

レノグラスチム

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：レノグラスチム、商標名：ノイトロジン注
b. 剤型	注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	0歳～
e. 効能・効果、対象疾患	先天性・特発性好中球減少症に対する自己注射 成人と同一か否か：はい・いいえ（成人においても自己注射の適応なし） 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	5万例を越えない。（年間100例以下）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	中外製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認有・無 承認年月日：成人、小児とも1991年10月4日 小児での承認有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） シリンジ製剤を開発中
c. 海外での開発・販売企業	Chugai Pharma
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況：別表参照	成人での承認有・無 承認年月日：74カ国にて承認済（別紙） 小児での承認有・無 開発中であれば開発国と開発状況を記載 なし
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ノイトロジン注
b. 効能・効果、対象疾患	先天性・特発性好中球減少症、がん化学療法による好中球減少症、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、AA・MDS・HIV感染症・免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症
c. 用法・用量	先天性・特発性好中球減少症の小児に対しては、好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点より $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下又は静脈内投与
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	＜禁忌＞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 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 ＜慎重投与＞①薬剤過敏症の既往歴ある患者②アレルギー素因のある患者 ③肝・腎・心肺機能に高度な障害のある患者 ＜その他の注意＞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
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：未承認 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
英国の状況	承認状況：骨髄移植後の好中球数増加促進、 癌化学療法による好中球減少症 自家末梢血幹細胞動員効果及び健常人での末梢血幹細胞動員効果

	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 BMT、CIN、PBPC 用法・用量 5 μg/kg/day(BMT、CIN)、10 μg/kg/day(PBPC) 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：同剤又は構成成分に過敏症のある患者 化学療法を同時に使用してはならない de novoAML 患者 55 歳以下の de novoAML 患者且つもしくは t(8;21),t(15;17),inv(16)等の遺伝子異常をもつ de novoAML 患者 使用上の注意： ・ G-CSF が数種の骨髄性白血病細胞の増殖を in vitro で促進したとの報告がある ・ 骨髄異形成症候群、secondary AML、又は CML の患者での G-CSF の効果・安全性は確立されていない。従って、これらの疾患に対して使用されるべきでない。 ・ 前骨髄性腫瘍状態の患者では使用に注意が必要。 ・ 白血球増多症を考慮し、予想された nadia 後に白血球数が $50 \times 10^9/L$ を超えた場合は直ちに投与を中止すること。PBPC の場合は $70 \times 10^9/L$ を超えた場合は直ちに投与を中止すること。 ・ 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるため、十分な観察を行い、その症状が確認された場合は投与を中止すること。 ・ 急性及び慢性 GVHD の発症と Granocyte の関係は明らかとされていない。 ・ 抗癌剤の投与量増減のために、化学療法各クール間での Granocyte の投与すべきでない。 ・ PBPC 動員に対して Granocyte 単独より化学療法併用の方が効果があった。しかしながら、PBPC 動員方法は、患者個々で決めるべきである ・ PBPC 動員前に放射線療法且つ/又は骨髄を抑制する治療を行った患者の場合は、末梢血中に十分な幹細胞数 (2×10^6 CD34⁺/kg) を得られない。 ・ Progenitor cell 数の確認には、flow cytometry による CD34⁺細胞数の分析により行う。 ・ PBPC 動員をドナー健康人に行う場合には、骨髄移植ドナーに関する各施設での regulation に沿った形で選定作業を実施することを考慮しなければいけない。 ・ 60 歳以上のドナーでの Granocyte の効果・安全性は確立されていない。等
5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
総説：好中球減少症；造血因子,Vol2,No4,407-415	G-CSF の特発性好中球減少症とみなされる 5 症例と薬剤起因性とみられる 1 症例について検討したが、いずれの症例においても G-CSF は劇的であった。用量については 2～5 μ g/kg の静注でよく全例において副作用はみられなかった。
小児期好中球減少症に対する rG-CSF の臨床的検討；臨床血液,32(3):212-220,1991	対象は先天性好中球減少症(CN)8 例慢性好中球減少症など種々の好中球減少症(MN)9 例周期性好中球減少症(CYN)3 例、再生不良性貧血(AA)7 例を原則として皮下投与 2 μ g/kg の 7 日間投与を行い、反応の悪い例では 5 μ g/kg に増量し 7～28 日間投与した。全症例における有効率は 67%(18/27)であった。一般に CN や AA では有効率が低く CYN では 3 例全例が有効であった。投与終了後は速やかに前値に下がる例が多かった。副作用は軽度の腰痛と一過性のトランスアミラーゼの上昇が 1 例ずつみられたのみであった。安全性に特に問題なかった。CN や AA では増量や投与期間の延長も必要と思われる。

Phase I evaluation of sequential Doxorubicin+Gemcitabine Then Ifosfamide+Paclitaxel+Cisplatin+for patients with unresectable or Metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelial tract. J Clinical Oncol 18: P840-846, 2000.	Treatment Plan(P841) Patients were instructed in the administration of rhG-CSF and self-administered 5 μ g/kg/d by subcutaneous injection on days 3 to 11 of each cycle	
Phase I study of paclitaxel and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in Patients with unresectable Malignancy;Investigational New Drugs,16: 29-36,1998	Drug formulation preparation(P30) G-CSF, supplied by the National Cancer Institute was self-administered subcutaneously by patients on a daily basis, and began 24 hours after the completion of the paclitaxel infusion.	
Exploring sequenced chemotherapy regimens in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Eur J Cancer 36 S26-S29, 2000.	2.Methodology (S27) Patients self-administered rhG-CSF 5 μ g/kg/day s.c. From day6 to 17 of each cycle.	
A phase I study of topotecan followed sequentially by Doxorubicin in patients with advanced malignancies. Clin Cancer Res 13: 755-760, 1997	PATIENTS AND METHODS(P 756) G-CSF was supplied as a 300 μ g/ml solution in 2-ml single-use vials. Patients were taught to self-administer G-CSF as a s.c. injection G-CSF 5mg/kg/day was given in the evenings starting no sooner than 24 h after the doxorubicin was administered and continued until the WBC count was $\geq 10000/\mu$ g on two successive determinations after the expected Nadir.	
Randomized open label phase III trial of CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy and filgrastim versus CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). A multicenter trial by the Austrian Working Group For Medical Tumor Therapy. Ann Hematol 75: P135-140,1997.	Abstract(P135) Thirty-eight patients in arm 1 were treated with CEOP/IMVP-Dexa chemotherapy and filgrastim,36 in Arm 2 with CEOP/IMVP-Dexa chemotherapy alone. In arm 1 filgrastim was self-injected by the patients at 5 μ g/kg body wt. s.c. daily,except on the days when cytotoxic drugs were given.	
骨髄異形成症候群(MDS)からみた治療方針 ～G-CSFの出現で治療方針はどうか変わったか～; 日常診療と血液, Vol 4, No2, P159-164, 1994	G-CSFはわが国のMDS治療で最初に認可された薬剤である。MDSでは血球の質的量的異常による骨髄不全死と急性白血病化とが特徴であるが、頻度としては感染症死が最も多い、G-CSFは好中球増加、機能賦活化などの作用があり、MDSではより長期間にわたる投与が望まれるその目的には皮下注射で1回当たりの投与量を減らした維持投与が有意義である。(P159) 皮下注は外来で比較的容易に行える治療である。われわれの症例の多くは外来で自己注射を行っている。(P162)	
G-CSFを長期投与した再生不良性貧血患者の臨床経過; 治療学, Vol 25, No 12, 108-112, 1991	症例2 (P111) 本例はG-CSFを皮下へ自己注射することにより外来通院が可能となり、現在社会復帰している。	
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)		
対象とする年齢の小児のPKデータ		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	報告なし	
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	報告なし	
その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	報告なし	
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	患者及びその家族の日常生活の負担軽減によるQOLの改善のため。	
開発が行われなかった理由	・ これまで他疾患において自己注射が認められている製剤については、学会からの要望によるものであるため。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法: 1)	その根拠: 2)、3)は現状から妥当でないため	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
		現在までに特に働きかけは行われていない。