



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]

（ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「モチダ」／「ニプロ」）の 品質特性，非臨床試験および臨床試験成績

渡邊 学¹⁾／寺澤英之²⁾／齋藤 亮³⁾／高杉 浩⁴⁾

Quality Characteristics and Nonclinical/Clinical Profiles of Pegfilgrastim BS Subcutaneous Injection 3.6 mg [Mochida] and [Nipro]

Manabu WATANABE / Hideyuki TERASAWA / Ryo SAITO / Hiroshi TAKASUGI

● 要約

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化した顆粒球コロニー形成刺激因子製剤（G-CSF 製剤）であり、がん化学療法 1 サイクルに 1 回の投与で発熱性好中球減少症の発症抑制の効果を発揮する。持田製薬株式会社およびキッズウェル・バイオ株式会社が開発したペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6 mg 「モチダ」および「ニプロ」は、ジールスタ[®]を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品であり、有効成分である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 BS）は、先行バイオ医薬品の有効成分であるペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）とタンパク質部分におけるアミノ酸配列が同一であり、構造において高い類似性を有する。また、ペグフィルグラスチム BS の品質特性は先行バイオ医薬品と高い類似性を有し、非臨床試験において先行バイオ医薬品と同等／同質の薬理的性質および毒性学的性質を示した。さらに、国内第 I 相試験および国内第 III 相試験では、先行バイオ医薬品との薬物動態および薬力学的効果の同等性が検証され、有効性ならびに安全性プロファイルも先行バイオ医薬品と大きな相違がないことが確認された。持田製薬株式会社および持田製薬販売株式会社はこれらの成績をもとに製造販売承認申請を行い、本邦で初めて、ジールスタ[®]のバイオ後続品として、2023 年 9 月に「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の効能・効果で承認を取得した。先行バイオ医薬品より安価なペグフィルグラスチム BS が、医療現場において、がん種によらず、広く使用されることが期待される。

キーワード：ペグフィルグラスチム，G-CSF，バイオ後続品，同等性／同質性，発熱性好中球減少症

¹⁾ 持田製薬株式会社 医薬開発部（〒160-8515 東京都新宿区四谷 1-7）メールアドレス：manabu.watanabe@mochida.co.jp

²⁾ 持田製薬株式会社 製剤研究所（〒426-8640 静岡県藤枝市源助 342）

³⁾ 持田製薬株式会社 総合研究所（〒412-8524 静岡県御殿場市神場字上ノ原 722）

⁴⁾ キッズウェル・バイオ株式会社 研究開発本部 開発部（〒104-0033 東京都中央区新川 1-2-12 金山ビルディング 3 階）

1. はじめに

ペグフィルグラスチム（製品名；ジースタ[®]）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化（以下、PEG化）した顆粒球コロニー形成刺激因子製剤（以下、G-CSF製剤）であり、がん化学療法1サイクルに1回の投与で発熱性好中球減少症（以下、FN）発症抑制の効果を発揮する。国内において、がん化学療法によるFNに関連した効能・効果を有するG-CSF製剤は、フィルグラスチム、レノグラスチムおよびペグフィルグラスチムがあり、フィルグラスチムおよびレノグラスチムは、連日投与する用法・用量である。日本癌治療学会「G-CSF適正使用ガイドライン（改訂第2版）」では、がん化学療法において、PEG化G-CSF単回投与を行うことを強く推奨する旨が記載されている¹⁾。しかしながら、バイオ医薬品は従来の低分子医薬品に比べ高額であり、患者や社会全体の経済的負担が大きいことが問題となっている。そこで、より安価なバイオ後続品が、先行バイオ医薬品（以下、先行品）の代替薬として注目されている²⁾。

持田製薬株式会社およびキッズウェル・バイオ株式会社が開発したペグフィルグラスチムBS皮下注3.6 mg「モチダ」および「ニプロ」は、ジースタ[®]を先行品とするバイオ後続品であり、有効成分である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BS）は、先行品の有効成分であるペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）とタンパク質部分のアミノ酸配列が同一であり、構造において高い類似性を有する。バイオ後続品は低分子ジェネリック医薬品と異なり、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（以下、バイオ後続品の指針）³⁾において、品質および生物学的同等性に関する試験だけでなく、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ている。ペグフィルグラスチムBSの開発は、本指針に準拠して、キッズウェル・バイオ株式会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、品質に関する試験および臨床試験を実施した。

品質特性の評価として、構造解析、物理的・化学的性質、免疫化学的性質、生物学的性質および不純物

について各種試験を実施した。

非臨床試験として、薬理試験および毒性試験を実施し、ペグフィルグラスチムBSと先行品の非臨床プロファイルと比較した。

臨床試験として、健康成人男性を対象とした国内第I相試験を実施し、ペグフィルグラスチムBSと先行品の薬物動態および薬力学的効果の同等性/同質性を検証した。また、乳がん患者を対象とした国内第III相試験を実施し、ペグフィルグラスチムBSの安全性と有効性を確認した。

これらの成績をもとに、持田製薬株式会社および持田製薬販売株式会社は本邦においてペグフィルグラスチムBSの製造販売承認申請を行い、本邦で初めて、ジースタ[®]のバイオ後続品として、2023年9月に「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能・効果として承認を取得した。

本稿では、ペグフィルグラスチムBSの製造に関して述べた後、主要な品質、非臨床試験および臨床試験の成績を紹介する。

2. ペグフィルグラスチムBSの製造

ペグフィルグラスチムBSの原薬は、ワーキングセルバンクの解凍、種培養、前培養、本培養等からなる一連の培養工程とカラムクロマトグラフィー等による精製工程を経て得られるフィルグラスチム後続1を中間体として用い、フィルグラスチムのPEG化とカラムクロマトグラフィーによる精製工程により製造される。

ペグフィルグラスチムBSの製剤は、原薬を処方添加剤溶液で希釈し、ろ過滅菌後、プラスチック製の針付シリンジ（27G）に充填して製造される。製剤の成分および分量は先行品と同一である（表1）。また、本製剤は、使用後の針刺し事故を防止する針ガード（セーフティプランジャ、シリンジプランジャ、セーフティシュラウド、フィンガーフランジから構成）を装着したプレフィルドシリンジ製剤であり（コンビネーション医薬品：図1）、プランジャーロッドを押し込んで薬液を投与する一般的なプレフィルドシリンジ製剤の操作手順と同様に、セーフティプランジャを押し込むことでシリンジプランジャがプランジャーストッパーを薬液側に押し込み、薬液が排出される。さらに、セーフティプランジャを押し切ると、セーフティシュラウドの中に

表1 ペグフィルグラスチム BS と先行品の製剤成分

製剤成分		1 シリンジ (0.36 mL) 中	
		ペグフィルグラスチム BS	先行品
有効成分	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)	3.6 mg	3.6 mg
添加剤	D-ソルビトール	18 mg	18 mg
	氷酢酸	0.216 mg	0.216 mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
	ポリソルベート 20	0.0144 mg	0.0144 mg

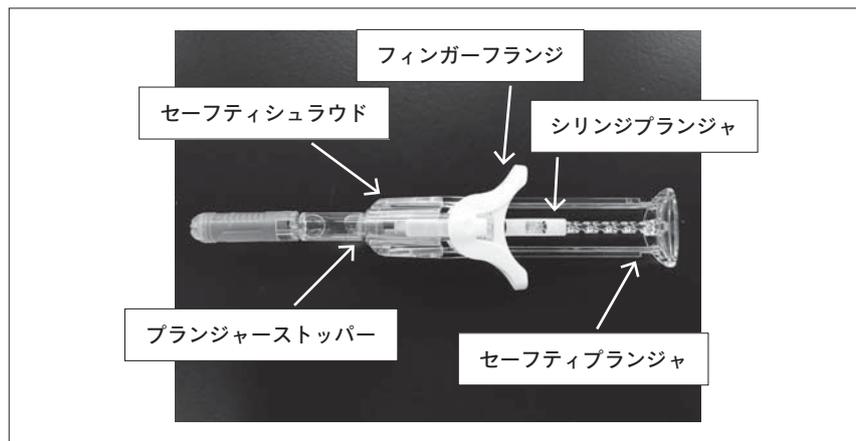


図1 ペグフィルグラスチム BS (製剤) の外観

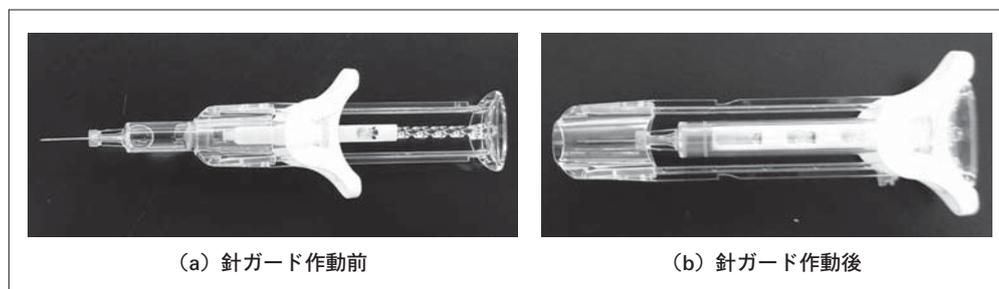


図2 ペグフィルグラスチム BS (製剤) の針刺し防止機能

針が格納された状態で固定される (図2)。

このように、薬液の投与から針刺し防止機能の作動までが一連の操作で完了するため、使用後の医療従事者の針刺し事故を防止することが期待される。また、プラスチック製の針付シリンジを採用しているため、ガラス製シリンジのような容器の破損リスクの低減が期待される。

3. 品質における同等性/同質性の評価

1) 品質同等性/同質性の評価項目

表2に示した項目について、ペグフィルグラスチム BS と先行品の品質における同等性/同質性を評価した。

2) 評価結果

(1) 一次構造

ペグフィルグラスチム BS の一次構造を解析するために、還元アルキル化後、グルタミルエンドペプ

表2 ペグフィルグラスチム BS と先行品の品質における同等性/同質性の評価項目

評価項目		測定対象		
		ペグフィルグラスチム BS (原薬)	ペグフィルグラスチム BS (製剤)	先行品
構造・組成	アミノ酸配列	●	—	公知情報 ⁴⁾
	ペプチドマップ	●	—	●
	N末端アミノ酸配列	●	—	公知情報 ⁴⁾
	PEG 結合部位	●	—	●
	ジスルフィド結合	●	—	公知情報 ⁴⁾
	CD スペクトル	●	—	●
	蛍光スペクトル	●	—	●
物理的 化学的性質	MALDI-TOF/MS	●	—	●
	SDS-PAGE (非還元・還元)	●	—	●
	等電点電気泳動	●	—	●
	サイズ排除 HPLC	●	—	●
	逆相 HPLC	●	—	●
	イオン交換 HPLC	●	—	●
	タンパク質含量	—	●	●
免疫化学的性質	ウエスタンブロット	●	—	●
生物学的性質	生物活性 (NFS-60 細胞増殖活性)	●	●	●
目的物質由来 不純物	サイズ排除 HPLC	●	●	●
	逆相 HPLC	●	●	●
	イオン交換 HPLC	●	●	●
製造工程由来 不純物	遊離 PEG	●	●	●

チダーゼで消化し LC-MS および LC-MS/MS にてアミノ酸配列を決定した。その結果、ペグフィルグラスチム BS のアミノ酸配列は先行品と同一であることが確認された。また、還元アルキル化後、リシン特異的メタロエンドペプチダーゼで消化し逆相 HPLC で解析した結果、ペグフィルグラスチム BS の PEG 結合部位は N 末端アミノ基であり、先行品と同一であった。ペプチドマップにおいてもペグフィルグラスチム BS と先行品のクロマトグラム (UV 検出) は類似のプロファイルを示し (図 3)、一次構造が同等/同質であることが確認された。

(2) 高次構造

ペグフィルグラスチム BS の高次構造を解析するため、ジスルフィド結合の同定と CD スペクトルおよび蛍光スペクトルを測定した。その結果、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先行品と同一であった。また、ペグフィルグラスチム BS と先行品の CD スペクトルは高い類似性を

示し (図 4)、 α ヘリックス構造を多く含む二次構造を有することが確認された。さらに、ペグフィルグラスチム BS と先行品の 280 nm の波長で励起させて得た蛍光スペクトルは、高い類似性を示した (図 5)。

(3) 物理的化学的性質

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, SDS-PAGE (非還元・還元) およびサイズ排除 HPLC)、電荷 (等電点) は 2 種類の分析法 (等電点電気泳動およびイオン交換 HPLC)、疎水性は逆相 HPLC でそれぞれペグフィルグラスチム BS と先行品を比較評価した。いずれの分析法においても両者の高い類似性が確認された。

(4) 不純物

① サイズ排除 HPLC

ペグフィルグラスチム BS および先行品のサイズ

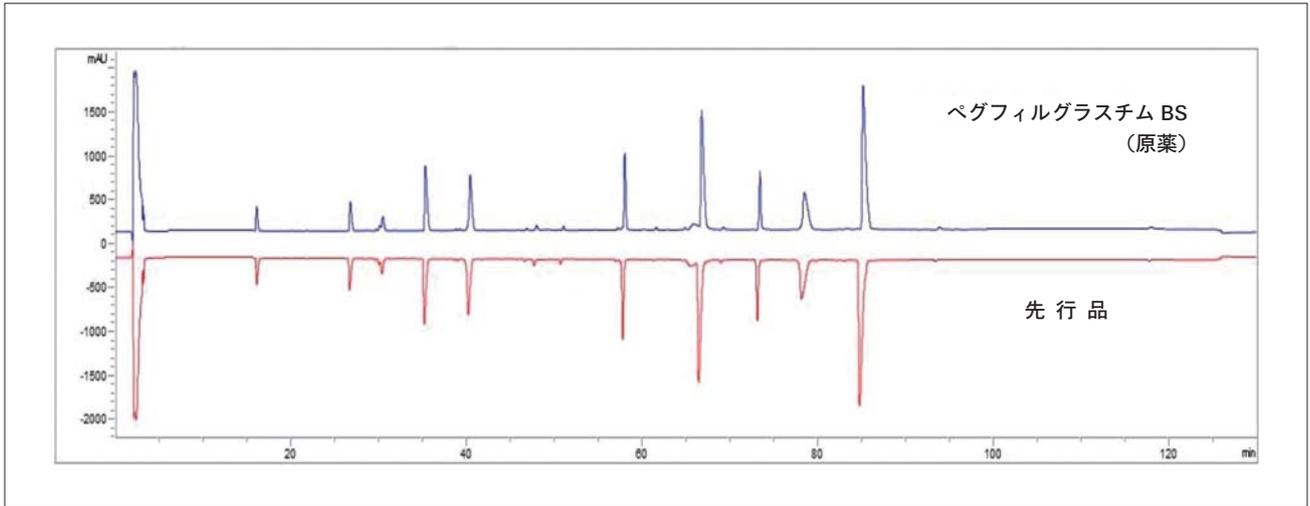


図3 ペプチドマップ (UV) によるペグフィルグラスチム BS と先行品との比較

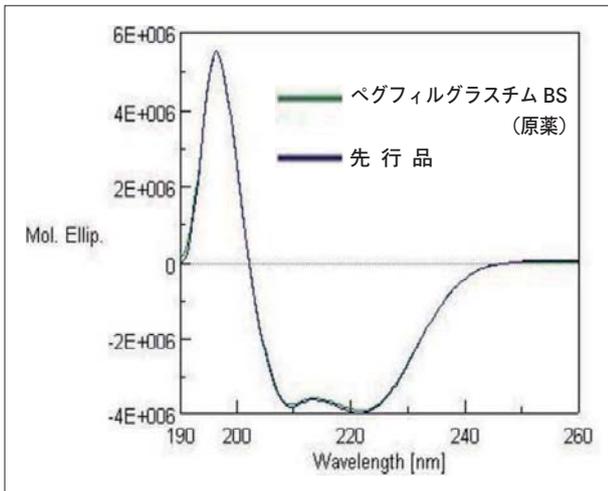


図4 ペグフィルグラスチム BS および先行品の CD スペクトル

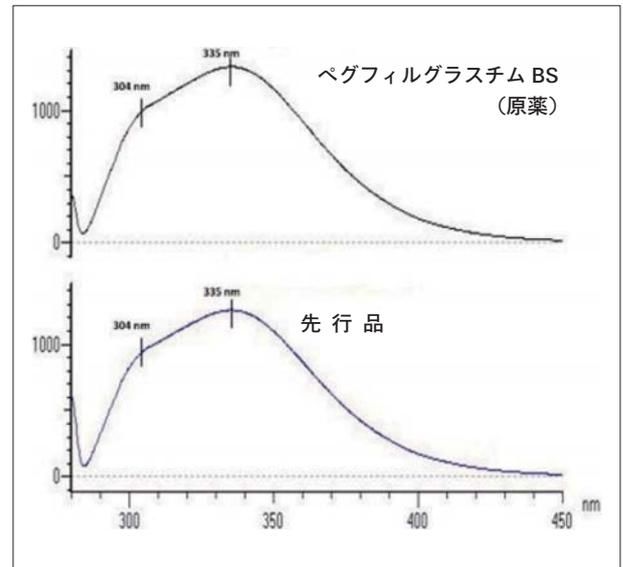


図5 ペグフィルグラスチム BS および先行品の蛍光スペクトル

排除 HPLC の代表的なクロマトグラムを図 6 に示した。

両クロマトグラムにおいて、主ピークは同一形状を示し、同様の保持時間に溶出した。主ピーク含量はペグフィルグラスチム BS および先行品でいずれも 99% 以上であり、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。

② 逆相 HPLC

ペグフィルグラスチム BS および先行品の逆相 HPLC の代表的なクロマトグラムを図 7 に示した。

両クロマトグラムにおいて、主ピークは同一形状を示し、同様の保持時間に溶出した。主ピーク含量はペグフィルグラスチム BS および先行品でいずれも 97% 以上であり、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。

③ イオン交換 HPLC

ペグフィルグラスチム 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 8 に示した。

両クロマトグラムにおいて、主ピークは同一形状を示し、同様の保持時間に溶出した。主ピーク含量はペグフィルグラスチム BS および先行品でいずれも 99% 以上であり、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。

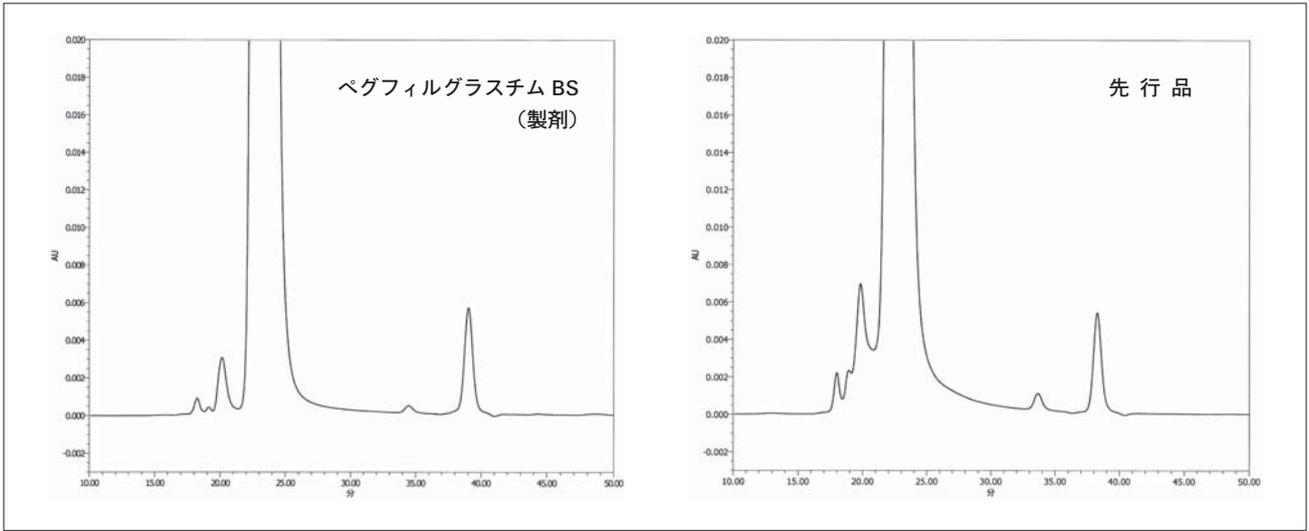


図6 ペグフィルグラスチム BS および先行品のサイズ排除 HPLC

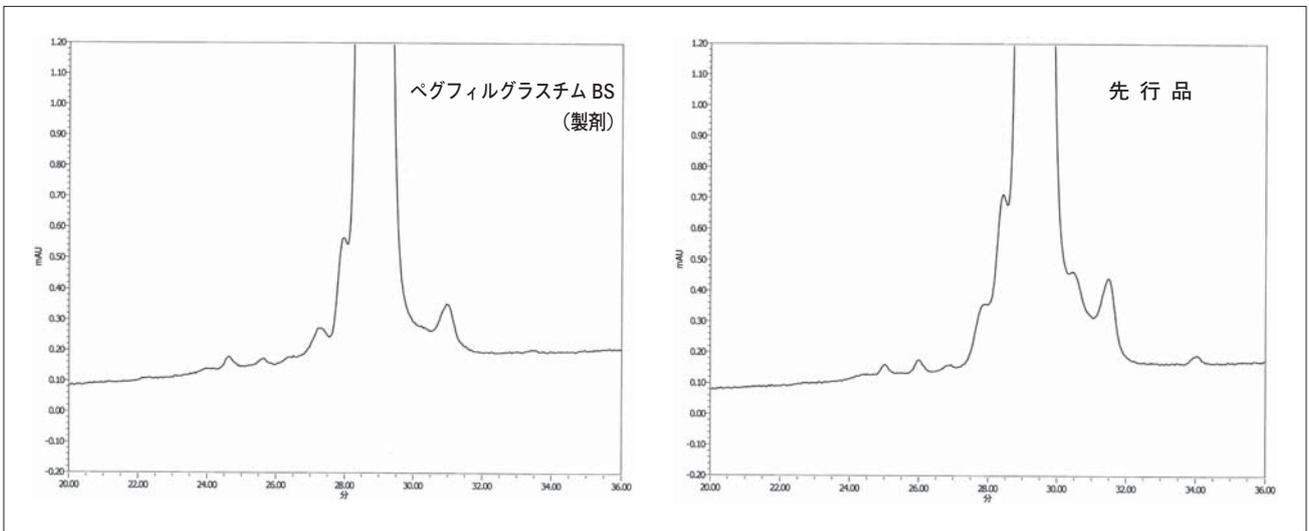


図7 ペグフィルグラスチム BS および先行品の逆相 HPLC

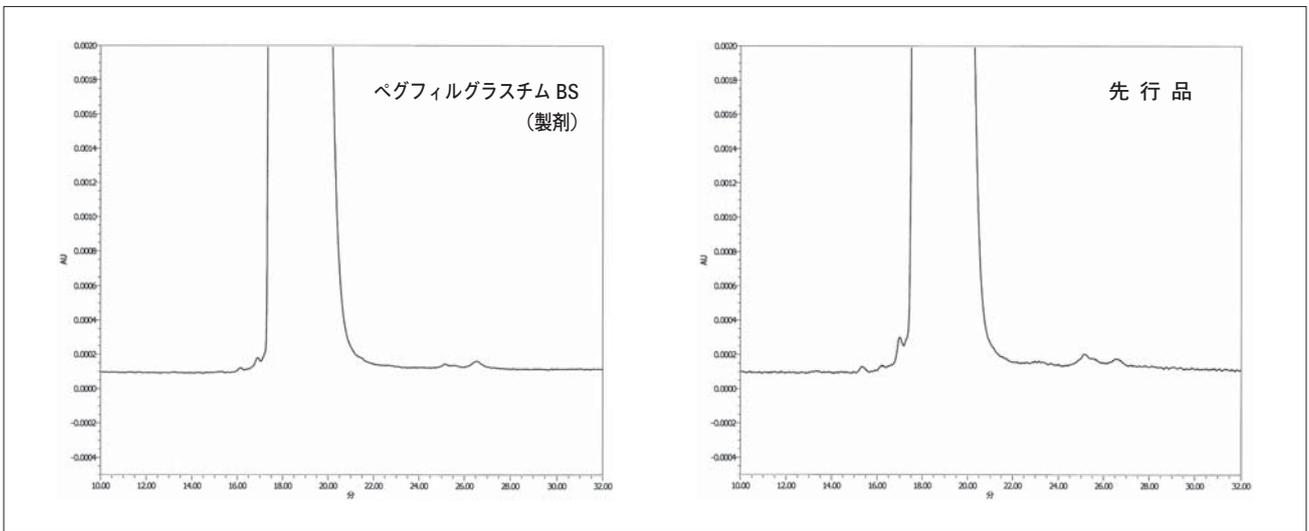


図8 ペグフィルグラスチム BS および先行品のイオン交換 HPLC

表3 非臨床試験における評価項目および試験成績

分野	試験の種類		試験成績
薬理	<i>in vitro</i>	G-CSF 依存性細胞における増殖促進作用	先行品と高い類似性
	<i>in vivo</i>	正常マウスを用いた末梢血好中球数増加作用	先行品と同様
		好中球減少症モデルマウスを用いた末梢血好中球数増加作用 ^{a)}	
毒性	4週間間欠皮下投与毒性試験 (ラット)		

a) 先行品と直接比較せずに既存試験成績と比較した。

④ 遊離 PEG

ペグフィルグラスチム BS および先行品の遊離 PEG の含量を測定した結果、それぞれ定量限界未満～0.14%および定量限界未満～0.23%であり、両者に大きな差がないことが示された。

前述した評価のほか、表2に示す各評価項目においても、ペグフィルグラスチム BS と先行品との高い類似性が確認された。

なお、ペグフィルグラスチム BS の製剤については、先行品と同様に、遮光、2～8℃保存条件で36カ月安定であることを安定性試験にて確認している。

4. 非臨床における同等性/同質性評価

ペグフィルグラスチム BS と先行品を比較した非臨床試験の評価項目および試験成績を表3に示す。

1) 薬理試験

In vitro 薬理試験として、G-CSF 依存性増殖を示すマウス NFS-60 細胞株を用いた細胞アッセイにおいて、ペグフィルグラスチム BS および先行品の増殖促進作用の類似性を評価した。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ペグフィルグラスチム BS (5ロット, 0.97～1.20 × 10⁷ IU/mg) と先行品 (3ロット, 0.92～1.18 × 10⁷ IU/mg) で類似していた。

G-CSF 製剤を正常動物に投与すると、骨髄から成熟好中球が放出され、末梢血中の好中球数が増加することが報告されている⁴⁾⁵⁾。そこで、雄性マウスにペグフィルグラスチム BS または先行品をそれぞれ 30, 100 および 300 μg/kg の用量で単回皮下投与し、経時的に末梢血中の好中球数を測定して *in vivo* における薬理作用の類似性を評価した。ペ

グフィルグラスチム BS は末梢血中の好中球数を増加させ、臨床用量に近い 30 および 100 μg/kg における増加の程度は先行品と同程度であった。300 μg/kg ではペグフィルグラスチム BS と先行品で好中球数増加の程度に差異が認められたものの、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。

正常動物に抗がん剤であるシクロホスファミド (CPA) を投与すると好中球減少が認められることから、本病態モデルは先行品を含めた G-CSF 製剤の有効性評価に汎用されている⁴⁾⁶⁾。そこで、CPA 誘発マウス好中球減少症モデルを用いて、抗がん剤投与に起因した好中球数減少に対するペグフィルグラスチム BS の有効性を検討した。なお、本モデルは時間の経過とともに好中球数の回復が認められることから⁴⁾⁷⁾、被験物質の正確な有効性の比較は困難と判断し、先行品との直接の同等性評価は行わず、先行品の既存試験成績と同様の有効性を示すことを確認した。CPA 投与した雄性マウスにペグフィルグラスチム BS を 300 μg/kg の用量で単回皮下投与し、経時的に末梢血中の好中球数を測定して好中球数減少に対するペグフィルグラスチム BS の有効性を評価した結果、ペグフィルグラスチム BS は先行品と同様に CPA 投与による好中球数減少を抑制し、好中球数が低値となる期間を短縮した。

以上の *in vitro* および *in vivo* の試験成績より、ペグフィルグラスチム BS および先行品の薬理的性質は同等/同質であると考えられた。

2) 毒性試験

雌雄ラットにペグフィルグラスチム BS または先行品を 100 および 1000 μg/kg の用量で週1回、4

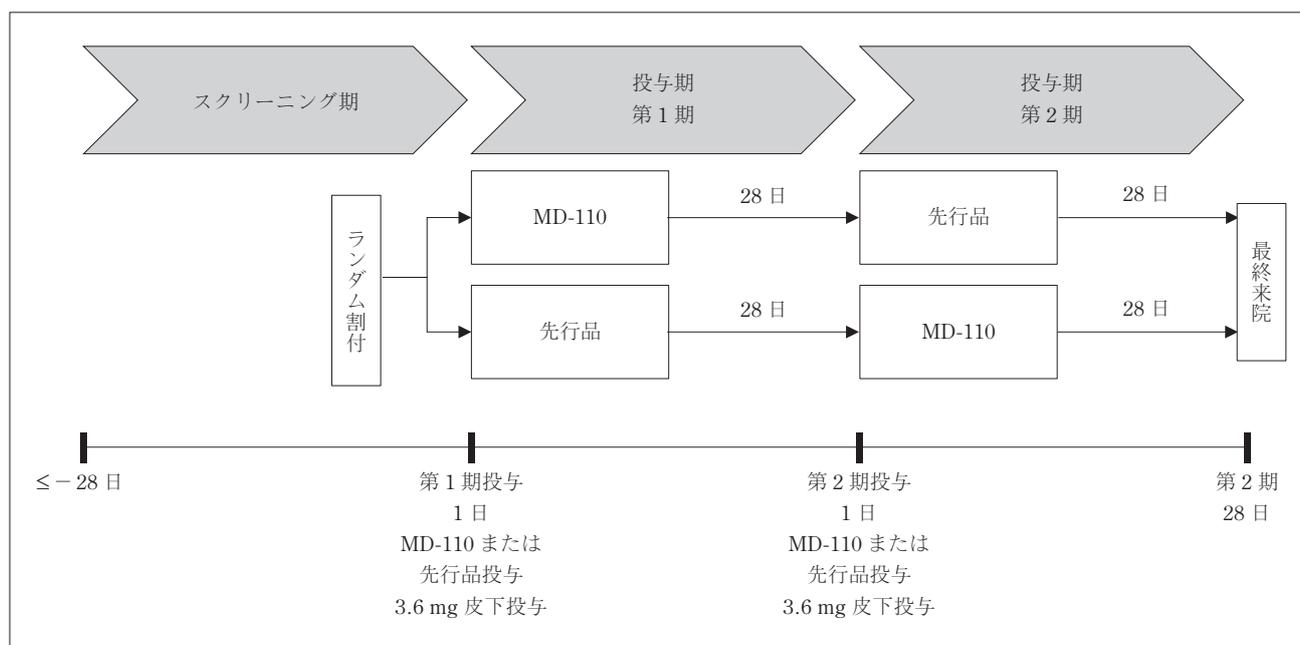


図9 国内第I相試験の試験デザイン

週間間欠皮下投与し、毒性プロファイルを比較した。ペグフィルグラスチム BS 投与群では、薬理作用（顆粒球コロニー形成刺激作用）に関連する主な変化として、骨髄、肝臓および脾臓における顆粒球系の造血亢進あるいは髄外造血が認められ、末梢血において好中球を主体とした各種白血球細胞数の増加が認められた。また、大腿骨において限局性の内骨膜性骨過形成が認められた。これら薬理作用に関連する変化以外に認められた変化については、いずれも毒性学的意義が乏しいものと判断された。ペグフィルグラスチム BS 投与群で認められた変化はいずれも先行品投与群でも同様に認められ、変化の発現頻度および程度に両群間で顕著な差はなかった。また、ペグフィルグラスチム BS 投与群と先行品投与群のトキシコキネティクスパラメータは同程度であり、抗薬物抗体は先行品投与群の1例を除き、産生されなかった。加えて、ペグフィルグラスチム BS 投与による局所刺激性は認められなかった。

以上より、ペグフィルグラスチム BS および先行品の毒性学的性質は同等/同質であると考えられ、無毒性量は雌雄ともに最高用量である $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ と推察された。

5. 臨床における同等性/同質性評価

バイオ後続品の指針³⁾によると、バイオ後続品の

臨床開発においては、臨床薬物動態試験/薬力学試験、臨床の有効性および安全性の確認等によって、先行品との同等性/同質性を評価することが求められている。また、臨床薬物動態試験/薬力学試験により、目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合があるとされており、ペグフィルグラスチム BS の臨床データパッケージは、健康成人男性を対象としたペグフィルグラスチム BS および先行品投与時の薬物動態および薬力学的効果の同等性の検証および安全性の検討を行う第I相試験、乳がん患者を対象としたペグフィルグラスチム BS 投与した単群での安全性および有効性を確認する第III相試験により構成した。

1) 健康成人男性を対象とした国内第I相試験⁸⁾

本邦において、健康な日本人男性ボランティアを対象に、ペグフィルグラスチム BS または先行品を単回皮下投与し、薬物動態および薬力学的効果の同等性/同質性の検証および安全性の検討を行った。治験デザインは、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とした。治験薬の用法・用量および投与期間は、第1期および第2期（いずれも28日間）に、ペグフィルグラスチム BS または先行品を単回皮下投与とし

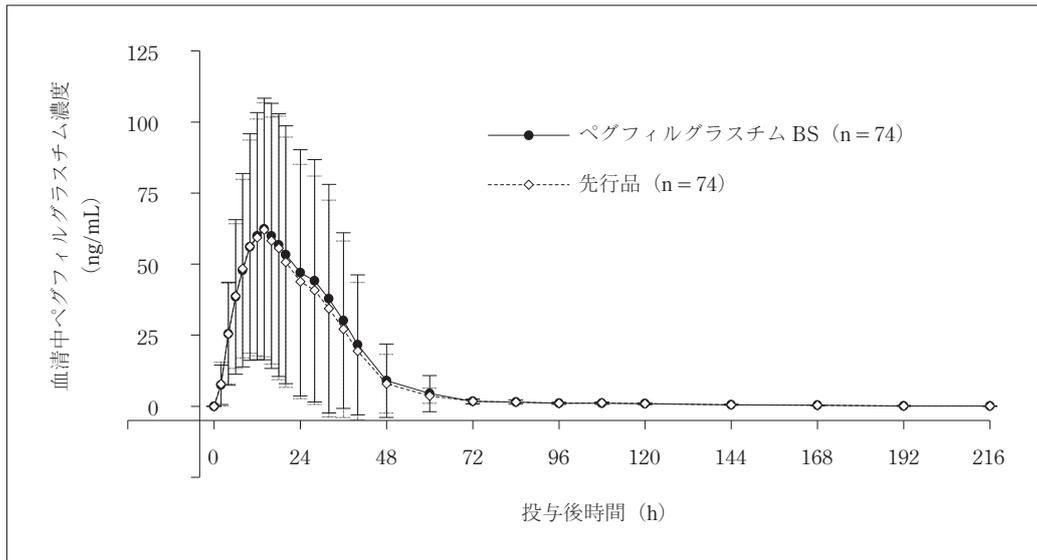


図10 国内第I相試験における血清中ペグフィルグラスチム濃度の推移 (平均±標準偏差, FAS)

表4 国内第I相試験における血清中ペグフィルグラスチム濃度の薬物動態パラメータの要約統計量および製剤間比較

薬物動態パラメータ	平均 ^a		平均値の差 ^b	平均値の差の両側90%信頼区間	
	ペグフィルグラスチムBS	先行品		下限	上限
C _{max} (ng/mL)	1.694	1.691	0.004	-0.029	0.037
AUC _t (ng・h/mL)	3.181	3.158	0.023	-0.009	0.055

a: 常用対数変換値, b: 平均値の差 = (MD-110の平均値) - (先行品の平均値)

(図9), 治験薬投与後9日までの薬物動態, 治験薬投与後15日までの薬力学を評価した。治験薬を一度でも投与された被験者80例を安全性解析対象集団とした。このうち, 中止等により適切な薬物動態および薬力学的効果の評価ができなかった6例を除く74例を薬物動態および薬力学的効果の同等性解析対象集団とした。薬物動態の同等性判定パラメータは, C_{max} および AUC_t とし, 両パラメータについて, 常用対数変換後の製剤間の平均値の差の両側90%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき, ペグフィルグラスチムBSと先行品の薬物動態は同等と判断した。また, 薬力学的効果の同等性判定パラメータは, 好中球絶対数 (以下, ANC) の ANC E_{max} および ANC AUEC とし, 両パラメータについて, 常用対数変換後の製剤間の平均値の差の両側95%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき, ペグフィルグラスチムBSと先行品の薬力学的効果は同等と判断した。

ペグフィルグラスチムBSまたは先行品を単回皮

下投与したときの, 血清中ペグフィルグラスチム濃度推移を図10に, 薬物動態パラメータの要約統計量およびその製剤間の比較を表4に示した。両製剤の薬物動態パラメータ (C_{max} および AUC_t) の常用対数変換値の平均値の差の両側90%信頼区間は, それぞれ -0.029 (log 0.935) ~ 0.037 (log 1.089) および -0.009 (log 0.980) ~ 0.055 (log 1.135) であった。両パラメータともに, 治験実施計画書で定めた同等性許容域である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり, ペグフィルグラスチムBSと先行品の薬物動態の同等性が検証された。

また, ペグフィルグラスチムBSまたは先行品を単回皮下投与したときの, ANCの推移を図11に, 薬力学的パラメータの要約統計量およびその製剤間の比較を表5に示した。両製剤の薬力学的パラメータ (ANC E_{max} および 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, それぞれ -0.018 (log 0.960) ~ 0.011 (log 1.025) および -0.010 (log 0.977) ~ 0.023 (log 1.056) であった。両

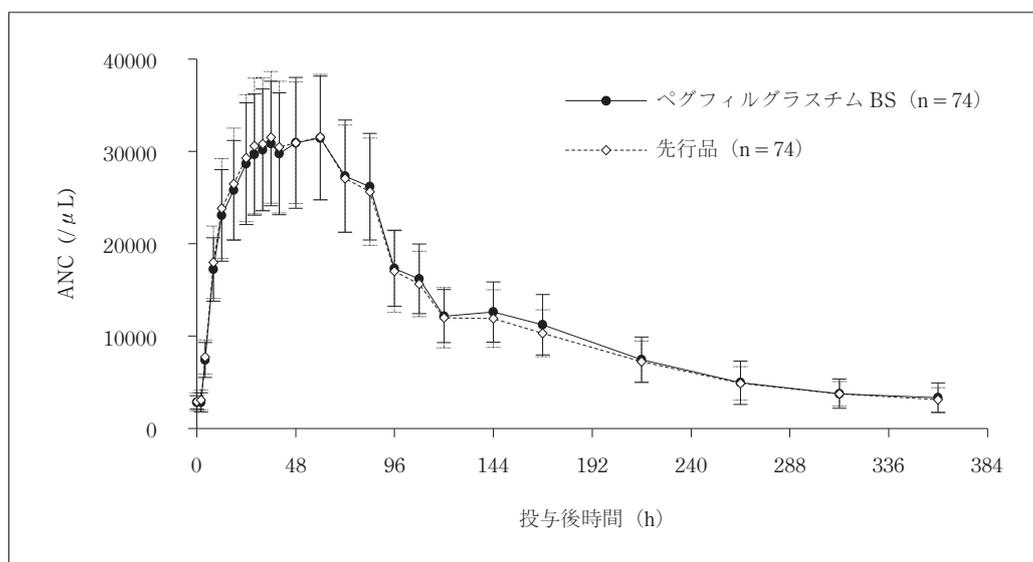


図 11 国内第 I 相試験における ANC の推移 (平均 ± 標準偏差, FAS)

表 5 国内第 I 相試験における薬力学的パラメータの要約統計量および製剤間比較

薬力学的パラメータ	平均 ^a		平均値の差 ^b	平均値の差の両側 95%信頼区間	
	ペグフィルグラスチム BS	先行品		下限	上限
ANC E _{max} (× 10 ⁹ /L)	1.509	1.513	- 0.003	- 0.018	0.011
ANC AUEC (× 10 ⁹ ・h/L)	3.540	3.533	0.007	- 0.010	0.023

a : 常用対数変換値, b : 平均値の差 = (MD-110 の平均値) - (先行品の平均値)

パラメータともに、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、ペグフィルグラスチム BS と先行品の薬力学的効果の同等性が検証された。

ペグフィルグラスチム BS および先行品の有害事象の発現率は、それぞれ 92.3% (72/78 例) および 93.4% (71/76 例) であり、副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) の発現率は、同順で 91.0% (71/78 例) および 92.1% (70/76 例) であり、両薬剤で大きく異ならなかった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 1.3% (1/78 例) および 1.3% (1/76 例) であった。

免疫原性について、ペグフィルグラスチム BS または先行品の投与後に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、それぞれ 1 例ずつ認められ、同一の被験者であった。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 (ペグフィルグラスチム BS 投与時) の投与 16 日および

28 日、ならびに第 2 期 (先行品投与時) の投与 16 日および 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、第 1 期 (ペグフィルグラスチム BS 投与時) の投与 16 日および 28 日で陽性、第 2 期 (先行品投与時) の投与 16 日および 28 日で陰性であった。

2) 乳がん患者を対象とした国内第 III 相試験⁹⁾

本邦において、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がん患者を対象に、ペグフィルグラスチム BS 投与時の安全性および有効性を確認した。治験デザインは、多施設共同、非盲検、非対照試験とした。治験薬の用法・用量および投与期間は、TC 療法 (ドセタキセル 75 mg/m² およびシクロホスファミド 600 mg/m² の併用療法) 各サイクルにおいて、ペグフィルグラスチム BS 3.6 mg を TC 投与の翌日かつ TC 投与終了後 24 時間以降に 1 回皮下投与とした。TC 療法は 4 サイクル施行し、ペグフィルグラスチム BS は計 4 回投与とした (図 12)。治験薬を投与された 101 例全例が、安全

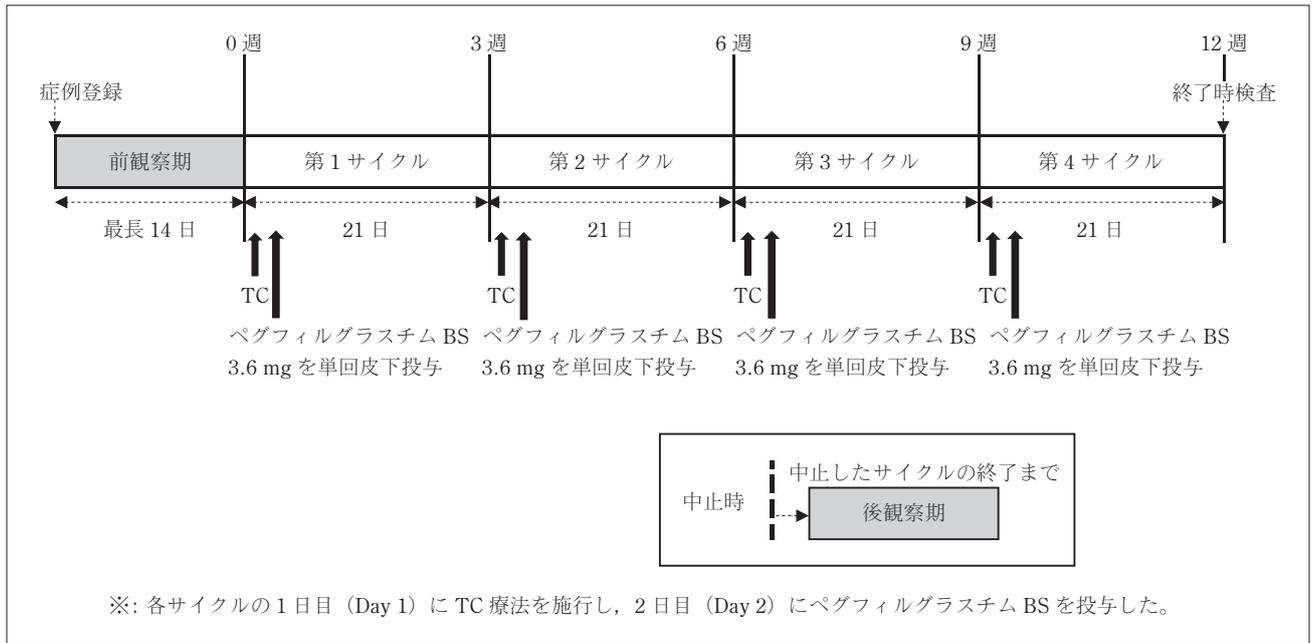


図 12 国内第Ⅲ相試験の試験デザイン

表 6 国内第Ⅲ相試験における有効性エンドポイントの集計結果 (FAS)

有効性エンドポイント	ペグフィルグラスチム BS (n = 101)	
第 1 サイクルにおける DSN (日) の要約統計量	平均 (標準偏差)	0.2 (0.4)
	平均値の両側 95%信頼区間 下限 - 上限	0.1 - 0.2
	中央値 (最小値 - 最大値)	0.0 (0 - 2)
第 1 サイクルにおける DSN (日) の内訳	0 day, n (%)	87 (86.1)
	1 day, n (%)	12 (11.9)
	2 day, n (%)	2 (2.0)
全サイクルにおける FN 発現例数 (発現率)	n (%)	7 (6.9)

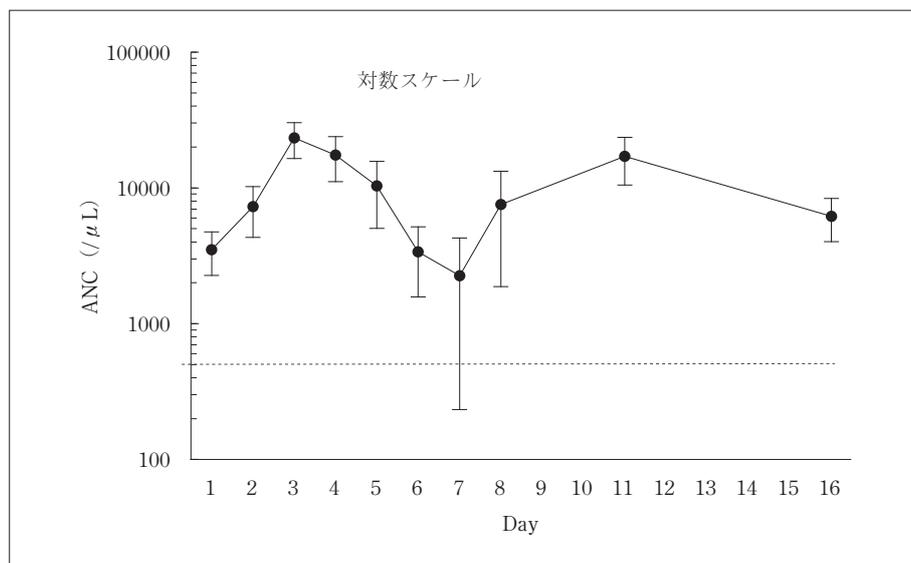


図 13 国内第Ⅲ相試験における第 1 サイクルの ANC の推移 (平均 ± 標準偏差, FAS)

表7 国内第Ⅲ相試験においてFNを発現した被験者のANCおよび体温の一覧 (FAS)

No.	年齢 (歳)	測定時点 (一部抜粋) ^a		ANC (μL)	体温 ($^{\circ}\text{C}$)
		第1サイクル	Day 2 Day 6 Day 7 [*] Day 8		
1	69	第1サイクル	Day 2	9700	36.5
			Day 6	700	36.8
			Day 7 [*]	100	37.8
			Day 8	2900	36.8
2	63	第1サイクル	Day 2	4985	36.4
			Day 6	1600	37.5
			Day 7 [*]	469	37.7
			Day 8	4247	36.8
3	38	第1サイクル	Day 2	4370	36.7
			Day 6	—	37.1
		第2サイクル	Day 7 [*]	260	38.7
			Day 8	—	36.7
		第3サイクル	Day 1	2660	36.1
4	69	第1サイクル	Day 2	6742	36.7
			Day 6	2206	37.3
			Day 7 [*]	369	37.5
			Day 8	6304	36.8
5	44	第1サイクル	Day 2	9340	37.3
			Day 6	780	37.4
			Day 7 [*]	100	37.9
			Day 8	1490	37.5
6	50	第1サイクル	Day 2	8000	36.2
			Day 6	600	37.0
			Day 7 [*]	400	37.5
			Day 8	4700	36.3
7	61	第1サイクル	Day 2	9800	36.1
			Day 6	500	36.8
			Day 7 [*]	200	37.8
			Day 8	2900	37.6

※：FN発現日

a：第1サイクルのDay 2（治験薬投与開始日のベースライン）およびFN発現から回復までを表示

—：測定せず

性解析対象集団および有効性の主要な解析対象集団であるFASに採用された。安全性の主要エンドポイントは、治験薬初回投与後の全サイクルを通じた有害事象とした。有効性の主要エンドポイントは、TC療法第1サイクルにおけるANC $< 500/\mu\text{L}$ の日数（以下、DSN）とした。DSNの平均値の両側95%信頼区間の上限が閾値3.0日を下回った場合、ペグフィルグラスチムBSと先行品の有効性は同程度であると判断した。DSNの閾値は、先行品の試験を参考に、ペグフィルグラスチム3.6 mgのDSNの平均値を2.0日と仮定し、エフェクトサイズは

1.9日と推定され、その約1/2である1.0日を2.0日に足した3.0日と設定した。また、副次エンドポイントは、全サイクルにおけるFN発現率とした。FNは、ANC $< 500/\mu\text{L}$ が確認された日 ± 1 日の範囲に37.5 $^{\circ}\text{C}$ （腋窩温）以上の発熱が認められた場合と定義し、FNの有無を集計した。

有効性の主要エンドポイントであるDSNの集計結果を表6に示した。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、ペグフィルグラスチムBSと先行品の有効性は同程度である

と考えられた。また、第1サイクルにおけるANCはDay 3でもっとも高い値を示し、その後Day 7でもっとも低い値を示した(図13)。

副次エンドポイントであるFNの集計結果を表6に示した。また、FNを発現した被験者におけるANCおよび体温の一覧を表7に示した。全サイクルにおけるFNの発現率は、6.9% (7/101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°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°C以上の発熱が認められ、翌Day 8には体温が37.5°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°C以上の発熱(CTCAE v5.0でGrade1に相当)が認められた被験者は、第2サイクルの1例(38.7°C)のみであった。

本治験の安全性評価における外部対照試験として、対象患者の設定に参考とした先行品の乳がん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(以下、先行品の第Ⅲ相試験)⁴⁾を設定した。ペグフィルグラスチムBS投与後の有害事象の発現率は100.0% (101/101例)であり、副作用の発現率は54.5% (55/101例)であった。本治験で10%以上に認められた有害事象の多くは、先行品の第Ⅲ相試験でも共通して10%以上に認められた。また、本治験で10%以上に認められた副作用は、先行品の第Ⅲ相試験でも共通して10%以上に認められた。本治験で死亡に至った有害事象はなく、重篤な有害事象の発現率は5.9% (6/101例、蕁麻疹、活動状態低下、憩室炎、肺炎、発疹および倦怠感各1例)であり、重篤な副作用の発現率は1.0% (1/101例、蕁麻疹)であった。なお、重篤な蕁麻疹の副作用は、先行品の第Ⅲ相試験でも1例に認められている⁴⁾。また、本治験で中止に至った有害事象の発現率は3.0% (3/101例、肺炎、食欲減退および蕁麻疹各1例)であったが、治験中止に至った副作用は認められなかった。

免疫原性について、前観察期および終了時または後観察期に測定した結果、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。

6. おわりに

ジーラスタ[®]のバイオ後続品として開発されたペグフィルグラスチムBSの品質特性は、先行品と高い類似性を有することが確認された。また、非臨床試験において、ペグフィルグラスチムBSの薬理作用および安全性は先行品と同等/同質であった。さらに、健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験において、薬物動態および薬力学的効果の同等性が検証され、安全性プロファイルに先行品と大きな相違がないことが確認された。また、乳がん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ペグフィルグラスチムBSの有効性が確認され、安全性(免疫原性を含む)は先行品と大きく異ならないと考えられた。持田製薬株式会社および持田製薬販売株式会社は、これらの成績をもとに本邦でペグフィルグラスチムBS皮下注3.6 mg「モチダ」/「ニプロ」の製造販売承認申請を行い、2023年9月、本邦で初めて、ジーラスタ[®]のバイオ後続品として、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」の承認を取得するに至った。先行品より安価なペグフィルグラスチムBS皮下注3.6 mg「モチダ」/「ニプロ」は、医療現場において、がん種を問わず、広く使用されることが期待される。

著者の利益相反

渡邊 学, 寺澤英之, 齋藤 亮(持田製薬), 高杉 浩(キッズウェル・バイオ株式会社)

文 献

- 1) 日本癌治療学会 編: G-CSF 適正使用ガイドライン(改訂第2版), 2022, pp. 169-73, 金原出版, 東京.
- 2) 高安義行, 塚本哲治: バイオ後続品(バイオシミラー)の開発と今後の展望. 日薬理誌 2016; 147: 303-9.
- 3) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針. 薬生薬審発第0204号第1号. 令和2年2月4日.
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ジーラスタ皮下注3.6mg 審査報告書. 平成26年7月17日.
- 5) Ulich TR, del Castillo J, Souza L: Kinetics and mechanisms of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor-induced neutrophilia. Am J Pathol 1988; 133: 630-8.
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: フィルグラス

- チム BS 注 75 μg シリンジ「NK」, 同注 150 μg シリンジ「NK」, 同注 300 μg シリンジ「NK」, フィルグラスチム BS 注 75 μg シリンジ「テバ」, 同注 150 μg シリンジ「テバ」, 同注 300 μg シリンジ「テバ」 審査報告書. 平成 25 年 1 月 16 日.
- 7) 赤松健一, 斎藤一史, 上参郷慶一, 松本智子, 遠藤弘一, 上野健寿, 他: 抗癌剤投与正常マウスにおける好中球減少モデルに対する Recombinant human G-CSF の効果—好中球減少の回復—. 薬理と治療 1990; **18** Suppl: 317-56.
- 8) 蓮沼智子, 八木道夫, 横山雄一, 渡邊 学, 友光将人: 健康成人男性におけるペグフィルグラスチムバイオ後続品 MD-110 とジールスタ®との薬物動態および薬力学的効果の検討: 二重盲検ランダム化クロスオーバー試験. 薬理と治療 2023; **51**: 1277-87.
- 9) Takano T, Ito M, Kadoya T, Osako T, Aruga T, Masuda N, et al: Efficacy and safety of pegfilgrastim biosimilar MD-110 in patients with breast cancer receiving chemotherapy: single-arm phase III. Cancer Med 2023; **12**: 20242-50.
-