

ジーラスタ皮下注 3.6mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
協和キリン株式会社にあります。

当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

協和キリン株式会社

1.4 特許状況

KRN125 に関して、2021 年 2 月時点で、日本で特許権が存続している特許はありません。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、2.5 項に記載したため、本項での記載は省略する。なお、当該承認事項一部変更承認申請において、新たな原薬又は製剤の開発は行っており、新たな非臨床試験も実施していない。

本申請に関わる開発の経緯図を図 1.5.1-1 に示す。

図 1.5.1-1 本申請に関わる開発経緯図

試験項目			実施時期
第 II 相 試験 日本	125-101	評価 資料	
第 I 相 試験 日本	KRN125/03-A01	参考 資料	
第 I 相 試験 米国	970230	参考 資料	

丸数字は月を表す。

1.5.2 予定される効能又は効果、用法及び用量

今般、臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、KRN125 は、同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員において、連日投与型 G-CSF 製剤の問題点を解決する新規の有用な薬剤になると考え、以下の効能又は効果、並びに用法及び用量を追加するための承認事項一部変更承認申請を行う。

【効能又は効果】

同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員

【用法及び用量】

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

【用法及び用量に関連する注意】

本剤投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

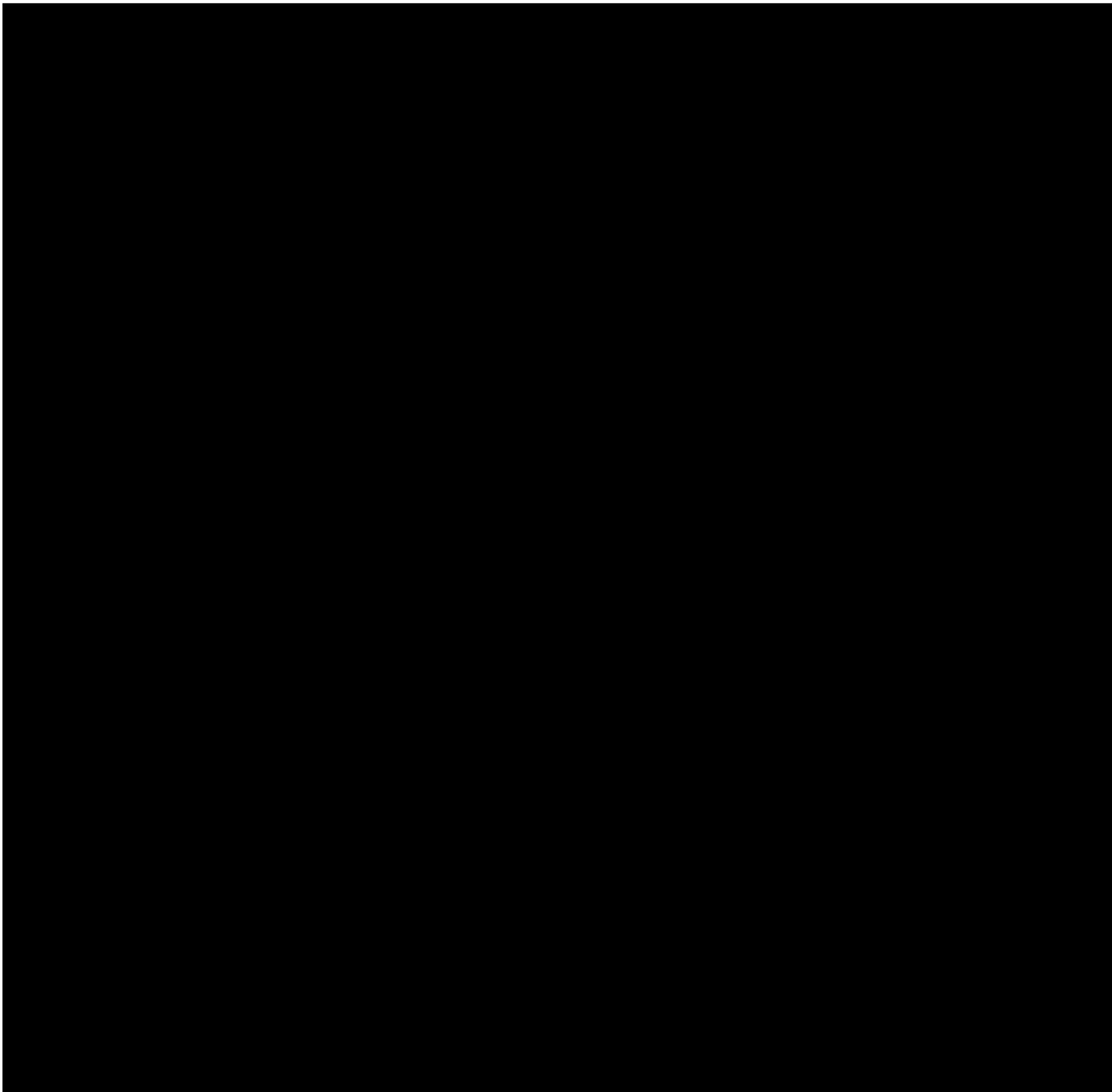
1.6.1 外国における許可及び使用状況

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）は、2021年1月31日時点で、米国、欧州を含む計81の国及び地域において、承認を取得している。

2021年1月31日時点で、「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」を適応症として承認を取得している国はない。

本剤の企業中核データシート（CCDS）を添付する。

Neulasta (pegfilgrastim) Core Data Sheet



1.7 同種同効品一覧表

本剤は「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得している。国内において、「造血幹細胞の末梢血中への動員」を効能又は効果として承認されている薬剤であるグラン注射液/シリンジ（一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え））、ノイトロジン注（一般名：レノグラスチム（遺伝子組換え））について記載した（表 1.7-1）。なお、本申請に伴う本剤の追加部分は下線で示した。

当該品目の最新の添付文書を添付する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KRN125）

	申請品目	同種同効品	
販売名	ジーラスタ皮下注 3.6mg	グラン注射液 75・150・M300 グランシリンジ 75・150・M300	ノイトロジン注 50 μ g・100 μ g・250 μ g
一般名	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）	フィルグラスチム（遺伝子組換え）	レノグラスチム（遺伝子組換え）
会社名	協和キリン株式会社	協和キリン株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 <u>○同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員</u>	○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	○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 ○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 ○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 ○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症
添付文書作成年月	2021年2月作成案	2020年9月（第1版）	2020年4月（第1版）

貯法：凍結を避け、10℃以下に保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
873399

処方箋医薬品[※]

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

	注射液75	注射液150	注射液M300
承認番号	20300AMZ00751	20300AMZ00752	21200AMZ00154
販売開始	1991年12月	1991年12月	2000年6月
	シリンジ75	シリンジ150	シリンジM300
承認番号	21400AMZ00187	21400AMZ00188	21400AMZ00189
販売開始	2002年8月	2002年8月	2002年8月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
- 2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者[8.12、11.1.4参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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	

3.2 製剤の性状

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					
pH	3.7～4.3					
浸透圧	約1(生理食塩液対比)					

4. 効能又は効果

- 造血幹細胞の末梢血中への動員
- 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
- がん化学療法による好中球減少症
- ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症
- 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
- 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
- 先天性・特発性好中球減少症

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。

6. 用法及び用量

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

6.1 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)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)400µg/m²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/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

6.2 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム(遺伝子組換え)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)400µg/m²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/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進〉

6.3 通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム(遺伝子組換え)300µg/m²を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

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、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

6.4 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200µg/m²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)100µg/m²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/mm³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、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

6.5 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50µg/m²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)100µg/m²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/mm³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、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

6.6 その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数1,000/mm³未満で発熱(原則として38℃以上)あるいは好中球数500/mm³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)50μg/m²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)100μg/m²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/mm³未満で発熱(原則として38℃以上)あるいは好中球数500/mm³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/mm³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)50μg/m²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)100μg/m²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/mm³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、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

〈HIV感染不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

6.7 通常、成人には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200μg/m²を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200μg/m²を1日1回点滴静注する。ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が3,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・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〉

6.8 通常、成人には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)100μg/m²を1日1回点滴静注する。ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血に伴う好中球減少症〉

6.9 通常、成人には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400μg/m²を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400μg/m²を1日1回点滴静注する。ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

〈先天性・特異性好中球減少症〉

6.10 通常、成人には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50μg/m²を1日1回皮下投与する。小児には好中球数が1,000/mm³未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50μg/m²を1日1回皮下投与する。ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

7.1 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後5,000~10,000/mm³以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

7.2 がん化学療法剤の投与前24時間以内及び投与終了後24時間以内の本剤の投与は避けること。

7.3 その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。

7.4 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

〈HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

7.5 投与期間は2週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも6週間を限度とする。本剤を6週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない。また、本剤を1週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.13参照]

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、腰痛等が高頻度起こることから非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。

8.10 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。

8.11 末梢血幹細胞採取終了1~2週後に白血球(好中球)減少が現れることがあるので十分注意すること。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後による好中球減少症〉

8.12 急性骨髄性白血病患者(がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合)では本剤の使用に先立ち、採取細胞について*in vitro*試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。[2.2、11.1.4参照]

〈HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

8.13 顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性があるため、投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること。

なお、本剤投与によりHIVが増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。[7.5参照]

〈骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症〉

8.14 骨髓異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について*in vitro*で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。

〈先天性好中球減少症〉

8.15 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.2、11.1.1参照]

9.5 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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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。

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。

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]

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
腎臓				糸球体腎炎
その他	L/DH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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

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。

〈グランシリンジ〉

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。

15. その他の注意

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤1.0 μ g/kgを単回点滴静注又は皮下投与したとき、点滴静注(30分)後の消失半減期は1.40時間、AUCは21.6ng \cdot h/mLであり、皮下投与後の消失半減期は2.15時間、AUCは11.7ng \cdot h/mLであった^{1,2)}。

16.1.2 反復投与

健康成人男性に6日間連日点滴静注(30分)又は皮下投与したとき、いずれの投与経路においても投与初日と6日目における血漿中濃度推移に著明な差は認められなかった^{3,4)}。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性に本剤1.0 μ g/kgを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは54%であった。

16.3 分布

雄性ラットに¹²⁵I-フィルグラスチム5 μ g/kgを静脈内投与又は皮下投与したとき、組織内総放射能濃度は、静脈内投与で血漿、副腎、血液、腎、甲状腺、肝、骨髄、気管、脾、下垂体の順に高く、皮下投与で甲状腺、腎、胃内容物、血漿、血液、骨髄、膀胱の順に高かった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(造血幹細胞の末梢血中への動員)

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(末梢血幹細胞の動員)

健康ドナー8例を対象に、本剤1日400 μ g/m²(200 μ g/m²に2分割)を5日間連日皮下投与し、4~6日目にCD34陽性細胞を採取した。その結果、ドナー体重あたりCD34陽性細胞数3 \times 10⁶/kg以上採取可能なドナーは85.7%(6/7例)であった。

副作用は8例全例に認められた。主な副作用は、腰痛6件、全身倦怠感3件、嘔吐及び発熱 各2件であった。

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(末梢血幹細胞の動員)

健康ドナー100例を対象に、本剤1日10 μ g/kgを4又は5日間連日皮下投与し、5日目、必要に応じて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。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験(自家末梢血幹細胞の動員)

進行再発乳癌患者7例を対象に、単独期は、本剤1日400 μ g/m²を5日間連日皮下投与し、4~6日に最低2回CD34陽性細胞を採取した。がん化学療法併用期は、CAF療法施行時の11日目より本剤1日400 μ g/m²を連日皮下投与し、14日目以降で白血球数が10,000/mm³を超えてから最低2回、CD34陽性細胞を採取した。その結果、患者体重あたりCD34陽性細胞数2 \times 10⁶/kg以上採取可能な患者は、単独期で57.1%(4/7例)、がん化学療法併用期で100%(6/6例)であった。単独期の副作用発現頻度は47.4%(9/19例)であった。主な副作用は、発熱7件、腰痛及び全身倦怠感 各2件であった。単独期の本剤投与による臨床検査値異常発現頻度は94.7%(18/19例)であった。主な臨床検査値異常は、LDH上昇13件、Al-P上昇及び白血球数減少 各12件であった。

がん化学療法併用期の副作用発現頻度は50.0%(9/18例)であった。主な副作用は、発熱8件、腰痛2件であった。

がん化学療法併用期の本剤投与による臨床検査値異常は18例全例に認められた。主な臨床検査値異常は、LDH上昇15件、白血球数減少13件、好中球数減少11件であった。

(造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進)

17.1.4 海外第Ⅱ相試験(同種末梢血幹細胞移植)

急性白血病又は慢性骨髄性白血病患者33例を対象に、好中球数が連続3日間1,000/mm³以上又は1日でも10,000/mm³以上を示すまで、造血幹細胞移植翌日より本剤5 μ g/kgを連日皮下投与又は連日静脈内投与した。その結果、好中球数(\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。

17.1.5 国内第Ⅱ相試験(自家末梢血幹細胞移植又は自家骨髄細胞との併用移植)

進行再発乳癌患者17例を対象に、造血幹細胞移植翌日より白血球数が10,000/mm³を超えた時点で本剤300 μ g/m²を連日点滴静注した。その結果、好中球数(\geq 500/mm³)の回復日数の中央値は9日であった。副作用発現頻度は29.4%(5/17例)であった。主な副作用は、骨痛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。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験(自家末梢血幹細胞移植)

悪性リンパ腫患者27例を対象に、造血幹細胞移植翌日から好中球数が連続3日間1,000/mm³以上又は1日でも10,000/mm³以上を示すまで、本剤5 μ g/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/mm³)の回復日数の中央値は11日であった。

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

本剤投与による臨床検査値異常は認められなかった。

17.1.7 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 μ g/m²又はプラセボを連日点滴静注した。その結果、本剤投与群は、プラセボ投与群に比して有意な好中球数の増加促進が認められ、その有効率は本剤投与群78.1%(25/32例)、プラセボ投与群35.3%(12/34例)であった⁵⁾。

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。

17.1.8 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 μ g/m²を連日点滴静注した。その結果、好中球数の増加促進を認め、その有効率は90.6%(29/32例)であった⁶⁾。

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)

17.1.9 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 μ 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⁷⁾。

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。

17.1.10 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⁸⁾。

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。

17.1.11 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⁹⁾。

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)

17.1.12 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¹⁰⁾。

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。

17.1.13 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¹¹⁾。

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。

(骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症)

17.1.14 国内第Ⅲ相試験

骨髄異形成症候群21例に対して漸増法により本剤50~400 μ g/m²(^{注1)})を点滴静注した。その結果、好中球数の増加効果が認められ、有効率は71.4%(15/21例)であった¹²⁾。

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)、皮膚そう痒症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。

注1) 本剤の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。

(再生不良性貧血に伴う好中球減少症)

17.1.15 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (E2)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67.6% (23/34例)であった¹³⁾。

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。

注2) 本剤の再生不良性貧血に伴う好中球減少症における承認用量は1日1回400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ である。

(先天性・特発性好中球減少症)

17.1.16 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (E3)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¹⁴⁾。

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。

注3) 本剤の先天性・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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マウス骨髓細胞、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¹⁵⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 好中球数増加作用

(1) 好中球前駆細胞の分化・増殖促進作用、成熟好中球の骨髓からの放出作用

*in vitro*コロニー形成試験において、マウスの骨髓細胞を本剤存在下で培養したとき、本剤は好中球前駆細胞の分化・増殖作用を有した。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を投与したとき、末梢血好中球数の減少は防止され、骨髓中では骨髓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¹⁶⁾。ラットに本剤を投与したとき、骨髓中の成熟好中球の末梢血への放出促進効果が推測された¹⁷⁾。

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員

正常及び抗癌剤投与マウスに本剤を投与したとき、末梢血中のCFU-GM、BFU-E、CFU-Mk及びCFU-Mixの増加が認められた。

(3) 好中球減少動物モデルでの薬理作用

マウス、ラット、イヌ及びサル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。

18.2.2 好中球機能亢進作用

マウスを用いた*in vitro*及び*ex vivo*試験において、本剤投与により食食殺菌能の亢進が認められた。ラットを用いた*in vitro*及び*ex vivo*試験において、本剤投与により好中球遊走能の亢進が認められた。また、健康人の末梢血好中球を本剤存在下で培養したとき、FMLP刺激によるスーパーオキシド産生亢進が認められた(*in vitro*)²⁰⁾。悪性リンパ腫患者のがん化学療法施行後に本剤を投与したとき、単離した末梢血好中球において、FMLP刺激によるスーパーオキシド産生亢進が認められた(*ex vivo*)²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

フィルグラステム(遺伝子組換え)

(Filgrastim (Genetical Recombination))

分子量

18,798.61

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(C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₅S₉)からなるタンパク質である。

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。

22. 包装

(グラン注射液75)

1アンプル

(グラン注射液150)

1アンプル

(グラン注射液M300)

1アンプル

(グランシリンジ75)

1シリンジ、10シリンジ

(グランシリンジ150)

1シリンジ、10シリンジ

(グランシリンジM300)

1シリンジ、10シリンジ

23. 主要文献

- 1) 東純一ほか: 臨床医薬. 1989; 5: 1579-1603
- 2) 東純一ほか: 臨床医薬. 1989; 5: 2231-2252
- 3) 東純一ほか: 臨床医薬. 1989; 5: 1605-1622
- 4) 東純一ほか: 臨床医薬. 1989; 5: 2253-2269
- 5) 正岡徹ほか: 今日の移植. 1990; 3: 233-239
- 6) 正岡徹ほか: 今日の移植. 1990; 3: 169-173
- 7) 小川一誠ほか: 癌と化学療法. 1990; 17: 365-373
- 8) 富永健ほか: Biotherapy. 1994; 8: 1503-1516
- 9) 大野竜三ほか: 医学のあゆみ. 1990; 152: 789-796
- 10) 木村哲ほか: エイズジャーナル. 1991; 3: 213-221
- 11) 木村哲ほか: 感染症学雑誌. 1994; 68: 1093-1104
- 12) 外山圭助ほか: 臨床血液. 1990; 31: 937-945
- 13) 小島勢二ほか: 臨床血液. 1990; 31: 929-936
- 14) 今宿晋作ほか: 日小血会誌. 1990; 4: 420-427
- 15) Watanabe M, et al.: Anal Biochem. 1991; 195: 38-44
- 16) Kabaya K, et al.: in vivo. 1994; 8: 1033-1039
- 17) Ulich TR, et al.: Am J Pathol. 1988; 133: 630-638
- 18) Lothrop CD, et al.: Blood. 1988; 72: 1324-1328
- 19) Gillio AP, et al.: Transplant Proc. 1987; 19: 153-156
- 20) Kitagawa S, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 1987; 144: 1143-1146
- 21) Ohsaka A, et al.: Blood. 1989; 74: 2743-2748

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

貯 法：室温保存

有効期間：3年

遺伝子組換えヒトG-CSF製剤
レノグラスチム(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

ノイトロジン®注50 μ g

ノイトロジン®注100 μ g

ノイトロジン®注250 μ g

NEUTROGIN® for Injection

	注50 μ g	注100 μ g
承認番号	20300AMZ00758	20300AMZ00759
販売開始	1991年12月	1991年12月

	注250 μ g
承認番号	20300AMZ00760
販売開始	1991年12月



ロシュグループ

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤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[8.2、9.1.1参照]
2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病患者及び末梢血液中に芽球の認められる骨髄性白血病患者[11.1.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノイトロジン注50 μ g	ノイトロジン注100 μ g	ノイトロジン注250 μ g
有効成分	1バイアル中 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) ^(注) 50 μ g	1バイアル中 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) ^(注) 100 μ g	1バイアル中 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) ^(注) 250 μ g
添加剤	1バイアル中 L-アルギニン L-フェニルアラニン L-メチオニン ポリソルベート20 D-マンニトール 希塩酸	10mg 10mg 1mg 0.1mg 25mg 適量	

注)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ノイトロジン注50 μ g	ノイトロジン注100 μ g	ノイトロジン注250 μ g
剤形	凍結乾燥注射剤(無色透明バイアル)		
性状	白色の粉末又は塊		
溶解液	日局注射用水 1mL		
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり			
pH	6.0~7.5		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	約1	約1~2

4. 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
- 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
- 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
- 免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

5.1 本剤の投与は好中球減少症患者又は造血幹細胞の末梢血中への動員を目的とする対象に限定すること。

(造血幹細胞の末梢血中への動員)

5.2 自家末梢血幹細胞移植を目的としてがん患者に使用する場合は、対象患者は化学療法や放射線療法に感受性のある悪性腫瘍の患者であること。

5.3 末梢血幹細胞採取が不良な場合は、その後の治療計画の変更を考慮すること。

5.4 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、諸検査で異常のみられない健康人を対象とすることを原則とし、脾腫、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症、自己免疫性疾患の合併又は既往を有する対象は避けることが望ましい。

(がん化学療法による好中球減少症)

5.5 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。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)			
	投与開始時期(投与時期)・経路及び用量		投与中止時期	
造血幹細胞の末梢血中への動員	がん化学療法終了後の動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、1日量 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回又は2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を $10\mu\text{g}/\text{kg}$ とする。なお、状態に応じて適宜減量する。	アフエレーシス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し、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。
	自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独による動員	成人・小児	通常、1日量 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。	
	末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員		通常、成人には1日量 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。	

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)		
	投与開始時期	経路及び用量	投与中止時期
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より	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。
	小児	造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より	
	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、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)			
	投与開始時期	経路及び用量	投与中止時期	
がん化学療法による好中球減少症	急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病	成人 小児	通常、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 静脈内投与(点滴静注を含む) $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 1日1回 出血傾向等の問題がない場合 皮下投与 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 1日1回	好中球数が最低値を示す時期を超過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。
	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	成人 小児	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から 皮下投与 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 1日1回	
	その他のがん腫	成人 小児	通常、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 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 出血傾向等により皮下投与が困難な場合 静脈内投与(点滴静注を含む) $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 1日1回	
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、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)		
	投与開始時期		経路及び用量
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	静脈内投与 5μg/kg1日1回
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	静脈内投与 5μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	皮下投与又は静脈内投与 5μg/kg1日1回
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	皮下投与又は静脈内投与 2μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	
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	成人	通常、好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	静脈内投与 5μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	
免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数1,500/mm ³ (白血球数3,000/mm ³)未満の状態を示した時点より	皮下投与 2μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,500/mm ³ (白血球数3,000/mm ³)未満の状態を示した時点より	

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

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 がん化学療法終了後の本剤の使用により末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、白血球数が最低値を示す時期に達した後の回復期に1~3日間連続して施行することを目安とし、末梢血中のCD34⁺細胞数を確認して行うことが望ましい。
- 7.2 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、本剤投与開始5日目から1~3日間連続して施行することを目安とし、末梢血中のCD34⁺細胞数を確認して行うことが望ましい。
- 7.3 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、副作用として、骨痛、発熱、頭痛、倦怠感、Al-P上昇、LDH上昇、ALT上昇、AST上昇がみられることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与し、用量・投与期間を適宜調節すること。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

- 7.4 その他のがん腫に対する用法及び用量における、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。
- 7.5 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。
- 7.6 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。

〈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〉

- 7.7 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は投与を中止し、適切な処置を取ること。

〈免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症〉

- 7.8 投与期間中は観察を十分に行い、好中球数2,500/mm³(白血球数5,000/mm³)以上を維持するように投与量を調節すること。

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、必要以上に好中球数(白血球数)が増加しないように十分注意すること。必要以上に増加が認められた場合は、減量、休薬するなど適切な処置を取ること。
- 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。[2.1.9.1.1、9.1.2

参照]

- *8.3 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

- 8.4 アフエレーシスは適切なガイドラインに基づいて行うこと。アフエレーシス中には心停止などの重篤な有害事象が認められることがあるので、血圧など全身状態の推移には十分な注意を払い、有害事象発生時には直ちに適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、以下の点に留意すること。
- 8.5.1 ドナー又はドナーに十分な同意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、並びにそのため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。
- 8.5.2 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抗体、HIV-2抗体、HTLV-I抗体及び梅毒血清学的検査を行い、レシピエントへの感染の危険性がない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。
- 8.5.3 本剤の使用に際しては、血液学的検査値が正常であることを確認し、臨床所見を観察しながら投与するとともに、本剤投与終了後においても安全性の確認を十分に行うこと。
- 8.5.4 本剤の使用による骨痛、頭痛等の発現に対しては、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。ただし、アフエレーシス施行により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。
- 8.5.5 本剤投与終了後及びアフエレーシス後には、白血球減少、血小板減少がみられることがあるので、血液学的検査値の推移に留意し、高度な血小板減少がみられた際には、さらなるアフエレーシスは中止するとともに、アフエレーシスにより得られた自己血による血小板輸血を考慮すること。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症〉

- 8.6 造血幹細胞移植症例のうち原疾患が骨髄性白血病の患者では本剤の使用に先立ち、採取細胞について*in vitro*試験により、本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。[11.1.3参照]
- 8.7 急性骨髄性白血病患者では、本剤の使用に先立ち、採取細胞について*in vitro*試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を

確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。[11.1.3参照]

〈骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症〉

8.8 骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について*in vitro*で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。[11.1.3参照]

〈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〉

8.9 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。

〈再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性好中球減少症〉

8.10 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後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。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。

8.11 本剤を自己投与させる場合、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。すべ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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬剤過敏症の既往歴のある患者

[2.1、8.2参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.2参照]

9.1.3 心肺機能に高度な障害のある患者

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度な腎機能障害患者

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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害患者

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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。

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、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、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、免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症〉

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。

9.8 高齢者

本剤の投与に際しては、好中球数(白血球数)の測定を頻回に行い、過剰の増加(目安として好中球数5,000/mm³以上)を避けるよう必要により投与期間を適宜調節するなど、慎重に行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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。

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)

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、観察を十分に行い、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 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、8.6-8.8参照]

11.1.4 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。

11.1.5 毛細血管漏出症候群(頻度不明)

低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には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)

脾臓の腫大が認められた場合は、必要に応じて本剤の減量、中止等の適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	2%以上 ^{注1)}	2%未満 ^{注1)}	頻度不明
皮膚		皮疹・発疹、蕁麻疹、痒感	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群等)
肝臓		肝機能異常、ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	
消化器		嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛 ^{注2)}	
筋・骨格系		背部痛、骨痛、関節痛、胸痛	筋肉痛、四肢痛
呼吸器		肺水腫、呼吸困難、低酸素血症	胸水
腎臓			糸球体腎炎
血液		血小板減少	
その他	LDH上昇、Al-P上昇	発熱、CRPの上昇、尿酸上昇、頭痛、倦怠感、浮腫	動悸

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

注2) 一変承認時(2001年12月)までの臨床試験で報告された副作用頻度を記載。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は投与に際して、1バイアル当り添付の溶解液(注射用水1mL)により溶解して用いる。

14.1.2 点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等に混和する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

14.2.2 使用後のバイアル中の薬剤残液は廃棄すること。

14.2.3 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。

15. その他の注意

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、染色体異常が認め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移植ドナーにおいて、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 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移植ドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、心停止、虹彩炎、痛風性関節炎、非ホジキンリンパ腫がみられたとの報告がある。

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、数種のヒト膀胱癌細胞株及びヒト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。

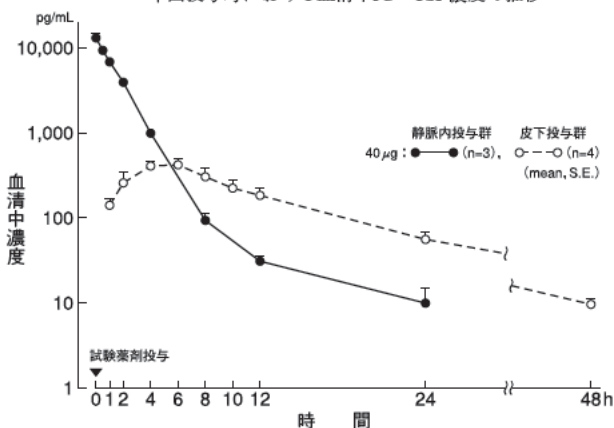
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子に本剤を静脈内(レノグラスチムとして1、10、20、40 $\mu\text{g}/\text{body}$)^{註1)}及び皮下(レノグラスチムとして10、20、40 $\mu\text{g}/\text{body}$)^{註1)}に単回投与し、血清中濃度を測定したところ、皮下投与では、投与4~6時間後まで上昇し以後穏やかな減少を示したが、静脈内投与では、投与後速やかに消失し4~8時間後には同一用量の皮下投与群の値以下となり、投与24時間後にはほとんど検出されなくなった¹⁾。

単回投与時における血清中rG・CSF濃度の推移



薬物動態パラメータを下記に示す。

投与経路	用量 $\mu\text{g}/\text{body}$ ^{註1)}	例数	$t_{1/2}$ h	AUC _{0-72h} pg·h/mL	C _{max} pg/mL
静脈内	1	4	0.43±0.03	476±236	—
	10	3	0.53±0.04	2436±321	—
	20	4	1.02±0.07	9088±484	—
	40	3	1.00±0.05	23325±811	—
皮下	10	4	5.44±1.89	824±293	89.9±19.7
	20	4	4.49±0.81	1802±610 ^{註2)}	151.9±36.9
	40	4	4.39±0.42	6085±890 ^{註2)}	478.0±66.1

16.1.2 反復投与

健康成人男子各4例に本剤をレノグラスチムとして20 $\mu\text{g}/\text{body}$ ^{註1)}を連日5日間静脈内及び皮下投与したとき、いずれの投与経路においても第1日目と第5日目の血清中濃度はほぼ同様な消失パターンを示し、蓄積性を示唆する所見は得られなかった¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤を静脈内(レノグラスチムとして1、10、20、40 $\mu\text{g}/\text{body}$)^{註1)}及び皮下(レノグラスチムとして10、20、40 $\mu\text{g}/\text{body}$)^{註1)}に単回投与したとき、また両経路に反復投与(レノグラスチムとして20 $\mu\text{g}/\text{body}$)^{註1)}したとき、いずれの用法、用量においても尿中濃度は検出限界以下であった¹⁾。

注1)本剤の承認された1日用量は2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

注2)AUC_{0-96h}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(造血幹細胞の末梢血中への動員)

17.1.1 国内及び海外臨床試験

悪性リンパ腫²⁾、乳癌^{3), 4)}、慢性骨髄性白血病患者^{5), 6)}、健康人⁷⁾⁻⁹⁾を対象とした種々の試験において、がん化学療法施行後の本剤投与、並びに本剤単独の投与のどちらにおいても、末梢血幹細胞移植に必要なと考えられる造血幹細胞を末梢血中へ動員する効果が認められた。

(造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進)

17.1.2 国内臨床試験

骨髄移植施行例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤投与群は、対照群に比較して有意な好中球減少期間の短縮を認めた¹⁰⁾。

(がん化学療法による好中球減少症)

17.1.3 国内臨床試験

悪性リンパ腫^{11), 12)}、肺癌¹³⁾、急性リンパ性白血病¹⁴⁾⁻¹⁶⁾、急性骨髄性白血病¹⁷⁾⁻²⁰⁾、尿路上皮癌²¹⁾、頭頸部癌²²⁾、乳癌²³⁾患者等を対象とした種々の試験において、がん化学療法施行後の好中球数減少の回復促進が認められた。

(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)

17.1.4 国内臨床試験

再生不良性貧血²⁴⁾、骨髄異形成症候群²⁵⁾等の各種好中球減少症患者を対象とした種々の試験において、好中球数は速やかに増加し、本剤投与期間中高いレベルで好中球数が維持された。

(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)

17.1.5 国内臨床試験

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者等を対象とした種々の試験において、HIV感染症治療における好中球減少症に対して好中球数を速やかに回復・維持させ抗HIV剤等の計画的投与を可能とした²⁶⁾。

(免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症)

17.1.6 国内臨床試験

腎移植後の免疫抑制療法施行例を対象とした二重盲検比較試験において、免疫抑制療法時の好中球(白血球)数減少に対し好中球(白血球)数を速やかに回復・維持させ、免疫抑制剤の使用計画を完遂させ得た²⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ヒト由来の顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)と基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質の造血因子^{28), 29)}で、骨髄中の顆粒球系前駆細胞に働き、好中球への分化と増殖を促すと考えられている³⁰⁾。

18.1.2 マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞(CFU-GM)に作用したが、赤血球系(BFU-E、CFU-E)、巨核球系(CFU-Meg)にはコロニー形成能は認められなかった³¹⁾(*in vitro*)。

18.2 薬理作用

18.2.1 正常マウス及び抗癌剤投与マウスのどちらにおいても、末梢血中に造血幹細胞及び前駆細胞を動員し、その数を増加させた³²⁾。

18.2.2 各種好中球減少モデル動物(抗癌剤投与マウス^{33), 34)}、骨髄移植マウス³⁵⁾等において好中球回復促進効果が認められた。

18.2.3 抗癌剤投与による好中球数減少モデル動物(マウス)において減弱した感染抵抗性を正常レベルにまで回復させる³⁶⁾のみならず、抗生物質の治療効果を増強させた³⁷⁾。

感染防御能に対する作用(マウス)を表1にまた、抗生物質との併用効果(マウス)を表2に示す。

表1 *P.aeruginosa* 感染7日後の生存数(匹)³⁶⁾

CPA mg/kg ip.	本剤 μg/kg s.c.	接種量 (cfu/マウス)			
		10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
0	0	5/5	5/5	5/5	0/5
200	0	3/5	0/5	NT	NT
200	1	5/5	2/5	NT	NT
200	10	5/5	4/5	1/5	NT
200	100	5/5	5/5	2/5	NT

表2 *C.albicans* 感染後の生存数(匹)³⁷⁾

CPA mg/kg ip.	本剤 μg/kg s.c.	AMPH-B mg/kg i.v.	接種量 cfu/マウス	接種後の日数		
				1	2	3
200	0	0	5.1×10 ⁶	0/8	0/8	0/8
200	0	0.5	5.1×10 ⁶	10/10	9/10	0/10
200	100	0.5	5.1×10 ⁶	10/10	10/10	10/10

CPA：シクロホスファミド AMPH-B：アムホテリシンB

18.2.4 骨髄性白血病モデル動物(マウス)において抗癌剤投与により惹起された好中球数減少状態を改善するとともに好中球数の減少期間を短縮させた³⁸⁾。

18.2.5 ヒト末梢血単核球を用いた混合リンパ球反応において、臓器移植時に用いられる免疫抑制療法剤の効果に対して影響を及ぼさなかった³⁹⁾ (*in vitro*)。また、宿主対移植片反応において、免疫抑制療法剤の効果に対して影響を及ぼさなかった³⁹⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レノグラスチム(遺伝子組換え)

(Lenograstim (Genetical Recombination)) (JAN)

分子量：約20000

本質：遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。174個のアミノ酸残基(C₈₄₀H₁₃₃₀N₂₂₂O₂₄₂S₈)からなる糖タンパク質である。

22. 包装

〈ノイトロジン注50μg〉

1バイアル(日局注射用水1mL×1アンプル 添付)
10バイアル(日局注射用水1mL×10アンプル 添付)

〈ノイトロジン注100μg〉

1バイアル(日局注射用水1mL×1アンプル 添付)
10バイアル(日局注射用水1mL×10アンプル 添付)

〈ノイトロジン注250μg〉

1バイアル(日局注射用水1mL×1アンプル 添付)
10バイアル(日局注射用水1mL×10アンプル 添付)

23. 主要文献

- 1) 関野久之, 他. 診療と新薬. 1989;26(11):1660-732.
- 2) Linch DC, et al. Br J Haematol. 1997;99:933-8.
- 3) Narabayashi M, et al. Jpn J Clin Oncol. 1999;29:285-90.
- 4) Van Hoef MEHM, et al. Ann Oncol. 1994;5:217-24.
- 5) Carella AM, et al. Br J Haematol. 1998;101:111-8.
- 6) Reiffers J, et al. Br J Haematol. 1998;102:639-46.
- 7) 大西明弘, 他. 臨床血液. 2000;41(3):198-205.
- 8) Höglund M, et al. Bone Marrow Transplant. 1996;18:19-27.
- 9) Höglund M, et al. Eur J Haematol. 1997;59:177-83.
- 10) 浅野茂隆, 他. 今日の移植. 1990;3(4):317-24.
- 11) 尾山淳, 他. 日本癌治療学会誌. 1990;25(10):2533-48.
- 12) 尾山淳, 他. Biotherapy. 1990;4(5):1045-52.
- 13) 福岡正博, 他. Biotherapy. 1990;4(5):1038-44.
- 14) Ohno R, et al. Int J Hematol. 1993;58(1-2):73-81.
- 15) 平嶋邦猛, 他. Biotherapy. 1993;7(9):1321-8.
- 16) 高橋聡, 他. Biotherapy. 1997;11(8):923-9.
- 17) 竹下明裕, 他. 臨床血液. 1995;36(6):606-14.
- 18) 中島秀明, 他. 臨床血液. 1995;36(6):597-605.
- 19) 木村之彦, 他. 臨床血液. 1995;36(6):589-96.
- 20) Takeshita A, et al. Int J Hematol. 2000;71:136-43.

- 21) 古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1994;7(10):1123-33.
- 22) 澤木修二, 他. Biotherapy. 1999;13(6):711-20.
- 23) 富永健, 他. Biotherapy. 1993;7(12):1709-16.
- 24) 浅野茂隆, 他. Biotherapy. 1990;4(10):1644-51.
- 25) 吉田弥太郎, 他. 臨床血液. 1991;32(7):743-50.
- 26) 南谷幹夫, 他. 臨床とウイルス. 1996;24(5):399-408.
- 27) 太田和夫, 他. 移植. 1995;30(1):30-46.
- 28) Kubota N, et al. J Biochem. 1990;107(3):486-92.
- 29) Oheda M, et al. J Biochem. 1988;103(3):544-6.
- 30) 浅野茂隆. 造血因子. 1990;1(1):63-78.
- 31) 社内資料：今井信雄, 他：コロニー形成法による各種造血前駆細胞への影響(1989)
- 32) 工藤千恵, 他：マウスにおける幹細胞動員効果(2000年9月22日承認、申請資料概要ホ)
- 33) 赤松健一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2487-526.
- 34) 赤松健一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2535-50.
- 35) 田村政彦, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2469-77.
- 36) Matsumoto M, et al. Microbiol Immunol. 1990;34(9):765-73.
- 37) Matsumoto M, et al. J Antimicrob Chemother. 1991;28(3):447-53.
- 38) Tamura M, et al. Leukemia. 1991;5(12):1043-9.
- 39) 社内資料：山下泰弘, 他：宿主対移植片反応における免疫抑制剤の *In vivo* 効果に対する影響(1995)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®ロシユグループ

®登録商標

KRN125（ジーラスタ[®]皮下注）

第1部（モジュール1）： 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

協和キリン株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 設定根拠	12
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠	12
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠	13
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠	14
1.8.2.4 引用文献	18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ジーラスタ皮下注（一般名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え））の添付文書（案）を以下に示す。

※当該添付文書（案）は審査段階のものであり、確認に際しては最新の添付文書を参照すること

20XX年XX月改訂(第X版)

貯法: 2~8℃に保存

有効期間: 36箇月

日本標準商品分類番号

873399

処方箋医薬品^{注)}

持続型 G-CSF 製剤
ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液
ジーラスタ[®]皮下注 3.6mg
G-LASTA[®] Subcutaneous Injection

承認番号	22600AMX01304
販売開始	2014年11月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告**〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉**

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される末梢血幹細胞提供ドナー (ドナー) についてのみ投与すること。また、本剤の投与に先立ち、ドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 [5.3、8.11 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)**〈効能共通〉**

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

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者 [8.4、11.1.4 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ジーラスタ皮下注 3.6mg	
容量	1 シリンジ 0.36mL	
有効成分	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)	3.6mg

添加剤	D-ソルビトール	18mg
	氷酢酸	0.216mg
	水酸化ナトリウム	適量
	ポリソルベート 20	0.0144mg

3.2 製剤の性状

販売名	ジーラスタ皮下注 3.6mg
色・性状	無色澄明の液
pH	3.7~4.3
浸透圧比	約 1 (生理食塩液対比)

4. 効能又は効果

○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

○同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1、17.1.2 参照]

5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上

で、本剤以外の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用についても慎重に検討すること。

[1.、17.1.3 参照]

6. 用法及び用量

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

7.1 がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

7.2 本剤投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

8.3 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

8.4 急性骨髄性白血病患者では本剤投与により芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行うこと。

[2.2、11.1.4 参照]

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

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。

8.6 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、慎重に投与するとともに、本剤投与終了後においても安全性の確認を十分に行うこと。

8.7 末梢血幹細胞採取に伴い、心停止等の重篤な事象や、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。

8.8 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。

8.9 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、定期的に血液検査を行い、ドナーの状態に十分注意すること。また、高度な血小板減少が認められた際には、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。

8.10 末梢血幹細胞採取終了後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、ドナーの状態に十分注意すること。

8.11 本剤投与によるドナーの長期の安全性は確立していない。[1. 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.1 参照]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

肺臓炎、肺障害等の間質性肺疾患が発現又は増悪することがある。発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 芽球の増加（頻度不明）

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

11.1.5 脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明）

脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.6 毛細血管漏出症候群（頻度不明）

低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 Sweet 症候群（頻度不明）

11.1.8 皮膚血管炎（頻度不明）

11.1.9 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（頻度不明）

発熱、CRP 上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注）同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員の臨床試験では、上記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度は、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績に基づく。

11.2 その他の副作用

<がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制>

	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度 不明
皮膚	発疹	じん麻疹、紅斑、そう痒症	多形紅斑、皮膚剥脱	
筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛	
消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎		

肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加		
血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加	
代謝及び栄養		電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常、高血糖、食欲減退		
精神神経系	頭痛	味覚異常、めまい、異常感覚	感覚鈍麻、不眠症	
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難	
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH 上昇、発熱、倦怠感、Al-P 上昇	潮紅、浮腫、CRP 上昇、疼痛、胸痛	血中アルブミン減少、尿酸増加、注射部位反応（注射部位疼痛を含む）	

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

	80%以上	50~80% 未満	10~50% 未満
筋・骨格		背部痛	関節痛
消化器			悪心
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇	
血液		血小板減少	
精神神経系		頭痛	
その他	Al-P 上昇 (100%)、LDH 上昇 (100%)	尿酸増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少（ $5.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満）のリスクが増加したとの報告がある¹⁾。

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

15.1.4 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、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。

15.1.5 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、急性虹彩炎、痛風性関節炎等がみられたとの報告が

ある。また、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。

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。

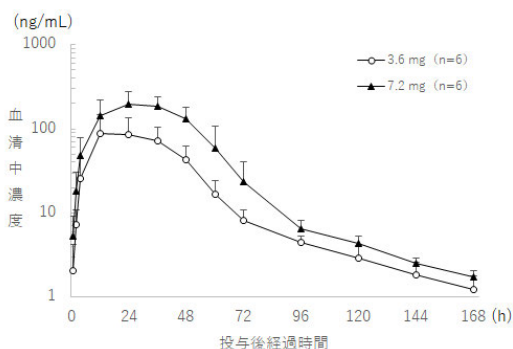
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤 3.6 及び 7.2 mg^{注)} を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。



健康成人に単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)

健康成人に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	3.6mg	7.2mg
被験者数	6	6
t _{max} (h)	18.0 (12.0, 24.0)	24.0 (12.0, 36.0)
C _{max} (ng/mL)	92.8±56.7	213±78
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	4140±1890	9220±3130 ^{a)}
t _{1/2} (h)	56.8±20.4	51.9±20.1 ^{a)}

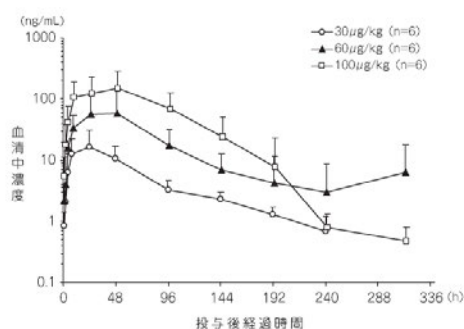
平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

a) n=5

(2) 肺癌患者

がん化学療法施行後の肺癌患者に本剤 30、60 及び 100 μg/kg^{注)} を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータ

は以下のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した³⁾。



肺癌患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)

肺癌患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

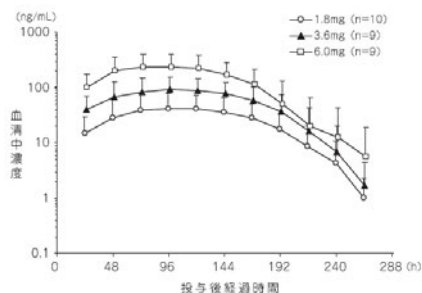
投与量	30 μg/kg	60 μg/kg	100 μg/kg
被験者数	6	6	6
t _{max} (h)	36.0 (8.0, 48.1)	47.6 (8.0, 263.1)	46.8 (24.0, 141.3)
C _{max} (ng/mL)	18.5±14.0	74.2±63.5	157.0±127.3
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1285±520	5497±4704 ^{a)}	13364±9187
t _{1/2} (h)	57.4±38.7	44.8±21.1 ^{a)}	38.4±10.5

平均値±標準偏差 (t_{max} は中央値 (最小値, 最大値))

a) n=5

(3) 悪性リンパ腫患者

がん化学療法施行後の悪性リンパ腫患者に本剤 1.8、3.6 及び 6.0 mg^{注)} を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した⁴⁾。



悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)

悪性リンパ腫患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	1.8mg	3.6mg	6.0mg
被験者数	10	9	9
t _{max} (h)	110.9 (60.2, 134.8)	109.8 (61.5, 113.8)	64.3 (13.0, 110.6)
C _{max} (ng/mL)	47.7±40.5	96.8±64.8	249.2±163.6
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	6177±5818	13393±9349	32501±24807
t _{1/2} (h)	16.9±4.4	29.3±13.5	27.5±7.4

平均値±標準偏差（t_{max}は中央値（最小値，最大値））

16.1.2 反復投与

悪性リンパ腫患者に、本剤 1.8、3.6 及び 6.0mg^{注)}を化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したときの血清中トラフ濃度は、化学療法 2~4 サイクルにおいていずれの投与量でも定量下限値（0.2ng/mL）未満であった⁵⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 回 3.6mg（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制）又は 7.2mg（同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員）である。

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

雄性ラットに ¹²⁵I-ペグフィルグラスチム 100 μg/kg を単回皮下投与したとき、甲状腺に高い放射能が認められた。甲状腺を除き、全体として放射能の組織への移行性は低かった⁶⁾。

16.8 その他

本剤の消失には、好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介して本剤が細胞内へ取りこまれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察される⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（悪性リンパ腫）

悪性リンパ腫患者^{注1)} 109 例を対象にフィルグラスチムを対照薬とした二重盲検比較試験

を実施した。その結果、化学療法^{注2)} 1 サイクルあたり本剤 3.6mg の 1 回皮下投与はフィルグラスチム 50 μg/m² 連日皮下投与の好中球数減少抑制効果に劣らず、好中球数 500/mm³ 未満の日数（平均値±標準偏差）は本剤投与群 4.5±1.2 日、フィルグラスチム群 4.7±1.3 日であった⁸⁾。

副作用発現頻度は 63.0%（34/54 例）であった。主な副作用は、背部痛 20.4%（11/54 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 14.8%（8/54 例）、発熱及び血中ビリルビン増加 各 5.6%（3/54 例）、血小板数減少、血中 Al-P 増加、ALT 増加、肝機能検査異常、関節痛、筋骨格痛及び紅斑 各 3.7%（2/54 例）であった。〔5.1 参照〕

注 1) 化学療法開始前 2 週間以内の検査で、

以下の基準を満たす造血能及び肝・腎機能を有する患者

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

注 2) エトポシド 100mg/m² を Day1 から 3 に、デキサメタゾン 40mg を Day1 から 3 に、シクロホスファミド水和物 1,200mg/m² を Day1 に、シタラビン 2,000mg/m² を Day2 から 3 にそれぞれ静脈内投与し、リツキシマブ（遺伝子組換え）（投与時期、用法及び用量は規定せず）を併用可能とされた。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（乳癌）

乳癌患者^{注1)} 346 例を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、化学療法^{注2)} 1 サイクルあたり本剤 3.6mg の 1 回皮下投与はプラセボと比較して有意に発熱性好中球減少症の発症を抑制し（p 値<0.001、χ²検定）、発熱性好中球減少症の発症割合は本剤投与群 1.2%（2/173 例）、プラセボ群 68.8%（119/173 例）であった⁹⁾。

副作用発現頻度は 82.1%（142/173 例）であった。主な副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加 30.1%（52/173 例）、関節痛 27.7%（48/173 例）、発熱 22.0%（38/173 例）、筋肉痛 18.5%（32/173 例）、倦怠感及び背部痛 各 17.3%（30/173 例）であった。[5.1 参照]

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

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

注 2) 21 日を 1 サイクルとして、ドセタキセル水和物 75mg/m²、シクロホスファミド水和物 600mg/m² を Day1 にそれぞれ静脈内投与することとされた。

＜同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員＞

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（健康成人）

健康成人 35 例を対象とした単施設非対照非盲検試験を実施した。本試験の Evaluation フェーズでは 23 例に本剤 7.2mg を単回皮下投与した。その結果、本剤投与日を 1 日目としたとき、7 日目までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/ μ L を超えた被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、23 例中 23 例及び 100%（85.2, 100.0%）であった¹⁰⁾。副作用の発現は、本剤 7.2mg が単回皮下投与された 29 例^{注 1)} 全例に認められた。主な副作用は、血中 A1-P 増加及び血中乳酸脱水素酵素増加 各 100%（29/29 例）、背部痛 79.3%（23/29 例）、血小板数減少、頭痛及び血中尿酸増加 各 72.4%（21/29 例）、AST 増加

62.1%（18/29 例）、ALT 増加 55.2%（16/29 例）であった [5.3 参照]。

注 1) Pilot フェーズで本剤 7.2mg が単回皮下投与された 6 例を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は骨髄中の好中球前駆細胞に存在する G-CSF 受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させると推察される。

18.2 薬理作用

18.2.1 好中球前駆細胞の分化促進作用

in vitro コロニー形成試験において、ヒト由来の CD34 陽性細胞及びマウス由来の骨髄細胞を本剤存在下で培養することにより、好中球前駆細胞の分化が促進された¹¹⁾。

18.2.2 好中球減少に対する作用

シクロホスファミド投与により末梢血の好中球減少が誘導されたマウスに本剤を投与することにより、好中球減少が抑制された¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
（Pegfilgrastim (Genetical Recombination)）

分子量

約 40,000

本質

メトキシポリエチレングリコール（分子量：約 20,000）1 分子がフィルグラスチム（遺伝子組換え）の Met1 のアミノ基に結合した修飾タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、又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。

22. 包装

0.36mL [1 シリンジ]

23. 主要文献

- 1) MID-NET[®]を用いた調査結果の概要（G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査）：
<https://www.pmda.go.jp/files/000234445.pdf>
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験（202X年x月x日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 3) 社内資料：肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床薬理試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした用量設定試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.10）
- 5) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.3）
- 6) 社内資料：ラットにおける組織中濃度（2014年9月26日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 7) Yang BB, et al. : Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 295-306

- 8) 社内資料：悪性リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.4）
- 9) 社内資料：乳癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.5）
- 10) 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅱ相試験（202X年X月XX日承認、CTD2.7.6.3）
- 11) 社内資料：薬理試験（顆粒球・マクロファージ系コロニー形成試験）（2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 12) 社内資料：薬理試験（抗がん剤に起因する好中球減少改善試験）（2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
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）

26. 製造販売業者等**26.1 製造販売元**

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

4. 効能又は効果

○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制

○同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

5.3 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用についても慎重に検討すること。〔1、17.1.3 参照〕

【設定根拠】

末梢血中 CD34 陽性細胞数は、末梢血中の造血幹細胞数を評価する際の指標として汎用されている。移植後に造血幹細胞の速やかな生着を得るためには、 $2 \times 10^6/\text{kg}$ （レシピエント体重）の CD34 陽性細胞数が必要とされている。このことから、アフエレーシス時の、末梢血中の CD34 陽性細胞数は最低でも $20/\mu\text{L}$ であることが望ましいと考えられており、有効性評価試験である健康成人を対象とした 125-101 試験では末梢血中 CD34 陽性細胞数が $20/\mu\text{L}$ 超を達成することの可否によって、KRN125 の末梢血への造血幹細胞動員効果を評価した。

125-101 試験で、主要評価項目であるベースラインから Day 7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が $20/\mu\text{L}$ を超えた被験者数（被験者割合）は 23 名中 23 名（100%）であった。達成した被験者割合の 95%信頼区間の下限は 85.2%であり、これは閾値として設定した 60%を上回ったことから、KRN125 7.2 mg の末梢血中 CD34 陽性細胞動員に対する有効性が確認された。

以上のとおり、有効性が確認され、かつ安全性に問題が見られなかったことから、効能又は効果を「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」とした。

また、現時点において、本剤と連日投与型 G-CSF 製剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績が得られておらず、本剤の有効性及び安全性の情報は限定的であること、本剤は単回投与で用いる持続型製剤であり、投与頻度におけるドナーの負担を軽減するメリットがある一方で、連日投与型製剤のようにドナーの状態に応じた用量調節はできないこと等から、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の G-CSF 製剤の使用についても慎重に検討する必要があると考え上記の効能又は効果に関連する注意を併せて設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

6. 用法及び用量

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

6.2 通常、成人にはPEGフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

7.1 がん化学療法剤の投与開始14日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉

7.2 本剤投与日を1日目として、末梢血幹細胞採取は4～6日目に施行する。

【設定根拠】

125-101試験の用法及び用量は、過去に海外で実施されたPEGフィルグラスチムの試験でのCD34陽性細胞採取結果、国内外の「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の適応におけるKRN125の承認用量、国内外で実施されたKRN125の臨床試験成績から得られた安全性情報に基づき、KRN125 3.6 mg、7.2 mg、10.8 mgの単回皮下（SC）投与と設定し、推奨用量を検討した。

125-101試験では、Pilotフェーズのステップ1でKRN125 3.6 mgを6名に、ステップ2でKRN125 7.2 mgを6名に単回SC投与した。

Pilotフェーズのステップ1（3.6 mg）では、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は6名中5名（83.3%）であった。末梢血中CD34陽性細胞数の中央値（最小値、最大値、以下同様）はDay 5で最大となり、56.90/μL（13.5, 90.5/μL）であった。有害事象は6名中6名（100%）に発現した。すべての事象は副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100000/μL以上）等の臨床的に重要な所見は見られなかった。以上のことから、被験者の安全に大きな懸念はないと判断し、KRN125 7.2 mgでの有効性及び安全性の検討へ移行した。

ステップ2（7.2 mg）では、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は6名中6名（100%）であった。末梢血中CD34陽性細胞数の中央値はDay 5で最大となり、61.55/μL（41.5, 145.4/μL）であった。末梢血中CD34陽性細胞数が最大となった時点はDay 4が2名、Day 5が4名であった。有害事象は6名中6名（100%）に発現した。すべての事象は副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100000/μL以上）等の臨床的に重要な所見は見られなかった。KRN125 7.2 mgを投与された被験者6名すべての末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えたこと、臨床検査値変動を含めた有害事象の発現状況から、これ以上の用量での検討は不要とし、推奨用量は7.2 mgと設定した。

Pilotフェーズで設定した推奨用量（7.2 mg）の妥当性を確認するため、EvaluationフェーズではKRN125 7.2 mgを23名に単回SC投与した。Evaluationフェーズでは、治験薬投与後からDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は23名中23名（100%）であった。達成した被験者割合の95%信頼区間の下限は85.2%であり、これは治験実施計画時に閾値

として設定した 60%を上回ったことから、KRN125 7.2 mg の末梢血中 CD34 陽性細胞動員に対する有効性が確認された。末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は Day 5 で最大となり、85.30/μL (24.1, 258.1/μL) であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大となった時点は Day 4 が 1 名、Day 5 が 21 名、Day 6 が 1 名であった。有害事象は 23 名中 23 名（100%）に発現した。Evaluation フェーズ（7.2 mg）で発現した有害事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100000/μL 以上）等の臨床的に重要な所見は見られなかった。

以上のことから、末梢血中 CD34 陽性細胞数を指標とした有効性の評価により、健康成人に対し KRN125 7.2 mg を単回 SC 投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量動員できることが示唆され、健康成人に対する安全性にも懸念がないと考えられた。また、KRN125 7.2 mg を投与された被験者の CD34 陽性細胞数は Day 4～6 で最大となった。

これらを踏まえ、同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員における用法及び用量、用法及び用量に関連する注意を上記のように設定した。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
<p>1. 警告 <u>〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉</u> 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される末梢血幹細胞提供ドナー（ドナー）についてのみ投与すること。また、本剤の投与に先立ち、ドナー及びその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。[5.3、8.11 参照]</p>	<p>本剤投与にあたり、本剤の特性、他の連日投与型製剤の選択肢も存在すること、副作用発現時の対応等について考慮された上で、ドナー及びその家族に十分に説明し、同意を得てから使用されることが重要と考え設定した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） <u>〈効能共通〉</u> 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 <u>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</u> 2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者 [8.4、11.1.4 参照]</p>	<p>重要な基本的注意の変更に伴い、相互参照を整備した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意 <u>〈効能共通〉</u> 8.1 過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照] 8.2 本剤投与により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。 8.3 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意する</p>	<p>同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員の効能又は効果追加に伴い、注意喚起対象の適応症を明確化した。これに伴い 8.3 及び 8.4 の記載順序を変更した。</p>

<p>とともに、腹部超音波検査等により観察を十分に 行うこと。 [11. 1. 5 参照] <u>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症 抑制〉</u> 8. 4 急性骨髄性白血病患者では本剤投与により芽 球の増加を促進させることがあるので、定期的 に血液検査及び骨髄検査を行うこと。 [2. 2、 11. 1. 4 参照] <u>〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末 梢血中への動員〉</u> 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。 8. 6 本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観 察を十分にを行い、慎重に投与するとともに、本 剤投与終了後においても安全性の確認を十分に 行うこと。 8. 7 末梢血幹細胞採取に伴い、心停止等の重篤な 事象や、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、<u>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。</u> 8. 8 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. 9 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、定期的に血 液検査を行い、ドナーの状態に十分注意するこ と。また、高度な血小板減少が認められた際 には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血に による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。 8. 10 末梢血幹細胞採取終了後に白血球（好中 球）減少が現れることがあるので、定期的に血 液検査を行い、ドナーの状態に十分注意するこ と。 8. 11 本剤投与によるドナーの長期の安全性は確 立していない。 [1. 参照]</p>	<p>8.5 ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に 関するガイドライン等を参考に適切に行うこと を追加記載した。 8.6 ドナーへの本剤の使用に際する基本的な留 意事項として設定した。 8.7 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与し たドナーにおいて末梢血幹細胞の採取時に左記 の症状を呈することが報告されていることから 設定した。 8.8 他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤同 様、健康成人を対象とした国内第Ⅱ相試験で は、骨痛及び腰痛等が高頻度に認められた。こ れらの症状に対しては、非麻薬性鎮痛剤が効果 的であった。一方で末梢血幹細胞移植ドナーへ の非麻薬性鎮痛剤の使用にあたっては、顆粒球 コロニー形成刺激因子製剤投与及びアフレー シスに伴う凝固系への影響とアスピリン等の副 作用として知られている血小板凝集抑制作用と の相互作用を考慮する必要がある。特に、血小 板減少の大きな要因と考えられるアフレーシ ス施行時の非麻薬性鎮痛剤の投与は慎重に行 う必要があると考えられることから、注意が必要 と考え設定した。 8.9 健康成人を対象とした国内第Ⅱ相試験にお いて、血小板減少が 35 名中 25 名 (71.4%) と いずれも軽度ではあるが高頻度で認められた。 また、アフレーシスは血小板減少の大きな要 因と考えられ、ガイドラインにおいてもアフ レーシス直後に血小板減少を認めた場合に末 梢血幹細胞採取産物より作成した自己多血小 板血漿の輸注を実施することが提案されているこ とから、注意が必要と考え設定した。 8.10 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤投与後の 末梢血幹細胞採取終了 1～2 週後に白血球（好 中球）減少が認められていることから、本剤で も注意が必要と考え設定した。 8.11 健康成人を対象とした国内第Ⅱ相試験で は、造血幹細胞の末梢血中への動員の検討ま でを実施し、末梢血幹細胞採取を含め、末梢血幹</p>
---	--

	細胞採取後の長期フォローアップは実施しておらず、長期の安全性は確立されていないため記載した。																														
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	既存添付文書のとおり。																														
<p>11. 副作用</p> <p>11.1.4 芽球の増加（頻度不明） 急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがある。[2.2、8.4参照]</p> <p>11.1.5 脾腫（0.3%）・脾破裂（頻度不明） 脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[8.3参照]</p> <p><u>注）同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員の臨床試験では、上記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度は、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績に基づく。</u></p> <p>11.2 その他の副作用 <u>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</u></p> <table border="1" data-bbox="209 1093 794 1995"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>じん麻疹、紅斑、そう痒症</td> <td>多形紅斑、皮膚剥脱</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td>背部痛、関節痛、筋肉痛</td> <td>骨痛、四肢痛</td> <td>筋骨格痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ALT 上昇、AST 上昇</td> <td>肝機能異常、血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>白血球増加、好中球増加、リンパ球減少</td> <td>貧血、血小板減少、白血球減少</td> <td>単球増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	皮膚	発疹	じん麻疹、紅斑、そう痒症	多形紅斑、皮膚剥脱		筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛		消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎			肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加			血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加		<p>重要な基本的注意の変更に伴い、相互参照を整備した。</p> <p>重要な基本的注意の変更に伴い、相互参照を整備した。</p> <p>注) 実際に発現が認められた臨床試験成績に基づく頻度である旨を明記した。</p> <p>「その他の副作用」の項について、適応症別に発現頻度を集計し、記載整備を行った。</p>
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																											
皮膚	発疹	じん麻疹、紅斑、そう痒症	多形紅斑、皮膚剥脱																												
筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛																												
消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎																													
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加																													
血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加																												

代謝及び栄養		電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常、高血糖、食欲減退																														
精神神経系	頭痛	味覚異常、めまい、異常感覚	感覚鈍麻、不眠症																													
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難																													
腎臓				糸球体腎炎																												
その他	LDH 上昇、発熱、倦怠感、Al-P 上昇	潮紅、浮腫、CRP 上昇、疼痛、胸痛	血中アルブミン減少、尿酸増加、注射部位反応（注射部位疼痛を含む）																													
<p><u>〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>80%以上</th> <th>50~80% 未満</th> <th>10~50% 未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>背部痛</td> <td>関節痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td>悪心</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST 上昇、ALT 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>血小板減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>Al-P 上昇 (100%)、LDH 上昇 (100%)</td> <td>尿酸増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						80%以上	50~80% 未満	10~50% 未満	筋・骨格		背部痛	関節痛	消化器			悪心	肝臓		AST 上昇、ALT 上昇		血液		血小板減少		精神神経系		頭痛		その他	Al-P 上昇 (100%)、LDH 上昇 (100%)	尿酸増加	
	80%以上	50~80% 未満	10~50% 未満																													
筋・骨格		背部痛	関節痛																													
消化器			悪心																													
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇																														
血液		血小板減少																														
精神神経系		頭痛																														
その他	Al-P 上昇 (100%)、LDH 上昇 (100%)	尿酸増加																														
14. 適用上の注意				既存添付文書のとおり。																												

<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.3 <u>本剤の国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</u></p> <p>15.1.4 <u>顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、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。</u></p> <p>15.1.5 <u>顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与したドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、急性虹彩炎、痛風性関節炎等がみられたとの報告がある。また、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。</u></p>	<p>15.1.3 これまでに実施した国内臨床試験にて得られた結果に基づき情報を更新した。</p> <p>15.1.4 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提供ドナーにおいて骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病の発症が報告されているため、情報提供が必要と考え設定した。</p> <p>15.1.5 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提供ドナーにおいて心筋梗塞、脳血管障害、急性虹彩炎、痛風性関節炎等が見られたとの旨が、ガイドラインに記載されている。また、末梢血幹細胞の採取時に一過性の心停止を認めたとの報告があるため、注意が必要と考え設定した。</p>
---	--

1.8.2.4 引用文献

該当なし

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

<p>化学名・別名</p>	<p>ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）及びその製剤</p> <p>ペグフィルグラスチムは、メトキシポリエチレングリコール（分子量：約 20,000）1 分子がフィルグラスチム（遺伝子組換え）の Met1 のアミノ基に結合した修飾タンパク質（分子量：約 40,000）である。</p>
<p>構造式</p>	<p>$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$</p> <p>1 10 20 Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile</p> <p>30 40 50 Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu [Cys] Ala Thr Tyr Lys Leu [Cys] His Pro Glu Glu Leu Val Leu</p> <p>60 70 Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser [Cys] Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly [Cys]</p> <p>80 90 100 Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu</p> <p>110 120 Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu</p> <p>130 140 150 Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly</p> <p>160 170 Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro</p> <p>Met1 : PEG 結合位置 - : ジスルフィド結合 (Cys³⁷-Cys⁴³及び Cys⁶⁵-Cys⁷⁵)</p>
<p>効能・効果</p>	<p>がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</p>
<p>用法・用量</p>	<p>通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。</p>
<p>劇薬等の指定</p>	<p></p>
<p>市販名及び有効成分・分量</p>	<p>原体：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） 製剤：ジーラスタ®皮下注 3.6 mg (1 シリンジ中にペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）を 3.6 mg 含有)</p>

毒 性	単回投与毒性					
	動物種	性別	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	概略の致死量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	ラット	♂♀	静脈内	0, 100, 1000, 3000, 10000	10000を超える	
	カニクイザル	♂♀	皮下	0, 100, 1000, 3000, 10000	10000を超える	
	反復投与毒性					
動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	主な所見	
ラット	2週間 (隔日)	皮下	0, 175, 350, 1750, 3500	350	骨髄線維化、骨過形成など	
ラット	3, 6ヵ月 (1回/週)	皮下	0, 100, 300, 1000	1000を超える	なし	
		静脈内	0, 300			
カニクイザル	1ヵ月 (1回/週)	皮下	0, 75, 250, 750	750を超える	なし	
副 作 用	国内臨床試験の安全性評価対象例632例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は474例（75.0%）であった。主な副作用（5.0%以上）は、LDH上昇162例（25.6%）、背部痛121例（19.1%）、発熱91例（14.4%）、関節痛90例（14.2%）、倦怠感65例（10.3%）、ALT（GPT）上昇61例（9.7%）、Al-P上昇61例（9.7%）、頭痛53例（8.4%）、筋肉痛51例（8.1%）、AST（GOT）上昇45例（7.1%）、白血球増加45例（7.1%）、好中球増加41例（6.5%）、発疹37例（5.9%）、リンパ球減少35例（5.5%）等であった。					
会 社	協和発酵キリン株式会社（製造販売元）					

(変更) 下線部変更

化学名・別名	
構 造 式	
効能・効果	○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制 ○同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員
用法・用量	<u>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</u> 通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。 <u>〈同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員〉</u> 通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。
劇薬等の指定	

市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	<p>国内の安全性解析対象試験を併合した集計において（<u>661例</u>）、副作用発現症例は<u>503例（76.1%）</u>であった。主な副作用（5.0%以上）は、<u>血中乳酸脱水素酵素増加191例（28.9%）</u>、<u>背部痛144例（21.8%）</u>、<u>関節痛98例（14.8%）</u>、<u>発熱92例（13.9%）</u>、<u>血中アルカリホスファターゼ増加90例（13.6%）</u>、<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加77例（11.6%）</u>、<u>頭痛74例（11.2%）</u>、<u>倦怠感65例（9.8%）</u>、<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加63例（9.5%）</u>、<u>筋肉痛51例（7.7%）</u>、<u>白血球数増加45例（6.8%）</u>、<u>好中球数増加41例（6.2%）</u>、<u>発疹40例（6.1%）</u>、<u>血小板数減少36例（5.4%）</u>、<u>リンパ球数減少35例（5.3%）</u>であった。</p>
会社	協和キリン株式会社（製造販売元）

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.1.4-1	Validation of an electrochemiluminescent method for the detection of anti-KRN125 antibodies in human serum ()	株式会社	国内	社内資料	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.1-1	健康成人を対象とした第I相臨床薬理試験（試験番号：KRN125/03-A01）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.1-2	KRN125の健康成人を対象とした海外第I相臨床試験（試験番号：970230）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	参考	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.2-1	健康成人を対象としたKRN125による造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第II相臨床試験（試験番号：125-101）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	「健康成人を対象としたKRN125による造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第II相臨床試験（治験実施計画書番号：125-101）」におけるヒト血清中KRN125濃度測定（██████████）	株式会社██████████	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-3	「健康成人を対象としたKRN125による造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第II相臨床試験（治験実施計画書番号：125-101）」におけるヒト血清中抗KRN125抗体測定（██████████）	株式会社██████████	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-4	「健康成人を対象としたKRN125による造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第II相臨床試験（治験実施計画書番号：125-101）」におけるヒト血清中抗KRN125抗体の中和抗体法による確認（██████████）	株式会社██████████	国内	社内資料	評価	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
------	------	--------	-----	----------	---------	---------------

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
該当資料なし						

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第8回）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	参考	無
5.3.6-2	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report No. ■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。