィルグラスチム BS 投与群、先行品投与群でそれぞれ 76.9% (30/39 例), 80.0% (32/40 例) に認められ、いずれも軽度または中等度であった。主な有害事象は、背部痛、頭痛、血中尿酸増加、網状赤血球数増加、および倦怠感であった。重篤な有害事

図 10 フィルグラスチム BS と先行品の正常ラットの末梢血好中球数に及ぼす影響

溶媒は 5 w/v% マンニトールおよび 0.004 w/v% ポリソルベート 80 含有 10 mmol/L 酢酸緩衝液 (pH 4.0) を用いた。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 溶媒投与群 (Dunnett の多重比較検定)。 $^{\#}P < 0.05$ vs. フィルグラスチム BS $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与群 (Student の t 検定)。 $^{\text{S}}P < 0.05$ vs. 先行品 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与群 (Aspin-Welch の t 検定)。

図 11 フィルグラスチム BS と先行品の血漿中濃度推移

表 5 フィルグラスチム BS と先行品の PK パラメータの概要

	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	MRT (h)	k _{el} (/h)	t _{1/2} (h)
フィルグラスチム BS (n=39)	534.59 ± 120.91	35.4774 ± 9.0794	539.84 ± 120.41	7.9 ± 1.2	11.48 ± 1.09	0.10889 ± 0.01780	6.58 ± 1.42
先行品 (n=39)	562.02 ± 116.33	37.4935 ± 8.6942	567.85 ± 116.44	8.2 ± 1.2	11.43 ± 1.05	0.10290 ± 0.01844	7.02 ± 1.64

平均値 ± 標準偏差

表 6 フィルグラスチム BS と先行品の PD パラメータの概要

	ANC		CD34 ⁺ 細胞数	
	C _{max} (× 10 ² /μL)	t _{max} (h)	C _{max} (/μL)	t _{max} (h)
フィルグラスチム BS (n=39)	252.06 ± 56.00	25.2 ± 4.6	9.323 ± 4.835	81.8 ± 14.3
先行品 (n=39)	252.68 ± 54.10	26.5 ± 4.9	9.580 ± 5.299	83.7 ± 13.3

平均値 ± 標準偏差

象や死亡，中止に至った有害事象は，いずれの群においても認められなかった。

2) 国内第 I 相反復皮下投与比較試験

日本人健康成人男性 42 例を対象に，ランダム化二重盲検，2 期クロスオーバー法によりフィルグラスチム BS および先行品（それぞれ 400 μg/m²，1 日 1 回，5 日間）の反復皮下投与試験を実施し，造血幹細胞の末梢血中への動員作用の同等性を検証した。第 I 期において 6 例中止となったため，PK および PD 解析対象集団を 36 例とした。また，中止となった 6 例のうち，2 例はフィルグラスチム BS，4 例は先行品のみ投与が行われたため，安全性解析対象集団は，フィルグラスチム BS 投与群を 38 例，先行品投与群を 40 例とした。

主要評価項目である CD34⁺ C_{max} を算出した（表 7）。

フィルグラスチム BS と先行品の平均値の差の 95% 信頼区間は同等性許容域（log（0.80）～log（1.25））の範囲内であった。同様に主要評価項目である CD34⁺ t_{max} を算出した（表 7）。フィルグラスチム BS の中央値の差の 95% 信頼区間における先行品の中央値に対する比は同等性許容域（-0.2～+0.2）の範囲内であった。

有害事象は，フィルグラスチム BS 投与群，先行品投与群でそれぞれ 100%（38/38 例），100%（40/40 例）に認められた。主な有害事象は，ALH 増加，LDH 増加，尿酸増加，背部痛，および網状赤血球数増加であった。重度の好中球数減少がフィルグラスチム BS 投与群および先行品投与群でそれぞれに 3 例および 4 例に認められ，いずれも副作用と判断された。中止に至った有害事象は，フィルグラスチム BS 投与群の

ALT 増加および AST 増加が各 1 例，先行品投与群の ALT 増加が 3 例および AST 増加が 2 例であった。重篤な有害事象および死亡は，いずれの群においても認められなかった。

3) 国内第 I 相単回点滴静脈内比較試験

日本人健康成人男性 24 例を対象に，ランダム化二重盲検，2 期クロスオーバー法によりフィルグラスチム BS および先行品（それぞれ $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ）の単回点滴静脈内投与試験を実施し，PK の同等性を検証した。第 I 期において 1 例中止となったため，PK 解析対象集団を 23 例，安全性解析対象集団を 24 例とした。

フィルグラスチム BS および先行品の血漿中フィルグラスチム濃度の推移を図 12 に示す。

表 7 フィルグラスチム BS と先行品の $\text{CD}34^+$ パラメータの概要

	$\text{CD}34^+$ 細胞数	
	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{\max}$ (h)
フィルグラスチム BS (n=36)	68.333 ± 36.724	108.0 ± 13.5
先行品 (n=36)	69.945 ± 37.684	108.0 ± 12.2

平均値 ± 標準偏差

主要評価項目である AUC_{0-48} を算出した（表 8）。フィルグラスチム BS と先行品の平均値の差の 90% 信頼区間は同等性許容域 ($\log(0.80) \sim \log(1.25)$) の範囲内であった。

有害事象は，フィルグラスチム BS 投与群および先行品投与群でそれぞれ 39.1% (9/23 例)，41.7% (10/24 例) に認められた。いずれも軽度または中等度であった。主な有害事象は，頭痛，網状赤血球数増加，関節痛，および背部痛であった。中止に至った有害事象は，先行品投与群の尿中蛋白陽性および尿中血陽性の 1 例であった。重篤な有害事象および死亡は，いずれの群においても認められなかった。

以上の 3 試験より，フィルグラスチム BS の臨床薬理作用および安全性は先行品と同等／同質であることが確認された。

4) 国内第 II 相患者対象試験

フルオロウラシル，エピルビンおよびシクロホスファミド併用療法を術前あるいは術後補助療法として施行予定の浸潤性乳がん患者 104 例を対象に，非ランダム化多施設共同オープン試験を実施し，フィルグラスチム BS の有効性および安全性を評価した。フィルグラスチム BS が 1 度でも投与された 104 例を FAS 解析対象集団および安全性解析対象とし，このうち，重

図 12 フィルグラスチム BS と先行品の血漿中濃度推移

表 8 フィルグラスチム BS と先行品の PK パラメータの概要

	AUC_{0-48} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{∞} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	MRT (h)	k_{el} ($1/\text{h}$)	$t_{1/2}$ (h)
フィルグラスチム BS (n=23)	420.64 ± 61.77	101.9864 ± 13.2957	420.12 ± 62.46	3.94 ± 0.51	0.16681 ± 0.06713	4.99 ± 2.30
先行品 (n=23)	463.54 ± 55.08	112.1084 ± 12.4777	463.88 ± 55.90	4.12 ± 0.75	0.16527 ± 0.06307	4.87 ± 1.98

平均値 ± 標準偏差

大な逸脱およびサイクル2の好中球減少期間の評価ができなかった20例を除く84例をPPS解析対象集団とした。

主要評価項目であるPPS解析対象集団におけるサイクル2の好中球減少($ANC < 1000 \text{ mm}^3$)期間(DN)を算出した。DN平均値は2.2日、DN平均値の片側97.5%信頼区間上限値は2.5日であり、閾値として設定した3.0日を超えなかった。

有害事象は、全例である100% (104/104例)に認められた。主な有害事象は、脱毛症、悪心、便秘、背部痛、および倦怠感であった。中止に至った有害事象は4例5件(3.8%)でいずれも副作用と判断され、その内容はALT増加2例、肝障害(Grade3のALT上昇, Grade1のAST上昇)1例、骨痛・背部痛1例であった。重度の有害事象は56例(53.8%)、その他の重篤な有害事象は6例(悪心、陰部ヘルペス、低血糖症・急性腎不全・閉塞隅角緑内障、虫垂炎、インフルエンザ、発熱が各1例)であり、陰部ヘルペス以外はすべて治験薬との因果関係は否定された。死亡は認められなかった。

以上、フィルグラスチムBSはフルオロウラシル、エピルビシンおよびシクロホスファミド併用療法による好中球減少症に対し良好な好中球の回復効果を示すことが確認された。

また、安全性に関しては、先行品の添付文書に記載されていない副作用は、陰部ヘルペス、ヘルペスウイルス感染症、眼痛、口腔咽頭痛、上腹部痛、下痢、歯肉痛、肛門周囲炎、口内炎、爪の障害および筋肉痛であったが、これらの副作用の発現頻度はいずれも3例(2.9%)以下であり、発現頻度は低かった。

なお、フィルグラスチムBSはフィルグラスチム(グラン[®])のバイオ後続品であるため、バイオ後続品の特性から安全性情報取得を目的として、通常の自発報告による副作用の収集の他、市販後調査(使用成績調査および特定使用成績調査(長期使用))を行うこととした。

6. おわりに

フィルグラスチム(グラン[®])のバイオ後続品として開発されたフィルグラスチムBSは、品質特性に関する先行品との比較試験において、同等性/同質性が確認された。また、非臨床試験および臨床試験において、好中球数増加作用、末梢血中への造血幹細胞の動員作用および薬物動態、安全性について先行品との同等性/同質性が示されたことから、2011年12月に持田製薬株式会社と富士製薬工業株式会社によって、医薬品製造販売承認申請され、2012年11月に先行品と同じ効能・効果で承認を取得、2013年5月に薬価収載し、販売を開始した。今後、フィルグラスチムBS注シリンジ「モチダ」/「F」は、医療現場において広く使用されることが期待される。

著者の利益相反: 大庭澄明, 今田和則, 友光将人(持田製薬株式会社)。

竹谷仁吏, 金子大樹(富士製薬工業株式会社)。

文 献

- 1) 伊藤善啓, 他. 炎症と免疫. 1997;5:398-404.
- 2) 宮本敏浩, 他. 血液・免疫・腫瘍. 2003;8:292-296.
- 3) 石井明子, 他. Pharm Tech Japan. 2013;29:23-42.
- 4) Herman AC, et al. Pharm Biotechnol. 1996;9:303-328.