

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

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

剤 形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中： ノイトロジン注 50 μ g 日局レノグラスチム（遺伝子組換え）50 μ g ノイトロジン注 100 μ g 日局レノグラスチム（遺伝子組換え）100 μ g ノイトロジン注 250 μ g 日局レノグラスチム（遺伝子組換え）250 μ g 添付溶解液 1アンプル中：日局注射用水 1mL
一般名	和名：レノグラスチム（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Lenograstim（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：1991年10月4日 薬価基準収載年月日：1991年11月29日 販売開始年月日：1991年12月2日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2022 年 6 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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「X II. 参考資料」、「X III. 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・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが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を活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	10
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	10
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	14
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	19
2. 一般名	4	2. 薬理作用	19
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.....	21
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	22
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	22
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	24
		8. トランスポーターに関する情報.....	24
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	24
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	24
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	1. 警告内容とその理由.....	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由.....	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
9. 溶出性.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由	25
10. 容器・包装	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用.....	29
12. その他	9		

8. 副作用.....	30	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	36	1. 主な外国での発売状況.....	48
10. 過量投与.....	36	2. 海外における臨床支援情報.....	48
11. 適用上の注意.....	36	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	37	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.....	50
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	50
1. 薬理試験.....	39		
2. 毒性試験.....	40		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	42		
2. 有効期間.....	42		
3. 包装状態での貯法.....	42		
4. 取扱い上の注意.....	42		
5. 患者向け資材.....	42		
6. 同一成分・同効薬.....	42		
7. 国際誕生年月日.....	42		
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.....	42		
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.....	42		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	43		
11. 再審査期間.....	43		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	44		
13. 各種コード.....	44		
14. 保険給付上の注意.....	44		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	45		
2. その他の参考文献.....	47		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノイトロジン注は、遺伝子組換え技術により生産されるヒト顆粒球コロニー形成刺激因子（Granulocyte Colony-Stimulating Factor : G-CSF）製剤で、G-CSF は骨髄中の顆粒球系前駆細胞（CFU-GM）に作用し、顆粒球（特に好中球）系への分化・増殖を特異的に促進する造血因子の一種である。各種の原因により生ずる好中球減少症や無顆粒球症においては病原微生物により重篤な感染症を招き易く、しばしば死の転帰をとることが臨床で大きな問題となっており、このG-CSF が医薬品として使用可能となれば医療の場に大きく貢献するものと考えられた。

1974年浅野茂隆、大澤伸昭、上山義人らは顆粒球（好中球）増多を伴うCSF産生肺癌患者を発見し、CSFがヒトにおいても生理活性を示し、顆粒球（特に好中球）の増殖や分化に作用していることを推定した¹⁾。1983年玉置憲一により当社研究所に提供されたヌードマウス移植ヒト口腔底がんは従来にない高いCSF産生能を有していた。この腫瘍よりG-CSF産生細胞CHU-2株を樹立し、さらにこの株の大量培養上清よりヒトG-CSFを初めて完全に純化することに成功した²⁾。次いで、アミノ酸シーケンスを決定後、東大医科学研究所との共同研究によりヒトG-CSFcDNAのクローニングに成功し（1985年）^{3,4)}、遺伝子工学的的手法により大腸菌（*E. coli*）と哺乳動物細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞：CHO細胞）のそれぞれにおいてヒトG-CSFの発現に成功した。両CSFを比較したところ、*E. coli*による産物はN末端にメチオニンを余分に含み、さらに糖鎖を含まない蛋白質であったのに対し、CHO細胞による産物は糖鎖を含む糖蛋白質であった。また、両者について*in vitro*コロニー形成法による生物活性を比較した結果、*E. coli*産物の活性はCHO産物よりかなり低いことが判明した。これに加え、糖蛋白質の物理化学的、生物学的性質に糖鎖が重要な役割を果たしていることが知られていたこと、さらに、N末端メチオニンの付加により抗体産生が起こり易いことが考えられていたこと⁵⁾などから、メチオニンを含まない糖蛋白質を産生するCHO細胞を生産細胞に選択した。

その後の検討結果から、糖鎖の存在が*in vitro*活性の保持及び安定性の維持に寄与することが確かめられ⁶⁾、またG-CSFに含まれる糖鎖⁷⁾はヒト正常血漿中に普遍的に存在する糖蛋白質にみられる糖鎖構造⁸⁾と同じものであることが判明した。

生産細胞として選択したCHO細胞にヒトG-CSFcDNAを組込んだ発現ベクターを導入し、ヒトG-CSFを効率よく産生する種細胞株を樹立し、マスターセルバンク（MCB）を確立した。遺伝子組換え型G-CSF（rHuG-CSF、開発記号：rG-CSF注）はアミノ酸174個のポリペプチド1本鎖と4%のO-グリコシド型糖鎖で構成される分子量約20,000の糖蛋白質で、前述のヒトCHU-2細胞の産生するヒトG-CSFとアミノ酸配列、糖鎖結合位置は同一で⁹⁾、かつ糖鎖は同様の構造であることが推定された⁷⁾。

1991年10月、「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、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫」、「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」の効能で承認された。

次いで、1993年11月には「急性リンパ性白血病におけるがん化学療法による好中球減少症」が追加承認され、1996年11月には「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」の効能が追加承認された。さらに、1997年12月には「がん化学療法による好中球減少症」として「急性骨髄性白血病」、「頭頸部癌」及び「尿路上皮癌」が、1998年2月には「乳癌」の効能が追加承認された。その後、1998年11月には「がん化学療法による好中球減少症」に関して癌腫による制限がなくなり、併せて用法及び用量が変更された。そして、2000年9月には「造血幹細胞の末梢血への動員」の効能が追加承認されると共に、既承認効能である「骨髄移植時の好中球数の増加促進」が「造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」へと変更された。さらに、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」についても公知申請により承認された。

2006年9月には「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、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫、急性リンパ性白血病」、「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」につき、2006年12月には「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」につき、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- 1) わが国で開発された遺伝子組換え型ヒト G-CSF 製剤である。
（「I-1. 開発の経緯」参照）
- 2) 糖鎖を有する（Glycosylated rHuG-CSF）ので、pH7、37°C（*in vitro*）で生物活性が保たれている。
（「I-1. 開発の経緯」参照）
- 3) 室温保存することが可能な G-CSF 製剤である。
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」「X-3. 包装状態での貯法」参照）
- 4) 末梢血中に造血幹細胞を動員する。
（「V-5（7）その他」参照）
- 5) 下記の効能又は効果が認められている。
 - ・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、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
 - ・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
（「V-1. 効能又は効果」「V-5（7）その他」参照）
- 6) 重大な副作用としてショック、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）、芽球の増加（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）、毛細血管漏出症候群（頻度不明）、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）があらわれることがある。
 主な副作用は、LDH 上昇、Al-P 上昇（2%以上 [使用成績調査を含む]）、皮疹・発疹、蕁麻疹、そう痒感、肝機能異常、ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、背部痛、骨痛、関節痛、胸痛、肺水腫、呼吸困難、低酸素血症、血小板減少、発熱、CRP の上昇、尿酸上昇、頭痛、けん怠感、浮腫（いずれも 2%未満 [使用成績調査を含む]）、腹痛（2%未満 [2001年12月の一次承認時まで]）などが報告されている。
 （「VIII-8. 副作用」参照）
 ノイトロジンの安全性については、最新の電子化された添付文書及び臨床試験の項に記載の各試験の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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	

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
保険適用上の留意事項通知	有	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（平成 24 年 3 月 5 日 保医発 0305 第 1 号） （「X-14. 保険給付上の注意」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

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

(2) 洋名

NEUTROGIN[®] for Injection 50 μ g、NEUTROGIN[®] for Injection 100 μ g、
NEUTROGIN[®] for Injection 250 μ g

(3) 名称の由来

NEUTRO (neutrophil) と Gene (遺伝子) の合成語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レノグラスチム (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Lenograstim (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

顆粒球コロニー刺激因子：-grastim

3. 構造式又は示性式

レノグラスチムは 174 個のアミノ酸で構成される O-グリコシド型糖鎖を有する糖タンパク質。

1) タンパク質部分⁹⁾

1	Thr	Pro	Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu	Lys	Cys	Leu	Glu	Gln	20
	Val	Arg	Lys	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Glu	Lys	Leu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Lys	40
	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu	Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	60
	Leu	Ser	Ser	Cys	Pro	Ser	Gln	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His	Ser	80
	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile	Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	100
	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala	Asp	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	120
	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala	Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Phe	140
	Ala	Ser	Ala	Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser	Phe	160
	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro							170

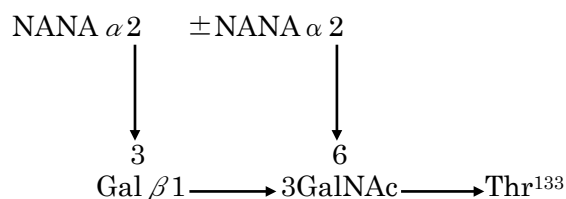
レノグラスチムのアミノ酸配列

* : O-グリコシド型糖鎖結合位置

□ : S-S 結合

レノグラスチムのアミノ酸配列は、N 末端 Thr から C 末端 Pro まで、cDNA の塩基配列から推定されるアミノ酸の配列と完全に一致する。また、ヒト口腔底がん扁平上皮細胞から単離、精製した G-CSF (天然型 G-CSF) の全アミノ酸配列分析の結果とレノグラスチムのアミノ酸配列は完全に一致している。

2) 糖鎖部分¹⁰⁾



レノグラスチムの O-グリコシド型糖鎖の構造
 NANA : N-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース
 GalNAc : N-アセチルガラクトサミン、Thr : スレオニン

O-グリコシド型糖鎖は Gal β 1 \rightarrow 3GalNAc を共通構造とし、この二糖に結合する NANA 残基数の異なる 2 種類 (モノシアロ及びジシアロ) の糖鎖で、レノグラスチムの糖鎖の結合位置は、上記天然型 G-CSF と同一である。また、構成糖の種類、組成比についてもほとんど差異はない。

4. 分子式及び分子量

試験方法	分子量
化学分析法	19,500
GPC 法	15,300
SDS-PAGE 法	21,600
GPC-低角度レーザー光散乱法	20,100
超遠心分離分析法	23,500

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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、174 個のアミノ酸残基 (C₈₄₀H₁₃₃₀N₂₂₂O₂₄₂S₈) からなる糖タンパク質 (分子量 : 約 20000)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子
 治験番号 : rG-CSF 注

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色澄明の液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
pH 7.7~8.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	24 箇月	含量低下なく安定であった。
加速試験	5℃	6 箇月	含量低下なく安定であった。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：「日局レノグラスチム（遺伝子組換え）」確認試験

定量法：「日局レノグラスチム（遺伝子組換え）」定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

投与時添付の溶解液（日局注射用水）に溶解して用いる凍結乾燥注射剤（無色透明バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色の粉末又は塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

日局注射用水 1mL に溶解後

pH 6.0～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）

注 50 μ g : 1.0～1.3

注 100 μ g : 1.1～1.4

注 250 μ g : 1.3～1.6

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

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	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 10mg L-フェニルアラニン 10mg L-メチオニン 1mg ポリソルベート 20 0.1mg D-マンニトール 25mg 希塩酸 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。

(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

添付溶解液は 1 アンプル中日局注射用水 1mL を含有する。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本製剤が、動物細胞培養技術を用いた遺伝子組換え産物であることから、細胞由来、培地由来の夾雑物の混入の可能性が予想されるが、製造過程においてこれら予想夾雑物の除去及び分析を行い品質管理体制を講じている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件・期間	結果
長期安定性試験	室温 36 箇月 最終包装形態	含量低下を認めず、規格に適合した。
加速試験	40℃ 6 箇月 密封容器に充填	含量低下を認めず、規格に適合した。
光苛酷試験	120 万 lx・hr＋ 近紫外光 200W・hr	非包装状態では約 10%の含量低下を認めたが、紙器包装状態では変化はなかった。

試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験、定量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

添付溶解液（日局注射用水）1mL に溶解した時、 $24\pm 4^{\circ}\text{C}$ で 1 週間安定であった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考>

「VIII-11. 適用上の注意」に「本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと」と記載されている。

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

<ノイトロジン注 50 μg >

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 100 μg >

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 250 μg >

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）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ノイトロジン注：無色透明ガラス製バイアル瓶

添付溶解液：無色透明ガラス製アンプル

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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
- 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

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉</p> <p>5.1 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。</p> <p>5.2 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。</p> <p>5.3 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、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。</p> <p>〈がん化学療法による好中球減少症〉</p> <p>5.4 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。</p>

〈解説〉

- 5.1 自家末梢血幹細胞移植それ自体は抗腫瘍効果を有するものではなく骨髄毒性に対する支持療法である。自家末梢血幹細胞移植術は、化学療法に高感受性な悪性腫瘍に対する骨髄破壊的な大量化学療法施行後の血液学的再構築（造血救済法）に、採取保存した自家末梢血幹細胞を利用することにより抗腫瘍効果を高める治療方法であるためこのような規定が設定されている。
- 5.2 本剤の健康人を対象とした末梢血幹細胞移植については10 μ g/kg/day 投与で同種末梢血幹細胞移植にほぼ十分な量の幹細胞が動員されることが確認されており、この投与量を原則とすることが適当と考えられる。しかし、個体差が大きく、動員が不良な場合には十分な末梢血幹細胞を採取するためにアフエレーシスを繰り返す必要があり、またそれによっても十分量を確保できない場合も想定される。したがって、末梢血幹細胞採取が不良な場合には他の治療法を考慮することが望ましい。
- 5.3 健康人ドナーに対する G-CSF 投与後に脾破裂、脳血管障害、心筋梗塞、心停止、並びに虹彩炎等の自己免疫性の症状の悪化等の有害事象が報告されていることから、これら症状発現リスクの高い者は投与を避けることが望ましいと考えられる。
- 5.4 卵巣腫瘍の多くは上皮性の腫瘍など非胚細胞腫瘍である。卵巣の悪性腫瘍のうち胚細胞腫瘍に分類される腫瘍は、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌、多胎芽腫、絨毛癌などがある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 μ g/kgを1日1回又は2回に分けてアフエ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 μ g/kgとする。なお、状態に応じて適宜減量する。
	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 μ g/kgを1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエ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 μ g/kgを1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエ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。
			アフエーシス終了前に白血球数が50,000/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/mm ³ に達した場合は投与を中止する。

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	点滴静注 5 μ g/kg 1日1回
	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 μ g/kg 1日1回 出血傾向等の問題がない場合 皮下投与2 μ g/kg 1日1回
	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 μ g/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/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/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/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/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/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 μ g/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。		好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/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。

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/kg 1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/kg 1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/kg 1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/kg 1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/kg 1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/kg 1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。

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）	
	投与時期	経路及び用量
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	成人 小児	通常、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
		皮下投与又は静脈内投与（点滴静注を含む） 5μg/kg 1日1回

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

○がん化学療法による好中球減少症

「V-5（3）用量反応探索試験」参照

○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

成人及び小児の再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する FLAG 療法及び FLAG-IDA 療法の臨床的有用性は医学薬学上公知であると考えられること、ならびに G-CSF 製剤はシタラビン、フルダラビン等の抗悪性腫瘍剤と併用することにより急性骨髄性白血病に対する有効性が期待できることから、未承認薬・適応外薬検討会議により、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において G-CSF 製剤を使用することが明確となるように用法及び用量を設定することが適切と判断された。

また、海外臨床試験及び国内使用実態におけるレノグラスチムの用法及び用量は、成人及び小児のいずれも概ね要望内容の用法及び用量（1日1回5μg/kgを、5～6日間連日皮下又は静脈内投与）であり、当該用法及び用量において臨床的有用性が認められたことから、上記のとおり用法及び用量を設定することが適切と判断された（「V-3（1）用法及び用量の解説」参照）。詳細については、「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）」を参照すること。

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 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、けん怠感、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。

〈解説〉

- 7.1 がん化学療法終了後に本剤投与により末梢血幹細胞の動員、採取を行う場合のアフエレーシスの至適施行時期について、治験成績を考慮して記載した。
- 7.2 本剤単独（定常状態）で末梢血幹細胞の動員、採取を行う場合のアフエレーシスの至適施行時期について、治験成績を考慮して記載した。
- 7.3 末梢血幹細胞動員を目的とした健康人への投与で観察された主な副作用を記載し、本剤の使用を慎重に行うための注意喚起をした。

〈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。

〈解説〉

- 7.4 一度好中球減少症を発症した患者に同一の化学療法を同様に行った場合、同程度以上の好中球減少症を発症する可能性は高いと考えられる。このため、次コース以後においてこのような患者ではより早い時点から G-CSF 製剤の投与開始が認められている。しかし、化学療法剤の種類や用量が異なる場合には同程度以上の好中球減少症が発症するか否かは不明なため、このような規定が設定されている。
- 7.5 健康人における好中球数の正常値は 2,000/mm³以上であり、この数値を超えていれば感染などの危険性は低くなると考えられる。必ずしも好中球数を 5,000/mm³以上まで回復させなくとも安全性が確保できる場合も考えられるため、このような規定が設定されている。
- 7.6 一般に抗癌剤は増殖性の高い細胞を強く傷害することが知られている。化学療法剤投与前 24 時間以内の本剤の投与は、本剤投与により増殖が促進されている骨髓細胞に抗癌剤が強く作用し、骨髓細胞への抗癌剤の細胞障害性（骨髓抑制）がより強く発現する可能性がある。また、化学療法剤投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合、抗癌剤の血中濃度持続による骨髓抑制作用と、骨髓細胞への本剤の増殖促進作用が拮抗し本剤の効果が十分あらわれない可能性がある。また、この様に生体内で相反する作用を持つ薬剤が共存することは好ましくないと考えられる。

〈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〉

- 7.7 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。

<解説>

7.7 第Ⅲ相一般臨床試験において、2週間投与での有効率が85.7% (18/21例)であったことから、本剤投与の目安を2週間とした。継続投与が必要な場合でも6週間を超えて使用された経験がなく、安全性について確認されていないことから、継続投与は6週間で限度とした。また、本臨床試験において、好中球増加作用はおよそ1週間で認められていることより、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には、本剤投与を中止し、適切な処置を行うことが望ましいと考えられる。

<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 $2,500/\text{mm}^3$ （白血球数 $5,000/\text{mm}^3$ ）以上を維持するように投与量を調節すること。

<解説>

7.8 免疫抑制剤の計画的投与を行い得る白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ を最低限確保し、これに安全性を考慮した好中球数 $2,500/\text{mm}^3$ （白血球数 $5,000/\text{mm}^3$ ）以上を維持することが望ましいと考えられている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子に静脈内（1、 $20\mu\text{g/body}$ ：各4例、10、 $40\mu\text{g/body}$ ：各3例）及び、皮下（10、20、 $40\mu\text{g/body}$ ：各4例）単回投与したところ、本剤の薬理作用に由来する好中球数並びに白血球数の増加を $10\mu\text{g}$ 以上で用量依存的に認めた。その他の各種検査成績並びに自他覚所見では本剤に起因する異常を認めず、抗 rG・CSF 抗体も全例で陰性であった¹¹⁾。

また、健康成人男子に $20\mu\text{g/body}$ （各4例）¹¹⁾ 及び、0.33、1、 $2\mu\text{g/kg}$ （各3例）を5日間静脈内及び皮下に連日投与したところ、本剤の薬理作用に基づく好中球数、白血球数の増加を用量依存的に認めた。血液生化学的検査では $20\mu\text{g/body}$ 、0.33、 $1\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与及び $2\mu\text{g/kg}$ 皮下投与の各々1例、 $20\mu\text{g/body}$ 皮下投与の3例並びにプラセボ（皮下投与）の2例で、投与開始6～9日目にかけてAST又はALTが一過性に上昇したが、いずれも臨床上市に問題となるものではなかった。その他の各種検査成績、自他覚所見では異常を認めず、抗 rG・CSF 抗体も全例で陰性であった。

注) 本剤の承認された1日用量は $2\mu\text{g/kg}$ 、 $5\mu\text{g/kg}$ あるいは $10\mu\text{g/kg}$ である。「V-3. 用法及び用量」参照。

(3) 用量反応探索試験

○がん化学療法による好中球減少症

同一の化学療法を2コース実施し、先行の無投与相で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下に低下することが認められた成人患者を対象とし、がん化学療法開始3日後から14日間の静脈内投与4用量（0.4、2、5、 $10\mu\text{g/kg}$ ）あるいは皮下投与3用量（0.4、2、 $5\mu\text{g/kg}$ ）を用いた悪性リンパ腫での交叉比較試験¹²⁾、化学療法終了翌日から14日間の静脈内投与4用量（0.4、2、5、 $10\mu\text{g/kg}$ ）あるいは皮下投与2用量（2、 $5\mu\text{g/kg}$ ）を用いた肺癌での投与相と無投与相を比較した試験¹³⁾において、好中球数の最低値底上げ効果、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の日数、並びに好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上回復に要する日数の短縮効果は、いずれも無投与相に比べ $5\mu\text{g/kg}$ 以上の静脈内投与、 $2\mu\text{g/kg}$ 以上の皮下投与ですぐれていた。これらのことから、本剤の至適用法及び用量は、がん腫、化学療法の種類にかかわらず、静脈内投与の場合は $5\mu\text{g/kg}$ 、皮下投与の場合は $2\mu\text{g/kg}$ と考えた。

注) がん化学療法による好中球減少症における本剤の承認された1日用量は $2\mu\text{g/kg}$ あるいは $5\mu\text{g/kg}$ である。「V-3. 用法及び用量」参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

○骨髄移植時の好中球数の増加促進¹⁴⁾

同種骨髄移植施行症例 (52 例) に対し、本剤 5 μ g/kg/日 (28 例) 及びそのプラセボ (24 例) を好中球回復に要する日数等を指標とし、21 日間点滴静脈内投与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有効率を認めた (「V-5 (7) - 2) 骨髄移植時の好中球数の増加促進」参照)。また、プラセボ群に皮疹 1 例を認めたが、「安全性に問題はない」と評価された。有用率 (有用以上) は本剤投与群で 75% (18/24 例)、プラセボ群 20% (4/20 例)、と本剤投与群が有意 ($p < 0.001$; U 検定、 χ^2 検定) にすぐれていた (有用性評価対象症例 44 例)。

○免疫抑制療法 (腎移植) に伴う好中球減少症¹⁵⁾

腎移植後の免疫抑制療法施行症例 (58 例) に対し、本剤 2 μ g/kg (27 例) 又はプラセボ (31 例) を白血球数が 3,000/mm³ 未満に減少した時点から原則 7 日間連日皮下投与し、白血球 (好中球) 数の回復・維持効果、免疫抑制剤使用計画への影響を指標とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。有用率 (有用以上) は本剤投与群 80.0% (20/25 例)、プラセボ群 3.3% (1/30 例) であった (有用性評価対象症例 55 例)。

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

使用成績調査

○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 11 月から 2004 年 3 月まで使用成績調査を実施した。

有効性については、主治医評価により末梢血幹細胞採取の量、回数、移植後の好中球の回復等を総合的に判断して、「十分であった、不十分であった、判定不能」の 2 段階 3 区分で判定し、「十分であった」と評価された症例の比率 (判定不能症例は除外) を有効症例率とした。その結果、有効症例率は、自家末梢血幹細胞動員においては 79.9% (545/682 例)、自家末梢血幹細胞移植及び臍帯血移植においては 99.0% (473/478 例) であった。

安全性については「VIII-8. 副作用」参照のこと。

また、特別な背景を有する患者について、使用成績調査及び特別調査 (臍帯血移植時の好中球増加促進) として収集された症例より抽出し、安全性及び有効性を検討したところ、小児、高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害者について、特段の対応が必要な問題点はないと考えられた。

○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、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫、急性リンパ性白血病

○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

初回承認効能又は効果における使用成績調査 (旧調査) 実施期間中に「がん化学療法における好中球減少症 急性リンパ性白血病」が追加承認されたことに伴い、新たに「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドラインについて」(1993 年 6 月 28 日付) に基づいて使用成績調査を実施 (新調査) した。これにより、旧調

査（1991年10月4日～1994年6月30日）と新調査（1994年7月1日～1997年6月30日）を実施した。

有効性については、旧調査では、担当医師が白血球数（好中球数）の経時的変化を十分に考慮し、これまでの経験例と比較した評価を全般改善度として「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で判定し、「やや改善」以上の症例の比率を有効率とした。新調査では、担当医師が投与前と比較した好中球増加の程度、二次的な感染症の有無、抗がん剤の投与完遂度等を総合的に考慮した評価を全般改善度として「改善、不変、悪化、判定不能」の3段階4区分で判定し、「改善」の症例の比率を有効率とした。有効性の結果は以下の通りであった。

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	
		旧調査	新調査
骨髄移植時の好中球数の増加促進	86.6% (110 / 127例)	98.9% (93 / 94例)	98.1% (53 / 54例)
がん化学療法による好中球減少症	87.3% (534 / 612例)	98.6% (2323 / 2356例)	89.7% (2214 / 2468例)
悪性リンパ腫	— (34 / 34例)	98.4% (603 / 613例)	92.3% (781 / 846例)
肺癌	96.9% (31 / 32例)	98.8% (1122 / 1136例)	85.1% (743 / 873例)
卵巣癌	—	98.8% (402 / 407例)	92.5% (468 / 506例)
辜丸腫瘍	—	— (103 / 103例)	— (8 / 8例)
神経芽細胞腫	—	95.3% (41 / 43例)	91.7% (22 / 24例)
急性リンパ性白血病	—	96.3% (52 / 54例)	91.0% (192 / 211例)
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	65.9% (27 / 41例)	90.9% (90 / 99例)	75.4% (52 / 69例)
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	55.4% (31 / 56例)	86.5% (115 / 133例)	68.0% (34 / 50例)
先天性・特発性好中球減少症	78.4% (29 / 37例)	93.5% (43 / 46例)	90.0% (27 / 30例)

安全性については「Ⅷ-8. 副作用」参照のこと。

また、特別な背景を有する患者について、使用成績調査として収集された症例より抽出し、安全性及び有効性を検討したところ、小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者について、特段の対応が必要な問題点はないと考えられた。

○HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症

1996年11月22日から1997年9月30日まで使用成績調査を実施した。本適応症は対象症例が少ないこと、また調査期間が短いことから、調査の受託及び契約がなされている施設において調査期間中に本剤を投与された全例をレトロスペクティブに調査する方法で実施した。

有効性については、担当医師が投与前と比較した好中球数回復に関する評価を行い「改善、不変、悪化、判定不能」の3段階4区分で判定したところ、判定不能とされた2例を除外した有効率は85.7%（12/14例）であった。

安全性については「Ⅷ-8. 副作用」参照のこと。

適応症別の好中球減少症改善効果

適応症	承認時までの試験	使用成績調査
HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症	87.5% (28 / 32例)	85.7% (12 / 14例)

○免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

1996年11月22日から1997年9月30日まで使用成績調査を実施した。本適応症は対象症例が少ないこと、また調査期間が短いことから、調査の受託及び契約がなされている施設において調査期間中に本剤を投与された全例をレトロスペクティブに調査する方法で実施した。

有効性については、担当医師が投与前と比較した好中球数回復に関する評価を行い「改善、不変、悪化、判定不能」の3段階4区分で判定したところ、53例すべてが改善と判定された。

安全性については、副作用が発現した症例はなかった。

適応症別の好中球減少症改善効果

適応症	承認時までの試験	使用成績調査
免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症	75.0% (57 / 76例)	— (53 / 53例)

特別調査

特殊な患者群に対する特別調査

肝、腎障害を有する患者における情報を収集する目的で1994年7月1日から1997年10月3日まで実施し、症例の選択は、レトロスペクティブに使用経験を報告する方法及び使用成績調査において当該症例が報告された場合にさらに詳細な情報を収集する方法の二通りにて実施した。

有効性については、担当医師が白血球数（好中球数）の経時的変化を十分に考慮し、これまでの経験例と比較した評価を全般改善度として「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で判定し、「不変、悪化」を無効例として「判定不能」を除いて集計したところ、全般改善度の無効率は肝障害を有する患者で4.5%（3/67例）、腎障害を有する患者で8.8%（5/57例）であった。

安全性については、肝障害を有する患者における副作用発現率は15.5%（11/71例）、腎障害を有する患者における副作用発現率は9.8%（6/62例）であり、共に使用成績調査（新調査）全体における副作用発現率と差はなかった。発現した主な副作用は、肝障害を有する患者ではALP上昇3件、肝機能異常、ALT上昇、LDH上昇各2件等、腎障害を有する患者ではALT上昇、ALP上昇各2件等と、共に使用成績調査（新調査）における副作用の種類と同様であった。

臍帯血移植時の好中球増加促進における特別調査

臍帯血移植を施行した患者を対象として、本剤の安全性及び有効性について検討することを目的に、2001年6月から2004年3月までレトロスペクティブ調査を実施した。

有効性については、主治医評価により移植後の好中球の回復等を総合的に判断して、「十分であった、不十分であった、判定不能」の2段階3区分にて判定し、「十分であった」と評価された症例の比率（判定不能症例は除外）を有効症例率とした。その結果、臍帯血移植時における好中球増加促進効果について、有効症例率は93.2%（82/88例）であった。

安全性については、副作用発現率は0.9%（1/108例）であり、当該症例に発現した副作用は、重篤な呼吸困難（酸素吸入を行いながら本剤投与継続中に回復）及び股関節痛（特に処置することなく本剤投与継続中に回復）であった。

臍帯血移植時における好中球増加促進効果の有効性及び安全性について、特段の対応が必要な問題はないと考えられた。

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

有効性及び安全性に関する試験

1) 造血幹細胞の末梢血中への動員

悪性リンパ腫¹⁶⁾、乳癌^{17,18)}、慢性骨髄性白血病患者^{19,20)}、健康人²¹⁻²³⁾（図1）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。

2) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

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¹⁴⁾（図2）。

3) がん化学療法による好中球減少症

悪性リンパ腫^{24,25)}、肺癌²⁶⁾、急性リンパ性白血病²⁷⁻²⁹⁾、急性骨髄性白血病³⁰⁻³³⁾（図3）、尿路上皮癌³⁴⁾、頭頸部癌³⁵⁾、乳癌³⁶⁾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。

4) 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

再生不良性貧血³⁷⁾、骨髄異形成症候群³⁸⁾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（図4、5）。

5) 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

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³⁹⁾。

6) 免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症

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（図 6）、免疫抑制剤の使用計画を完遂させ得た¹⁵⁾。

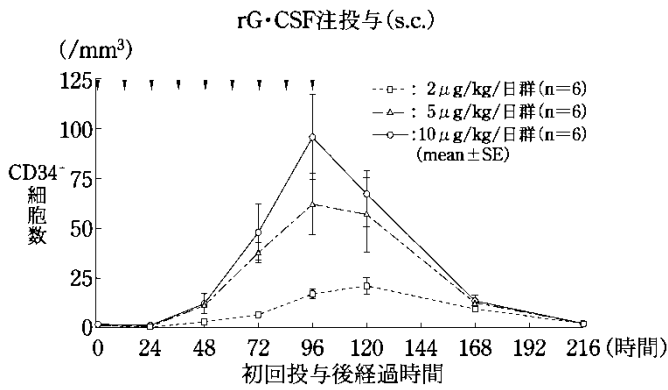


図1 健康人における末梢血幹細胞動員

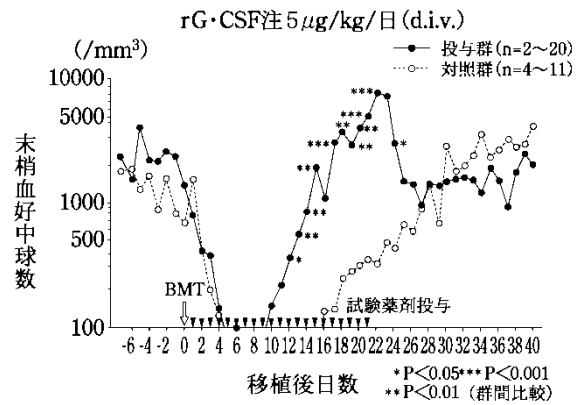


図2 骨髄移植施行例における好中球数増加促進

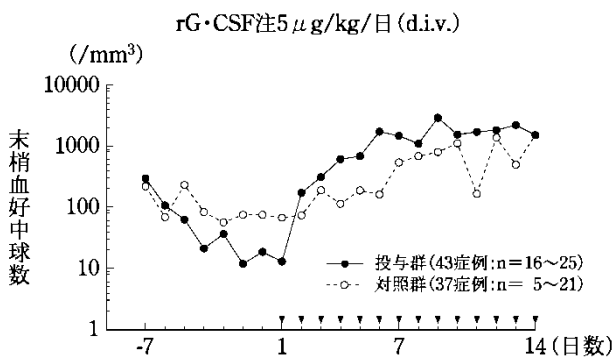


図3 急性骨髄性白血病に対するがん化学療法施行例における好中球数回復促進

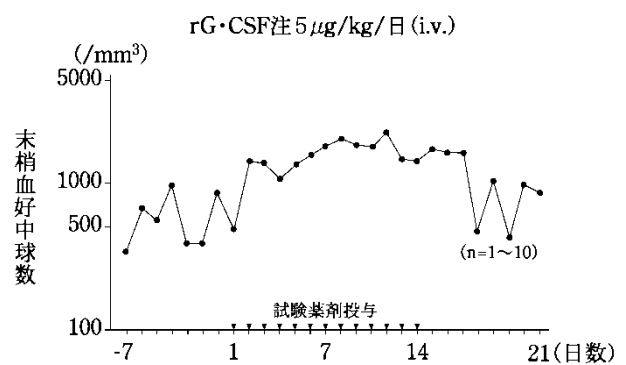


図4 再生不良性貧血における好中球数増加促進

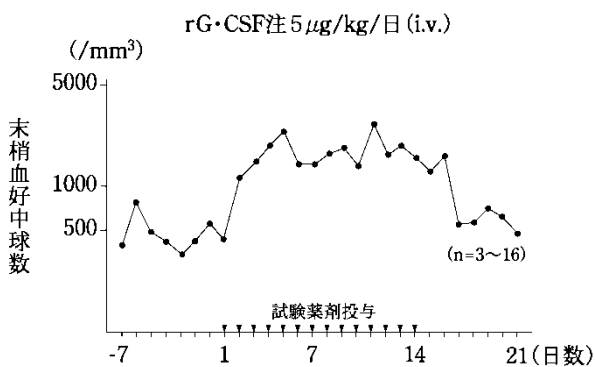


図5 骨髄異形性症候群における好中球数増加促進

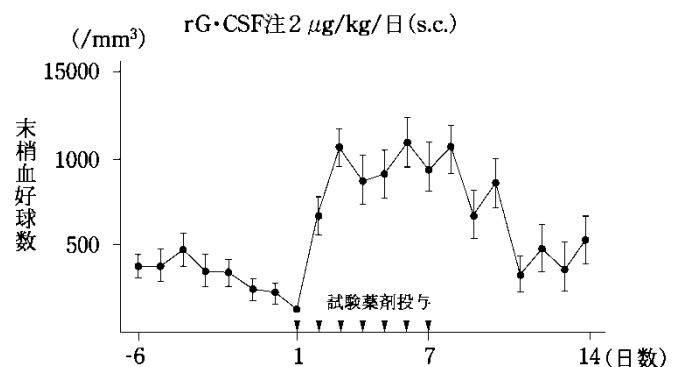


図6 腎移植後の免疫抑制施行例における好中球数増加促進

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：フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）、
ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）

M-CSF：ミリモスチム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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

- 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^{7, 40)}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⁴¹⁾。
- 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（*in vitro*）⁴²⁾。
- 3) 本剤をマウスに腹腔内投与後、³H-チミジンを静脈内投与することにより好中球回転を測定したところ、末梢血中の³H-チミジン標識好中球出現数のピークまでの期間は対照群の5日から2日に短縮された⁴³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 正常ラット、マウスにおいて好中球数の用量依存的な増加が認められた。好中球以外の末梢血球については、その数等には変化は認められなかった^{44, 45)}。
- 2) 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⁴⁶⁾。
- 3) 各種好中球減少モデル動物（抗癌剤投与マウス^{47, 48)}、シクロホスファミド投与アカゲザル⁴⁹⁾、骨髄移植マウス⁵⁰⁾）において好中球回復促進効果が認められた。
- 4) 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⁵¹⁾のみならず、抗生物質の治療効果を増強させた⁵²⁾。

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）⁵¹⁾

CPA mg/kg i. p.	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）⁵²⁾

CPA mg/kg i. p.	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

- 5) 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⁵³⁾。
- 6) 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 (*in vitro*)⁵⁴⁾。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 (*in vivo*)⁵⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

健康成人男子を対象として、 $10\mu\text{g}$ 以上の単回投与で、静脈内投与では30分後に好中球数が減少し、1時間後に回復した後、さらに増加を続け4~8時間後に最大値を示した。皮下投与では投与4時間後より増加がみられ8~10時間後に最大値を示した¹¹⁾。

2) 作用持続時間

健康成人男子を対象として、好中球数は、静脈内単回投与では $10\mu\text{g}$ 以上で24~48時間後にはほぼ投与前の状態に復し、皮下单回投与では $10\mu\text{g}$ で24時間後、 $20\mu\text{g}$ で48時間後、 $40\mu\text{g}$ で72時間後に投与前の状態に復した¹¹⁾。

注) 本剤の承認された1日用量は $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ あるいは $10\mu\text{g}/\text{kg}$ である。「V-3. 用法及び用量」参照。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

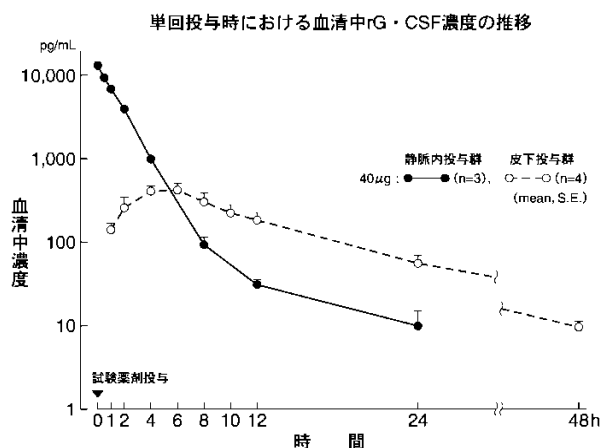
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

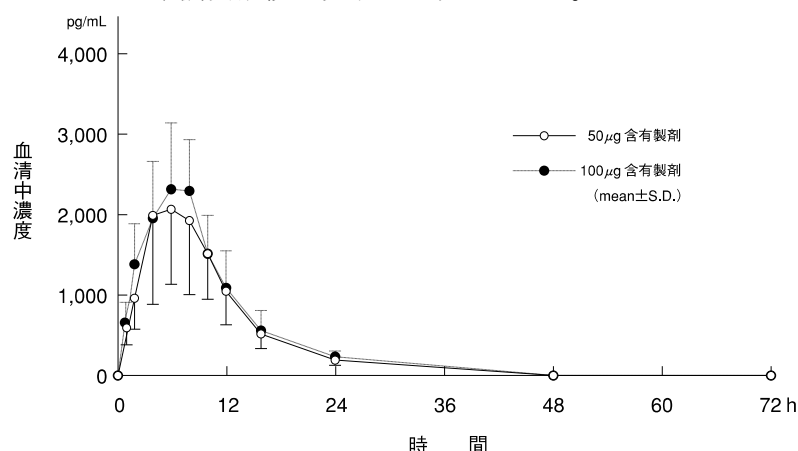
1) 単回投与

健康成人男子に静脈内 (1、10、20、40 μ g/body) 及び、皮下 (10、20、40 μ g/body) に HSA 含有製剤を単回投与し、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⁾。

投与経路	用量 μ g/body	例数	$t_{1/2}$ h	C_{max} pg/mL
静脈内	1	4	0.43 \pm 0.03	—
	10	3	0.53 \pm 0.04	—
	20	4	1.02 \pm 0.07	—
	40	3	1.00 \pm 0.05	—
皮下	10	4	5.44 \pm 1.89	89.9 \pm 19.7
	20	4	4.49 \pm 0.81	151.9 \pm 36.9
	40	4	4.39 \pm 0.42	478.0 \pm 66.1



健康成人男子 24 例を 2 群に分け 2 \times 2 クロスオーバー法により、rG・CSF 注として 2 μ g/kg を単回皮下投与した時の血中濃度推移は以下のようであった。



2) 連続投与

健康成人男子各 4 例に HSA 製剤 20 μ g/body 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¹¹⁾。

また、0.33、1及び2 μ g/kgを5日間静脈内あるいは皮下投与した時の $t_{1/2}$ はいずれの用量、投与経路においても初回投与と大きな差異はなかった。

注) 本剤の承認された1日用量は2 μ g/kg、5 μ g/kgあるいは10 μ g/kgである。「V-3. 用法及び用量」参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

静脈内投与は該当しない

皮下投与は該当資料なし

(3) 消失速度定数

静脈内投与、皮下投与ともに該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人男子の静脈内単回投与における全身クリアランスは1、10、20、40 μ g 各々平均3.7、4.2、2.2、1.7L/hであった⁵⁵⁾。

(5) 分布容積

健康成人男子の静脈内単回投与(1、10、20、40 μ g)における分布容積(V_d)は2.7~5.3Lであった⁵⁵⁾。

(6) その他

最高血中濃度到達時間

皮下投与では3.5~4.5時間後に最高血中濃度を示した¹¹⁾。

注) 本剤の承認された1日用量は2 μ g/kg、5 μ g/kgあるいは10 μ g/kgである。「V-3. 用法及び用量」参照。

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

静脈内投与: 該当しない

皮下投与:

1) バイオアベイラビリティ: 皮下投与では20~34%の生物学的利用率を示す⁵⁵⁾。

2) AUC : 0-72 (pg·h/mL) ¹¹⁾

投与経路	用量 μ g/body	例数	AUC _{0-72h} pg·h/mL
静脈内	1	4	476±236
	10	3	2,436±321
	20	4	9,088±484
	40	3	23,325±811
皮下	10	4	824±293
	20	4	1,802±610 ^{**}
	40	4	6,085±890 ^{**}

※ : AUC_{0-96h}

注) 本剤の承認された 1 日用量は 2 μ g/kg、5 μ g/kg あるいは 10 μ g/kg である。「V-3. 用法及び用量」参照。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

血液-脳関門通過性 (ラット)

ラットに ¹²⁵I-rG・CSF 注 10 μ g/kg を静脈内単回投与し、投与 30 分後の体内分布について検討した結果、脳での組織中濃度は極めて低値であり、¹²⁵I-rG・CSF 注は血液脳関門を容易に通過しないものと考えられた ⁵⁶⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

胎児への移行性 (ラット)

妊娠ラットに ¹²⁵I-rG・CSF 注 10 μ g/kg を静脈内投与した結果、胎児への ¹²⁵I-rG・CSF 注の移行はほとんど認められなかった ⁵⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

乳汁中への移行性 (ラット)

哺育中のラットに rG・CSF 注 100 μ g/kg を静脈内投与し、乳汁中への移行性を検討した結果、rG・CSF 注の乳汁中への移行性は低いことが明らかになった ⁵⁷⁾。

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

代謝部位及び代謝経路（ラット）

腎動静脈結紮ラットにおける血漿中の本剤の消失は、正常ラットに比べ著しく遅延した。また、CDDP 処置ラットにおいても血漿中からの消失は遅くなり腎臓が本剤の代謝に関わっていることが示唆された⁵⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与、皮下投与ともに該当しない

(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

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 μ g/body）及び皮下（レノグラスチムとして 10、20、40 μ g/body）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 μ g/body）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¹¹⁾。

注) 本剤の承認された 1 日用量は 2 μ g/kg、5 μ g/kg あるいは 10 μ g/kg である。「V-3. 用法及び用量」参照。

〈参考〉

排泄率（ラット）

ラットに $^{125}\text{I-rG} \cdot \text{CSF}$ 注 10 μ g/kg を静脈内あるいは皮下投与し、尿及び糞中への放射能の累積排泄率を検討した。静脈内投与後 4 日間で投与放射能の約 80%以上が尿中に排泄され、その大部分は遊離のヨードであった。糞中へは放射能の約 8%程度が排泄された。一方、皮下投与後の尿中、糞中及び胆汁中排泄は静脈内投与とほぼ同様の結果であった⁵⁹⁾。

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

本剤は、分子量約 20,000 の糖蛋白質であることから透析膜は通過しないものと考えられる。

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 骨髓中の芽球が十分減少していない骨髓性白血病患者及び末梢血液中に芽球の認められる骨髓性白血病患者（再発又は難治性の急性骨髓性白血病患者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） [11.1.3 参照]

<解説>

2.1 本剤あるいは、他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤による過敏症の既往を有する患者には、再投与によるショック等の可能性を避けるためにも投与すべきでないと判断し記載した。

2.2 再発もしくは再寛解導入療法で、かつ本剤投与前に骨髓中の芽球数が減少していない骨髓性白血病症例に投与した場合には、骨髓中の芽球が増加する可能性が示唆されたことから、当該症例への投与では芽球増加の可能性が否定出来ない。このため、急性骨髓性白血病患者に対する本剤の使用法（用法及び用量）を遵守するよう記載した。

ただし、再発又は難治性の急性骨髓性白血病患者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（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由-8.12、8.13」参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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。

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]

<解説>

8.1 必要以上に増加した場合には副作用や臨床検査値異常の発現が否定できないため記載した。

8.2 本剤による過敏症等の反応を予測するために、投与前にアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うことと、投与後の観察が重要と考えられる。

8.3 「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状」参照

<造血幹細胞の末梢血中への動員>

8.4 アフェレーシスは適切なガイドラインに基づいて行うこと。アフェ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、アフェ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ェレーシス後には、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、さらなるアフェレーシスは中止するとともに、アフェ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。

<解説>

- 8.4 アフェレーシス施行にあたっては、心停止等の重篤な有害事象の発現を避けるべく、安全性の確保について注意喚起を図ることが必要であることから記載した。
- 8.5.1 同種末梢血幹細胞移植ドナーにおける本剤の使用経験は少なく、特に使用後の長期の安全性については確立していないことから情報収集中であることをドナーに説明し同意を得る必要があるため記載した。
- 8.5.2 血液製剤の使用指針に準拠し、レシピエントへのウイルス等の感染のリスクを予防する必要から記載した。
- 8.5.3 末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、事前に末梢血幹細胞採取が可能な骨髓機能を有することの確認、投与中においては過剰な造血刺激に伴う副作用の有無の確認が必要であること、また投与終了後の長期の安全性については十分に確立されていないことを考慮して記載した。
- 8.5.4 高頻度に発現する骨痛、頭痛等に対してはアセトアミノフェン、アスピリン等が効果的であるが、これら薬剤による処置はアフェ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である血小板凝集抑制作用との相互作用を考慮し慎重に行う必要があるため記載した。
- 8.5.5 ドナー／レシピエントを対象とした海外の臨床試験で本剤投与後及びアフェレーシス後に検査を実施したドナーの 30 例中 1 例に一過性の白血球減少、4 例に好中球減少が見られたが、いずれもグレード 2 で臨床的に大きな問題は見られなかった。しかし、血小板減少については 62 例中 28 例のドナーにグレード 1 以上（うち 7 例はグレード 3 以上）が認められ、これに関連した有害事象はなかったものの血小板数の推移については注意を要すると考えられる。欧米の報告ではアフェレーシス終了後に血小板数が $7\sim 8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満に減少した場合は、さらなるアフェレーシスは中止するとともに、アフェレーシスにより得られた自己の血小板輸血を考慮すべきと提案されている。

<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髓検査を行うこと。[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髓検査を行うこと。[11.1.3 参照]

<解説>

本剤には顆粒球系の前駆細胞に作用し増殖させる作用があるため、骨髄性白血病患者においては、

白血病細胞（芽球）に作用し増殖させる可能性を否定できない。このことより、患者の安全性確保の面から、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球増殖の有無を確認する必要があると考えられる。また、造血幹細胞移植患者においても、原疾患が骨髄性白血病患者の場合と同様である。さらに、本剤投与前に採取細胞に対する増殖刺激の可能性を *in vitro* 試験で確認することが望ましいと考えられる。

〈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]

〈解説〉

骨髄異形成症候群で芽球増加が高頻度に認められる症例（RAEB、RAEB-T、CMML など[※]）では、骨髄性白血病への移行の危険性が知られている。骨髄異形成症候群の芽球には G-CSF 製剤に反応する細胞があることも知られており、G-CSF 製剤による治療中に病態が進行し、骨髄性白血病に移行することがあるので、*in vitro* で芽球コロニー増加が認められないことを確認することが望ましいと考えられる。

※FAB 分類

〈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。

〈解説〉

「V-4. 用法及び用量に関連する注意-〈解説〉7.7」参照

〈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。

〈解説〉

再生不良性貧血に伴う好中球減少症及び先天性好中球減少症については在宅自己注射指導管理料の算定が可能であるため、自己投与の対象となる患者に十分な教育と使用済み注射針及び注射器の安全な廃棄方法の指導を行う旨の注意事項を記載した。

（参考）在宅自己注射を実施するに当たっての留意事項

（平成 17 年 4 月 27 日保医発第 0427002 号）

患者に対する注射は、医師等の有資格者が実施することが原則であるが、在宅自己注射を実施するに当たっては、以下の点に留意すること。

- （1）在宅自己注射に係る指導管理は、当該在宅自己注射指導管理料の算定の対象である注射薬の適応となる疾患の患者に対する診療を日常の診療において行っており、十分な経験を有する医師が行うこと。
- （2）在宅自己注射の導入前には、入院又は週 2 回若しくは 3 回以上の外来、往診若しくは訪問診療により、医師による十分な教育期間を取り、十分な指導を行うこと。
- （3）かかりつけ医師と異なる医師が在宅自己注射に係る指導管理を行う場合には、緊急時の対応等について当該かかりつけ医師とも十分な連携を図ること。
- （4）在宅自己注射の実施に伴う廃棄物の適切な処理方法等についても、併せて指導を行うこと。

〈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〉

- 8.12 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。[11.1.3 参照]
- 8.13 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髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）」⁶⁰）を熟読すること。

〈解説〉

- 8.12 本剤には顆粒球系の前駆細胞に作用し増殖させる作用があるため、再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者において、抗悪性腫瘍剤との併用療法下であっても、白血病細胞（芽球）に作用し増殖させる可能性を否定できない。このことより、患者の安全性確保の面から、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球増殖の有無を確認する必要があると考えられる。
- 8.13 国内未承認の医薬品や適応症について医療上の必要性を評価することなどを目的として設置された未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤の「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」を適応とすることの報告書⁶⁰が作成されているので、併せて確認すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬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。

〈解説〉

- 9.1.1 及び 9.1.2 本剤が蛋白質を含む製剤であることや、一般的に過敏症あるいは、アレルギー体質の患者に対する薬剤の投与は慎重に行うべきとの判断から記載した。
- 9.1.3 使用経験が少ないこと、一般的に、心肺機能に高度な障害を有する患者に対する薬剤の投与は慎重に行うべきとの判断から記載した。

(2) 腎機能障害患者

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。

〈解説〉

使用経験が少ないこと、一般的に、腎臓に高度な障害を有する患者に対する薬剤の投与は慎重に行うべきとの判断から記載した。

(3) 肝機能障害患者

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。

〈解説〉

使用経験が少ないこと、一般的に、肝臓に高度な障害を有する患者に対する薬剤の投与は慎重に行うべきとの判断から記載した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。

<解説>

本剤を妊産婦に対して投与したケースが少なく、安全性が確立していないため記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

<解説>

「Ⅷ-6 (5) 妊婦」参照

(7) 小児等

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、骨髓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。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験の有無を効能ごとに確認し、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、骨髓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の効能においては実施されていないため記載した。

(8) 高齢者

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 $5,000/\text{mm}^3$ 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。

<解説>

臨床開発治験の結果をもとに高齢者 (65 歳以上) と非高齢者 (16~64 歳) との副作用発現頻度を比較したところ、有意な差は認められなかった。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが考えられるので、慎重に投与する必要があると考えられる。

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）

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、8.12 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]

<解説>

11.1.1 本剤投与症例においてショック、アナフィラキシーの症例報告があることから記載した。

11.1.2 市販後での報告では、がん化学療法による好中球減少症に対して使用した症例が多く、また原疾患については悪性リンパ腫の症例が多い傾向がみられる。発現時期については投与中もしくは投与終了翌日の好中球数が上昇している時期に発症している症例が多くみられた。

11.1.3 臨床開発治験では、急性骨髄性白血病の症例に対して本剤を投与したところ芽球の増加が認められたものであり、市販後では、骨髄異形成症候群等で芽球の増加を認めた症例も報告されている。

11.1.4 本剤投与症例において急性呼吸窮迫症候群が報告されたことから記載した。G-CSF 製剤の投与に際しては、間質性肺炎と初期症状が類似する急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるため、観察を十分に行い呼吸困難、チアノーゼ、動脈血酸素分圧の低下、AaDO₂の開大、肺水腫等の症状、また両側性びまん性浸潤影等の胸部 X 線異常が認められた場合には投与を中止し、早急に呼吸管理を実施し、体液量の調整等の循環管理等を行うとともに、ステロイドの大量投与を考慮すべきとの報告がある。

11.1.5 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たことから記載した。

11.1.6 欧州規制当局により G-CSF 製剤の欧州添付文書に対して大動脈炎追記の指示がでたことを受け、国内においても副作用の報告があることから記載した。

11.1.7 G-CSF 製剤投与に伴う脾臓の腫大は髄外造血に起因していると考えられる^{61, 62)}。本剤の末梢血幹細胞動員に大きな個体差がみられており、過剰な作用が発現する場合には脾破裂につながる可能性は否定できないため、当初は造血前駆細胞の末梢血中への動員に使用する場合での注意喚起であったが、2019年6月までの国内・海外の症例集積状況

を検討したところ、海外で造血幹細胞の末梢血中への動員以外に使用した場合でも報告されており、効能共通での注意とした。また、集積症例では事象名「脾腫」の報告も含まれており、関連性が否定できない症例についても脾破裂と共に脾腫が報告されていることから「脾腫」を記載した。

(2) その他の副作用

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、そう痒感	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、けん怠感、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。

<参考情報>

一変承認時（2001年12月）までの臨床試験における副作用

調査症例数	1776	
副作用発現症例数	170	
副作用発現件数	322	
副作用発現症例率	9.6%	
	発現件数 (%)	
皮膚・皮膚附属器障害	発疹	10(0.6)
	蕁麻疹	2(0.1)
	そう痒症(感)	3(0.2)
	斑状丘疹性皮膚疹	1(0.1)
筋・骨格系障害	骨痛	18(1.0)
	背部痛	24(1.4)
	関節痛	2(0.1)
	筋肉痛	1(0.1)
中枢・末梢神経系障害	異常感覚	1(0.1)
	知覚減退	1(0.1)
精神障害	傾眠	1(0.1)
消化管障害	嘔気	5(0.3)
	嘔吐	1(0.1)
	食欲不振	3(0.2)
	下痢	4(0.2)
	消化不良	1(0.1)
	腹痛	3(0.2)
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	7(0.4)
	AST上昇*	8(0.5)
	ALT上昇*	15(0.8)
	ウロビリリン尿*	1(0.1)
代謝・栄養障害	Al-P上昇*	44(2.5)
	LDH上昇*	29(1.6)
	低カリウム血症*	2(0.1)
	コリンエステラーゼ低下*	1(0.1)
	高リン酸塩血症*	1(0.1)
	低アルブミン血症*	1(0.1)
	低カルシウム血症*	1(0.1)
	低クロール血症*	1(0.1)
	低リン酸血症*	1(0.1)
	低蛋白血症*	1(0.1)
呼吸器系障害	間質性肺炎	1(0.1)
	呼吸困難	1(0.1)
	咳	2(0.1)
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	1(0.1)
血管(心臓外)障害	血管痛	1(0.1)
	潮紅	1(0.1)
白血球・網内系障害	芽球増加(白血病様症状)	17(1.0)
	白血球減少	4(0.2)
	顆粒球減少	1(0.1)
血小板・出血凝血障害	血小板減少	7(0.4)
	紫斑	1(0.1)
	鼻出血	1(0.1)
泌尿器系障害	腎機能異常	1(0.1)
	多尿	1(0.1)
	排尿頻回	1(0.1)
一般的全身障害	発熱	40(2.3)
	頭痛	21(1.2)
	胸痛	6(0.3)
	疼痛	2(0.1)
	けん怠感	7(0.4)
	疲労	1(0.1)
	アナフィラキシー様反応	1(0.1)
	下肢痛	1(0.1)
CRP上昇*	5(0.3)	
適用部位障害	注射部反応	1(0.1)
抵抗機構障害	咽頭炎	2(0.1)

*臨床検査値異常変動と重複
(副作用の集計方法が変更となったため、1999年8月までは臨床検査値異常変動として扱っている。)

一変承認時（2001年12月）までの臨床試験における臨床検査値異常変動

	項目	発現件数 (%)
血液生化学検査	総ビリルビン	2/1694(0.1)
	直接ビリルビン	1/1316(0.1)
	AST	24/1742(1.4)
	ALT	39/1742(2.2)
	γ-GTP	9/1089(0.8)
	コリンエステラーゼ	6/1269(0.5)
	LDH	96/1729(5.6)
	LAP	1/59(1.7)
	Al-P	91/1696(5.4)
	総蛋白	3/1712(0.2)
	アルブミン	2/1214(0.2)
	BUN	5/1737(0.3)
	Cre	4/1730(0.2)
	尿酸	4/1133(0.4)
	K	6/1305(0.5)
	Cl	1/1284(0.1)
	Ca	2/1046(0.2)
	P	6/977(0.6)
	CRP	9/1223(0.7)
	血液検査	血沈
血液凝固能	PT	1/693(0.1)
	Fib	2/678(0.3)
尿検査	糖	1/1396(0.1)
	蛋白	2/1393(0.1)
	ウロビリノーゲン	1/1320(0.1)
	潜血反応	1/1311(0.1)

使用成績調査（発売～1997年）における副作用

	旧調査* (1991/10～ 1994/06)	新調査* (1994/07～ 1997/06)	H I V調査 (1996/11～ 1997/09)	腎移植調査 (1996/11～ 1997/09)	累計
安全性集計対象症例数	2805	3126	16	53	6000
副作用発現症例数	149	419	1	0	569
副作用発現件数	206	613	1	0	839
副作用発現症例率(%)	5.31	13.40	6.25	—	9.48
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)				
皮膚・皮膚付属器障害	3例 (0.11)	9例 (0.29)			12例 (0.20)
湿疹		1 (0.03)			1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.04)				1 (0.02)
発疹	2 (0.07)	8 (0.26)			10 (0.17)
筋・骨格系障害	25例 (0.89)	28例 (0.90)			53例 (0.88)
関節痛	3 (0.11)	1 (0.03)			4 (0.07)
筋(肉)痛	1 (0.04)				1 (0.02)
背(部)痛	15 (0.53)	19 (0.61)			34 (0.57)
骨痛	11 (0.39)	12 (0.38)			23 (0.38)
中枢・末梢神経系障害		2例 (0.06)			2例 (0.03)
譫妄		1 (0.03)			1 (0.02)
知覚減退		1 (0.03)			1 (0.02)
不安		1 (0.03)			1 (0.02)
自律神経系障害	1例 (0.04)				1例 (0.02)
多汗	1 (0.04)				1 (0.02)
精神障害	1例 (0.04)				1例 (0.02)
傾眠	1 (0.04)				1 (0.02)
錯乱	1 (0.04)				1 (0.02)

	旧調査* (1991/10～ 1994/06)	新調査* (1994/07～ 1997/06)	H I V 調査 (1996/11～ 1997/09)	腎移植調査 (1996/11～ 1997/09)	累計
睡眠障害	1 (0.04)				1 (0.02)
消化管障害	4 例 (0.14)	2 例 (0.06)			6 例 (0.10)
嘔気	1 (0.04)				1 (0.02)
嘔吐	1 (0.04)				1 (0.02)
食欲不振	3 (0.11)	1 (0.03)			4 (0.07)
メレナ		1 (0.03)			1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	25 例 (0.89)	104 例 (3.33)			129 例 (2.15)
黄疸		1 (0.03)			1 (0.02)
肝炎		1 (0.03)			1 (0.02)
肝機能異常	3 (0.11)	32 (1.02)			35 (0.58)
血清 AST 上昇	12 (0.43)	27 (0.86)			39 (0.65)
血清 ALT 上昇	17 (0.61)	49 (1.57)			66 (1.10)
ビリルビン血症	3 (0.11)	10 (0.32)			13 (0.22)
血清トランスアミナーゼ上昇		2 (0.06)			2 (0.03)
γ-GTP 上昇	5 (0.18)	21 (0.67)			26 (0.43)
代謝・栄養障害	73 例 (2.60)	257 例 (8.22)	1 例 (6.25)		331 例 (5.52)
Al-P 上昇	16 (0.57)	106 (3.39)	1 (6.25)		123 (2.05)
LDH 上昇	62 (2.21)	154 (4.93)			216 (3.60)
高リン酸塩血症		2 (0.06)			2 (0.03)
高カリウム血症		5 (0.16)			5 (0.08)
高ナトリウム血症		1 (0.03)			1 (0.02)
高尿酸血症	1 (0.04)	14 (0.45)			15 (0.25)
低カリウム血症		4 (0.13)			4 (0.07)
低カルシウム血症		2 (0.06)			2 (0.03)
低クロール血症		1 (0.03)			1 (0.02)
低蛋白血症		5 (0.16)			5 (0.08)
低ナトリウム血症		2 (0.06)			2 (0.03)
血清アミラーゼ上昇		1 (0.03)			1 (0.02)
低アルブミン血症		5 (0.16)			5 (0.08)
コリンエステラーゼ低下		3 (0.10)			3 (0.05)
血中尿酸低下		1 (0.03)			1 (0.02)
酵素異常		1 (0.03)			1 (0.02)
低リン酸血症		3 (0.10)			3 (0.05)
コリンエステラーゼ上昇		2 (0.06)			2 (0.03)
心・血管障害 (一般)		2 例 (0.06)			2 例 (0.03)
高血圧		1 (0.03)			1 (0.02)
循環不全		1 (0.03)			1 (0.02)
血管 (心臓外) 障害	1 例 (0.04)				1 例 (0.02)
脳血管障害	1 (0.04)				1 (0.02)
呼吸器系障害	1 例 (0.04)	6 例 (0.19)			7 例 (0.12)
呼吸困難	1 (0.04)				1 (0.02)
呼吸不全		1 (0.03)			1 (0.02)
肺炎		5 (0.16)			5 (0.08)
赤血球障害		4 例 (0.13)			4 例 (0.07)
貧血		5 (0.16)			5 (0.08)
白血球・網内系障害	13 例 (0.46)	10 例 (0.32)			23 例 (0.38)
急性白血病		2 (0.06)			2 (0.03)
Blast 出現	2 (0.07)				2 (0.03)
顆粒球減少 (症)	1 (0.04)				1 (0.02)
好酸球増多 (症)	2 (0.07)	3 (0.10)			5 (0.08)
白血球増多 (症)	1 (0.04)	2 (0.06)			3 (0.05)
白血病様反応		2 (0.06)			2 (0.03)
異型リンパ球	4 (0.14)				4 (0.07)
白血球異常	7 (0.25)	1 (0.03)			8 (0.13)
血小板・出血凝固障害	5 例 (0.18)	14 例 (0.45)			19 例 (0.32)
血小板血症	4 (0.14)	4 (0.13)			8 (0.13)
血小板減少 (症)	1 (0.04)	6 (0.19)			7 (0.12)
血漿フィブリンノーゲン増加		1 (0.03)			1 (0.02)
プロトロンビン減少		1 (0.03)			1 (0.02)
播種性血管内凝固症候群		2 (0.06)			2 (0.03)
泌尿器系障害	3 例 (0.11)	15 例 (0.48)			18 例 (0.30)
NPN 上昇	1 (0.04)	3 (0.10)			4 (0.07)
血尿		1 (0.03)			1 (0.02)
腎機能異常		2 (0.06)			2 (0.03)

	旧調査※ (1991/10～ 1994/06)	新調査※ (1994/07～ 1997/06)	H I V 調査 (1996/11～ 1997/09)	腎移植調査 (1996/11～ 1997/09)	累計
蛋白尿	2 (0.07)	4 (0.13)			6 (0.10)
尿異常	1 (0.04)				1 (0.02)
BUN 上昇	1 (0.04)	4 (0.13)			5 (0.08)
BUN 低下		1 (0.03)			1 (0.02)
一般的全身障害	21 例 (0.75)	60 例 (1.92)			81 例 (1.35)
胸痛	2 (0.07)	2 (0.06)			4 (0.07)
頭痛	2 (0.07)	4 (0.13)			6 (0.10)
疼痛		1 (0.03)			1 (0.02)
発熱	19 (0.68)	35 (1.12)			54 (0.90)
けん怠 (感)	1 (0.04)	2 (0.06)			3 (0.05)
無力症		1 (0.03)			1 (0.02)
CRP 上昇		25 (0.80)			25 (0.42)
インフルエンザ様症候群		1 (0.03)			1 (0.02)

※初回承認効能又は効果における使用成績調査 (旧調査) 途中に「がん化学療法における好中球減少症 急性リンパ性白血病」が追加承認されたことに伴い、新たに「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドラインについて」(1993年6月28日付)に基づいて調査方法を変更 (新調査) した。

使用成績調査 (2000～2004 年) における副作用

	末梢血幹細胞動員 (2000/11～2004/3)	造血幹細胞移植 (2000/11～2004/3)	累計
安全性集計対象症例数	743	566	1309
副作用発現症例数	369	116	485
副作用発現件数	761	170	931
副作用発現症例率 (%)	49.66	20.49	37.05
副作用の種類	副作用の種類別発現件数 (%)		
感染症および寄生虫症			
敗血症	1 (0.13)		1 (0.08)
血液およびリンパ系障害			
血小板減少症	1 (0.13)		1 (0.08)
貧血	1 (0.13)	1 (0.18)	2 (0.15)
脾腫	2 (0.27)		2 (0.15)
免疫系障害			
生着症候群		4 (0.71)	4 (0.31)
代謝および栄養障害			
高アルカリフォスファターゼ血症	3 (0.40)		3 (0.23)
高尿酸血症	6 (0.81)	1 (0.18)	7 (0.53)
食欲減退	1 (0.13)		1 (0.08)
精神障害			
不安	1 (0.13)		1 (0.08)
不眠症	1 (0.13)		1 (0.08)
神経系障害			
頭痛	10 (1.35)		10 (0.76)
浮動性めまい	1 (0.13)		1 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患		1 (0.18)	1 (0.08)
胸膜炎	1 (0.13)		1 (0.08)
低酸素症	1 (0.13)		1 (0.08)
肺水腫	1 (0.13)	2 (0.35)	3 (0.23)
胃腸障害			
悪心	4 (0.54)	1 (0.18)	5 (0.38)
下痢	1 (0.13)		1 (0.08)
腹部膨満	1 (0.13)		1 (0.08)
嘔吐	2 (0.27)	1 (0.18)	3 (0.23)
肝胆道系障害			
肝機能障害	7 (0.94)	2 (0.35)	9 (0.69)
肝障害	2 (0.27)	1 (0.18)	3 (0.23)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	1 (0.13)		1 (0.08)
顔面浮腫	3 (0.40)		3 (0.23)

	末梢血幹細胞動員 (2000/11~2004/3)	造血幹細胞移植 (2000/11~2004/3)	累計
多形紅斑		1 (0.18)	1 (0.08)
発疹	4 (0.54)	3 (0.53)	7 (0.53)
薬剤性皮膚炎		1 (0.18)	1 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	8 (1.08)		8 (0.61)
胸壁痛	2 (0.27)		2 (0.15)
筋骨格不快感	3 (0.40)		3 (0.23)
筋痛	1 (0.13)		1 (0.08)
骨痛	35 (4.71)	4 (0.71)	39 (2.98)
四肢痛	2 (0.27)		2 (0.15)
背部痛	85 (11.44)	7 (1.24)	92 (7.03)
腎および尿路障害			
腎障害	1 (0.13)		1 (0.08)
生殖系および乳房障害			
骨盤痛	1 (0.13)		1 (0.08)
全身障害および投与局所様態			
胸痛	4 (0.54)		4 (0.31)
胸部不快感	1 (0.13)		1 (0.08)
けん怠感	5 (0.67)		5 (0.38)
発熱	48 (6.46)	9 (1.59)	57 (4.35)
浮腫	1 (0.13)	1 (0.18)	2 (0.15)
末梢性浮腫	1 (0.13)		1 (0.08)
臨床検査			
CRP 上昇	9 (1.21)	2 (0.35)	11 (0.84)
AST 上昇	28 (3.77)	12 (2.12)	40 (3.06)
ALT 上昇	30 (4.04)	16 (2.83)	46 (3.51)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.13)		1 (0.08)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.13)		1 (0.08)
フィブリン分解産物増加	1 (0.13)		1 (0.08)
リンパ球形態異常	2 (0.27)	1 (0.18)	3 (0.23)
芽球細胞数増加	2 (0.27)		2 (0.15)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.13)		1 (0.08)
血小板数減少	18 (2.42)		18 (1.38)
Al-P 上昇	119 (16.02)	31 (5.48)	150 (11.46)
血中クレアチニン増加		1 (0.18)	1 (0.08)
血中ブドウ糖減少	2 (0.27)		2 (0.15)
LDH 増加	268 (36.07)	65 (11.48)	333 (25.44)
血中尿酸増加	12 (1.62)	1 (0.18)	13 (0.99)
血中尿素減少	1 (0.13)		1 (0.08)
血中尿素増加	1 (0.13)	1 (0.18)	2 (0.15)
好酸球数増加	1 (0.13)		1 (0.08)
骨髓芽球数増加	2 (0.27)		2 (0.15)
体温上昇	1 (0.13)		1 (0.08)
体重増加	1 (0.13)		1 (0.08)
白血球数増加	6 (0.81)		6 (0.46)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意

- 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。

<解説>

- 14.2.1 臨床開発治験において混注の例がなくデータがないため記載した。
- 14.2.2 汚染防止を考慮し記載した。
- 14.2.3 タンパク質を含む製剤の場合、急速に静脈内投与するとショックを起こす可能性があるため、目安として30秒以上かけて投与すること。

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。

<解説>

- 15.1.1 再生不良性貧血(AA)及びKostmann's症候群患者へのG-CSF製剤の長期投与により、急性骨髄性白血病(AML)あるいは骨髄異形成症候群(MDS)へ移行した症例が報告されている⁶³⁾。この他にもAA患者にG-CSF製剤を投与しAML又はMDSに移行したとの報告が散見されている⁶⁴⁻⁶⁶⁾。一方、AA患者においてG-CSF製剤の投与を行わなくともMDSに移行したとの報告⁶⁷⁾や、先天性好中球減少症(CN)患者220例を含む重症慢性好中球減少症(SCN)患者424例に対するG-CSF製剤の投与により16例のAML/MDSへの移行が見られたが、これら16例は全てGrowth Factorが開発される以前にAMLへの移行が報告されているCN患者でありG-CSF製剤との関連は不明、との報告⁶⁸⁾等がありG-CSF製剤の投与とAML/MDSへの移行との因果関係は明らかになっていない。しかし、G-CSF製剤の投与後に移行が見られた症例が少なくないため記載した。
- 15.1.2 AA及びCN患者に対してG-CSF製剤を投与し、モノソミー7等の染色体異常が認められるようになったとの報告がある⁶³⁾。AA、MDS及びCNの一部にはクローン造血が認められることも知られており、このような症例に対してG-CSF製剤を投与すると異常クローンを刺激することが考えられる。G-CSF製剤と染色体異常との関連については確立していないが、G-CSF製剤を投与し染色体異常が認められたとの報告があることから記載した。
- 15.1.3 G-CSF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の発症が報告された。いずれの症例も本有害事象とG-CSF製剤との因果関係は明確ではないが、重要な安全性情報として「本有害事象が発症したとの報告があった」旨を記載した。
- 15.1.4 因果関係は明確ではないものの、末梢血幹細胞移植ドナーにG-CSF製剤を投与した際の特記すべき有害事象としてこれら症状がみられたとの報告があることから記載した。(健康人を対象とした治験成績では重篤な副作用は見られなかった。)

(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。

<解説>

数種のヒト膀胱癌細胞株⁶⁹⁻⁷²⁾ 及びヒト骨肉腫細胞株⁷³⁾ において、*in vitro* あるいは *in vivo* で G-CSF の増殖刺激作用が報告されていることから記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁷⁴⁻⁷⁶⁾

rG・CSF 注の中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液系に対する影響、炎症・抗炎症作用などについて、種々の動物を用いて検討した。実験は *in vivo* 及び *in vitro* の実験系で行い、臨床予想投与量あるいは薬効量をこえる用量、濃度において検討した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスの静脈内投与において自発運動量、懸垂動作、協調運動に対する影響並びに麻酔強化作用、抗痙攣作用及び鎮痛作用を認めなかった。

また、ネコの静脈内投与における脳波及び脊髄反射に対しても影響を与えなかった。

2) 体性神経系に及ぼす影響

ラットの静脈内投与において坐骨神経腓腹筋標本及び *in vitro* での横隔膜神経筋標本への電気刺激による収縮に対して影響を与えなかった。

また、モルモットの点眼後の角膜刺激において、局所麻酔作用も認めなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

麻酔ネコの静脈内投与において迷走神経の電気刺激による心拍数減少、アセチルコリンによる降圧反応、さらに瞬膜の収縮やアドレナリンによる昇圧反応に影響を与えなかった。

また、妊娠、非妊娠ラットの生体位子宮運動にも影響を及ぼさなかった。*in vitro* 系においては、ウサギの摘出回腸の自発運動並びにモルモットの摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、BaCl₂ による収縮作用に対して影響を与えなかった。また、モルモットの摘出気管に対するヒスタミンの収縮、ウサギの摘出血管に対する KCl の収縮、ラットの摘出胃底条片に対するセロトニンの収縮及び妊娠、非妊娠ラットの摘出子宮の自発運動のいずれにも影響を与えなかった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌへの静脈内投与で呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に影響を与えず、*in vitro* でのモルモットの摘出心房標本への影響も認めなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

静脈内投与においてマウスの炭末輸送能及びラットの胃液分泌作用に影響しなかった。さらにウサギの生体位胃腸管運動に対しても影響を及ぼさなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラットの静脈内投与において、尿量・尿中電解質排泄に影響はなかった。

7) 血液系に及ぼす影響

ラットの静脈内投与において、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に影響を及ぼさなかった。また、ウサギの静脈内投与において、血液流動性にも影響はなかった。

in vitro において、赤血球に対する溶血作用及び血小板凝集作用は認められず、コラーゲン、アラキドン酸及び ADP 凝集も影響を受けなかった。

8) 炎症・抗炎症作用

ラットの静脈内投与においてカラゲニン足浮腫試験においては、rG・CSF 注の炎症に対する直接作用は認められなかったが、rG・CSF 注投与に伴う白血球増加状態では足浮腫率の増加がみられ、炎症が増強された。マウスの腹腔内投与又は静脈内投与による毛細血管透過性試験、ラットの足蹠皮下投与による足浮腫試験において起炎症あるいは抗炎症作用はなかった。

9) その他の作用

マウスの静脈内投与において、血中過酸化脂質量に変化を及ぼさなかった。

以上の結果により、rG・CSF 注は中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、などに影響を及ぼさないものと判断された。また、血液凝固系、血液流動性に影響を与えず、溶血作用もないことが示された。しかしながら、rG・

CSF 注投与に伴う白血球数増加状態ではカラゲニンによる炎症が増強されることが確認された。

(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

最小致死量 ($\mu\text{g/kg}$)^{77, 78)}

動物	性	静脈内	皮下	経口
ラット	♂	>5000	>5000	>5000
	♀	>5000	>5000	>5000
イヌ	♂	>5000	>5000	—
	♀	>5000	>5000	—

死亡例なし

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

4週間反復投与試験 (ラット: 0.1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ 、静脈内⁷⁹⁾; イヌ: 1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ 、静脈内⁸⁰⁾) 並びに 13週間反復投与試験 (ラット: 0.1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ 、静脈内⁸¹⁾ 及び皮下⁸²⁾; イヌ: 1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ 、静脈内⁸³⁾; アカゲザル: 1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ 、静脈内⁸⁴⁾ 及び皮下⁸⁵⁾) を行った。

その結果、本剤の薬理作用に基づく変化として、分葉核好中球を主体とした白血球数増加、血中 ALP、 γ -GTP の上昇、骨髄、脾臓、肝臓における顆粒球系細胞の増加、脾臓、骨髄におけるマクロファージの活性化等が認められた。毒性変化としては、最高用量群に、ラットで後肢における骨吸収病変、イヌで一過性の赤血球数減少が認められた。また実験動物にとって本剤は異種蛋白であるため本剤に対する抗体産生がみられた。

毒性学的無影響量は、ラットの4週間 (静脈内)、13週間 (静脈内、皮下)、イヌの4週間 (静脈内) 投与で 10 $\mu\text{g/kg/日}$ 、アカゲザルの13週間 (静脈内、皮下) 投与で 100 $\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。

2) 慢性毒性

ラット (0.1~10 $\mu\text{g/kg/日}$ 、腹腔内)⁸⁶⁾、アカゲザル (1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ 、静脈内)⁸⁷⁾ に 12 ヶ月間反復投与試験を行った。

その結果、本剤の薬理作用に基づく変化として、分葉核好中球を主体とした白血球数増加、血中 ALP、 γ -GTP の上昇、骨髄、脾臓、肝臓における顆粒球系細胞の増加、脾臓、骨髄におけるマクロファージの活性化等が認められた。また実験動物にとって本剤は異種蛋白であるため本剤に対する抗体産生がみられた。

毒性学的無影響量は、ラットの12 ヶ月間 (腹腔内) 投与で 10 $\mu\text{g/kg/日}$ 、アカゲザルの12 ヶ月間 (静脈内) 投与で 100 $\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験⁸⁸⁾

微生物復帰変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

慢性毒性試験その他においてがん原性を示唆する所見は認められず、変異原性試験や発癌プロモーター活性に関する試験の結果も陰性であったこと、rG・CSF は本来ヒトの内因性生理活性物質であることから、がん原性はないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び、妊娠初期投与試験⁸⁹⁾: ラットに 1~100 $\mu\text{g/kg/日}$ を静脈内投与して雌雄親動物の

生殖機能及び胎児発生に及ぼす影響について検討した。その結果、雌雄親動物の一般状態、体重、摂餌量、性周期、交尾率、受精率、受胎率に異常は認められず、また胎児に対する発育抑制、致死、催奇形作用も認められなかった。雌雄親動物の生殖機能及び胎児発生に対する本剤の無影響量は $100 \mu\text{g/kg/日}$ と結論された。

- 2) 器官形成期投与試験：ラット⁹⁰⁾に $1\sim 100 \mu\text{g/kg/日}$ を静脈内投与して、母動物、胎児発生並びに出生児 (F_1) に及ぼす影響を検討した。

その結果、母動物では一般状態、体重推移、摂餌量に異常はみられず、流産や死亡例もみられなかった。また、胎児の発育抑制、致死、催奇形作用も認められず、さらに自然分娩による F_1 児の出生率、離乳率、体重推移、発育分化、行動及び機能の発達、生殖機能、 F_2 胎児の発生にも異常はなかった。母動物の生殖機能、胎児発生及び出生時の発達に対する本剤の無影響量は $100 \mu\text{g/kg/日}$ と結論された。

ウサギにおいても同様の試験を行った結果⁹¹⁾、母動物では $10 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の投与群で摂餌量の減少及び体重の増加抑制傾向、並びに胎児体重が抑制されたが、催奇形作用は認められなかった。 $100 \mu\text{g/kg/日}$ で流産例と胎児死亡が増加した。したがって、母動物及び胎児に対する本剤の無影響量は $1 \mu\text{g/kg/日}$ と結論された。

- 3) 周産期及び授乳期投与試験⁹²⁾：ラットに $1\sim 100 \mu\text{g/kg/日}$ を静脈内投与し、母動物の生殖機能及び出生児 (F_1) の発達に及ぼす影響について検討した。その結果、母動物では一般状態、体重、摂餌量、分娩及び哺育状態に投薬の影響は認められなかった。また F_1 児の出生率、生後4日の生存率、離乳率、体重推移、発育分化、行動及び機能の発達、生殖機能に異常はみられず、 F_2 胎児の形態にも異常はみられなかった。無影響量は $100 \mu\text{g/kg/日}$ と結論された。

(6) 局所刺激性試験⁹³⁾

$250 \mu\text{g/mL}$ 濃度の本剤をウサギの大腿部筋肉内に投与し、注射局所の充出血及び変色の程度、並びにその変化部分の大きさを観察、計測し、障害性を評価した結果、生理食塩液と同等と判定された。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁹⁴⁾

rG・CSF注をFCA (Freund's Complete adjuvant) とともにモルモットに皮下投与あるいはマウスに水酸化アルミニウムゲルとともに腹腔内投与して感作した結果、rG・CSF注に特異的なIgG、IgEなどの抗体産生が認められた。

しかし、これは、本剤がモルモットやマウスにとって異種の蛋白であり、それが認識されたためであると判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ノイトロジン注 50 μ g 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
 ノイトロジン注 100 μ g 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
 ノイトロジン注 250 μ g 生物由来製品、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：日局レノグラスチム（遺伝子組換え） 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

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

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（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ノイトロジン注 50 μ g	1991年10月4日	20300AMZ00758	1991年11月29日	1991年12月2日
ノイトロジン注 100 μ g	1991年10月4日	20300AMZ00759	1991年11月29日	1991年12月2日
ノイトロジン注 250 μ g	1991年10月4日	20300AMZ00760	1991年11月29日	1991年12月2日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	変更内容
1993年11月30日	効能又は効果の「がん化学療法による好中球減少症」に ・急性リンパ性白血病を追加
1996年11月22日	効能又は効果に 「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」及び「免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症」を追加
1997年12月9日	効能又は効果の「がん化学療法による好中球減少症」に ・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） ・急性骨髄性白血病

変更年月日	変更内容
	を追加 ・急性リンパ性白血病の用法及び用量に皮下注射を追加
1998年2月20日	効能又は効果の「がん化学療法による好中球減少症」に ・乳癌（発熱性好中球減少症又は高度な好中球減少症）を追加
1998年11月10日	「がん化学療法による好中球減少症」の効能又は効果、用法及び用量についての全面的な見直し
1999年8月30日	添加物変更 人血清アルブミンから精製ゼラチンに変更
2000年9月22日	効能又は効果の追加及び変更 「造血幹細胞の末梢血中への動員」の追加 「造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進」への変更
2001年12月5日	添加物変更 精製ゼラチンからL-アルギニン、L-フェニルアラニン、L-メチオニンに変更
2022年6月20日	効能又は効果、用法及び用量の追加 「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」の追加

<参考>初回承認効能又は効果

- 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、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫
- 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

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き、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

通知年月日	効能又は効果
2006年9月22日	○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、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫、急性リンパ性白血病 ○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
2006年12月26日	○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

11. 再審査期間

効能又は効果	再審査期間
○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、肺癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫 ○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）
○がん化学療法による好中球減少症 急性リンパ性白血病	1993年11月30日～1997年10月3日（終了）
○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	1996年11月22日～1997年10月3日（終了）
○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9月22日～2004年9月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ノイトロジン注 50 μ g	3399406D1028	3399406D1028	108196101	643390010
ノイトロジン注 100 μ g	3399406D2024	3399406D2024	108197801	643390011
ノイトロジン注 250 μ g	3399406D3020	3399406D3020	108198501	643390012

14. 保険給付上の注意

特掲診療料の施設基準等（平成 20 年 3 月 5 日厚生労働省告示第 63 号）の一部を改正した平成 24 年厚生労働省告示第 78 号（平成 24 年 3 月 5 日）別表第九「在宅自己注射指導管理料、注入器加算、間歇注入シリンジポンプ加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬」に「顆粒球コロニー形成刺激因子製剤」として規定されている。

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（平成 24 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号）

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

（5）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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Asano S, et al. *Blood*. 1977;49(5):845-52. (PMID : 300638)
- 2) Nomura H, et al. *EMBO J*. 1986;5(5):871-6. (PMID : 3487449)
- 3) Nagata S, et al. *Nature*. 1986;319(6052):415-8. (PMID : 3484805)
- 4) Nagata S, et al. *EMBO J*. 1986;5(3):575-81. (PMID : 2423327)
- 5) Takano K, et al. *Endocrinol Jpn*. 1986;33(5):589-96. (PMID : 3830068)
- 6) Oheda M, et al. *J Biol Chem*. 1990;265(20):11432-5. (PMID : 1694845)
- 7) Oheda M, et al. *J Biochem*. 1988;103(3):544-6. (PMID : 2455710)
- 8) Sadler JE. *The Biology of Carbohydrates Vol.2*. New York. John Willey & Sons; 1984. p.209.
- 9) Kubota N, et al. *J Biochem*. 1990;107(3):486-92. (PMID : 1692828)
- 10) 吉澤博, 他. *薬理と治療*. 1990;18(Suppl.9):2179-91.
- 11) 関野久之, 他. *診療と新薬*. 1989;26(11):1660-732.
- 12) 尾山淳, 他. *日本癌治療学会誌*. 1990;25(8):1619-34.
- 13) 太田和雄, 他. *癌と化学療法*. 1990;17(1):65-71.
- 14) 浅野茂隆, 他. *今日の移植*. 1990;3(4):317-24.
- 15) 太田和夫, 他. *移植*. 1995;30(1):30-46.
- 16) Linch DC, et al. *Br J Haematol*. 1997;99(4):933-8. (PMID : 9432046)
- 17) Narabayashi M, et al. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(6):285-90. (PMID : 10418556)
- 18) Van Hoef MEHM, et al. *Ann Oncol*. 1994;5(3):217-24. (PMID : 7514434)
- 19) Carella AM, et al. *Br J Haematol*. 1998;101(1):111-8. (PMID : 9576191)
- 20) Reiffers J, et al. *Br J Haematol*. 1998;102(3):639-46. (PMID : 9722288)
- 21) 大西明弘, 他. *臨床血液*. 2000;41(3):198-205.
- 22) Höglund M, et al. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(1):19-27. (PMID : 8831991)
- 23) Höglund M, et al. *Eur J Haematol*. 1997;59(3):177-83. (PMID : 9310126)
- 24) 尾山淳, 他. *日本癌治療学会誌*. 1990;25(10):2533-48.
- 25) 尾山淳, 他. *Biotherapy*. 1990;4(5):1045-52.
- 26) 福岡正博, 他. *Biotherapy*. 1990;4(5):1038-44.
- 27) Ohno R, et al. *Int J Hematol*. 1993;58(1-2):73-81. (PMID : 7693029)
- 28) 平嶋邦猛, 他. *Biotherapy*. 1993;7(9):1321-8.
- 29) 高橋聡, 他. *Biotherapy*. 1997;11(8):923-9.
- 30) 竹下明裕, 他. *臨床血液*. 1995;36(6):606-14.
- 31) 中島秀明, 他. *臨床血液*. 1995;36(6):597-605.
- 32) 木村之彦, 他. *臨床血液*. 1995;36(6):589-96.
- 33) Takeshita A, et al. *Int J Hematol*. 2000;71(2):136-43. (PMID : 10745623)
- 34) 古武敏彦, 他. *泌尿器外科*. 1994;7(10):1123-33.
- 35) 澤木修二, 他. *Biotherapy*. 1999;13(6):711-20.
- 36) 富永健, 他. *Biotherapy*. 1993;7(12):1709-16.
- 37) 浅野茂隆, 他. *Biotherapy*. 1990;4(10):1644-51.
- 38) 吉田弥太郎, 他. *臨床血液*. 1991;32(7):743-50.
- 39) 南谷幹夫, 他. *臨床とウイルス*. 1996;24(5):399-408.
- 40) Kubota N, et al. *J Biochem*. 1990;107(3):486-92. (PMID : 1692828)
- 41) 浅野茂隆, 造血因子. 1990;1(1):63-78.
- 42) 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)
- 43) 社内資料 : 内田立身, 他 : 好中球増多マウスにおける好中球回転 (1989)
- 44) 田村政彦, 他. *薬理と治療*. 1990;18(Suppl.9):2419-30.
- 45) 田村政彦, 他. *薬理と治療*. 1990;18(Suppl.9):2431-9.
- 46) 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)
- 47) 赤松健一, 他. *薬理と治療*. 1990;18(Suppl.9):2487-526.

- 48) 赤松健一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2535-50.
- 49) 古藤正男, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2527-34.
- 50) 田村政彦, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2469-77.
- 51) Matsumoto M, et al. Microbiol Immunol. 1990;34(9):765-73. (PMID : 1704477)
- 52) Matsumoto M, et al. J Antimicrob Chemother. 1991;28(3):447-53. (PMID : 1720432)
- 53) Tamura M, et al. Leukemia. 1991;5(12):1043-9. (PMID : 1723131)
- 54) 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)
- 55) 関野久之, 他. 診療と新薬. 1989;26(11):1660-732. 補遺
- 56) 木下春喜, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2629-40.
- 57) 木下春喜, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2641-51.
- 58) 加藤基浩, 他. 薬物動態. 1993;8(6):1213-8.
- 59) 社内資料 : 木下春喜, 他 : ラットにおける尿・糞・胆汁中排泄 (1989)
- 60) 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)
- 61) Litam PP, et al. Ann Intern Med. 1993;118(12):954-5. (PMID : 7683852)
- 62) Redmond J 3rd, et al. Arch Pathol Lab Med. 1994;118(10):1014-5. (PMID : 7524465)
- 63) Imashuku S, et al. Br J Haematol. 1995;89(1):188-90. (PMID : 7530477)
- 64) Kojima S, et al. N Engl J Med. 1992;326(19):1294-5. (PMID : 1373226)
- 65) 月本一郎, 他. 厚生省特定疾患特発性造血器障害調査研究班平成 7 年度研究業績報告書. 1996. p135.
- 66) Ohara A, et al. Blood. 1997;90(3):1009-13. (PMID : 9242530)
- 67) Tichelli A, et al. Blood. 1992;80(2):337-45. (PMID : 1627795)
- 68) Welte K, et al. Ann Hematol. 1996;72(4):158-65. (PMID : 8624368)
- 69) Block T, et al. Urol Res. 1992;20(4):289-92. (PMID : 1380747)
- 70) Shameem IA, et al. Cancer Immunol Immunother. 1994;38(6):353-7. (PMID : 7515769)
- 71) Tachibana M, et al. Br J Cancer. 1997;75(10):1489-96. (PMID : 9166942)
- 72) Ohigashi T, et al. J Urol. 1992;147(1):283-6. (PMID : 1370331)
- 73) Thacker JD, et al. Int J Cancer. 1994;56(2):236-43. (PMID : 7508889)
- 74) 社内資料 : 浅野忠, 他 : ラットにおけるカラゲニン足浮腫に対する影響 (1989)
- 75) 社内資料 : 浅野忠, 他 : 一般薬理作用 (血球系) (1989)
- 76) 森野久弥, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2583-613.
- 77) 野口規子, 他 : 薬理と治療, 1990;18(Suppl. 9):2259-62.
- 78) 三沢保幸, 他 : 薬理と治療, 1990;18(Suppl. 9):2263-5.
- 79) 増田久美子, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2267-98.
- 80) 鈴木雅実, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2299-343.
- 81) 社内資料 : 田村博志, 他 : ラットにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (1989)
- 82) 社内資料 : 坂牧義之, 他 : ラットにおける 13 週間反復皮下投与毒性試験 (1989)
- 83) 社内資料 : 野口午郎, 他 : イヌにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (1989)
- 84) 社内資料 : 谷本義文, 他 : アカゲザルにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (1988)
- 85) 社内資料 : 柿本守夫, 他 : アカゲザルにおける 13 週間反復皮下投与毒性試験 (1988)
- 86) 社内資料 : 肥後伸一郎, 他 : ラットにおける 12 ヶ月間反復腹腔内投与毒性試験 (1989)
- 87) 社内資料 : Fuller, G. B., 他 : アカゲザルにおける 12 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (1989)
- 88) 井上誠, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2405-13.
- 89) 杉山修, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2345-53.
- 90) 杉山修, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2355-69.
- 91) 原洋明, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2371-7.
- 92) 杉山修, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2379-90.
- 93) 鈴木雅実, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2415-7.
- 94) 井上誠, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2391-404.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況と異なる。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（英国の SmPC：2021 年 6 月）

英国（1993 年 11 月承認）
会社名：Chugai Pharma UK Ltd
販売名：GRANOCYTE
剤形・規格 13 million IU/mL / 34 million IU/mL, powder and solvent for solution for injection/infusion 13 million IU/mL / 34 million IU/mL, powder and solvent for solution for injection/infusion in a pre-filled syringe
効能又は効果 4.1 Therapeutic indications GRANOCYTE is indicated in adults, adolescents and children aged older than 2 years for: <ul style="list-style-type: none"> ▪ The reduction of the duration of neutropenia in patients (with non myeloid malignancy) undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation (BMT) and considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. ▪ The reduction of the duration of severe neutropenia and its associated complications in patients undergoing established cytotoxic therapy associated with a significant incidence of febrile neutropenia. ▪ The mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs), for patients as well as healthy donors.
用法及び用量 4.2 Posology and method of administration <u>Method of administration</u> GRANOCYTE can be administered by sub-cutaneous injection or by intravenous infusion. Particular handling of the product or instructions for preparation are given in sections 6.6. <u>Posology</u> Therapy should only be given in collaboration with an experienced oncology and/or haematology centre. The recommended dose of GRANOCYTE is 19.2 MIU (150 µg) per m ² per day, therapeutically equivalent to 0.64 MIU (5 µg) per kg per day for: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peripheral Stem Cells or bone marrow transplantation, ▪ established cytotoxic chemotherapy ▪ PBPC mobilisation after chemotherapy. GRANOCYTE 13 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 0.7 m ² . GRANOCYTE 34 million IU/mL can be used in patients with body surface area up to 1.8 m ² . For PBPC mobilisation with GRANOCYTE alone, the recommended dose is 1.28 MIU (10 µg) per kg per day. (抜粋)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

英国の SmPC における妊婦等への投与に関する情報は以下のとおりである。

妊婦等に関する海外情報

出典	記載内容
英国の SmPC (2021 年 6 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no adequate data from the use of lenograstim in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. GRANOCYTE should not be used during pregnancy unless clearly necessary. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether lenograstim is excreted in human milk. The excretion of lenograstim in milk has not been studied in animals. Breast-feeding should be discontinued during therapy with GRANOCYTE.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SmPC とは異なる。

〈本邦における使用上の注意〉

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。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国の SmPC（2021 年 6 月）	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Paediatric Population</i> The dose in children older than 2 years and adolescent is the same as in adults when used to reduce the duration of neutropenia after myeloablative therapy followed by BMT or after cytotoxic chemotherapy. Very limited data are available for mobilisation of peripheral blood progenitor cells at the adult dose. The safety and efficacy of GRANOCYTE in children aged less than 2 years have not been established. <p style="text-align: right;">(抜粋)</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

