

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	
日本薬局方 フィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液	
グラン®注射液75	グラン®シリンジ75
グラン®注射液150	グラン®シリンジ150
グラン®注射液M300	グラン®シリンジM300
GRAN® INJECTION	GRAN® SYRINGE

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	グラン注射液 75 : 1 アンプル(0.3mL)中 日局フィルグラスチム(遺伝子組換え) 75 μ g 含有 グラン注射液 150 : 1 アンプル(0.6mL)中 日局フィルグラスチム(遺伝子組換え)150 μ g 含有 グラン注射液 M300 : 1 アンプル(0.7mL)中 日局フィルグラスチム(遺伝子組換え)300 μ g 含有 グランシリンジ 75 : 1 シリンジ(0.3mL)中 日局フィルグラスチム(遺伝子組換え) 75 μ g 含有 グランシリンジ 150 : 1 シリンジ(0.6mL)中 日局フィルグラスチム(遺伝子組換え)150 μ g 含有 グランシリンジ M300 : 1 シリンジ(0.7mL)中 日局フィルグラスチム(遺伝子組換え)300 μ g 含有
一般名	和名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Filgrastim（Genetical Recombination）（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：グラン注射液 75・150 : 1991年10月4日 グラン注射液 M300 : 2000年3月10日 グランシリンジ 75・150・M300 : 2002年3月11日 薬価基準収載年月日：グラン注射液 75・150 : 1991年11月29日 グラン注射液 300 : 2000年5月2日 グランシリンジ 75・150・M300 : 2002年6月14日 販売開始年月日：グラン注射液 75・150 : 1991年12月2日 グラン注射液 M300 : 2000年6月14日 グランシリンジ 75・150・M300 : 2002年8月2日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の電子添文（第5版）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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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で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I F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、I F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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	17
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	39
2. 一般名	4	2. 薬理作用	39
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	45
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	46
		4. 吸収	46
		5. 分布	47
		6. 代謝	49
		7. 排泄	49
		8. トランスポーターに関する情報	50
		9. 透析等による除去率	50
		10. 特定の背景を有する患者	51
		11. その他	51
III. 有効成分に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	6	1. 警告内容とその理由	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 禁忌内容とその理由	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52
		4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	52
		5. 重要な基本的注意とその理由	52
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
		7. 相互作用	58
		8. 副作用	58
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	70
		10. 過量投与	70
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	7		
2. 製剤の組成	7		
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10		
9. 溶出性	10		
10. 容器・包装	10		
11. 別途提供される資材類	11		
12. その他	11		

11. 適用上の注意	70
12. その他の注意	71
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	72
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	74
2. 有効期間	74
3. 包装状態での貯法	74
4. 取扱い上の注意	74
5. 患者向け資材	74
6. 同一成分・同効薬	74
7. 国際誕生年月日	74
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	75
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	75
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
X I. 文献	
1. 引用文献	78
2. その他の参考文献	80
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	81
2. 海外における臨床支援情報	85
X III. 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	89
2. その他の関連資料	89

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

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 (rhG-CSF : recombinant human granulocyte-colony stimulating factor) で、好中球前駆細胞に作用し、その分化・増殖を促進させるほか、骨髄からの成熟好中球の放出促進及び好中球機能を亢進させる。顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) の研究の歴史は、1965年頃までさかのぼる。当時、オーストラリアの Bradly&Metcalf は、マウス腎細胞や胎児胚細胞が分泌する液性因子がマウス骨髄細胞の分化増殖を活性化し、コロニー形成を促進することを認め、この液性因子をコロニー形成刺激因子(CSF)と命名した。

1985年には Welte,K.らがヒト膀胱細胞の培養上清よりヒト G-CSF (hG-CSF) を純化・精製することに成功した。さらに、Welte,K.らと米国アムジェン社の Souza,L.M.らは、この hG-CSF のN末端領域のアミノ酸配列を決定し、それに基づきヒト膀胱細胞由来の hG-CSF 遺伝子をクローニングし、大腸菌にこの遺伝子を組み込み、hG-CSF(rhG-CSF)を産生することに成功した。

キリンビール株式会社 (現：協和キリン株式会社) は、1985年より米国アムジェン社と遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (rhG-CSF) : フィルグラスチムの医薬品としての共同開発を開始し、翌年合弁会社キリン・アムジェン社が国際的規模での開発に着手した。

本邦においては、1987年にキリンビール株式会社と三共株式会社 (現：第一三共株式会社) が共同で臨床第Ⅱ相試験以降の臨床試験並びに基礎試験を実施した。その結果、本剤は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、これまで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ため、ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子製剤グラン注射液 75、同 150、同 300 を 1989年12月世界で最初に製造承認申請し、1991年10月に承認を得て上市の運びとなった。その後、キリンビール株式会社と三共株式会社は本剤の有用性が示唆される領域においても開発を進めた。その結果、1996年11月、「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」、1997年12月、「がん化学療法による好中球減少症」として「乳癌 (発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症)」、「尿路上皮癌 (発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症)」、「頭頸部癌 (発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症)」の効能又は効果の追加が承認された。さらに、1998年11月、「がん化学療法による好中球減少症」におけるがん腫制限の変更が承認され、「効能又は効果：がん化学療法による好中球減少症」、「用法及び用量：1) 急性白血病、2) 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、3) その他のがん腫の区分ごとに設定」となった。また、2000年3月、「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」の効能又は効果が承認された。このときグラン注射液 300 の液量を減らした高濃度化製剤であるグラン注射液 M300 の承認も同時に取得したことより、本剤の高用量皮下投与する際の患者負担を減らすことが可能となった。2002年3月には、医療現場での使用簡便性や作業効率の改善を目的としたプレフィルドシリンジ製剤であるグランシリンジ 75、同 150、同 M300 の承認を取得した。

さらに2012年10月には日本薬局方にフィルグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液が収載された。

また、2021年6月に「神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強」、2022年6月に「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、用法及び用量の追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. グランは遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子（rhG-CSF）で、好中球前駆細胞に作用し、その分化・増殖を促進させるとともに、成熟好中球の骨髄からの放出の促進及び好中球機能を亢進させる。また、末梢血中への造血幹細胞の動員作用を有する。（「VI.2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. また、本剤はヒト膀胱細胞の培養上清より精製したヒト顆粒球コロニー形成刺激因子（hG-CSF）と同等の生物学的活性を有する。（「VI.2.(2).6) ヒト G-CSF との同等性」の項参照）
3. 臨床的には、本剤は造血幹細胞の末梢血中への動員及び造血幹細胞移植後、がん化学療法後、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からの回復を促進させるとともに、これまで治療が困難であった再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、先天性・特発性好中球減少症の患者で好中球を増加させることが確認されている。（「V.5.(3) 用量反応探索試験」「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）

4. 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。

・ 重大な副作用

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）

・ その他の副作用（1%以上）

LDH 上昇、骨痛、腰痛、ALT 上昇、発熱、Al-P 上昇

（「VIII.8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	有	<ul style="list-style-type: none">・ 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（令和4年3月4日保医発0304第1号）（「X.14.保険給付上の注意」の項参照）・ 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和3年6月23日保医発0623第1号）（「X.14.保険給付上の注意」の項参照）

<公知申請>

「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」における「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2022年6月に承認された。

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：

グラン®注射液 75
グラン®注射液 150
グラン®注射液 M300
グラン®シリンジ 75
グラン®シリンジ 150
グラン®シリンジ M300

(2) 洋名：

GRAN®INJECTION 75
GRAN®INJECTION 150
GRAN®INJECTION M300
GRAN®SYRINGE 75
GRAN®SYRINGE 150
GRAN®SYRINGE M300

(3) 名称の由来：

好中球は顆粒球 (Granulocyte) の大部分を占める血球であるため、G-CSF の Granulocyte より引用した。

2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

和名：フィルグラスチム (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

洋名：Filgrastim (Genetical Recombination) (JAN)
filgrastim (INN)

(3) ステム (s t e m)：

-grastim：granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) type substances
顆粒球コロニー刺激因子

3.構造式又は示性式

本剤は、N末端にメチオニンが結合した 175 個のアミノ酸残基 ($C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$) からなるタンパク質である。

4.分子式及び分子量

分子式： $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$

分子量：18,798.61

5.化学名（命名法）又は本質

本質：遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、N末端にメチオニンが結合した175個のアミノ酸残基（ $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$ ）からなるタンパク質である。

6.慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：rhG-CSF

治験成分番号：KRN8601

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：

紫外外部吸収スペクトル：280nm 付近（吸収極大）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

	保存条件	保存期間	保存容器	結果
長期保存試験	10℃、暗所	15 箇月	ガラス製 メジューム瓶	規格内
加速試験	25℃、暗所	6 箇月	ガラス製 メジューム瓶	規格内

試験項目：性状、電気泳動試験、ペプチドマップ、pH、多量体、チャージアイソマー、タンパク質含量、比活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方 フィルグラスチム（遺伝子組換え）の「確認試験」による

定量法：日本薬局方 フィルグラスチム（遺伝子組換え）の「定量法」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

グラン注射液：注射剤（バイアル・溶液）

グランシリンジ：注射剤（シリンジ入り・溶液）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	グラン注射液 75	グランシリンジ75	グラン注射液 150	グランシリンジ150	グラン注射液 M300	グランシリンジM300
色・性状	無色澄明の液					
ラベル色調	青		橙		緑	

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：3.7～4.3

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

(5) その他：

注射剤の容器中の特殊な気体の有無

グラン注射液：窒素ガス

グランシリンジ：なし

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	グラン注射液 75	グランシリンジ 75	グラン注射液 150	グランシリンジ150	グラン注射液M300	グランシリンジM300
容量	1 アンプル 0.3mL	1 シリンジ 0.3mL	1 アンプル 0.6mL	1 シリンジ 0.6mL	1 アンプル 0.7mL	1 シリンジ 0.7mL
有効成分	日局フィルグラスチム（遺伝子組換え）					
	75µg		150µg		300µg	
添加剤	ポリソルベート 80 0.012mg D-マンニトール 15mg pH 調節剤		ポリソルベート 80 0.024mg D-マンニトール 30mg pH 調節剤		ポリソルベート 80 0.028mg D-マンニトール 35mg pH 調節剤	

(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

異種たん白質

オリゴマー

6. 製剤の各種条件下における安定性

グラン注射液

	保存条件	保存期間	保存容器	結果		
				グラン注射液		
				75	150	M300
長期保存試験	10℃、暗所	24 箇月	無色ガラスアンプル (紙箱包装)	規格内	規格内	規格内
加速試験	25℃、暗所	6 箇月		規格内	規格内	規格内
苛酷試験 (温度)	40℃、暗所	2 箇月		多量体の増加、含量の低下を認め規格外となった	規格内	規格内
光安定性試験	白色蛍光ランプ照射 (総照度：120 万 lx・hr) ＋ 近紫外蛍光ランプ照射 (200 W・hr/m ²) 10℃		無色ガラスアンプル (非包装)	曝光後では生物活性の低下を認め規格外であった	曝光後では生物活性の低下を認め規格外であった	曝光後では生物活性の低下を認め規格外であった
			無色ガラスアンプル (紙箱包装)	規格内	規格内	規格内

試験項目：性状、電気泳動試験、免疫学的試験、pH、多量体等

グランシリンジ

	保存条件	保存期間	保存容器	結果		
				グランシリンジ		
				75	150	M300
長期保存試験	10℃、暗所	24 箇月	シリンジ (内袋・紙箱包装)	規格内	規格内	規格内
加速試験	25℃、暗所	6 箇月		規格内	規格内	規格内
苛酷試験 (温度)	40℃、暗所	2 箇月		規格内	多量体の増加を認め規格外となった	多量体の増加を認め規格外となった
光安定性試験	白色蛍光ランプ照射 (総照度：120 万 lx・hr) + 近紫外蛍光ランプ照射 (200 W・hr/m ²) 10℃		シリンジ (非包装)	曝光後では含量の低下を認め規格外であった	規格内	規格内
			シリンジ (内装包装)	規格内	規格内	規格内
			シリンジ (内袋・紙箱包装)	規格内	規格内	規格内

試験項目：性状、電気泳動試験、免疫学的試験、pH、多量体、生物学的活性、不溶性異物、不溶性微粒子、含量等

<グランシリンジの同等性/同質性に関する評価（安定性試験結果）>

ガラスシリンジ及びプラスチックシリンジの加速試験結果

	保存条件	保存期間	保存容器	結果		
				グランシリンジ		
				75	150	M300
ガラスシリンジ	25℃、暗所 ^{*1}	6 箇月	シリンジ (内袋・紙箱包装)	規格内	規格内	規格内
プラスチックシリンジ				規格内	規格内	規格内

※1：ガラスシリンジは湿度成り行き、プラスチックシリンジは湿度 60%RH
試験項目：性状、電気泳動試験、免疫学的試験、pH、多量体、生物学的活性、含量等

7.調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

該当しない

<参考>

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

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）

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。

グラン注射液・グランシリンジの輸液との配合試験結果

(室温)

輸液	配合量	試験項目	試験開始時	1時間	3時間	6時間	24時間
5% ブドウ糖 注射液 (100mL)	75 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.56	5.69	5.65	5.74	5.77
		不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
		残存率 (%)	100	90.6	89.0	80.7	77.0
	300 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.98	5.07	5.32	5.06	5.36
		不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
		残存率 (%)	100	92.2	95.0	90.6	87.3
	1,200 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH		4.63	4.60	4.55	4.63	4.60	
不溶性異物		適合	適合	適合	適合	適合	
残存率 (%)		100	99.1	97.0	94.3	95.5	
生理食塩液 (100mL)	300 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.73	5.86	6.15	5.78	5.91
		不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
		残存率 (%)	100	98.4	95.1	89.5	87.7

(注) 適合：たやすく検出される不溶性異物を認めない。
残存率(%)は、試験開始時の G-CSF 濃度の平均値を 100%としたときの各時点の割合として示した (ELISA 法)。

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 :

- <グラン注射液 75>
0.3mL[1 アンプル]
- <グラン注射液 150>
0.6mL[1 アンプル]
- <グラン注射液 M300>
0.7mL[1 アンプル]
- <グランシリンジ 75>
0.3mL[1 シリンジ]
- <グランシリンジ 150>
0.6mL[1 シリンジ]
- <グランシリンジ M300>
0.7mL[1 シリンジ]

(3) 予備容量 :

該当しない

(4) 容器の材質 :

[グラン注射液]

アンプル : 無色透明のガラス

[グランシリンジ]

シリンジ本体 : 環状ポリオレフィン、ポリプロピレン、ポリカーボネート
ガasket : ブチルゴム
パッキン : ブチルゴム
シュリンクフィルム : 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

輸液容器、ルート及びフィルターに対する吸着性

G-CSF 製剤は、輸液セット及びフィルターの材質により、吸着することが報告されている^{1,2)}。

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
- 骨髓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
- 神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強
- 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〉

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）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） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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）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。

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）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） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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〉

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） $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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〉

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） $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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。

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） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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. 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） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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〉

7. 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症〉

8. 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血に伴う好中球減少症〉

9. 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈先天性・特発性好中球減少症〉

10. 通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強〉

11. ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ （体重）を皮下投与する。

28 日間を 1 サイクルとし、1、3、5 サイクルの 1～14 日目に投与する。

ただし、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は休薬する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

〈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〉

12. 通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）1 日 1 回 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ を、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。

なお、状態に応じて適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

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」「V.5.(7) その他」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 $5,000\sim 10,000/\text{mm}^3$ 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 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止するが、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

〈HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

7.5 投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする。本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない。また、本剤を

1週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.14 参照]

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強〉

7.6 本剤の投与により、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が $20,000/\text{mm}^3$ 以下になった場合、本剤を減量して投与再開を検討すること。

〔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 $5,000\sim 10,000/\text{mm}^3$ 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 $5,000/\text{mm}^3$ 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 $2,000/\text{mm}^3$ 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 $1,000/\text{mm}^3$ 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.」の項 参照]
- 7.6 2021年6月23日付で、本剤の神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたこと及び記載整備によるものである。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

- 〈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〉
- 〈骨髓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〉
いずれも該当しない
- 〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強〉

地域	試験番号	開発相	試験デザイン	対象被験者	例数	薬剤	評価項目		
							有効性	安全性	薬物動態
国内	GD2-P II 試験	II b	多施設共同 無作為化 非盲検 比較試験	高リスク神経 芽腫の集学的 治療終了後 寛解例	35 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ DIN/FIL/TEC 群： ジヌツキシマブ、フィ ルグラスチム、テセロ イキン ・ 米国レジメン群： ジヌツキシマブ、GM- CSF、IL-2、RA 	◎	◎	○
国内	GD2-P I 試験	I / II a	多施設共同 非無作為化 非盲検 比較試験	再発又は 難治性 神経芽腫	25 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ DIN/FIL/TEC 群： ジヌツキシマブ、フィ ルグラスチム、テセロ イキン ・ DIN/MIL/TEC 群： ジヌツキシマブ、ミ リモスチム、テセロイ キン 	◎	◎	◎

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験：

健常人を対象に本剤 0.1～3.0 μ g/kg の単回点滴静注及び 1.0 μ g/kg の 6 日間連日点滴静注試験、並びに本剤 0.5 μ g/kg、1.0 μ g/kg の単回皮下投与及び 0.5 μ g/kg の 6 日間連日皮下投与試験を行い、本剤の安全性及び白血球数、好中球数増加作用が確認された^{3~6)}。健常人を対象に本剤 100、200 及び 400 μ g/m² の単回反復皮下投与を実施した。400 μ g/m² 投与量群の 10 例中 9 例に骨痛に関連した軽度から中等度の副作用が出現し、1 例に歯肉炎を発症したため、全例で本剤の投与量を 40 μ g/m² に減量し、骨痛に関連した副作用が出現した 3 例では本剤の投与を中止した。このため、400 μ g/m² 投与量群は有効性評価の対象から除外し、有効性については 100 μ g/m² 投与量群と 200 μ g/m² 投与量群の比較を行った。CD34⁺細胞数及び CFU-GM 数の増加率は、5～6 日目に最高値を示し、7 日目以降低下した。また、200 μ g/m² 投与量群では、100 μ g/m² 投与量群と比較して、

増加率が高かった。以上の結果から、高用量の方が末梢血への造血幹細胞動員効果は高いと推察され、同種末梢血幹細胞移植のドナーに本剤を $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ より高用量投与する場合には骨痛に対する予防策が必要であると考えられた。

(社内資料)

(3) 用量反応探索試験：

〈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 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($200\mu\text{g}/\text{m}^2$ に 2 分割) を 5 日間連日皮下投与し、4～6 日目に CD34 陽性細胞を採取した。その結果、ドナー体重あたり CD34 陽性細胞数 $3\times 10^6/\text{kg}$ 以上採取可能なドナーは 85.7% (6/7 例) であった。副作用は 8 例全例に認められた。主な副作用は、腰痛 6 件、全身倦怠感 3 件、嘔吐及び発熱各 2 件であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 87.5% (7/8 例) であった。主な臨床検査値異常は、LDH 上昇 7 件、Al-P 上昇 6 件、CRP 上昇 5 件であった。

2. 国内第Ⅱ相試験（自家末梢血幹細胞の動員）

進行再発乳癌患者 7 例を対象に、単独期は、本剤 1 日 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間連日皮下投与し、4～6 日に最低 2 回 CD34 陽性細胞を採取した。がん化学療法併用期は、CAF 療法施行時の 11 日目より本剤 1 日 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日皮下投与し、14 日目以降で白血球数が $10,000/\text{mm}^3$ を超えてから最低 2 回、CD34 陽性細胞を採取した。その結果、患者体重あたり CD34 陽性細胞数 $2\times 10^6/\text{kg}$ 以上採取可能な患者は、単独期で 57.1% (4/7 例)、がん化学療法併用期で 100% (6/6 例) であった。

単独期の副作用発現頻度は 47.4% (9/19 例) であった。主な副作用は、発熱 7 件、腰痛及び全身倦怠感 各 2 件であった。

単独期の本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 94.7% (18/19 例) であった。主な臨床検査値異常は、LDH 上昇 13 件、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。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進〉

3. 骨髄移植時の好中球数の増加促進⁷⁾

骨髄移植患者を対象に本剤 $200\sim 800\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 14 日間点滴静注した（有効性評価症例 74 例、安全性評価症例 80 例）。主治医有効性判定は用量依存的で有効率は 60% から 100%、好中球 $500/\text{mm}^3$ に回復する日数は約 15 日とコントロールデータに比し、10 日以上短縮が認められた。

副作用は骨痛 4 例、皮疹 2 例が認められたが、用量に差異は認めず、可逆的であった。以上の結果より、本剤の至適投与量は $200\sim 400\mu\text{g}/\text{m}^2$ と推定された。

【本剤の承認された用法及び用量】：

造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進における承認用量は1日1回300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ である。
 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)

〈がん化学療法による好中球減少症〉^{8~12)}

4. 各種がん化学療法後の好中球減少症患者39例を対象に本剤25~800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を14日間点滴静注した結果、800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ で骨痛が高率に認められた。
5. 悪性リンパ腫、肺癌及び婦人科癌患者を対象として本剤50~400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を点滴静注した結果、100~200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ が至適用量と推定された。また、悪性リンパ腫及び肺癌患者を対象として本剤25~125 $\mu\text{g}/\text{body}$ を皮下投与した結果、75 $\mu\text{g}/\text{body}$ が至適用量と推定された。

【本剤の承認された用法及び用量】:

がん化学療法による好中球減少症における承認用量は「V.3. 用法及び用量」の項を参照する事。

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強〉

国内第I/IIa相試験（GD2-P I試験）¹³⁾

目的	主目的 : テセロイキン、コロニー刺激因子（フィルグラスチム、ミリモスチム）併用ジヌツキシマブ免疫療法の実行可能性の確認 副次目的 : ジヌツキシマブの薬物動態の評価、推奨用量の同定、抗体依存性細胞障害活性増加効果の検討、ジヌツキシマブに対するヒト抗キメラ抗体（human anti chimeric antibody: HACA）産生割合の検討
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、比較試験
対象	再発神経芽腫（第I相及び第IIa相）及び高リスク初回治療寛解神経芽腫（第IIa相）
主な登録基準	2歳以上45歳以下の大量化学療法を含む集学的治療歴のある再発神経芽腫（第I相及び第IIa相）及び高リスク初回治療寛解神経芽腫（第IIa相）患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 活動性の重複がん。 ・ ステロイドを連日使用している又は連日使用の最終日が14日以内である。 ・ 28日以内に免疫グロブリンの投与歴がある。
試験方法	<p>1サイクルを28日間とする。 ジヌツキシマブ及びコロニー刺激因子（フィルグラスチム、ミリモスチム）は3+3減量デザイン、テセロイキンは3+3増量デザインで投与を行った。なお、試験の結果、全薬剤とも開始用量が推奨用量となったため、減量も増量も行わなかった（詳細は本表の「結果」欄参照）。</p> <p>・ DIN/FIL/TEC 群^{*1}</p> <p>【ジヌツキシマブの用法及び用量】 第1、3、5サイクルの第4~7日目のコロニー刺激因子（フィルグラスチム）投与終了後1時間以降に、ジヌツキシマブ17.5mg/m^2を10~20時間かけて点滴静注した。 また、第2、4サイクルの第8~11日目のテセロイキン投与開始後に、ジヌツキシマブ17.5mg/m^2を10~20時間かけて点滴静注した。</p> <p>【フィルグラスチムの用法及び用量】 第1、3、5サイクルの第1~14日目に、フィルグラスチム5$\mu\text{g}/\text{kg}$を皮下注射した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前にフィルグラスチムを投与した。</p>

試験方法	<p>【テセロイキンの用法及び用量】 第2、4サイクルの第1～4日目に、テセロイキン 75 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。また、第8～11日目のジヌツキシマブの投与 2 時間前を目安に、テセロイキン 100 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。 ・ DIN/MIL/TEC 群^{*2}</p> <p>【ジヌツキシマブの用法及び用量】 DIN/FIL/TEC 群と同一。</p> <p>【ミリモスチムの用法及び用量】 第1、3、5サイクルの第1～14日目に、ミリモスチム 600 万単位/m² を点滴静注した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前にミリモスチムを投与した。</p> <p>【テセロイキンの用法及び用量】 DIN/FIL/TEC 群と同一。</p>
主要評価項目	<p>第 I 相パート : 第1,2サイクルそれぞれでの用量制限毒性(dose-limiting toxicity: DLT)の有無(評価期間: 治験薬投与開始後 56 日目まで)</p> <p>第 II a 相パート: DIN/FIL/TEC 投与及び DIN/MIL/TEC 投与の全 5 サイクルの完遂</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ DIN/FIL/TEC 投与及び DIN/MIL/TEC 投与それぞれのレジメンごとの有害事象プロファイル ・ 臨床的ベネフィットの割合 (clinical benefit ratio : CBR)、奏効割合、無病生存期間、無増悪生存期間、生存期間 ・ ジヌツキシマブ及びテセロイキンの薬物動態、投与量との関係 ・ 抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC) 活性 ・ HACA の産生割合
結果	<p>本試験には 25 例 (第 I 相パート: DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/MIL/TEC 群 6 例、第 II a 相パート: DIN/FIL/TEC 群 8 例、DIN/MIL/TEC 群 5 例) が登録・治験薬が投与され、20 例 (第 I 相パート: DIN/FIL/TEC 群 5 例、DIN/MIL/TEC 群 5 例、第 II a 相パート: DIN/FIL/TEC 群 6 例、DIN/MIL/TEC 群 4 例) がプロトコール治療を完了した。</p> <p>なお、投与中止した 5 例の中止理由は、第 I 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例及び第 II a 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例はレジメン治療無効のためであり、残りの 3 例は有害事象 (第 I 相パートの DIN/MIL/TEC 群の 1 例は Grade 3 の ALT 増加、第 II a 相パートの DIN/FIL/TEC 群の 1 例は Grade 4 の ALT 増加、第 II a 相パートの DIN/MIL/TEC 群の 1 例は Grade 4 の白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少) のためであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量探索 <p>第 I 相パートの第 1 サイクルにおいて、DIN/FIL/TEC 群及び DIN/MIL/TEC 群共に、DLT の発現は認められず、ジヌツキシマブ、フィルグラスチム及びミリモスチムの推奨用量は、それぞれ 17.5mg/m²、5µg/kg 及び 600 万単位/m² に決定した。</p> <p>第 2 サイクルにおいては、6 例中 2 例にテセロイキンに対する DLT (1 例は Grade4 の血小板数減少、もう 1 例は Grade3 の低カリウム血症) が認められたため、テセロイキンの推奨用量は、第 1～4 日目に 75 万単位/m²、第 8～11 日目に 100 万単位/m² に決定した。</p>

結果	<p>・安全性</p> <p>有害事象及び副作用は全被験者に発現し、Grade4以上の有害事象及び副作用は共にDIN/FIL/TEC群で14例中4例(28.6%)、DIN/MIL/TEC群で11例中3例(27.3%)に発現した。本試験で発現した有害事象の多くが治験薬と「因果関係あり」と判定された。</p> <p>重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC群で7例7件(医療機器関連感染が4例4件、肺感染が1例1件、膵炎が1例1件、ALT増加が1例1件)、DIN/MIL/TEC群で4例6件(医療機器関連感染が3例4件、発熱が1例1件、視神経障害が1例1件)発現し、DIN/FIL/TEC群の3例3件(医療機器関連感染が1例1件、膵炎が1例1件、ALT増加が1例1件)、DIN/MIL/TEC群で1例1件(視神経障害が1例1件)はプロトコール治療との因果関係が否定されなかった。なお、DIN/MIL/TEC群で発現した視神経障害は投与中止後3ヵ月以上経過後に報告された事象である。</p> <p>Grade5(死亡)の有害事象は両群とも発現しなかった。</p>
----	---

※1. ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)、フィルグラスチム(遺伝子組換え)及びテセロイキン(遺伝子組換え)投与群

※2. ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)、ミリモスチム及びテセロイキン(遺伝子組換え)投与群

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

1. 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 \times 10⁶/kg以上採取可能なドナーは88.0%(88/100例)であった。

副作用発現頻度は60.0%(60/100例)であった。主な副作用は、骨痛32.0%(32/100例)、頭痛13.0%(13/100例)、背部痛10.0%(10/100例)であった。

本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は12.0%(12/100例)であった。主な臨床検査値異常は、肝酵素上昇5.0%(5/100例)、LDH上昇3.0%(3/100例)、Al-P上昇及び血小板減少各2.0%(2/100例)であった。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進〉

2. 海外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(\geq 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12.1%(4/33例)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。

3. 国内第Ⅱ相試験（自家末梢血幹細胞移植又は自家骨髄細胞との併用移植）

進行再発乳癌患者 17 例を対象に、造血幹細胞移植翌日より白血球数が $10,000/\text{mm}^3$ を超えた時点まで本剤 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日点滴静注した。その結果、好中球数 ($\geq 500/\text{mm}^3$) の回復日数の中央値は 9 日であった。

副作用発現頻度は 29.4% (5/17 例) であった。主な副作用は、骨痛 17.6% (3/17 例) 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 41.2% (7/17 例)、Al-P 上昇 17.6% (3/17 例) であった。

4. 海外第Ⅲ相試験（自家末梢血幹細胞移植）

悪性リンパ腫患者 27 例を対象に、造血幹細胞移植翌日から好中球数が連続 3 日間 $1,000/\text{mm}^3$ 以上又は 1 日でも $10,000/\text{mm}^3$ 以上を示すまで、本剤 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を連日皮下投与又は連日点滴静注した。その結果、好中球数 ($\geq 500/\text{mm}^3$) の回復日数の中央値は 11 日であった。

副作用発現頻度は 3.7% (1/27 例) であった。認められた副作用は、頭痛であった。

本剤投与による臨床検査値異常は認められなかった。

5. 国内第Ⅲ相試験（同種同系骨髄移植）

同種同系の骨髄移植患者 68 例を対象に、骨髄移植後 5 日目より 14 日間、本剤 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 又はプラセボを連日点滴静注した。その結果、本剤投与群は、プラセボ投与群に比して有意な好中球数の増加促進が認められ、その有効率は本剤投与群 78.1% (25/32 例)、プラセボ投与群 35.3% (12/34 例) であった¹⁴⁾。

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。

6. 国内第Ⅲ相試験（自家骨髄移植）

自家骨髄移植患者 35 例を対象に、骨髄移植後 1 日目より 14 日間、本剤 1 日 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ を連日点滴静注した。その結果、好中球数の増加促進を認め、その有効率は 90.6% (29/32 例) であった¹⁵⁾。

副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

7. 国内第Ⅲ相試験（悪性リンパ腫）

非ホジキン悪性リンパ腫患者 63 例を対象に、化学療法終了 3 日後から 14 日間、本剤 $75\mu\text{g}$ 又はプラセボを連日皮下投与した。その結果、本剤投与群は、プラセボ投与群に比し有意な好中球数の回復促進効果が認められ、その有効率は本剤投与群 89.3% (25/28 例)、プラセボ投与群 13.8% (4/29 例) であった¹⁶⁾。

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。

8. 国内第Ⅲ相試験 (乳癌)

乳癌患者52例を対象に、14日間、本剤75 μ g/body (50 μ g/m²)を連日皮下投与又はアデニン60mg/bodyを連日経口投与した。その結果、本剤投与群は、アデニン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92.6% (25/27例)、アデニン投与群16.0% (4/25例)であった¹⁷⁾。

本剤投与群の副作用発現頻度は10.7% (3/28例)であった。認められた副作用は、発熱、骨痛及び喘息の悪化各3.6% (1/28例)であった。

本剤投与群の臨床検査値異常発現頻度は、7.1% (2/28例)であった。認められた臨床検査値異常はLDH上昇及び好酸球上昇各3.6% (1/28例)であった。

9. 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 μ g/m²を2~4週間、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¹⁸⁾。

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。

〈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〉

10. 一般臨床試験

HIV感染症患者5例を対象に、本剤1日200 μ g/m²を1~6週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100% (5/5例)であった¹⁹⁾。

副作用発現頻度は40.0% (2/5例)であった。認められた副作用は骨痛及び血小板減少各20.0% (1/5例)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。

11. 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) の治療効果が不十分な症例24例を対象に、本剤1日200 μ g/m²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²⁰⁾。

副作用発現頻度は8.3% (2/24例)であった。認められた副作用は、骨痛 (関節痛・腰痛)、眼瞼腫脹及び食思不振が各4.2% (1/24例)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。

〈骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症〉

12. 国内第Ⅲ相試験

骨髓異形成症候群 21 例に対して漸増法により本剤 50～400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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、有効率は 71.4% (15/21 例) であった²¹⁾。

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。

【本剤の承認された用法及び用量】：

骨髓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。
(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

〈再生不良性貧血に伴う好中球減少症〉

13. 国内第Ⅲ相試験

再生不良性貧血患者 35 例を対象に、漸増法により本剤 100～1,200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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²²⁾。

副作用発現頻度は 2.9% (1/35 例) であった。認められた副作用は発熱であった。本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は 17.1% (6/35 例) であった。認められた臨床検査値異常は Al-P 上昇 5 件、AST・ALT 上昇 2 件、LDH 上昇及び血糖上昇 各 1 件であった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

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。
(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

〈先天性・特発性好中球減少症〉

14. 国内第Ⅲ相試験

先天性又は特発性の好中球減少症患者 53 例を対象に、本剤 25～200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与した。その結果、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は 78.0% (32/41 例) であった²³⁾。

副作用発現頻度 (臨床検査値異常を含む) は 20.8% (11/53 例) であった。主な副作用は、嘔吐、発疹、注射部位の疼痛、Al-P 上昇及び LDH 上昇 各 3.8% (2/53 例) であった。

【本剤の承認された用法及び用量】：

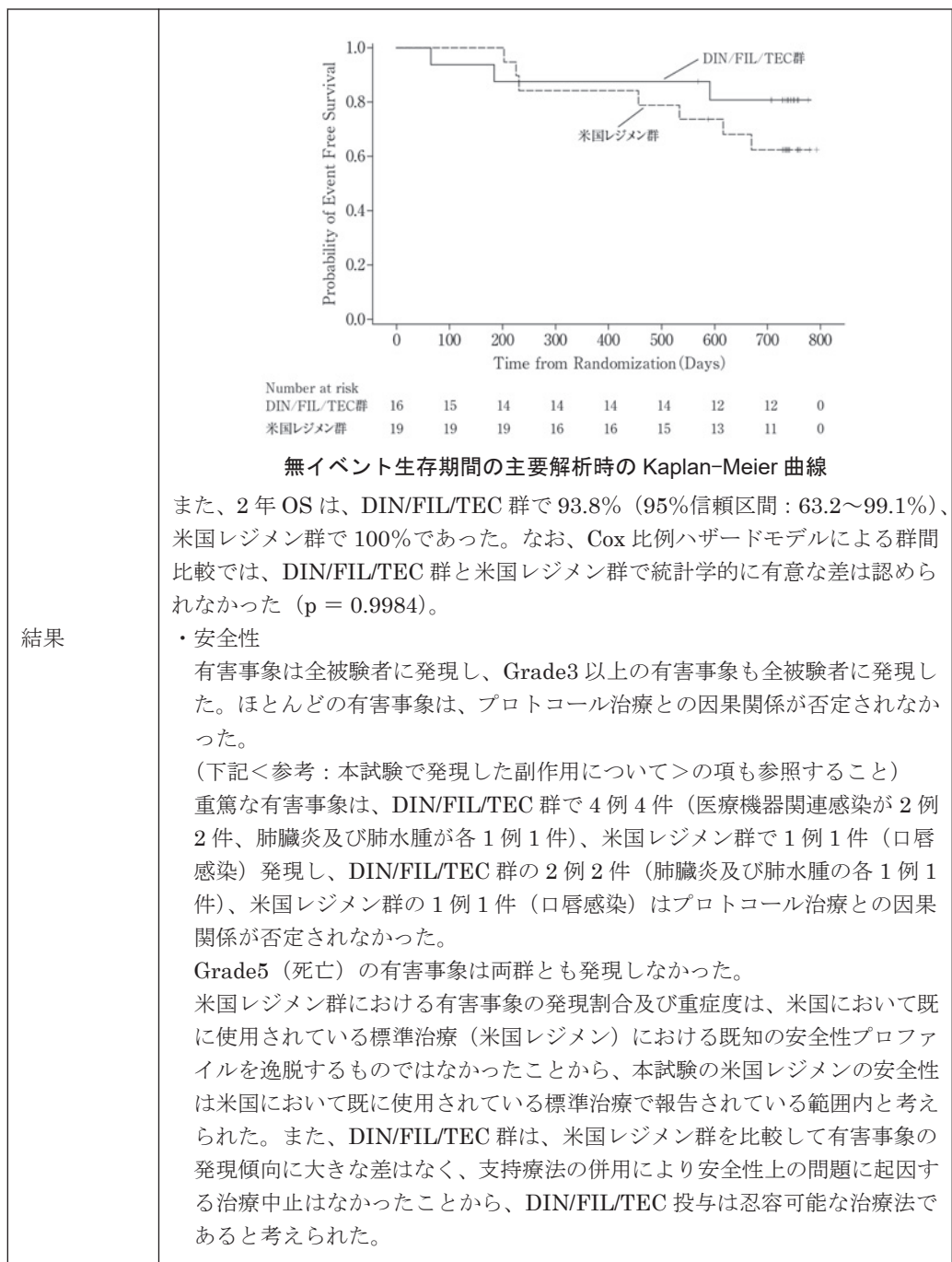
先天性・特発性好中球減少症における承認用量は 1 日 1 回 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ である。
(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強〉

国内第Ⅱb相試験（GD2-PⅡ試験）²⁴⁾

目的	ジヌツキシマブのフィルグラスチム及びテセロイキンを併用した日本レジメン（以下、DIN/FIL/TEC投与）の有用性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験
対象	高リスク神経芽腫の集学的治療終了後寛解例
主な登録基準	以下の全てを満たす初回診断時に31歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者 <ul style="list-style-type: none"> ・大量化学療法歴及び放射線治療歴がある。ただし、腫瘍の完全切除が施行された場合及び原発巣が不明の場合は放射線治療歴がない患者も対象。 ・自家造血細胞移植から登録までの期間が100日未満。ただし、移植後に腫瘍切除術が施行された場合の登録までの期間は150日未満。 ・寛解導入療法終了時の画像評価においていずれの病変も増大が認められない又は縮小が確認された。 ・切除術後に腫瘍残存が認められる場合には、直近の画像評価においていずれの病変も増大が認められない。 ・骨髄穿刺又は骨髄生検にて腫瘍細胞割合が10%以下。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性の重複がん。 ・ステロイドを連日使用している又は連日使用の最終日が14日以内である。 ・28日以内に免疫グロブリンの投与歴がある。
試験方法	<p>DIN/FIL/TEC群及び米国レジメン群共に、1サイクルは28日間とする。 なお、前サイクル治療開始から42日目（米国レジメン群の5サイクル目のみ56日目）までに、サイクル開始基準を満たせばサイクル開始可能とした。 なお、疼痛及びinfusion reactionの軽減を目的として、オピオイド並びに抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を全例に併用投与した。</p> <p>・DIN/FIL/TEC群^{*1}</p> <p>【ジヌツキシマブの用法及び用量】 1、3、5サイクルの4～7日目のフィルグラスチム投与終了後に、生理食塩液10mL/kgを1時間かけて投与後、ジヌツキシマブ17.5mg/m²を10～20時間かけて点滴静注した。 また、2、4、6サイクルの8～11日目のテセロイキン投与開始後1時間を目安に、生理食塩液10mL/kgを1時間かけて投与後、ジヌツキシマブ17.5mg/m²を10～20時間かけて点滴静注した。</p> <p>【フィルグラスチムの用法及び用量】 1、3、5サイクルの1～14日目にフィルグラスチム5μg/kgを皮下注射した。 ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前にフィルグラスチム（遺伝子組換え）を投与した。</p> <p>【テセロイキンの用法及び用量】 2、4、6サイクルの1～4日目にテセロイキン75万単位/m²を24時間かけて点滴静注した。また、8～11日目のジヌツキシマブの投与2時間前を目安にテセロイキン100万単位/m²を24時間かけて点滴静注した。</p>

試験方法	<p>・米国レジメン群</p> <p>【ジヌツキシマブの用法及び用量】</p> <p>1、3、5 サイクルの 4～7 日目の sargramostim 投与終了後に、生理食塩液 10mL/kg を 1 時間かけて投与後、ジヌツキシマブ 17.5mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。</p> <p>また、2、4 サイクルの 8～11 日目の aldesleukin 投与開始後 1 時間を目安に、生理食塩液 10mL/kg を 1 時間かけて投与後、ジヌツキシマブ 17.5mg/m² を 10～20 時間かけて点滴静注した。</p> <p>【sargramostim の用法及び用量】</p> <p>1、3、5 サイクルの 1～14 日目に sargramostim250µg/kg を皮下注射した。ただし、ジヌツキシマブと併用する際は、ジヌツキシマブの投与前に sargramostim を投与した。</p> <p>【aldesleukin の用法及び用量】</p> <p>2、4 サイクルの 1～4 日目に aldesleukin300 万単位/m² を点滴静注した。また、8～11 日目のジヌツキシマブの投与 2 時間前を目安に aldesleukin450 万単位/m² を 24 時間かけて点滴静注した。</p> <p>【isotretinoin (RA) の用法及び用量】</p> <p>1、3、5 サイクルの 11～24 日目に RA160mg/m² (体重 12kg 超) 又は 5.33mg/kg (体重 12kg 以下) を分 2 で内服した。</p> <p>また、2、4 サイクルの 15～28 日目に RA160mg/m² (体重 12kg 超) 又は 5.33mg/kg (体重 12kg 以下) を分 2 で内服した。</p> <p>さらに、5 サイクルの RA 最終内服後 11 日以上経過してから、6 サイクルの 1～14 日目に RA160mg/m² (体重 12kg 超) 又は 5.33mg/kg (体重 12 kg 以下) を分 2 で内服した。</p>
主要評価項目	死亡、再発・増悪、2 次がん発生をイベントとした無イベント生存割合 (EFS)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・生存期間 (OS)、腫瘍残存例での奏効割合、無増悪生存期間 ・有害事象 ・ADCC 活性 ・HACA 生産割合 ・RA の薬物動態
結果	<p>適格性が確認された 35 例 (DIN/FIL/TEC 群 16 例、米国レジメン群 19 例) が本試験に登録・治験薬が投与され、32 例 (DIN/FIL/TEC 群 15 例、米国レジメン群 17 例) がプロトコール治療を完了した。</p> <p>なお、投与中止した 3 例の中止理由は、DIN/FIL/TEC 群の 1 例はレジメン治療無効のためであり、米国レジメン群の 2 例は共に Grade4 の有害事象 (1 例は Grade4 の好中球数減少、もう 1 例は Grade4 の血小板数減少) のためであった。</p> <p>・有効性</p> <p>2 年 EFS は、DIN/FIL/TEC 群で 80.8% (95%信頼区間 : 51.4～93.4%)、米国レジメン群で 62.3% (95%信頼区間 : 36.7～80.0%) であり、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対するハザード比は 0.494 (片側 70%信頼区間 : の上限 : 0.710) であり、片側 70%信頼区間の上限が 1.854 (両群の期待 2 年 EFS65%、非劣性マージン 20%に対応) を下回ったことから、DIN/FIL/TEC 群の米国レジメン群に対する非劣性が示された。なお、Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では、DIN/FIL/TEC 投与と米国レジメンで統計学的に有意な差は認められなかった (p = 0.3076)。</p>



結果

また、2年 OS は、DIN/FIL/TEC 群で 93.8% (95%信頼区間: 63.2~99.1%)、米国レジメン群で 100%であった。なお、Cox 比例ハザードモデルによる群間比較では、DIN/FIL/TEC 群と米国レジメン群で統計学的に有意な差は認められなかった (p = 0.9984)。

・安全性

有害事象は全被験者に発現し、Grade3 以上の有害事象も全被験者に発現した。ほとんどの有害事象は、プロトコール治療との因果関係が否定されなかった。

(下記<参考: 本試験で発現した副作用について>の項も参照すること)

重篤な有害事象は、DIN/FIL/TEC 群で 4 例 4 件 (医療機器関連感染が 2 例 2 件、肺臓炎及び肺水腫が各 1 例 1 件)、米国レジメン群で 1 例 1 件 (口唇感染) 発現し、DIN/FIL/TEC 群の 2 例 2 件 (肺臓炎及び肺水腫の各 1 例 1 件)、米国レジメン群の 1 例 1 件 (口唇感染) はプロトコール治療との因果関係が否定されなかった。

Grade5 (死亡) の有害事象は両群とも発現しなかった。

米国レジメン群における有害事象の発現割合及び重症度は、米国において既に使用されている標準治療 (米国レジメン) における既知の安全性プロファイルを逸脱するものではなかったことから、本試験の米国レジメンの安全性は米国において既に使用されている標準治療で報告されている範囲内と考えられた。また、DIN/FIL/TEC 群は、米国レジメン群を比較して有害事象の発現傾向に大きな差はなく、支持療法の併用により安全性上の問題に起因する治療中止はなかったことから、DIN/FIL/TEC 投与は忍容可能な治療法であると考えられた。

※1. ジヌツキシマブ (遺伝子組換え)、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 及びテセロイキン (遺伝子組換え) 投与群

<参考: 本試験で発現した副作用について>

DIN/FIL/TEC 群 16 例において、副作用が全例 (100%) に認められた。主な副作用は、発熱 16 例 (100%)、低アルブミン血症 15 例 (93.8%)、ALT 増加 14 例 (87.5%)、GGT 増加、嘔吐、好中球数減少、貧血、AST 増加、顔面浮腫 [以上 13 例 (81.3%)]、血小板数減少、便秘 [以上 12 例 (75.0%)]、倦怠感、食欲減退 [以上 11 例 (68.8%)]、腹痛、疼痛 [以上 10 例 (62.5%)]、下痢 9 例

(56.3%)、血中尿素増加、咳嗽〔以上 8 例 (50.0%)〕であった (2019 年 9 月 6 日データカットオフ)²⁴⁾。

①患者背景

臨床試験に組み入れられた患者の年齢は 2～8 歳であった。

		DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)	米国レジメン群 (N = 19)	計 (N = 35)
性別 (例)	男性	8 (50.0%)	11 (57.9%)	19 (54.3%)
	女性	8 (50.0%)	8 (42.1%)	16 (45.7%)
平均年齢 (歳)		3.4±1.26	4.1±1.82	3.8±1.61

②有害事象・副作用の発現状況

	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象	16	(100.0%)	1211	19	(100.0%)	1354
重篤な有害事象	4	(25.0%)	4	1	(5.3%)	1
副作用	16	(100.0%)	1204	19	(100.0%)	1344
重篤な副作用	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	1

②有害事象・副作用の発現状況

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
血液およびリンパ系障害	13	(81.3%)	85	14	(73.7%)	67
貧血	13	(81.3%)	85	13	(68.4%)	65
発熱性好中球減少症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
心臓障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	4
心不全	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	4
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
包茎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
眼障害	6	(37.5%)	8	0	(0.0%)	0
眼瞼炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
眼瞼浮腫	6	(37.5%)	7	0	(0.0%)	0
胃腸障害	16	(100.0%)	133	18	(94.7%)	164
腹痛	10	(62.5%)	27	11	(57.9%)	32
口唇炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	8
大腸炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
便秘	12	(75.0%)	37	11	(57.9%)	39
下痢	9	(56.3%)	20	11	(57.9%)	13
単径ヘルニア	1	(6.3%)	4	0	(0.0%)	0
口唇乾燥	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
悪心	2	(12.5%)	9	6	(31.6%)	8
口腔内痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
肛門周囲痛	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
口内炎	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	6
舌障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
嘔吐	13	(81.3%)	35	15	(78.9%)	43
肛門出血	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
下部消化管出血	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
舌発疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肛門周囲紅斑	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
消化管浮腫	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(100.0%)	265	19	(100.0%)	233
悪寒	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
顔面浮腫	13	(81.3%)	62	12	(63.2%)	38
疲労	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	1
注射部位そう痒感	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
注射部位反応	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
倦怠感	11	(68.8%)	24	14	(73.7%)	30
浮腫	4	(25.0%)	8	3	(15.8%)	5
末梢性浮腫	4	(25.0%)	4	4	(21.1%)	7
疼痛	10	(62.5%)	25	11	(57.9%)	38
発熱	16	(100.0%)	134	19	(100.0%)	109
限局性浮腫	3	(18.8%)	3	0	(0.0%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
注入部位血管外漏出	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肝胆道系障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
高ビリルビン血症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
免疫系障害	3	(18.8%)	4	2	(10.5%)	3
アナフィラキシー反応	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
過敏症	3	(18.8%)	3	2	(10.5%)	3
感染症および寄生虫症	6	(37.5%)	9	12	(63.2%)	24
口角口唇炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
結膜炎	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	4
眼瞼感染	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
帯状疱疹	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
上咽頭炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
中耳炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
副鼻腔炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
皮膚感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
上気道感染	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
水痘	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
ウイルス性気管支炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
医療機器関連感染	2	(12.5%)	4	2	(10.5%)	3
皮膚皮下組織炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
口唇感染	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
挫傷	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
臨床検査	16	(100.0%)	445	19	(100.0%)	434
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	(87.5%)	63	15	(78.9%)	68
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	8	13	(68.4%)	61
血中ビリルビン増加	2	(12.5%)	8	2	(10.5%)	4
血中クレアチニン増加	5	(31.3%)	23	5	(26.3%)	26
血中尿素増加	8	(50.0%)	38	7	(36.8%)	29
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	(81.3%)	60	16	(84.2%)	68
尿中ブドウ糖陽性	1	(6.3%)	7	0	(0.0%)	0
ヘマトクリット減少	4	(25.0%)	18	2	(10.5%)	8
ヘマトクリット増加	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
リンパ球数減少	7	(43.8%)	14	4	(21.1%)	11
リンパ球数増加	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	5
好中球数減少	13	(81.3%)	56	15	(78.9%)	51
血小板数減少	12	(75.0%)	45	14	(73.7%)	37
尿蛋白	2	(12.5%)	8	4	(21.1%)	6
体重減少	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
体重増加	7	(43.8%)	14	3	(15.8%)	10
白血球数減少	3	(18.8%)	8	8	(42.1%)	29
尿中白血球陽性	6	(37.5%)	21	3	(15.8%)	15
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
代謝および栄養障害	16	(100.0%)	155	19	(100.0%)	208
脱水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	2
高カルシウム血症	1	(6.3%)	1	7	(36.8%)	16
高カリウム血症	5	(31.3%)	134	6	(31.6%)	22
高マグネシウム血症	2	(12.5%)	11	0	(0.0%)	0
高ナトリウム血症	5	(31.3%)	7	3	(15.8%)	7
高尿酸血症	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
低アルブミン血症	15	(93.8%)	70	19	(100.0%)	64
低血糖	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
低カリウム血症	4	(25.0%)	7	8	(42.1%)	15
低マグネシウム血症	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	6
低ナトリウム血症	4	(25.0%)	7	10	(52.6%)	17
低リン酸血症	7	(43.8%)	12	8	(42.1%)	24

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
食欲減退	11	(68.8%)	27	12	(63.2%)	28
筋骨格系および結合組織障害	6	(37.5%)	12	5	(26.3%)	16
関節痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
背部痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
筋骨格痛	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
頸部痛	2	(12.5%)	2	1	(5.3%)	4
四肢痛	3	(18.8%)	8	3	(15.8%)	11
神経系障害	4	(25.0%)	4	5	(26.3%)	7
熱性痙攣	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
頭痛	3	(18.8%)	3	3	(15.8%)	5
神経痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
痙攣発作	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
精神障害	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
激越	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
不眠症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
腎および尿路障害	3	(18.8%)	20	3	(15.8%)	7
血尿	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
蛋白尿	2	(12.5%)	17	3	(15.8%)	7
白血球尿	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
生殖器痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(68.8%)	32	14	(73.7%)	32
咳嗽	8	(50.0%)	13	6	(31.6%)	12
発声障害	2	(12.5%)	2	0	(0.0%)	0
鼻出血	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	3
低酸素症	5	(31.3%)	11	4	(21.1%)	6
鼻閉	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
胸水	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
肺臓炎	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
肺水腫	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	1	(6.3%)	1	1	(5.3%)	1
鼻漏	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	3
喘鳴	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	2
上気道の炎症	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
口腔咽頭痛	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
皮膚および皮下組織障害	11	(68.8%)	28	18	(94.7%)	124
水疱性皮膚炎	0	(0.0%)	0	1	(5.3%)	1
全身性剥脱性皮膚炎	1	(6.3%)	1	2	(10.5%)	3
皮膚乾燥	3	(18.8%)	3	9	(47.4%)	30
湿疹	2	(12.5%)	4	1	(5.3%)	6

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	DIN/FIL/TEC 群 (N = 16)			米国レジメン群 (N = 19)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0%)	0	3	(15.8%)	18
紅斑	1	(6.3%)	2	0	(0.0%)	0
多形紅斑	1	(6.3%)	1	3	(15.8%)	3
点状出血	1	(6.3%)	1	0	(0.0%)	0
そう痒症	3	(18.8%)	4	7	(36.8%)	12
発疹	2	(12.5%)	2	4	(21.1%)	22
斑状丘疹状皮疹	1	(6.3%)	1	5	(26.3%)	18
皮膚剥脱	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	2
蕁麻疹	6	(37.5%)	9	4	(21.1%)	9
血管障害	3	(18.8%)	4	6	(31.6%)	13
潮紅	1	(6.3%)	1	1	(5.3%)	1
高血圧	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	4
低血圧	2	(12.5%)	3	2	(10.5%)	5
ほてり	0	(0.0%)	0	2	(10.5%)	3

MedDRA ver.21.1

2) 安全性試験 :

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験 :

該当資料なし

(6) 治療的使用 :

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

1. 使用成績調査について

1) 1997 年の再審査申請時

安全性については 4,822 例が解析対象とされた。副作用発現症例率 (以下、副作用発現率) は、7.2% (348/4,822 例) であり、承認時までの試験の発現率 17.3% (237/1,366 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

有効性については、4,460 例が解析対象とされ、使用成績調査における本剤の有効率は承認時より低下する傾向は認められなかった。

適応症別の好中球減少症改善効果（有効率）

適応症	承認時までの試験	使用成績調査
骨髄移植時の好中球数の増加促進	78.1% (25/32 例)	81.0% (149/184 例)
がん化学療法による好中球減少症		
悪性リンパ腫	89.3% (25/28 例)	96.9% (918/947 例)
肺癌	75.0% (18/24 例)	97.2% (1,306/1,343 例)
卵巣癌	93.6% (44/47 例) *	97.3% (937/963 例)
睾丸腫瘍	100.0% (36/36 例) *	98.0% (49/50 例)
神経芽細胞種	89.7% (52/58 例)	97.6% (40/41 例)
急性白血病	—	90.8% (601/662 例)
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	76.2% (16/21 例)	77.8% (98/126 例)
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	67.6% (23/34 例)	88.1% (104/118 例)
先天性・特発性好中球減少症	79.6% (39/49 例)	88.9% (16/18 例)
HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症	81.0% (17/21 例)	100.0% (7/7 例)
適応複数	—	100.0% (1/1 例)

*：各種悪性腫瘍を対象とした一般試験。

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害者及び腎機能障害者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討された。

小児（15歳未満）については、安全性解析対象例として396例が収集された。小児の副作用発現率は、骨髄移植3.8%（3/78例）、固形癌4.6%（4/87例）、急性白血病9.9%（19/192例）、骨髄異形成症候群4例中発現例なし、再生不良性貧血11.8%（2/17例）、先天性・特発性好中球減少症18.2%（2/11例）であり、成人の副作用発現率と比較して高い傾向は認められなかった。一方、有効性については338例が対象とされた。

小児の無効率は、骨髄移植27.7%（18/65例）、固形癌0.0%（0/81例）、急性白血病0.6%（1/171例）、骨髄異形成症候群4例中無効例なし、再生不良性貧血5.9%（1/17例）であり、骨髄移植の小児群の無効率が15歳以上65歳未満群の無効率10.9%（13/119例）より高かったが、その理由は不明であった。

高齢者（65歳以上）については、安全性解析対象症例として1,546例が収集された。高齢者の副作用発現率は、固形癌6.4%（86/1,341例）、急性白血病5.9%（6/101例）、骨髄異形成症候群12.5%（7/56例）、再生不良性貧血6.3%（2/32例）、先天性・特発性好中球減少症0.0%（0/4例）であり、15歳以上65歳未満群の副作用発現率と比較して高い傾向は認められなかった。

一方、有効性については1,469例が対象とされた。高齢者の無効率は、固形癌0.6% (8/1,286例)、急性白血病5.4% (5/92例)、骨髄異形成症候群10.7% (6/56例)、再生不良性貧血9.7% (3/31例)であり、15歳以上65歳未満群の無効率と比較して高い傾向は認められなかった。

妊産婦については、安全性解析対象例として4例が収集された。うち2例は本剤投与前に妊娠中絶が行われた。本剤が投与された妊婦2例はいずれも急性骨髄性白血病であり、うち1例では妊婦死亡により出産に至らなかったが、出産した1例では新生児に異常は認められなかった。なお、死亡例について、妊娠29週に化学療法が施行され、強度の骨髄抑制と敗血症に対して本剤が投与されたが、播種性血管内凝固症候群(DIC)の悪化から脳出血により死亡しており、担当医師は本剤投与による白血病細胞の増殖がDICの悪化に関与した可能性を述べている。妊産婦については収集された症例が少なく、本剤の安全性及び有効性を現時点で判断することは困難である。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として224例が収集された。有群の副作用発現率9.8% (22/224例)は、無群の副作用発現率7.1% (326/4,598例)と同様であった。一方、有効性については196例が対象とされた。有群及び無群の無効率はそれぞれ、骨髄移植9.1% (1/11例)及び17.3% (30/173例)、固形癌1.6% (2/127例)及び0.7% (21/3,217例)、急性白血病8.6% (3/35例)及び3.3% (21/627例)、骨髄異形成症候群9例中1例無効及び15.4% (18/117例)、再生不良性貧血11例中無効例なし及び10.3% (11/107例)であり、差はなかった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として58例が収集された。有群の副作用発現率5.2% (3/58例)と無群の副作用発現率7.2% (345/4,764例)に差はなかった。一方、有効性については52例が対象とされた。有群及び無群の無効率はそれぞれ、固形癌0.0% (0/44例)及び0.7% (23/3,300例)、急性白血病3例中無効例なし及び3.6% (24/659例)、骨髄異形成症候群5例中無効例なし及び15.7% (19/121例)であり、差はなかった。なお、骨髄移植及び再生不良性貧血において腎障害を有する患者は収集されなかった。

以上より、1997年の再審査申請時において特段の対応が必要な問題点はないと考えられた。

2) 2004年の再審査申請時

(造血幹細胞の末梢血中への動員以下「採取時」・造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進以下「移植時」)

安全性については「採取時」に関して429例、「移植時」に関して355例が解析対象とされた。「採取時」に関する副作用発現症例率(以下、副作用発現率)は43.1% (185/429例)であり、承認時までの試験の副作用発現率89.6% (69/77例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。

有効性については、「採取時」に関して 426 例、「移植時」に関して 352 例が解析対象とされた。その結果、有効性は承認時までの試験における有効性と同様であると考えられた。

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害者及び腎機能障害者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討された。

小児（15 歳未満）の副作用発現率は、「採取時」に関しては 26.8%（11/41 例）であり、成人（15～64 歳）の副作用発現率 46.9%（167/356 例）より低かった。また、「移植時」の小児の副作用発現率は 9.4%（3/32 例）であり、成人（15～64 歳）の副作用発現率 21.2%（62/293 例）と差はなかった。それぞれ小児に特有の副作用の発現は認められなかった。一方、有効性について、「採取時」の小児における $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞数を採取できた症例の割合は 82.5%（33/40 例）であり、成人における割合 73.2%（259/354 例）と差はなかった。「移植時」小児における好中球数 $500/\text{mm}^3$ までの回復日数の中央値は 12.0 日であり、成人における 11.0 日と差はなかった。

高齢者（65 歳以上）の副作用発現率は、「採取時」に関しては 21.9%（7/32 例）であり、成人（15～64 歳）の副作用発現率 46.9%（167/356 例）より低かった。また、「移植時」の高齢者の副作用発現率は 20.0%（6/30 例）であり、成人（15～64 歳）の副作用発現率 21.2%（62/293 例）と差はなかった。それぞれ高齢者に特有の副作用の発現は認められなかった。一方、有効性について、「採取時」の高齢者における $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞数を採取できた症例の割合は 71.9%（23/32 例）であり、成人における割合 73.2%（259/354 例）と差はなかった。「移植時」の高齢者における好中球数 $500/\text{mm}^3$ までの回復日数の中央値は 11.0 日であり、成人における 11.0 日と差はなかった。

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は、「採取時」の有群 64.4%（29/45 例）であり、無群の副作用発現率 40.6%（156/384 例）より高かった。また、「移植時」の有群の副作用発現率は 25.0%（15/60 例）であり、無群の副作用発現率 19.0%（56/295 例）と差はなかった。「採取時」の肝機能障害を有する患者において、筋・骨格系障害（腰痛、骨痛）、肝臓・胆管系障害及び一般的全身障害（発熱）が多く認められたが、有群の症例数が少なく特定の要因は検出できなかった。一方、有効性について、「採取時」の有群における $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞数を採取できた症例の割合は 61.4%（27/44 例）であり、無群における割合 75.4%（288/382 例）より低かったが、有群の症例数が少なく特定の要因は検出できなかった。また、「移植時」の有群における好中球数 $500/\text{mm}^3$ までの回復日数の中央値は 11.0 日であり、無群における 11.0 日と差はなかった。

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は、「採取時」に関しては有群 34.8%（8/23 例）であり、無群の副作用発現率 43.6%（177/406 例）と差はなかった。また、「移植時」の有群の副作用発現率は 19.2%（5/26 例）であり、無群の副作用発現率 20.1%（66/329 例）と差はなかった。一方、有効

性について、「採取時」の有群における $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞数を採取できた症例の割合は 77.3% (17/22 例) であり、無群における割合 73.8% (298/404 例) と差はなかった。また、「移植時」の有群における好中球数 $500/\text{mm}^3$ までの回復日数の中央値は 11.0 日であり、無群における 11.0 日と差はなかった。

なお、**妊産婦**に本剤が使用された症例は収集されなかった。

以上より、2004 年の再審査申請時において特段の対応が必要な問題点はないと考えられた。

2. 特別調査について

1) 長期使用に関する調査

本調査は、**骨髄異形成症候群、再生不良性貧血及び先天性・特発性好中球減少症患者**において長期使用が予想されたため、市販後の使用実態下における安全性、有効性及び抗 G-CSF 抗体産生の有無について調査することを目的として、一定期間 (6 カ月間) 定期的に観察が行われ、平成 3 年 10 月～平成 8 年 10 月の間に実施された。その結果、43 施設より安全性解析対象例及び有効性解析対象例として 49 症例が収集された。

安全性について、副作用発現率は 4.1% (2/49 例) であった。副作用発現症例の内訳は、先天性・特発性好中球減少症症例における軽度の「腰痛」1 例及び再生不良性貧血症例における高度の「白血病への移行」1 例であった。「白血病への移行」症例は、初診時に芽球及び染色体異常を認め、骨髄異形成症候群とも診断できた症例であり、本剤投与 34 日後に白血病へ移行しており、担当医師は本剤投与により芽球を刺激したと考えられるとコメントしている。

使用成績調査を含む調査期間前後において抗 G-CSF 抗体が測定された症例は 15 例であり、全例で抗体は検出されなかった。また、抗 G-CSF 抗体産生に関与すると考えられるアナフィラキシー反応を示す症例は認められなかった。

有効性について、長期使用に関する調査と使用成績調査における平均投与量を比較すると、1 カ月あたりの平均投与日数は減少していた。また、1 日 (1 回) あたりの平均投与量は骨髄異形成症候群及び先天性・特発性好中球減少症において、使用成績調査と比較してやや高用量であったが、個々の症例によるばらつきが大きかった。投与経路別の集計では、皮下投与例の平均投与量は点滴静注例の半量以下であった(骨髄異形成症候群及び再生不良性貧血の場合〔長期使用に関する調査では、先天性・特発性好中球減少症は全例皮下投与])。好中球減少症改善効果は有効率として、骨髄異形成症候群 44.4% (8/18 例)、再生不良性貧血 76.9% (20/26 例) 及び先天性・特発性好中球減少症 80.0% (4/5 例) であった。これらの症例の使用成績調査における有効率はそれぞれ 94.5%、92.3%及び 80.0%であった。

2) 再生不良性貧血症例に対する本剤の安全性に関する調査²⁵⁾

本調査は、本剤により治療を受けている再生不良性貧血患者における MDS 又は AML への移行率、染色体異常発現頻度を調査することを目的として実施された。調査対象として、112 症例（本剤投与群 81 例、非投与群 31 例）が収集された。本剤投与群において、骨髄の形態学的検査及び G バンド法による染色体検査にて MDS 移行例と判定された症例は 1 例であり、本症例に monosomy7 の核型異常は認められなかった。一方、非投与群においては、MDS 移行例と判定された症例は 3 例であり、うち 1 例に monosomy7 の核型異常が認められた。なお、AML 移行例は、両群共に認められなかった。また、人年法により本剤投与群、非投与群において再生不良性貧血から MDS への移行について発現頻度を検討したところ、本剤投与群が 3.8/1,000 例・年、非投与群が 22.4/1,000 例・年であり、有意差は認められなかった。以上より、本剤投与群と非投与群の比較において、MDS 又は AML への移行率、染色体異常発現頻度に差は認められず、本剤が MDS 又は AML への移行に関与する可能性は小さいと考えられた。

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：

〈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〉²⁶⁾

●有効性の概略

成人及び小児の再発又は難治性の急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者に対して、国内外の臨床試験におけるフルダラビン及びシタラビン、G-CSF の併用投与（以下、「FLAG」）及び FLAG とイダルビシンの併用投与（以下、「FLAG-IDA」）の有効性の概略は以下のとおりである。

1998 年の Montillo M らの報告²⁷⁾ では、11～70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、CR は全体で 21/38 例（55.3%）〔再発 AML 14/22 例（63.6%）、難治性 AML 7/16 例（43.7%）〕に認められた。

1997 年の Parker JE らの報告²⁸⁾ では、18～72 歳の患者が組み入れられ、FLAG-Ida が施行された結果、CR は 12/19 例（63%）〔de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）〕に認められた。

2010 年の Tavit B らの報告²⁹⁾ では、2～17 歳の患者が組み入れられ、FLAG-IDA が施行された結果、AML 患者における CR 率は 75%（12/16 例）であった。また、全患者集団における全生存期間（中央値）は 36 カ月であった。

2013 年の Kaspers GJL らの報告³⁰⁾ では、0～19 歳の患者が組み入れられ、主要評価項目である第 28 日目時点の骨髄反応率（芽球 20%未満）は、FLAG 群及び FLAG とリポソーム化ダウノルビシン併用投与（以下、「FLAG-DNX」）群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（ $p=0.04$ （両側）；log-rank 検定）。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群で

それぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった ($p=0.07$)。

上記の海外臨床試験成績に基づき、国内外の診療ガイドライン及び教科書では、FLAG 及び FLAG-IDA が成人及び小児の再発又は難治性の AML に対する治療選択肢の一つとして記載されている。また、上記以外の臨床試験として FLAG 及び FLAG-IDA に関する臨床試験が 7 報^{31~37)} 報告されており、寛解率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。

本邦では、臨床研究³⁸⁾に加え、臨床使用実態において FLAG 及び FLAG-IDA の投与例が確認され、寛解例が認められている。

●安全性の概略

成人及び小児の再発又は難治性の AML に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の安全性の概略は以下のとおりである。

1998 年の Montillo M らの報告²⁷⁾では、11~70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数 500/ μL 以上及び血小板数 20,000/ μL 以上の回復に要した日数 (中央値) はそれぞれ 21 及び 23 日であった。WHO 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例 (44%)、粘膜炎 4 例 (10%)、下痢 3 例 (8%)、倦怠感 1 例 (2%) であった。また、4 例 (10%) が寛解導入療法中に死亡 (慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例) した。

1997 年の Parker JE らの報告²⁸⁾では、FLAG-IDA が施行された結果、有害事象は、皮疹 3 例 (16%)、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例 (11%)、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例 (5%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

2010 年の Tavit B らの報告²⁹⁾では、2~17 歳の患者が組み入れられ、FLAG-Ida が施行された結果、Grade 3 以上の有害事象は粘膜炎 8 例 (32%) であった。

2013 年の Kaspers GJL らの報告³⁰⁾では、0~19 歳の患者が組み入れられ、Grade 3/4 の有害事象の発現率は FLAG 及び FLAG-DNX 群で同程度であった。有害事象は、皮膚毒性 (FLAG 群 1%、FLAG-DNX 群 4%) を除き、両群で同程度であった (具体的な事象名及び発現例数の記載なし)。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

その他の海外臨床試験において、FLAG 又は FLAG-IDA により認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で副作用として注意喚起されている事象又はその他の要因 (移植、併用薬等) に関連して認められる事象と考えられた。

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：レノグラスチム（遺伝子組換え）、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）[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³⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

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

マウスの骨髄細胞より調製した非貪食性単核細胞に本剤を添加し無血清下で培養するとき、好中球コロニーのみの形成が認められ、本剤は好中球前駆細胞の分化・増殖促進作用を有した(*in vitro*)。

(社内資料)

また、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 100 μ g/kg/日を 4 日間静脈内投与すると、末梢血好中球数の減少は防止され、骨髄中では形態学的に識別可能な最も幼若な細胞である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⁴⁰⁾。

正常ラットに 100 μ g/kg を単回静脈内投与するとき、末梢血好中球数は 12～24 時間でピークとなり 30～36 時間で投与前値に戻る。一方、骨髄中では、投与 4 時間及び 12 時間後に骨髄芽球と前骨髄球の増加が観察され、逆に成熟好中球数が減少することより末梢血中への放出を促進させるものと推測された⁴¹⁾。

2) 好中球減少動物モデルでの薬理作用

マウス*、ラット*、イヌ⁴²⁾ およびサル⁴³⁾ を用いた好中球減少動物モデル（抗癌剤投与、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。

(* 社内資料)

3) 好中球機能亢進作用

① 活性酸素産生能^{44, 45)}

健常人の末梢血好中球を本剤存在下で培養した後、FMLP で刺激して、好中球から遊離したスーパーオキシド量をチトクロームC還元法により測定するとき、本剤 5ng/mL 以上でスーパーオキシドの産生を亢進させた (*in vitro*)。

また、悪性リンパ腫患者においてがん化学療法施行後、本剤を 14 日間静脈内投与し、末梢血好中球を単離し、FMLP 刺激によるスーパーオキシド産生量をチトクロームC還元法により測定するとき、がん化学療法により低下した投与前値と比較して、本剤投与後のスーパーオキシド産生量が有意に増加し、産生能の回復促進が認められた (*ex vivo*)。

② 遊走能

正常ラットの好中球を本剤存在下で培養した後、ザイモザンにより補体系を活性化させた血清(走化性因子)に対する遊走能をボイデンの変法により測定するとき、25ng/mL で遊走能を亢進させた (*in vitro*)。

また、正常ラットに 30 μ g/kg を単回静脈内投与し、1 時間後に採血した好中球の遊走能を測定するとき、遊走能の亢進が認められた (*ex vivo*)。

(社内資料)

③ 貪食殺菌能

正常マウスの好中球を本剤存在下、マウス血清及び大腸菌とともに 37°C、2 時間培養した後、生菌数を測定するとき、10ng/mL 以上で貪食殺菌能を亢進させた (*in vitro*)。

また、正常マウスに本剤 100 μ g/kg を単回静脈内投与し、24 時間後に採血した好中球の貪食殺菌能を測定するとき、貪食殺菌能の亢進が認められた (*ex vivo*)。

(社内資料)

4) 造血幹細胞への作用⁴⁶⁾

5-FU 処置マウスの骨髄より未熟な造血幹細胞を採取し、本剤単独、マウス IL-3 単独又は両剤共存下で培養するとき、本剤単独の 10ng/mL で各種のコロニー形成促進作用が認められた。

また、IL-3 との共存下では本剤 10pg/mL 以上で IL-3 単独に比べ最大コロニー形成に至る日数の短縮及び総コロニー数の増加が認められ、造血幹細胞に対し相乗的に作用することが示唆された (*in vitro*)。

5) 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するとき末梢血中の CFU-GM、BFU-E、CFU-Mk 及び CFU-Mix の増加が認められた。

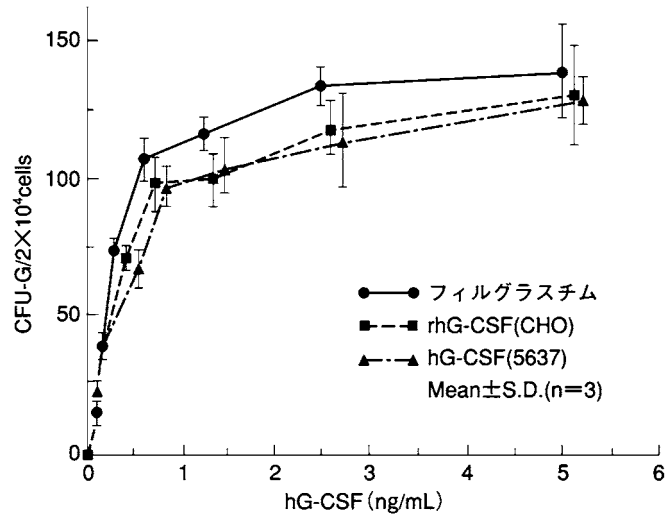
(社内資料)

6) ヒト G-CSF との同等性

① 顆粒球コロニー形成促進作用⁴⁷⁾

フィルグラスチム、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞及びヒト膀胱癌細胞株 5637 の培養上清からそれぞれ精製した rhG-CSF (CHO) 及び hG-CSF

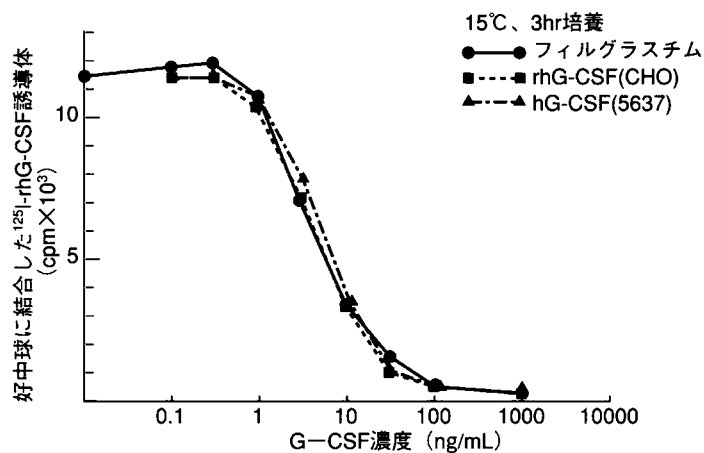
(5637) を用いて、フィルグラスチムと糖鎖を有する G-CSF [rhG-CSF(CHO)、hG-CSF (5637)] との同等性を検討した。マウス骨髄細胞より調製した非貪食性単核細胞に各種濃度の G-CSF を添加し、6 日間培養した後、コロニー数を測定した。その結果、3 種類の G-CSF は顆粒球コロニー形成をほぼ同等に刺激した。



② ヒト好中球の G-CSF 受容体への親和性

フィルグラスチム、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞及びヒト膀胱癌細胞株 5637 の培養上清から精製した rhG-CSF (CHO) 及び hG-CSF(5637) を用いて、ヒト好中球の G-CSF 受容体への親和性を検討した。

3 種類の G-CSF は ¹²⁵I で標識した rhG-CSF 誘導体のヒト好中球への結合を濃度依存的に阻害し、その程度は 3 種類ともほぼ同等であった。よって、3 種類の G-CSF はヒト好中球上の同一の結合部位 (受容体) に同等の親和性で結合すると考えられた。

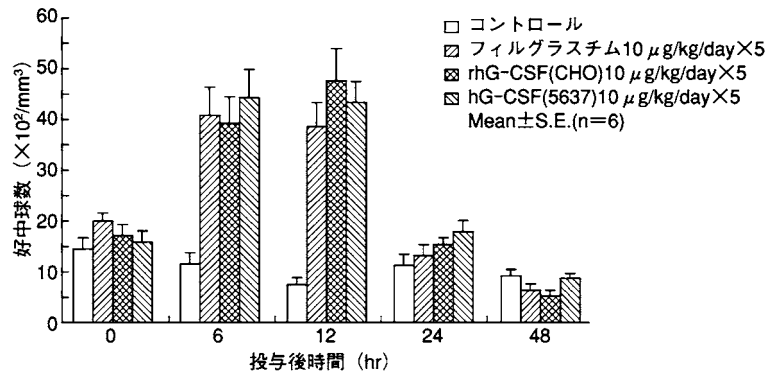


[渡辺 正彦ほか：第53回日本血液学会（1991年4月、京都）発表]

③ マウス末梢血好中球数増加作用⁴⁷⁾

フィルグラスチム、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞及びヒト膀胱癌細胞株 5637 の培養上清から精製した rhG-CSF（CHO）及び hG-CSF（5637）を用いて、末梢血好中球数への影響を検討した。

ICR 系雄性マウスに各種 G-CSF（10 μ g/kg/日）を 5 日間連続で静脈内投与し、5 日目投与直前及び投与終了 6～48 時間後の末梢血好中球数を測定した結果、マウス末梢血好中球数の増加作用は 3 種類の G-CSF でほぼ同等であった。



(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

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

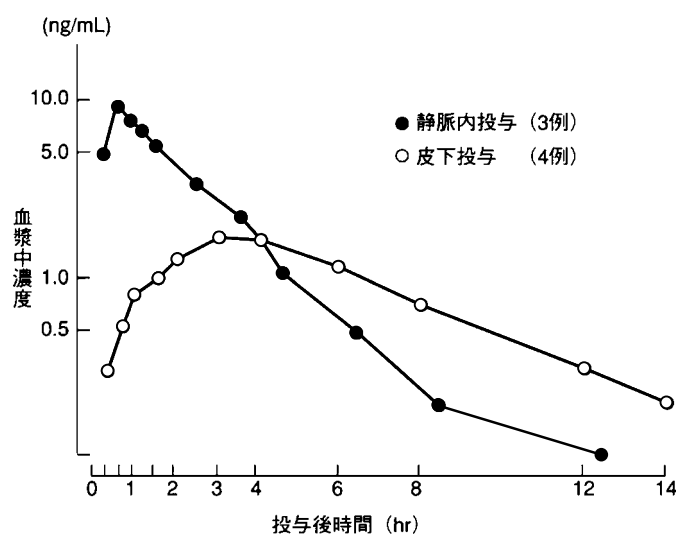
(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与^{3,5)}

同一健康成人男子にグラン（ $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を単回点滴静注又は皮下投与し、ラジオイムノアッセイ法（RIA）にて血漿中濃度を測定した。その結果は次図・表に示す通りで、点滴静注（30分）の場合、投与終了直後に C_{max} （ $9.30\pm 0.67\text{ng}/\text{mL}$ ）を示し、以後漸減した。消失半減期は 1.40 ± 0.10 時間であり、AUC は $21.61\pm 3.01\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。皮下投与時の血漿中濃度は、投与後3時間に C_{max} （ $1.70\pm 0.34^*$ ）に達し、以後漸減した。消失半減期は 2.15 ± 0.24 時間であり、AUC は $11.71\pm 2.89\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、バイオアベイラビリティは 0.54 であった。

また、皮下投与時の血漿中濃度は投与4時間以降、点滴静注時のそれを上回った。

※：Mean±S.E.



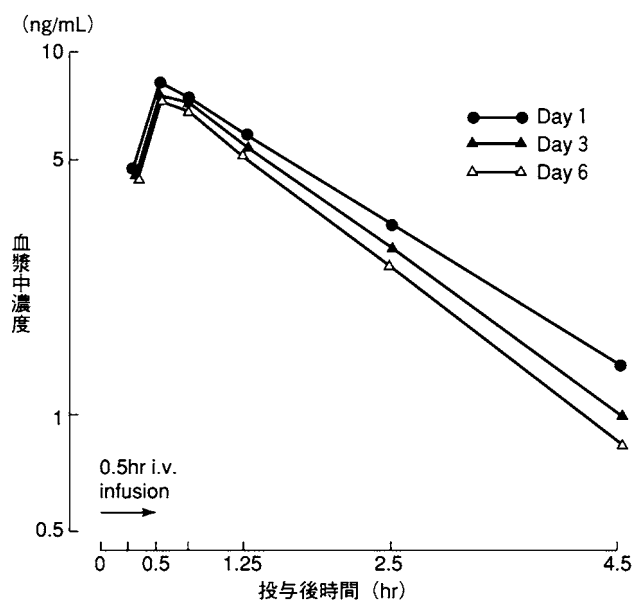
	点滴静注 (30min) ($1.0\mu\text{g}/\text{kg}$)	皮下投与 ($1.0\mu\text{g}/\text{kg}$)
半減期 (hr)	1.40 ± 0.10	2.15 ± 0.24
C_{max} (ng/mL)	9.30 ± 0.67	1.70 ± 0.34
AUC (ng·hr/mL)	21.61 ± 3.01	11.71 ± 2.89
バイオアベイラビリティ	—	0.54

(Mean±S.E.)

2) 反復投与

① 点滴静注⁴⁾

健常成人男子4例にグラン (1.0 μ g/kg) を1日1回6日間反復点滴静注 (30分) し、Day1、3、6に血漿中濃度をRIAにて測定した。その結果は次図・表に示す通りで、血漿中濃度はDay1、3、6のいずれにおいても投与終了直後に C_{max} (7.5~8.2ng/mL) を示し、以後漸減した。Day1、3、6における消失半減期はそれぞれ1.60、1.35、1.28時間であり、AUCは21.4、18.5、17.1ng \cdot hr/mLであった。

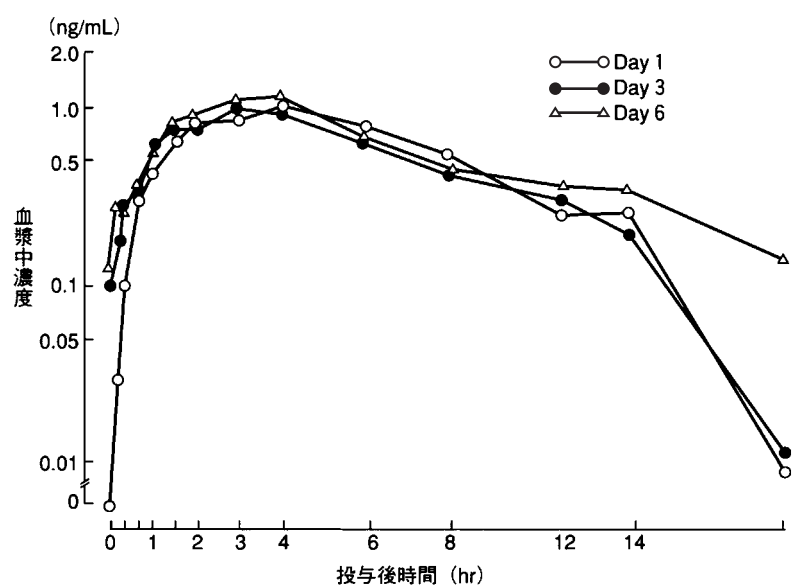


	Day 1	Day 3	Day 6
半減期 (hr)	1.60	1.35	1.28
T_{max} (hr)	投与終了直後	同左	同左
C_{max} (ng/mL)	8.2 \pm 0.35	7.7 \pm 0.16	7.5 \pm 0.19
AUC (ng \cdot hr/mL)	21.4 \pm 2.0	18.5 \pm 1.5	17.1 \pm 1.5

(Mean \pm S.E.)

② 皮下投与⁶⁾

健常成人男子 (4例) にグラン (0.5 μ g/kg) を1日1回6日間反復皮下投与し、Day1、3、6に血漿中濃度をRIAにて測定した。その結果は次図・表に示す通りで、血漿中濃度はDay1、3、6のいずれにおいても投与3~4時間後に C_{max} (0.92~1.03ng/mL) を示し、以後漸減した。このことから、本剤には蓄積傾向がないことが示唆された。Day1、3、6における消失半減期はそれぞれ2.6~5.5、1.8~7.7、2.4~19.6時間であり、AUCは5.61~11.02、5.79~10.35、8.87~12.85ng \cdot hr/mLであった。



	Day 1	Day 3	Day 6
半減期 (hr)	2.6~5.5	1.8~7.7	2.4~19.6
T _{max} (hr)	4	3	4
C _{max} (ng/mL)	1.00 ± 0.11	0.92 ± 0.13	1.03 ± 0.20
AUC (ng · hr/mL)	5.61~11.02	5.79~10.35	8.87~12.85

(Mean±S.E.)

(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 :

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数 :

静脈内投与 : 該当しない

皮下投与 : 該当資料なし

(3) 消失速度定数 :

半減期 ($T_{1/2}$)^{4~6)}

		点滴静注 (1.0 μ g/kg)	皮下投与
単回投与		1.40 \pm 0.10hr	2.15 \pm 0.24hr(1.0 μ g/kg)
反復投与	Day 1	1.60hr	2.6~5.5hr(0.5 μ g/kg)
	Day 3	1.35hr	1.8~7.7hr(0.5 μ g/kg)
	Day 6	1.28hr	2.4~19.6hr(0.5 μ g/kg)

() : 投与量 (Mean \pm S.E.)

(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

バイオアベイラビリティ⁵⁾

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。

<参考 : ラット (放射能濃度での検討) >

1) ³⁵S-フィルグラスチムでの検討

雄性ラットに ³⁵S-フィルグラスチム (フィルグラスチムの 175 アミノ酸のうち、5 つのシステイン ; Cys と 4 つのメチオニン ; Met が ³⁵S で放射能標識されている。) (5 μ g/kg) を静脈内投与した後の血漿中放射能濃度推移は、総放射能濃度及び TCA 沈殿画分中放射能濃度*はほぼ同様の推移を示し、その消失は緩やかであったが、免疫反応性放射能濃度**の消失は速やかであり、投与後 10 分に 82.15ng eq./mL を示した後、 $T_{1/2}(\alpha) = 0.306$ 時間、 $T_{1/2}(\beta) = 3.22$ 時間で消失した。

³⁵S-フィルグラスチム(5 μ g/kg)を雄性ラットに皮下投与した場合、いずれの放射能濃度とも T_{max} は 2 時間であり、以後 2 相性の減衰を示した。免疫反応性放射能濃度の C_{max}

は 10.64ng eq./mL、AUC(血漿中濃度－時間曲線下面積)の値から求めた皮下投与時のバイオアベイラビリティは 0.68 であった。

(社内資料)

* トリクロロ酢酸 (TCA) を加えて処理し、沈殿したポリペプチド画分。

** 生物活性中和能を有する抗フィルグラスチム抗体 (フィルグラスチムを感作した家兔血清を精製したもの) と反応する成分で、フィルグラスチムと考えられる。

2) ^{125}I -フィルグラスチムでの検討

雄性ラットに ^{125}I -フィルグラスチム (フィルグラスチムの 3 つのチロシン ; Tyr のオルト位に放射能標識されたヨウ素原子が付加されている。アミノ酸誘導されている ^{35}S と違い ^{125}I ははずれやすい。) ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与した後の血漿中放射能濃度は、総放射能、TCA 沈殿画分中放射能及び免疫反応性放射能とも 2 相性の減衰を示した。これら 3 種の放射能のうち最も未変化体の動態を反映していると思われる免疫反応性放射能濃度は、投与後 10 分に $88.52\text{ng eq.}/\text{mL}$ を示した後、 $T_{1/2}(\alpha) = 0.697$ 時間、 $T_{1/2}(\beta) = 3.64$ 時間で消失した。免疫反応性放射能濃度は β 相では総放射能濃度、TCA 沈殿画分中放射能濃度よりも減少が速やかであった。雌性ラットと雄性ラットの血漿中濃度には顕著な性差はみられなかった⁴⁸⁾。

^{125}I -フィルグラスチム ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) を雄性ラットに皮下投与した場合、免疫反応性放射能濃度の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 1 時間であり、最高血漿中濃度 (C_{max}) = $2.77\text{ng eq.}/\text{mL}$ を示した後、2 相性の減衰を示した。

(社内資料)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性 :

< 参考 : ラット (放射能濃度での検討) >

雄性ラットでの組織内濃度、及び全身オートラジオグラムの結果、ほとんど脳への移行が認められなかったことより、フィルグラスチムは血液－脳関門をほとんど通過しないと考えられる。

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

< 参考 : ラット (放射能濃度での検討) >

妊娠 19 日目の雌性ラットに ^{125}I -フィルグラスチム ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与し、経時的に組織内濃度を測定した結果⁴⁹⁾、羊水及び胎児中の放射能濃度は、いずれの時点においても母動物の血漿中濃度に比べ極めて低い値を示した。また、羊水及び胎児中の TCA 沈殿画分中放射能はほとんど検出されなかった。

(3) 乳汁への移行性 :

< 参考 : ラット (放射能濃度での検討) >

産後 10 日目の哺乳中ラットに ^{125}I -フィルグラスチム ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与し、血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した⁴⁹⁾。

乳汁中総放射能濃度は投与後 4～8 時間まで経時的に上昇した。また、乳汁中総放射能濃度に占める TCA 沈殿画分中放射能濃度の割合も経時的に増加したが、HPLC で確認した結果、¹²⁵I-フィルグラスチムに相当する放射性成分は検出されず、未変化体としては移行しないことが示された。

(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：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

1) 組織内濃度

① 静脈内投与⁴⁸⁾

雄性ラットに ¹²⁵I-フィルグラスチム(5 μ g/kg)を静脈内投与後 10 分の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、下垂体の順に高い値を示し、甲状腺を除くほとんどの組織で投与後 10 分又は 1 時間に最高値を示した後、経時的に減少した。一方、脳、眼球、胸腺、脂肪組織、骨格筋などにおける放射能濃度はいずれの時点においても低かった。

② 皮下投与

雄性ラットに ¹²⁵I-フィルグラスチム(5 μ g/kg)を皮下投与した後の組織内総放射能濃度は、甲状腺を除くほとんどの組織で投与後 2 時間又は 4 時間で最高値を示し、投与後 2 時間では投与部位、甲状腺、腎、胃内容物、血漿、血液、骨髄、膀胱の順に高く、また投与後 4 時間においても同様な分布傾向が認められた。投与後 48 時間では投与部位、甲状腺、腎、胃内容物を除き各組織の放射能濃度は極めて低い値となった。

また、脳、胸腺、心、脂肪組織、骨格筋等の放射能濃度はいずれの時点においても低かった。

(社内資料)

2) 全身オートラジオグラム

雄性ラットに ³⁵S-フィルグラスチム(5 μ g/kg)を静注内又は皮下投与し、全身オートラジオグラムを作製した。

静脈内投与後 1 時間では、腎皮質、骨髄、脾及び脾にもっとも高い放射能が認められ、次いで血液、肝、副腎、唾液腺に比較的高い放射能が認められたが、脳、脊髄、眼球、胸腺、精巣における放射能はほとんど認められなかった。皮下投与後 2 時間では、投与部位、腎皮質、脾及び骨髄で最も高く、次いで肝、脾、肺、血液、唾液腺に比較的高い放射能が認められたが、脳、脊髄、骨格筋、脂肪組織、胸腺などの放射能の分布は少なかった。

(社内資料)

3) リンパ移行⁴⁸⁾

胸管カニューレを施した雄性ラットに ¹²⁵I-フィルグラスチム(5 μ g/kg)を静脈内投与した結果、投与後 48 時間までにリンパ液中へ移行した放射能のうちの TCA 沈殿画分中放射能は、投与した放射能の 6.51%であった。

(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：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞

雄性ラットを用い、³⁵S-フィルグラスチム及び¹²⁵I-フィルグラスチム投与後の生体試料中放射能の分離・分析を行った結果、投与されたフィルグラスチムの大部分は血漿又は組織中では何らかの生体高分子と結合して存在し、一方、代謝分解された一部はたん白合成に利用され、最終的にアミノ酸代謝過程のなかで分解された後、排泄されるものと考えられた。

(社内資料)

(2) 代謝に關与する酵素（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

■排泄部位及び経路

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞

1) ³⁵S-フィルグラスチム

雄性ラットに³⁵S-フィルグラスチム（5μg/kg）を静脈内又は皮下投与した場合、投与後144時間までに投与した放射能の17.9～19.0%が尿中に、10.2～10.6%が糞中に排泄された。

また、体内に残存した放射能は投与量の81.0～83.7%であった。尿中へ排泄された放射能のうち、TCAの沈殿画分中放射能*及び免疫反応性放射能**は極めて低いため、尿中へは代謝分解された後、低分子成分として排泄されると考えられる。

³⁵S-フィルグラスチムでは、大半の放射能が体内に残存するが、これは代謝分解によって生じた放射性アミノ酸（Cys又はMet）又はペプチド（Cys又はMetを含む）がたん白合成に再利用されるからであり、最終的にはアミノ酸代謝過程の中で分解され、排泄されると考えられる。

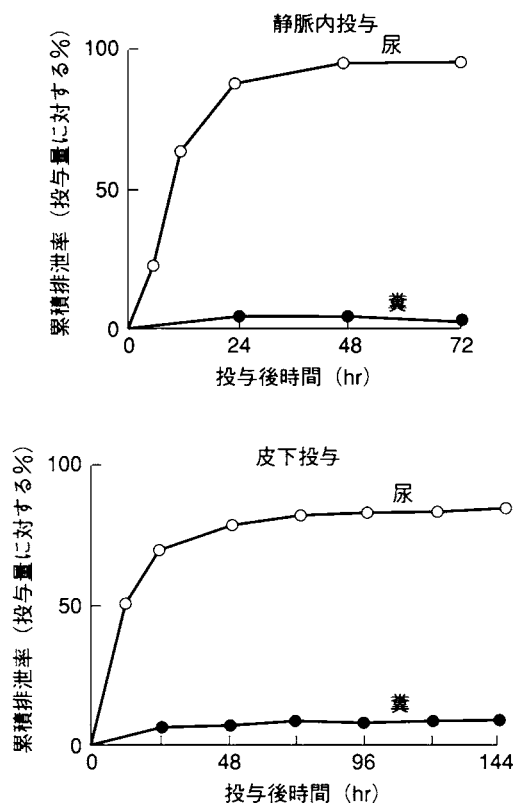
(社内資料)

* トリクロロ酢酸（TCA）を加えて処理し、沈殿したポリペプチド画分。

** 生物活性中和能を有する抗フィルグラスチム抗体（フィルグラスチムを感作した家兔血清を精製したもの）と反応する成分で、フィルグラスチムと考えられる。

2) ^{125}I -フィルグラスチム⁴⁸⁾

雄性ラットに ^{125}I -フィルグラスチム ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与した場合、投与後 72 時間までに投与した放射能の 97.7% が尿中に、4.8% が糞中に排泄された。皮下投与では投与後 144 時間までに尿中に 84.9%、糞中に 8.4% が排泄された。尿中に排泄された放射能は、フィルグラスチムから脱離した ^{125}I -によるものである。



(社内資料)

■排泄率

健常成人男子に本剤 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}$ を点滴静注又は本剤 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与し、24 時間後までの尿中濃度を測定した結果、すべて測定限界以下であった^{3,5)}。

■排泄速度

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

血液透析：薬物動態に影響を与えない⁵⁰⁾

腹膜透析：該当資料なし

直接血液灌流：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、8.17、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」、「VIII.8.(1)」の項 参照]

<追記：2022年6月改訂時>

『(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)』は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への適当性に係る報告書」に基づき、2022年6月20日付で、「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」に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたことによる追記である。

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球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]
- 8.13 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⁵¹⁾。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。

〈HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

8.14 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]

〈骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症〉

8.15 骨髓異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髓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〉

8.16 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髓性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

8.17 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髓検査を行い、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]

8.18 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髓性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）」²⁶⁾ 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)」、「VIII.8.(1)」の項 参照]

＜追記：2016年9月改訂時＞

G-CSF 製剤でアナフィラキシーの報告が少ないこと、実際に皮膚反応試験を実施している医療機関は極めて少数と考えられることなどから、G-CSF 製剤の添付文書から皮膚反応試験の実施に関する記載を削除することについての要望書が日本臨床腫瘍学会から提出された。これを受け、当社でも検討した結果、従来より記載がある皮膚反応試験の実施に関する記載を削除することとした。

(2016年9月13日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発 0913 第1号)

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 <追記：2020年4月改訂時（自主改訂）>

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機序は効能・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)」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で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、注意喚起する必要性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」、「VIII.8.(1)」の項 参照]
- 8.13 <追記：2023 年 10 月改訂時>
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ものの、海外レトロスペクティブコホート研究の結果や他の公表文献、G-CSF 製剤の作用による影響に関する報告を踏まえ、「8. 重要な基本的注意」の項に追記し、注意喚起することとした。
(参考) 調査結果概要
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0372.html>
(令和 5 年 10 月 12 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発 1012 第 1 号)
- 8.14 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」の項 参照]
- 8.15 骨髄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。
骨髄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、芽球増加により骨髄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。
- 8.16 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天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天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。
- 8.16 及び 8.17 <追記：2022 年 6 月改訂時>
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への適当性に係る報告書」に基づき、2022 年 6 月 20 日付で、「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」に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が承認されたことによる。[「Ⅷ.2.」、「Ⅷ.8.(1)」の項 参照]

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：

- | |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
[8.2、11.1.1 参照]</p> <p>9.1.2 アレルギー素因のある患者
[8.2、11.1.1 参照]</p> |
|--|

[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」、「Ⅷ.8.(1)」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：

- | |
|--|
| <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。</p> |
|--|

(6) 授乳婦：

- | |
|---|
| <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> |
|---|

(7) 小児等：

- | |
|--|
| <p>9.7 小児等</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> |
|--|

〔解説〕

9.7 <追記：2021年6月改訂時>

今回「効能又は効果」に追加承認された「神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強」と区別するために記載整備した。

(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、8.17 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」、「VIII.6.(1)」の項 参照]

<追記：2016年9月改訂時>

従来より「重要な基本的注意」の項にアナフィラキシーを記載していた。しかし、国内報告症例の集積を確認したことから、「重大な副作用」の項に追記することとした。

(2016年9月13日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知薬生安発0913第1号)

- 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」、「VIII.5」の項 参照]

11.1.5 <追記：2014年6月改訂時>

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 <追記：2018年6月改訂時>

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)

【症例概略】

症例の概略 (ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) 製剤の使用例) を以下に紹介する。

患者		1回 投与量・ 投与回数	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性・ 60代	がん化学療法 による好中球 減少症 (胃食道逆流 性疾患)	3.6mg 1回	大動脈炎	
			投与開始126日前	右乳癌と診断。
			投与開始98日前 ～ 投与開始28日前	術前化学療法としてFEC100療法 (フルオロウラシル、 エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物) 1～4コース目を施行。
			投与開始7日前	ドセタキセル+トラスツマブ 1コース目を施行。
			投与開始日	外来にて本剤投与開始。 白血球数 1200/mm ³ 、CRP 0.99mg/dL。
			投与後1日目	嘔吐2回、発熱(37℃台)を発現。
			投与後2日目	食欲減退を認め、レボフロキサシン水和物投与開始。
			投与後4日目	外来再診。嘔吐、発熱(37.0℃)、白血球数増加(60400/mm ³) を発現。CRP 5.99mg/dL、LDH 1534 IU/L。 発熱性好中球減少症を疑い入院。 ロキソプロフェンナトリウム水和物(60mg×3/日)、 プレドニゾン(10mg×2/日)投与開始。
			投与後5日目	食欲減退は回復。
			投与後6日目	プレドニゾン(10mg×2/日)投与終了。 体温 37.0℃、白血球数 57400/mm ³ 、CRP 2.03mg/dL。
			投与後8日目	発熱(38℃台)を認め、大動脈炎を発現。 白血球数 33700/mm ³ 。
			投与後9日目	プレドニゾン(10mg×2/日)投与で症状は改善し、 退院。
			投与後10日目	発熱(39.0℃)のため救急外来を受診し、再入院。 CTにて右胸水を確認。 白血球数 21600/mm ³ 、CRP 30.08mg/dL。 レボフロキサシン水和物を投与するものの、症状の改善 なし。血液培養2セットを実施し、いずれも結果は陰性。
			投与後14日目	Hb 6.5g/dLに対して、濃厚赤血球製剤2単位輸血。
投与後15日目	胸部腹部骨盤部造影CTにて、両側胸水、弓部大動脈、 腕頭動脈、右鎖骨下動脈、両側総頸動脈、左鎖骨下動脈 に壁肥厚を認めた。 体温 36.9℃、白血球数 12400/mm ³ 、CRP 25.82mg/dL。			
投与後18日目	発熱(38.5℃)を発現。 白血球数 6600/mm ³ 、CRP 20.67mg/dL。 白血球数増加は回復。 Hb 6.9g/dLに対して、濃厚赤血球製剤2単位輸血。			

患者		1回 投与量・ 投与回数	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
			投与後19日目	プレドニゾン(25mg×1/日)投与開始。
			投与後20日目	解熱。
			投与後21日目	咳嗽、胸の違和感など大動脈炎に関連する症状は消失し、大動脈炎は軽快。
			投与後22日目	体温 36.5℃、白血球数 6600/mm ³ 、CRP 5.77mg/dL。
			投与後23日目	退院。
			投与後29日目	プレドニゾン(20mg×1/日)は減量。 体温 35.2℃、白血球数 12600/mm ³ 、CRP 1.14mg/dL。
			投与後35日目	発熱なし。
			投与後42日目	ドセタキセル+トラスツズマブ 2コース目を施行。 いずれの薬剤も1コース目の80%に減量。 本剤の投与なし。
			投与後49日目	大動脈炎の再燃なし。
			投与後57日目	プレドニゾン(20mg×1/日)は投与継続中。 CRP 1.98mg/dL。

臨床検査値等

	投与 開始日	投与後 4日目	投与後 6日目	投与後 8日目	投与後 10日目	投与後 12日目	投与後 15日目	投与後 18日目	投与後 22日目	投与後 29日目
白血球数 (/mm ³)	1200	60400	57400	33700	21600	13300	12400	6600	6600	12600
好中球数 (/mm ³)	482	39260	43050	—	19440	11465	11234	5788	5161	11756
CRP (mg/dL)	0.99	5.99	2.03	—	30.08	26.53	25.82	20.67	5.77	1.14
LDH (IU/L)	241	1534	680	—	343	240	153	151	163	200
体温(℃)	—	37.0	37.0	38℃台	39.0	38.9	36.9	38.5	36.5	35.2
血圧 (sBP/dBP) (mmHg)	—	116/65	124/75	—	128/58	102/45	96/49	143/67	132/72	177/84
心拍数 (拍/分)	—	86	70	—	84	76	66	74	62	83

併用薬：フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ドセタキセル、トラスツズマブ、レボフロキサシン水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾン、濃厚赤血球製剤、ランソプラゾール、アセトアミノフェン、フロセミド、ジメモルファンリン酸塩、鎮咳去たん配合剤

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」の項 参照]

<追記：2020年4月改訂時（自主改訂）>

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機序は効能・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。

(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。脾腫については、先天性・特発性好中球減少症、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、再生不良性貧血等において脾腫の報告が集積されたことから設定した（発現頻度不明）。

<追記：2016年2月改訂時> ^{52~54)}

・糸球体腎炎

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「糸球体腎炎」が追記され、集積症例の検討を行った。国内外において「糸球体腎炎」を発現した症例を集積していることから、「その他の副作用」の項に追記し、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。

・筋肉痛、四肢痛

「筋肉痛」、「四肢痛」を発現した国内症例を集積したことから、「その他の副作用」の項へ追記し、注意喚起を行うこととした。

<追記：2020年4月改訂時（自主改訂）>

添付文書「8.重要な基本的注意」及び「11.副作用」の改訂に伴い、脾腫を「11.副作用」の「11.1 重大な副作用」の項に移動した。

<追記：2021年6月改訂時>

従来より添付文書「8. 重要な基本的注意」の項で注意喚起をしていた「白血球の増加」について、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。

<追記：2023年7月改訂時>

本剤と合理的な因果関係を有する症例が報告されていること、本剤の作用機序より、本剤の使用と事象発現との関連性を排除できないことから、CCDS^{*}（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に「髄外造血」が追記された。国内においても注意喚起が必要と判断し、「副作用」の「その他の副作用」の項に追記した。

※CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能または効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行なわれる。

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①同種末梢血幹細胞移植ドナー

表 1. 国内副作用発現状況一覧

安全性解析対象例	51
副作用発現症例数	51
副作用発現件数	200
副作用発現症例率（%）	100
副作用の種類	副作用発現件数(%)
筋・骨格系障害	40
関節痛	8 (15.7)
筋肉痛	1 (2.0)

副作用の種類	副作用発現件数(%)	
腰痛	24	(47.1)
頸部痛	1	(2.0)
骨痛	6	(11.8)

副作用の種類	副作用発現件数(%)	
消化管障害	8	
嘔気	1	(2.0)
嘔吐	4	(7.8)
食欲不振	1	(2.0)
胃不快感	1	(2.0)
歯肉炎	1	(2.0)
肝臓・胆管障害	2	
血清 AST (GOT) 上昇	1	(2.0)
血清 AST (GOT) 低下	1	(2.0)
代謝・栄養障害	93	
Al-P 上昇	35	(68.6)
LDH 上昇	44	(86.3)
(血中)尿酸上昇	12	(23.5)
(血清)カリウム低下	1	(2.0)
BUN 低下	1	(2.0)
心・血管障害 (一般)	1	
心電図異常	1	(2.0)
赤血球障害	1	
網赤血球増多	1	(2.0)
白血球・網内系障害	15	
好中球減少	8	(15.7)
白血球減少 (症)	7	(13.7)
血小板・出血凝血障害	7	
血小板減少 (症)	7	(13.7)
一般的全身障害	33	
頭痛	9	(17.6)
頭重感	1	(2.0)
発熱	6	(11.8)
下肢異常感	1	(2.0)
倦怠感	4	(7.8)
気分不良	2	(3.9)
全身倦怠感	4	(7.8)
CRP 上昇	6	(11.8)

②好中球減少症の対象患者（自家末梢血幹細胞動員を含む・同種末梢血幹細胞移植ドナーを除く）

表 2. 国内副作用発現状況一覧

試験・調査 内容	1997年再審査申請時		2000年3月効能追加承認時			2004年再審査申請時		総合計	
	承認時迄の調査*	1997年までの使用成績調査	自家末梢血幹細胞動員 本剤単独	自家末梢血幹細胞動員 化学療法併用	末梢血幹細胞移植後	2004年までの使用成績調査 動員	2004年までの使用成績調査 移植後		
安全性解析対象例	1,475	4,822	39	38	17	429	355	7,175	
副作用発現症例数	252	348	33	36	10	185	71	935	
副作用発現件数	414	465	114	128	18	380	109	1,628	
副作用発現症例率(%)	17.1	7.2	84.6	94.7	58.8	43.1	20.0		13.0
副作用の種類	副作用発現件数								(%)
皮膚・皮膚付属器障害	10	9			1	6	6	32	0.45
紅斑							1	1	0.01
湿疹							1	1	0.01
蕁麻疹		1				1		2	0.03
掻痒感	1	1						2	0.03
皮膚そう痒症							1	1	0.01
丘疹	1							1	0.01
皮疹〔丘疹性〕							1	1	0.01
発疹	8	7			1	3	1	20	0.28
皮疹						1	1	2	0.03
痒疹						1		1	0.01
筋・骨格系障害	90	60	5	4	4	72	12	247	3.44
関節痛	3	2			1	1		7	0.10
胸痛・胸部痛	4	2						6	0.08
筋肉痛		1						1	0.01
前胸部痛		1						1	0.01
背(部)痛・腰痛	15	32	3	2				52	0.72
腰痛						49	7	56	0.78
骨盤痛		1						1	0.01
骨痛	68	21	2	2	3	22	5	123	1.71
中枢・末梢神経系障害	3					3	1	7	0.0
不随意運動						1		1	0.01
筋緊張亢進・肩こり	2							2	0.03
頭重(感)						1		1	0.01
舌しびれ							1	1	0.01
しびれ(感)						1		1	0.01
肩痛	1							1	0.01
自律神経障害	3	1						4	0.06
発赤	3	1						4	0.06
視覚障害	4							4	0.06
眼粘膜充血	4							4	0.06
その他の特殊感覚障害							1	1	0.01
味覚異常							1	1	0.01
精神障害						2		2	0.03
幻覚						1		1	0.01
幻視						1		1	0.01
消化管障害	15	7				3	6	31	0.43
嘔気	3	3				1	1	8	0.11
嘔吐	5						1	6	0.08
口内炎							1	1	0.01
下痢	2						3	5	0.07
食欲不振	3	4				2		9	0.13
腹痛	1							1	0.01
舌黒斑	1							1	0.01

* グラン注射液初回承認、HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少及びがん化学療法による好中球減少症（乳癌、尿路上皮癌、頭頸部癌）の適応追加時の副作用報告

②好中球減少症の対象患者（自家末梢血幹細胞動員を含む・同種末梢血幹細胞移植ドナーを除く）

表 2. 国内副作用発現状況一覧のつづき

内容	1997年再審査申請時		2000年3月効能追加承認時			2004年再審査申請時			総合計
	承認時迄の調査*	1997年までの使用成績調査	自家末梢血幹細胞動員		末梢血幹細胞移植後	2004年までの使用成績調査			
			本剤単独	化学療法併用		動員	移植後		
副作用の種類	副作用発現件数							(%)	
肝臓・胆管障害	37	141	14	7		38	23	260	3.62
肝機能異常	2	37				1		40	0.56
肝機能障害						3	2	5	0.07
肝機能低下						1	1	2	0.03
肝細胞性障害		13						13	0.18
318肝障害						2	9	11	0.15
肝脾腫	1							1	0.01
血清AST(GOT)上昇	17	24	7	3		13	4	68	0.95
血清ALT(GPT)上昇	17	40	7	4		15	6	89	1.24
ビリルビン値上昇	17	5						5	0.07
トランスアミナーゼ（値）上昇						1		1	0.01
γ-GTP 上昇		22				2	1	25	0.35
代謝・栄養障害	188	171	42	44	10	168	35	658	9.17
Al-P 上昇	103	61	21	14	3	53	9	264	3.68
血中クレアチニン上昇	2	3	20			1		6	0.08
LDH 上昇	75	94	20	26	7	101	25	348	4.85
高カルシウム血症		1						1	0.01
血糖値上昇	1							1	0.01
高尿酸血症						1		1	0.01
血中尿酸上昇	6	5				9	1	21	0.29
尿蛋白陽性				1				1	0.01
低カルシウム血症		2						2	0.03
血糖低下						3		3	0.04
総蛋白低下			1	1				2	0.03
BUN 上昇	1	5						6	0.08
アルブミン低下				1				1	0.01
尿沈渣陽性				1				1	0.01
心・血管障害（一般）						1		1	0.01
血圧低下						1		1	0.01
心拍数・心リズム障害	5							5	0.07
心室性期外収縮	1							1	0.01
動悸	3							3	0.04
心房細動	1							1	0.01
血管（心臓外）障害							1	1	0.01
毛細血管脆弱性亢進							1	1	0.01
呼吸器系障害	1	2			1	3	2	9	0.13
咽頭痛		1						1	0.01
胸水					1			1	0.01
低酸素血（症）						1		1	0.01
肺出血							1	1	0.01
間質性肺炎						2	1	3	0.04
肺うっ血		1						1	0.01
喘息増悪	1							1	0.01
赤血球障害			3	11				14	0.20
ヘモグロビン減少			3	11				14	0.20

* グラン注射液初回承認、HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少及びがん化学療法による好中球減少症（乳癌、尿路上皮癌、頭頸部癌）の適応追加時の副作用報告

②好中球減少症の対象患者（自家末梢血幹細胞動員を含む・同種末梢血幹細胞移植ドナーを除く）
表2. 国内副作用発現状況一覧のつづき

内容 試験・調査	1997年再審査申請時		2000年3月効能追加承認時			2004年再審査申請時		総合計	総計
	承認時迄の調査*	1997年までの使用成績調査	自家末梢血幹細胞動員		末梢血幹細胞移植後	2004年までの使用成績調査			
			本剤単独	化学療法併用		動員	移植後		
副作用の種類	副作用発現件数								(%)
白血球・網内系障害	3	12	36	45		6	2	104	1.45
好酸球増多(症)	1	1						2	0.03
白血球増多(症)		1						2	0.04
好中球増多(症)							1	1	0.01
リンパ節腫脹	1							1	0.01
好中球減少			15	20		1		36	0.50
白血球減少(症)			21	25		2		48	0.67
組織球症							1	1	0.01
白血球デーレ体出現	1							1	0.01
白血病細胞(芽球)増加		10						10	0.14
白血球分画異常						1		1	0.01
血小板・出血凝固障害	5	10		1		5	3	24	0.33
血小板減少(症)	1	1		1		4	2	9	0.13
血漿フィブリノーゲン増加		4						4	0.06
FDP増加〔血清〕						1		1	0.01
プロトロンビン時間延長	1	1						2	0.03
血漿フィブリノーゲン減少	1	1						2	0.03
APTT延長	1	2						3	0.04
DIC		1					1	2	0.03
血小板回復遅延	1							1	0.01
泌尿器系障害						1		1	0.01
腎機能障害						1		1	0.01
一般的全身障害	48	51	14	16	2	72	17	220	3.07
血液沈降速度亢進		1						1	0.01
顔面浮腫						1		1	0.01
眼瞼腫脹	1							1	0.01
胸痛						2	1	3	0.04
胸部不快感	5							5	0.07
頭痛	7	7				9		23	0.32
体重増加						1		1	0.01
下肢痛		1						1	0.01
大腿痛						1		1	0.01
発熱	28	27	7	10	1	34	9	116	1.62
微熱							1	1	0.01
倦怠(感)	4	5				1		10	0.14
全身倦怠感	2		2	1				5	0.07
顔面紅潮, 顔面潮紅		1				1		2	0.03
手足の腫脹		1						1	0.01
CRP陽性		7	5	5	1			18	0.25
CRP上昇						21	6	27	0.38
熱感						1		1	0.01
腫脹		1						1	0.01
全身痛	1							1	0.01
適用部位障害	2							2	0.03
注射部疼痛	2							2	0.03
抵抗機構障害		1						1	0.01
膿瘍		1						1	0.01

* グラン注射液初回承認、HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少及びがん化学療法による好中球減少症（乳癌、尿路上皮癌、頭頸部癌）の適応追加時の副作用報告

●基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

効能・効果	
<p>○骨髄移植時の好中球数の増加促進</p> <p>○下記疾患におけるがん化学療法による好中球減少症 悪性リンパ腫、急性白血病、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫</p> <p>○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</p> <p>○骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症</p> <p>○再生不良性貧血に伴う好中球減少症</p> <p>○先天性・特発性好中球減少症</p>	<p>安全性集計対象症例 4,822 例について、患者背景別の副作用発現状況を集計・解析した。</p> <p>副作用発現症例率には性別、過敏症の有無、合併症の有無、投与経路、本剤投与後の好中球数、1日平均投与量及び適応症により有意な差がみられた。副作用発現症例率は「男性」群、「過敏症あり」群、「合併症あり」群、「点滴静注」群、「本剤投与後の好中球数が高い」群及び「1日平均投与量が高い」群で高かった。適応症では「骨髄異形成症候群」群、「再生不良性貧血」群、「急性白血病」群で副作用発現症例率が高く、「固形癌」群で低かった。</p>
<p>○造血幹細胞の末梢血中への動員</p> <p>○造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</p>	<p>安全性評価対象 355 症例における患者背景要因別の副作用発現数を集計し、各要因について層別解析した。</p> <p>「疾患の状態（悪性腫瘍のみ）」の「寛解不能」の患者では、「寛解期」患者と比べて全身状態が不良と考えられるが、副作用発現症例率は低かった。「フィルグラスチム1日平均投与量」及び「フィルグラスチム総投与量」による副作用発現症例率の差はなかったが、「フィルグラスチム投与日数」が長いほど、副作用発現症例率が低い傾向がみられた。「肝障害の有無」、「腎障害の有無」、「輸注CD34陽性細胞数」、「フィルグラスチム投与開始日」、「白血球数（フィルグラスチム投与前）」及び「好中球（フィルグラスチム投与前）」による副作用発現症例率の差はみられなかった。</p>

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

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>〈製剤共通〉</p> <p>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。</p> <p>〈グランシリンジ〉</p> <p>14.2.2 プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。</p>

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：

10 μ g/kg 以上でラットにおける好中球の機能が関与すると考えられる一部の炎症反応（カラゲニン足浮腫、逆受身アルサス反応、ザイモザン空気嚢炎症、アジュバント関節炎）の増強作用、1,000 μ g/kg でモルモットにおける発痛増強作用（ブラジキニン発痛）、また *in vitro* 試験では 2 \times 10⁻⁵g/mL でウサギ摘出回腸及び非妊娠ラット摘出子宮の自動運動に対する影響が認められる以外、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経・平滑筋、血液系、腎機能、神経筋接合部及び局所麻酔に対して本剤の影響は認められていない。
(社内資料)

(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：

マウス・ラット（経口、静注、腹腔内、皮下）、サル（静注）においていずれも LD₅₀ は 3,000 μ g/kg 以上である^{55, 56}。

(2) 反復投与毒性試験：

ラット 4 週（静注・皮下）・13 週（静注）投与における無影響量は、1 μ g/kg/日である。10 μ g/kg/日以上で後肢骨骨内膜の骨吸収・骨新生、Al-P 上昇、脾臓重量の増加等が認められたが、4 週・13 週（静注）投与試験において休薬により回復した。サル 4 週・13 週（静注）投与における無影響量は、それぞれ 10 μ g/kg/日、1 μ g/kg/日である。4 週 1,000 μ g/kg/日投与で急激な白血球数の増加（投与前値の 15～28 倍）に起因すると考えられる脳出血を伴う死亡が認められたが、13 週 100 μ g/kg/日では認められていない。またそれぞれの影響量において骨髄での赤芽球系細胞の減少、脾臓の腫大等を認めたが、13 週投与試験において休薬により回復した。幼若ラットの結果は成熟ラットと同様であり、薬理作用及び毒性所見に差は認められていない^{56, 57}、*。

(* 社内資料)

ラット（腹腔内）・サル（静注）52 週投与における無影響量はそれぞれ 0.5 μ g/kg/日、1 μ g/kg/日である。ラット 5 μ g/kg/日以上で骨吸収・骨新生を伴う後肢の腫脹等、またサル 10 μ g/kg/日以上で脾臓重量の増加、骨髄での赤芽球系細胞の減少等が認められた。

(社内資料)

(3) 遺伝毒性試験：

変異原性試験（復帰突然変異⁵⁸⁾、染色体異常および小核⁵⁹⁾）で異常所見は認められていない。

(4) がん原性試験：

がん原性試験は実施されていない。

ただし、変異原性試験、ラット及びサル反復投与毒性試験（52週投与）等において、変異誘発性やがん原性を示唆する所見は認められていない。

(5) 生殖発生毒性試験：

ラット（静注）妊娠前・妊娠初期、器官形成期投与では、親動物の生殖能力、胎仔、出生仔の無影響量はいずれも500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上である。周産期・授乳期投与では、母動物の生殖能力、出生仔の無影響量はそれぞれ100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で出生仔の発育抑制が認められた。また、ウサギ（静注）器官形成期投与では、母動物の生殖能力、胎仔の無影響量は20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で母動物の泌尿生殖器出血を伴う流産、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で生存胎仔数の減少が認められた。いずれの試験においても催奇形作用は認められなかった。

（社内資料）

(6) 局所刺激性試験：

局所刺激性試験（筋肉刺激および眼粘膜刺激）で異常所見は認められていない。

（社内資料）

(7) その他の特殊毒性：

1) 抗原性

モルモット、ウサギ及びマウスにおいては免疫増強剤（FCA又は水酸化アルミニウムゲル）との併用で抗原性を示すが、単独では認められていない。一方、ウサギを用いた大腸菌異種たん白質の抗原性試験において、FCAとの併用により抗体価の上昇が認められるが、本剤単独では抗体価の上昇は認められていない。また、臨床試験においては、本剤に対する抗体産生及び大腸菌由来異種たん白質に対する抗体価の上昇は認められていない。

（社内資料）

2) その他

発熱性物質試験で異常所見は認められていない。

（社内資料）

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：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈グラン注射液〉

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

〈グランシリンジ〉

20.2 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。

20.3 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。

*1. 「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項も参照すること

*2. 複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

(「Ⅳ.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1991年10月4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

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
グラン® 注射液 75	1991年10月4日	20300AMZ00751000	1991年11月29日	1991年12月2日
グラン® 注射液 150		20300AMZ00752000		
グラン® 注射液 M300	2000年3月10日	21200AMZ00154000	2000年5月2日	2000年6月14日
グラン® シリンジ 75	2002年3月11日	21400AMZ00187000	2002年6月14日	2002年8月2日
グラン® シリンジ 150		21400AMZ00188000		
グラン® シリンジM300		21400AMZ00189000		

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

変更内容	変更年月日
「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」の効能又は効果、用法及び用量追加	1996年11月22日
「がん化学療法による好中球減少症（乳癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）、尿路上皮癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）、頭頸部癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）」の効能又は効果、用法及び用量追加	1997年12月9日
「がん化学療法による好中球減少症」の効能又は効果、用法及び用量変更	1998年11月12日
「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能又は効果、用法及び用量追加、 「造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」への効能又は効果、用法及び用量変更	2000年3月10日
「神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強」の効能又は効果、用法及び用量追加	2021年6月23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	2022年6月20日

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

下記の効能又は効果について、「薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」との再審査結果を受けた。

効能又は効果	再審査結果通知年月日
<ul style="list-style-type: none"> ○骨髄移植時の好中球数の増加促進 ○下記疾患におけるがん化学療法による好中球減少症 悪性リンパ腫、急性白血病、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫 ○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 	2006年9月22日
<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 	2006年12月26日

11.再審査期間

効能又は効果	再審査期間
<ul style="list-style-type: none"> ○骨髄移植時の好中球数の増加促進 ○下記疾患におけるがん化学療法による好中球減少症 悪性リンパ腫、急性白血病、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫 ○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 	1991年10月4日～ 1997年10月3日(終了)
<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 	2000年3月10日～ 2004年3月9日(終了)

12.投薬期間制限に関する情報

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 システムコード
グラン®注射液 75	3399405A1027	3399405A1027	108193003	643390007
グラン®注射液 150	3399405A2023	3399405A2023	108194703	643390008
グラン®注射液 M300	3399405A4026	3399405A4026	113158103	640443007
グラン®シリンジ 75	3399405G1020	3399405G1020	114932603	640462011
グラン®シリンジ 150	3399405G2026	3399405G2026	114933303	640462012
グラン®シリンジ M300	3399405G3022	3399405G3022	114934003	640462013

14.保険給付上の注意

①診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について(令和4年3月4日保
医発0304第1号)

第2章 特掲診療科 第2部 在宅医療 第2節 在宅療養指導管理科 第1款 在宅療養
指導管理科 C101 在宅自己注射指導管理科

(4) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤については、再生不良性貧血及び先天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。

②医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和3年6月23日保医発0623第1号）

1 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について

(1) グラン注射液 75、同注射液 150、同注射液 M300、同シリンジ 75、同シリンジ 150 及びシリンジ M300

本製剤を、神経芽腫に対するジヌツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果の増強に用いる場合は、ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用療法を行う場合に限り使用されるものであること。

X I . 文 献

1.引用文献	文献請求 No
1) 矢後和夫ほか：病院薬学. 1996; 22: 359-363	018-067
2) 矢後和夫ほか：病院薬学. 1998; 24: 697-703	018-068
3) 東 純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 1579-1603	018-088
4) 東 純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 1605-1622	018-089
5) 東 純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 2231-2252	018-091
6) 東 純一ほか：臨床医薬. 1989; 5: 2253-2269	018-092
7) 正岡 徹ほか：今日の移植. 1990; 3: 85-93	018-022
8) 小川一誠ほか：臨床医薬. 1990; 6: 23-40	018-094
9) 木村郁郎ほか：臨床医薬. 1990; 6: 311-326	018-095
10) 小川一誠ほか：臨床医薬. 1989; 5: 2513-2529	018-093
11) 水野正彦ほか：産科と婦人科. 1990; 57: 531-547	018-023
12) 小川一誠ほか：臨床医薬. 1989; 5: 1841-1857	018-090
13) 国内第 I / II a 相試験（試験番号:GD2-P I 試験）（ユニツキシ点滴静注 用、承認年月日：2021年6月23日、CTD 2.7.6.2）	
14) 正岡 徹ほか：今日の移植. 1990; 3: 233-239	018-020
15) 正岡 徹ほか：今日の移植. 1990; 3: 169-173	018-021
16) 小川一誠ほか：癌と化学療法. 1990; 17: 365-373 (PMID:1689988)	017-989
17) 富永 健ほか：Biotherapy. 1994; 8: 1503-1516	017-910
18) 大野竜三ほか：医学のあゆみ. 1990; 152: 789-796	017-977
19) 木村 哲ほか：エイズジャーナル. 1991; 3: 213-221	017-986
20) 木村 哲ほか：感染症学雑誌. 1994; 68: 1093-1104 (PMID:7963800)	017-988
21) 外山圭助ほか：臨床血液. 1990; 31: 937-945 (PMID:1699007)	018-103
22) 小島勢二ほか：臨床血液. 1990; 31: 929-936 (PMID:1699006)	018-102
23) 今宿晋作ほか：日小血会誌. 1990; 4: 420-427	018-054
24) 国内第 II b 相試験（試験番号:GD2-P II 試験）（ユニツキシ点滴静注用、 承認年月日：2021年6月23日、CTD 2.7.6.4）	
25) Imashuku S, et al. : Haematologica. 2003; 88: ECR31 (PMID:14607763)	017-926
26) 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）	
27) Montillo M, et al. : Am J Hematol. 1998; 58: 105-109 (PMID:9625576)	031-259
28) Parker JE, et al. : Br J Haematol. 1997; 99: 939-944 (PMID:9432047)	031-260
29) Tavit B, et al. : Pediatr Hematol Oncol. 2010; 27: 517-528 (PMID: 20677923)	031-236
30) Kaspers GJL, et al. : J Clin Oncol. 2013; 31: 599-607 (PMID:23319696)	023-269
31) Jackson G, et al. : Br J Haematol. 2001; 112: 127-137 (PMID:11167793)	031-261
32) Burnett AK, et al. : Leukemia. 2018; 32: 2693-2697 (PMID:29875430)	031-262

- 33) Steinmetz HT, et al. : Ann Hematol. 1999; 78: 418-425 (PMID:10525830) 031-247
- 34) Kim H, et al. : Am J Hematol. 2009; 84: 161-166 (PMID:19195034) 031-263
- 35) Luczyński W, et al. : Med Sci Monit. 2001; 7: 125-129 (PMID:11208507) 031-266
- 36) Fleischhack G, et al. : Br J Haematol. 1998; 102: 647-655 (PMID: 9722289) 031-264
- 37) Yalman N, et al. : Turk J Pediatr. 2000; 42: 198-204 (PMID:11105617). 031-267
- 38) Nakayama H, et al. : Pediatr Int. 2017; 59: 1046-1052 (PMID:28771903) 028-470
- 39) Watanabe M, et al. : Anal Biochem. 1991; 195: 38-44 (PMID:1716070) 017-904
- 40) Kabaya K, et al. : in vivo. 1994; 8: 1033-1039 (PMID:7539636) 017-927
- 41) Ulich TR, et al. : Am J Pathol. 1988; 133: 630-638 (PMID:2462357) 017-902
- 42) Lothrop CD, et al. : Blood. 1988; 72: 1324-1328 (PMID:2458781) 017-912
- 43) Gillio AP, et al. : Transplant Proc. 1987; 19: 153-156 (PMID:3321642) 017-975
- 44) Kitagawa S, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1987; 144: 1143-1146 (PMID:3034272) 017-907
- 45) Ohsaka A, et al. : Blood. 1989; 74: 2743-2748 (PMID:2479431) 017-913
- 46) Ikebuchi K, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85: 3445-3449 (PMID: 2453060) 017-969
- 47) 玉井幸夫ほか：医薬ジャーナル. 1991; 27: 2147-2152 017-980
- 48) 美細津正ほか：薬物動態. 1990; 5: 283-305 018-071
- 49) 美細津正ほか：薬物動態. 1990; 5: 307-314 018-072
- 50) Akizawa T, et al. : Artificial Organs. 1995; 19: 1251-1257 (PMID: 8967884) 017-906
- 51) Danese MD, et al.: Adv Ther. 2022; 39: 2778-2795 (PMID:35430673) 031-212
- 52) Funakoshi Y, et al. : Bone Marrow Transplant. 2010; 45, 1477-1478 (PMID:20190844) 027-131
- 53) Sotomatsu M, et al. : Brit J Haematol. 2000; 110: 234-235 (PMID: 10931006) 027-132
- 54) Matsukura H, et al. : Clin Nephrol. 2005; 63: 502-504 (PMID:15960156) 027-118
- 55) 根田公一ほか：医薬品研究. 1990; 21: 265-269 017-981
- 56) 川原潤一ほか：医薬品研究. 1990; 21: 270-286 017-982
- 57) 根田公一ほか：医薬品研究. 1990; 21: 287-306 017-983
- 58) 須藤鎮世ほか：医薬品研究. 1990; 21: 1057-1060 017-984
- 59) 平野公一ほか：医薬品研究. 1990; 21: 1061-1070 017-985
- 60) 木村郁郎ほか：癌と化学療法. 1990; 17: 999-1003 (PMID:2185694) 017-990
- 61) 阿曾佳郎ほか：泌尿器外科. 1990; 3: 677-686 018-064
- 62) 水野正彦ほか：産科と婦人科. 1990; 57: 1263-1274 018-024
- 63) 岡村 純ほか：日小血会誌. 1990; 4: 428-435 018-055
- 64) 阿曾佳郎ほか：泌尿器外科. 1990; 3: 433-442 018-065
- 65) 坂田 優ほか：臨床医薬. 1990; 6: 327-335 018-096
- 66) 阿曾佳郎ほか：泌尿器外科. 1994; 7: 189-199 018-066
- 67) 澤木修二ほか：耳鼻咽喉科展望. 1995; 38: 104-115 018-026

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

本剤は、米国、欧州諸国およびその他の各国で承認されている（2022年9月現在）。
なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる（本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は、「V.1.効能又は効果」「V.3.用法及び用量」の項参照）。

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	米国添付文書（NEUPOGEN®：2023年4月改訂）
効能又は効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy NEUPOGEN is indicated to decrease the incidence of infection, as manifested by febrile neutropenia, in patients with nonmyeloid malignancies receiving myelosuppressive anti-cancer drugs associated with a significant incidence of severe neutropenia with fever [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Induction or Consolidation Chemotherapy NEUPOGEN is indicated for reducing the time to neutrophil recovery and the duration of fever, following induction or consolidation chemotherapy treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML) [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>Patients with Cancer Undergoing Bone Marrow Transplantation NEUPOGEN is indicated to reduce the duration of neutropenia and neutropenia-related clinical sequelae, e.g., febrile neutropenia, in patients with nonmyeloid malignancies undergoing myeloablative chemotherapy followed by bone marrow transplantation [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p> <p>Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection and Therapy NEUPOGEN is indicated for the mobilization of autologous hematopoietic progenitor cells into the peripheral blood for collection by leukapheresis [see <i>Clinical Studies (14.4)</i>].</p> <p>Patients with Severe Chronic Neutropenia NEUPOGEN is indicated for chronic administration to reduce the incidence and duration of sequelae of neutropenia (e.g., fever, infections, oropharyngeal ulcers) in symptomatic patients with congenital neutropenia, cyclic neutropenia, or idiopathic neutropenia [see <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p> <p>Patients Acutely Exposed to Myelosuppressive Doses of Radiation (Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome) NEUPOGEN is indicated to increase survival in patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation [see <i>Clinical Studies (14.6)</i>].</p>

用法及び用量

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage in Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy or Induction and/or Consolidation Chemotherapy for AML

The recommended starting dosage of NEUPOGEN is 5 mcg/kg/day, administered as a single daily injection by subcutaneous injection, by short intravenous infusion (15 to 30 minutes), or by continuous intravenous infusion. Obtain a complete blood count (CBC) and platelet count before instituting NEUPOGEN therapy and monitor twice weekly during therapy. Consider dose escalation in increments of 5 mcg/kg for each chemotherapy cycle, according to the duration and severity of the absolute neutrophil count (ANC) nadir. Recommend stopping NEUPOGEN if the ANC increases beyond 10,000/mm³ [see *Warnings and Precautions (5.10)*].

Administer NEUPOGEN at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy. Do not administer NEUPOGEN within the 24-hour period prior to chemotherapy [see *Warnings and Precautions (5.13)*]. A transient increase in neutrophil count is typically seen 1 to 2 days after initiation of NEUPOGEN therapy. Therefore, to ensure a sustained therapeutic response, administer NEUPOGEN daily for up to 2 weeks or until the ANC has reached 10,000/mm³ following the expected chemotherapy-induced neutrophil nadir. The duration of NEUPOGEN therapy needed to attenuate chemotherapy-induced neutropenia may be dependent on the myelosuppressive potential of the chemotherapy regimen employed.

Dosage in Patients with Cancer Undergoing Bone Marrow Transplantation

The recommended dosage of NEUPOGEN following bone marrow transplantation (BMT) is 10 mcg/kg/day given as an intravenous infusion no longer than 24 hours. Administer the first dose of NEUPOGEN at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy and at least 24 hours after bone marrow infusion. Monitor CBCs and platelet counts frequently following marrow transplantation.

During the period of neutrophil recovery, titrate the daily dosage of NEUPOGEN against the neutrophil response (see *Table 1*).

Table 1. Recommended Dosage Adjustments During Neutrophil Recovery in Patients with Cancer Following BMT

Absolute Neutrophil Count	NEUPOGEN Dosage Adjustment
When ANC greater than 1,000/mm ³ for 3 consecutive days	Reduce to 5 mcg/kg/day ^a
Then, if ANC remains greater than 1,000/mm ³ for 3 more consecutive days	Discontinue NEUPOGEN
Then, if ANC decreases to less than 1,000/mm ³	Resume at 5 mcg/kg/day

^aIf ANC decreases to less than 1,000/mm³ at any time during the 5 mcg/kg/day administration, increase NEUPOGEN to 10 mcg/kg/day, and then follow the above steps.

	米国添付文書 (NEUPOGEN® : 2023 年 4 月改訂)
用法及び用量	<p>Dosage in Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection and Therapy</p> <p>The recommended dosage of NEUPOGEN for the mobilization of autologous peripheral blood progenitor cells (PBPC) is 10 mcg/kg/day given by subcutaneous injection. Administer NEUPOGEN for at least 4 days before the first leukapheresis procedure and continue until the last leukapheresis. Although the optimal duration of NEUPOGEN administration and leukapheresis schedule have not been established, administration of NEUPOGEN for 6 to 7 days with leukaphereses on days 5, 6, and 7 was found to be safe and effective [see <i>Clinical Studies (14.4)</i>]. Monitor neutrophil counts after 4 days of NEUPOGEN, and discontinue NEUPOGEN if the white blood cell (WBC) count rises to greater than 100,000/mm³.</p> <p>Dosage in Patients with Severe Chronic Neutropenia</p> <p>Prior to starting NEUPOGEN in patients with suspected chronic neutropenia, confirm the diagnosis of severe chronic neutropenia (SCN) by evaluating serial CBCs with differential and platelet counts, and evaluating bone marrow morphology and karyotype. The use of NEUPOGEN prior to confirmation of a correct diagnosis of SCN may impair diagnostic efforts and may thus impair or delay evaluation and treatment of an underlying condition, other than SCN, causing the neutropenia.</p> <p>The recommended starting dosage in patients with Congenital Neutropenia is 6 mcg/kg as a twice daily subcutaneous injection and the recommended starting dosage in patients with Idiopathic or Cyclic Neutropenia is 5 mcg/kg as a single daily subcutaneous injection.</p> <p>Dosage Adjustments in Patients with Severe Chronic Neutropenia</p> <p>Chronic daily administration is required to maintain clinical benefit. Individualize the dosage based on the patient's clinical course as well as ANC. In the SCN postmarketing surveillance study, the reported median daily doses of NEUPOGEN were: 6 mcg/kg (congenital neutropenia), 2.1 mcg/kg (cyclic neutropenia), and 1.2 mcg/kg (idiopathic neutropenia). In rare instances, patients with congenital neutropenia have required doses of NEUPOGEN greater than or equal to 100 mcg/kg/day.</p> <p>Monitor CBCs for Dosage Adjustments</p> <p>During the initial 4 weeks of NEUPOGEN therapy and during the 2 weeks following any dosage adjustment, monitor CBCs with differential and platelet counts. Once a patient is clinically stable, monitor CBCs with differential and platelet counts monthly during the first year of treatment. Thereafter, if the patient is clinically stable, less frequent routine monitoring is recommended.</p> <p>Dosage in Patients Acutely Exposed to Myelosuppressive Doses of Radiation (Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome)</p> <p>The recommended dose of NEUPOGEN is 10 mcg/kg as a single daily subcutaneous injection for patients exposed to myelosuppressive doses of radiation. Administer NEUPOGEN as soon as possible after suspected or confirmed exposure to radiation doses greater than 2 gray (Gy). Estimate a patient's absorbed radiation dose (i.e., level of radiation exposure) based on information from public health authorities, biodosimetry if available, or clinical findings such as time to onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetics.</p> <p>Obtain a baseline CBC and then serial CBCs approximately every third day until the ANC remains greater than 1,000/mm³ for 3 consecutive CBCs. Do not delay administration of NEUPOGEN if a CBC is not readily available.</p>

	米国添付文書 (NEUPOGEN® : 2023 年 4 月改訂)
用法及び用量	<p>Continue administration of NEUPOGEN until the ANC remains greater than 1,000/mm³ for 3 consecutive CBCs or exceeds 10,000/mm³ after a radiation-induced nadir.</p> <p>Important Administration Instructions NEUPOGEN is supplied in single-dose vials (for subcutaneous use or intravenous infusion) and single-dose prefilled syringes (for subcutaneous use) [see <i>Dosage Forms and Strengths (3)</i>]. Prior to use, remove the vial or prefilled syringe from the refrigerator and allow NEUPOGEN to reach room temperature for a minimum of 30 minutes and a maximum of 24 hours. Discard any vial or prefilled syringe left at room temperature for greater than 24 hours. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit (the solution is clear and colorless). Do not administer NEUPOGEN if particulates or discoloration are observed.</p> <p>Discard unused portion of NEUPOGEN in vials or prefilled syringes; do not re-enter the vial. Do not save unused drug for later administration.</p> <p><u>Subcutaneous Injection</u> Inject NEUPOGEN subcutaneously in the outer area of upper arms, abdomen, thighs, or upper outer areas of the buttock. If patients or caregivers are to administer NEUPOGEN, instruct them in appropriate injection technique and ask them to follow the subcutaneous injection procedures in the <i>Instructions for Use</i> for the vial or prefilled syringe [see <i>Patient Counseling Information (17)</i>].</p> <p>Training by the healthcare provider should aim to demonstrate to those patients and caregivers how to measure the dose of NEUPOGEN, and the focus should be on ensuring that a patient or caregiver can successfully perform all the steps in the <i>Instructions for Use</i> for the vial or prefilled syringe. If a patient or caregiver is not able to demonstrate that they can measure the dose and administer the product successfully, you should consider whether the patient is an appropriate candidate for self-administration of NEUPOGEN or whether the patient would benefit from a different NEUPOGEN presentation. If a patient or caregiver experiences difficulty measuring the required dose, especially if it is other than the entire contents of the NEUPOGEN prefilled syringe, use of the NEUPOGEN vial may be considered.</p> <p>If the patient or caregiver misses a dose of NEUPOGEN, instruct them to contact their healthcare provider.</p> <p><u>Administration Instructions for the Prefilled Syringe</u> Persons with latex allergies should not administer the NEUPOGEN prefilled syringe, because the needle cap contains dry natural rubber (derived from latex).</p>

	米国添付文書 (NEUPOGEN® : 2023 年 4 月改訂)
用法及び用量	<p>Administration Instructions for Dilution (Vial Only)</p> <p>If required for intravenous administration, NEUPOGEN (vial only) may be diluted in 5% Dextrose Injection, USP from a concentration of 300 mcg/mL to 5 mcg/mL (do not dilute to a final concentration less than 5 mcg/mL). NEUPOGEN diluted to concentrations from 5 mcg/mL to 15 mcg/mL should be protected from adsorption to plastic materials by the addition of Albumin (Human) to a final concentration of 2 mg/mL. When diluted in 5% Dextrose Injection, USP or 5% Dextrose plus Albumin (Human), NEUPOGEN is compatible with glass bottles, polyvinyl chloride (PVC) and polyolefin intravenous bags, and polypropylene syringes. Do not dilute with saline at any time because the product may precipitate.</p> <p>Diluted NEUPOGEN solution can be stored at room temperature for up to 24 hours. This 24-hour time period includes the time during room temperature storage of the infusion solution and the duration of the infusion.</p>

米国添付文書 (NEUPOGEN® : 2023 年 4 月改訂) の詳細は下記を参照のこと
https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf
SmPC (NEUPOGEN®) の詳細は下記を参照のこと
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3000/smpc>
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/608/smpc>
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/609/smpc>

(いずれも 2023 年 10 月 3 日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における「電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載」は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、オーストラリア分類、及び米国添付文書における記載を列記した。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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。
	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。

<参考：オーストラリア分類>

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2022 年 5 月 database)

※filgrastim

参考：分類の概要

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

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書 (2023年4月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from published studies, including several observational studies of pregnancy outcomes in women exposed to filgrastim products and those who were unexposed, have not established an association with NEUPOGEN use during pregnancy and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (<i>see Data</i>). Reports in the scientific literature have described transplacental passage of NEUPOGEN in pregnant women when administered ≤ 30 hours prior to preterm delivery (≤ 30 weeks gestation). In animal reproduction studies, effects of filgrastim on prenatal development have been studied in rats and rabbits. No malformations were observed in either species. No maternal or fetal effects were observed in pregnant rats at doses up to 58 times the human doses. Filgrastim has been shown to have adverse effects in pregnant rabbits at doses 2 to 10 times higher than the human doses (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15- 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Several observational studies based on the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) described pregnancy outcomes in women with severe chronic neutropenia (SCN) who were exposed to filgrastim products during pregnancy and women with SCN who were unexposed. No major differences were seen between treated and untreated women with respect to pregnancy outcome (including miscarriage and preterm labor), newborn complications (including birth weight), and infections. Methodological limitations of these studies include small sample size and lack of generalizability due to the underlying maternal condition.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (2023年4月)	<p><i>Animal Data</i></p> <p>Effects of filgrastim on prenatal development have been studied in rats and rabbits. No malformations were observed in either species. Filgrastim has been shown to have adverse effects in pregnant rabbits at doses 2 to 10 times higher than the human doses. In pregnant rabbits showing signs of maternal toxicity, reduced embryo-fetal survival (at 20 and 80 mcg/kg/day) and increased abortions (at 80 mcg/kg/day) were observed. In pregnant rats, no maternal or fetal effects were observed at doses up to 575 mcg/kg/day, which is approximately 58 times higher than the human dose of 10 mcg/kg/day.</p> <p>Offspring of rats administered filgrastim during the peri-natal and lactation periods exhibited a delay in external differentiation and growth retardation (≥ 20 mcg/kg/day) and slightly reduced survival rate (100 mcg/kg/day).</p>
	<p><u>Lactation</u> <u>Risk Summary</u></p> <p>There is published literature documenting transfer of filgrastim into human milk. There are a few case reports describing the use of filgrastim in breastfeeding mothers with no adverse effects noted in the infants. There are no data on the effects of filgrastim on milk production. Other filgrastim products are secreted poorly into breast milk, and filgrastim products are not absorbed orally by neonates. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEUPOGEN and any potential adverse effects on the breastfed child from NEUPOGEN or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における「電子添付文書「9.7 小児等」の項の記載」は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>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。</p>

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2023年4月)</p>	<p>Pediatric Use</p> <p>In patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy, 15 pediatric patients median age 2.6 (range 1.2 to 9.4) years with neuroblastoma were treated with myelosuppressive chemotherapy (cyclophosphamide, cisplatin, doxorubicin, and etoposide) followed by subcutaneous NEUPOGEN at doses of 5, 10, or 15 mcg/kg/day for 10 days (n=5/dose) (Study 8). The pharmacokinetics of NEUPOGEN in pediatric patients after chemotherapy are similar to those in adults receiving the same weight-normalized doses, suggesting no age-related differences in the pharmacokinetics of NEUPOGEN. In this population, NEUPOGEN was well tolerated. There was one report of palpable splenomegaly and one report of hepatosplenomegaly associated with NEUPOGEN therapy; however, the only consistently reported adverse event was musculoskeletal pain, which is no different from the experience in the adult population.</p> <p>The safety and effectiveness of NEUPOGEN have been established in pediatric patients with SCN [see <i>Clinical Studies (14.5)</i>]. In a phase 3 study (Study 7) to assess the safety and efficacy of NEUPOGEN in the treatment of SCN, 123 patients with a median age of 12 years (range 7 months to 76 years) were studied. Of the 123 patients, 12 were infants (7 months to 2 years of age), 49 were children (2 to 12 years of age), and 9 were adolescents (12 to 16 years of age). Additional information is available from a SCN postmarketing surveillance study, which includes long-term follow-up of patients in the clinical studies and information from additional patients who entered directly into the postmarketing surveillance study. Of the 731 patients in the surveillance study, 429 were pediatric patients < 18 years of age (range 0.9 to 17) [see <i>Indications and Usage (1.5)</i>, <i>Dosage and Administration (2.6)</i>, and <i>Clinical Studies (14.5)</i>]. Long-term follow-up data from the postmarketing surveillance study suggest that height and weight are not adversely affected in patients who received up to 5 years of NEUPOGEN treatment. Limited data from patients who were followed in the phase 3 study for 1.5 years did not suggest alterations in sexual maturation or endocrine function.</p> <p>Pediatric patients with congenital types of neutropenia (Kostmann's syndrome, congenital agranulocytosis, or Schwachman-Diamond syndrome) have developed cytogenetic abnormalities and have undergone transformation to MDS and AML while receiving chronic NEUPOGEN treatment. The relationship of these events to NEUPOGEN administration is unknown [see <i>Warnings and Precautions (5.8)</i> and <i>Adverse Reactions (6)</i>].</p> <p>The use of NEUPOGEN to increase survival in pediatric patients acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation is based on studies conducted in animals and clinical data supporting the use of NEUPOGEN in other approved indications [see <i>Dosage and Administration (2.1 to 2.4)</i> and <i>Clinical Studies (14.6)</i>].</p>

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

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・「先天性好中球減少症の患者さんへ」 グラン自己注射ガイドブック

協和キリン株式会社

GRN0001CJA23J