

フィルグラスチム

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：フィルグラスチム 商標名：GRAN INJECTION
b. 剤型	グランシリンジ 75 グラン注射液 75
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい いいいえ
d. 対象年齢	～15 歳
e. 効能・効果、対象疾患（要望する医療行為）	・先天性・特発性好中球減少症患児に対するフィルグラスチム（G-CSF 製剤）の自己注射 ・フィルグラスチムは既に「先天性・特発性好中球減少症」に対し効能効果（投与方法；皮下投与）が認められている。 成人と同一か否か はい・いいえ 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 万例未満
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	・今回、自己注射を要望するフィルグラスチムは 1991 年製造承認 ・販売企業：麒麟麦酒株式会社、三共株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	・自己注射は医療行為となるため、製薬企業の開発対象外となる ・薬剤としては「先天性・特発性好中球減少症」に対しすでに効能効果は取得している。
c. 海外での開発・販売企業（海外での自己注射の状況）	・フィルグラスチムとしては米国において 1991 年 2 月 FDA より承認を取得して以来欧米各国、東アジア諸国で販売。2000 年 1 月現在、97 ヶ国・地域で承認・許可されている。欧米等においては AMGEN 社及び AMGEN・Roche 社、東アジア諸国では麒麟麦酒にて開発・販売されている。 ・欧米においては G-CSF 製剤の自己注射は既に認められている。
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況（海外での自己注射の状況）	・欧米では小児、成人問わず自己注射が認められ、既に幅広く一般的に行われている。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	GRAN INJECTION
b. 効能・効果、対象疾患	先天性・特発性好中球減少症
c. 用法・用量	好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ を 1 日 1 回皮下投与する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	・禁忌 1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者 2. 骨髓中の芽球が十分減少していない骨髓性白血病の患者及び末梢血液中に骨髓芽球の認められる骨髓性白血病の患者〔芽球が増加することがある〕 ・慎重投与 1. 薬物過敏症の既往歴のある患者 2. アレルギー素因のある患者 ・重要な基本的注意 1. 全ての効能・効果に対する注意 (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。 (2) アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。 (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。また、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、腰痛等が高頻度で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。 2. 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意 (1) ドナーからの末梢血幹細胞の動員・摂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。

(2) 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。

(3) ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。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。

(4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシipient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。

(5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照）。

(6) 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。

(7) 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) 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。

3. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意

(1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、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。

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

4. HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意

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患者に対しては、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）。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（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）。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。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。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意

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。

・副作用 副作用等発現状況の概要

末梢血幹細胞の動員ドナー

51 例中全例に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は腰痛 24 件（47.1%）、頭痛 10 件（19.6%）、関節痛 8 件（15.7%）、発熱 6 件（11.8%）等であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 44 件（86.3%）、Al-P 上昇 35 件（68.6%）、白血球減少・好中球減少 15 件（29.4%）、尿酸上昇 12 件（23.5%）、血小板減少 7 件（13.7%）、CRP 上昇 6 件（11.8%）等であった。〔効能追加時〕

好中球減少症の対象患者

延べ 6,391 例中 679 例（10.6%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は骨痛（胸部、腰部、骨盤部等）97 件（1.5%）、発熱 73 件（1.1%）、腰痛 52 件（0.8%）、肝機能異常 39 件（0.6%）等であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 222 件（3.5%）、Al-P 上昇 202

	件 (3.2%)、ALT (GPT) 上昇 68 件 (1.1%)、AST (GOT) 上昇 51 件 (0.8%) 等であった。[承認時、安全性定期報告時及び効能追加時] 重大な副作用 1. ショック (頻度不明) ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 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。 3. 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、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。 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ので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。 5. 脾破裂 (頻度不明) 造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、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い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。 その他の副作用 1. 皮膚 (頻度不明) 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等) 2. 皮膚 (1%未満) 発疹、発赤 3. 筋・骨格 (1～5%未満) 骨痛、腰痛 4. 筋・骨格 (1%未満) 胸痛、関節痛 5. 消化器 (1%未満) 悪心・嘔吐 6. 肝臓 (1～5%未満) ALT (GPT) 上昇 7. 肝臓 (1%未満) 肝機能異常、AST (GOT) 上昇 8. 血液 (頻度不明) 血小板減少 9. その他 (頻度不明) 脾腫、浮腫 10. その他 (1～5%未満) 発熱、LDH 上昇、ALP 上昇 11. その他 (1%未満) 頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇 ・高齢者への投与 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 [高齢者では、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]。 ・妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。 ・小児等への投与 1. 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい (使用経験が少ない)。
--	--

	2. 小児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。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。 ・適用上の注意 1. アンブルカット時 本剤はワンポイントカット（イージーカット）アンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。 2. 調製時 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。 3. 投与時 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。 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、染色体異常がみられたとの報告がある。 3. 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。 4. 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。 5. 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 <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> で増殖促進傾向を示したとの報告がある。
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 （自己注射について）	フィリグ・ラスタム製造承認状況：1991年2月承 自己注射実施状況： ・米国ではFDAによるフィリグ・ラスタム承認時、同時に自己注射が認められた。 ・米国では患者さん、家族の肉体的、精神的、経済的負担および医療機関、保険機関の負担とフィリグ・ラスタムの安全性を鑑み既に薬剤発売当初より自己注射が行われている。 ・患者さんまたは家族によるフィリグ・ラスタム自己注射に際しては、事前に院内にて注射器の取り扱い方法、皮下投与方法、薬剤による副作用、副作用発生時の対処方法等について教育を徹底して行っており安全対策を図っている。 欧米においても、先天性・特発性好中球減少症の適応は取得している。
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）	なし
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
なし	なし
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	記載内容のサマリー
なし	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		記載内容のサマリー
なし		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		記載内容のサマリー
なし		なし
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性		小児である患者さんおよびその付添いとなる家族の医療機関への通院に伴う肉体的、精神的、経済的負担および診療行為を行う医療機関、医療費を負担する保険機関の負担とフィリグラスチムの安全性を鑑み患者さん本人または患者さんの家族等による自宅等でのフィリグラスチム投与が必要と判断する。
開発が行われなかった理由		自己注射は、医療行為であり、製造企業の申請で自己注射が認可されるわけではない。従って、企業が開発を行っていない。
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		その根拠
患者さんまたはその家族によるフィリグラスチム自己注射に際しては、事前に院内にて注射器の取り扱い方法、皮下投与方法、薬剤による副作用、副作用発生時の対処方法等について徹底した教育を行い安全性確保の為に対策を図る。		欧米での事例を参考にした。
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、進捗状況
日本血液学会／ 日本臨床血液学会（両学会理事会にて行政当局に申請することが承認された）	未定	癌化学療法後の G-CSF 製剤の自己注射（院外での投与）の要望する予定。2003 年度中（詳細時期不明）。