

ナルトグラスチム（遺伝子組換え）

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：ナルトグラスチム（遺伝子組換え） Nartograstim (genetical recombination) 商標名：ノイアップ（Neu-up） ノイアップ注 25、ノイアップ注 50、ノイアップ注 100 ノイアップ注 250
b. 剤型	瓶（バイアル。用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい（但し別途注射器を用意し、貼付溶解液を用いて溶解し、注射器に移し変えて投与する）
d. 対象年齢	新生児、乳児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい <u>先天性・特発性好中球減少症における自己注射</u> 1. 成人と同一か否か：はい 2. 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか 《現在取得している効能効果》 ・骨髄移植時の好中球数の増加促進（小児・成人） ・がん化学療法による好中球減少症（急性骨髄性白血病を除く） ・小児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
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	およそ80～100症例
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	協和発酵工業株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	1. 成人での承認 有（承認年月日） 1994年4月1日（ノイアップ注 50、ノイアップ注 100、ノイアップ注 250） 1998年1月26日（ノイアップ注 25） 2. 小児での承認 有（承認年月日は成人と同じ） 3. 開発状況 特に新たな適応症追加の開発には着手していない
c. 海外での開発・販売企業	なし
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	1. 成人での承認 無 2. 小児での承認 無 3. 開発中であれば開発国と開発状況を記載 無
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ノイアップ注 25、ノイアップ注 50、ノイアップ注 100、ノイアップ注 250
b. 効能・効果、対象疾患	1. 骨髄移植時の好中球数の増加促進（小児・成人） 2. がん化学療法による好中球減少症（急性骨髄性白血病を除く） 3. 小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症 4. 先天性・特発性好中球減少症
c. 用法・用量	1. 骨髄移植時の好中球数の増加促進（小児・成人） 通常、骨髄移植施行翌日ないし5日後よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）8 µg/kg を1日1回静脈内投与する。 2. がん化学療法による好中球減少症（急性骨髄性白血病を除く） 《成人・小児急性リンパ性白血病》 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム2 µg/kg を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出欠傾向等の問題が無い場合は1 µg/kg を皮下投与する。 《成人・小児悪性リンパ腫、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、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として1 µg/kg を1日1回皮下投与する。出欠傾向等により皮下投与が困難な場合は2 µg/kg を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。 《その他のがん腫（急性骨髄性白血病は除く）》 通常、がん化学療法剤投与終了後、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、ナルトグラスチム（遺伝子組換え）として1 µg/kg を1日1回皮下投与する。出欠傾向等により皮下投与が困難な場合は2 µg/kg

	を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。 また、がん化学療法剤投与終了後、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 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された症例で、引き続き同一がん化学療法を施行する場合、次回以降のがん化学療法において、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が確認された時点からナルトグラスチム（遺伝子組換え）として $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下投与する。出欠傾向等により皮下投与が困難な場合は $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。 3. 小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症 通常、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として $4\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下投与または $8\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈内投与する。 4. 先天性・特発性好中球減少症 成人：通常、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下投与または $4\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈内投与する。 小児：好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の状態を示した時点よりナルトグラスチム（遺伝子組換え）として $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下投与または $4\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈内投与する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	禁忌 1) 本剤の成分また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白血病患者および末梢血中に芽球の認められる骨髓性白血病患者（芽球が増殖することがある）。 使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) ATM^{TM}-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[投与経験が少なく安全性が確立していない] (4) 小児 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与は好中球減少症患者に限定すること。 (2) 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（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、減量休薬等の適切な処置をとること。 (3) 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。 (4) 骨髄移植症例のうち原疾患が骨髓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 <i>in vitro</i> 試験により、本剤の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、定期的に血液検査および骨髄検査を行い、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。 (5) 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時間以内および投与終了後24時間以内の本剤の投与は避けること。 3. 副作用 承認時および2000年3月までの使用成績調査において、3992例中、副作用および臨床検査値異常の発現例は211例（発現率5.3%）で、284件であった。主な副作用はLDH[上昇72件（1.8%）、A1-P 上昇53件（1.3%）、腰痛27件（0.7%）、発熱18件（0.5%）、骨痛11件（0.3%）、背部痛4件（0.1%）であった。 1) 重大な副作用 (1) ショックをお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（0.1%）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、呼吸困難および胸部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. 高齢者への投与(略) 5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与(略) 6. 小児への投与 (1) 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は、観察を十分にいき慎重に投与すること。 7. 適用上の注意 (1) 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。 (2) 調整時 ・本剤の投与に際しては他剤との混注を行わないこと。 ・本剤の投与に際しては、添付の溶解液(日局生理食塩液または、日局注射溶水)で溶解して用いる。 ・添付溶解液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (3) その他 使用後のバイアル中の薬剤残液は廃棄すること。 4. 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およ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疾患において、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	顆粒球コロニー刺激因子は米国において firgrastim の、英国において lenograstim の自己注射が認められている。しかしわが国では、Nartograstim を含めた全ての顆粒球コロニー刺激因子製剤は、先天性好中球減少症を含む全ての適応疾患で自己注射の承認を得ていない。 先天性好中球減少症の場合、その 90-95%は G-CSF に反応し好中球の増加が見られ、感染症頻度、抗生剤の使用頻度、入院回数等が減少し、患児の QOL が改善されることが多数例の検討で明らかになっている。しかしながら、投与を中止すると好中球が再び減少するため、効果を持続させるためには連日もしくは週数回の投与が必要となる。自己注射が認められていないわが国の現状では、頻繁の通院は患児およびその家族にかなりの負担となっている。
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: なし
	添付文書の記載内容: なし 効能・効果、対象疾患: なし 用法・用量: なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容: なし
その他海外での状況	承認状況: なし
	添付文書の記載内容: なし 効能・効果、対象疾患: なし 用法・用量: なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容: なし
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
※先天性好中球減少症に対する本剤の自己注射についての総説、教科書・ガイドラインへの記載はない。	
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 データなど		
著者、雑誌名、ページ、発行年など		記載内容のサマリー
-2-1 対象とする年齢の小児の PK データなど		※本剤の小児における PK に関する試験報告は無い。よって下記に関連する資料を提示する
#1. 臨床医薬 7(9):1947-1971 (1991)		健康成人における KW2228(Nartograstim)の第 I 相臨床試験(健康成人男子 34 名を対象に KW-2228 の静脈内単回投与、同反復投与、皮下単回投与、同反復投与試験を行った。血漿中 KW-2228 濃度は用量依存的に増加し、皮下投与のほうが静脈内投与より消失が緩やかであった。反復投与において血漿中動態の変化および蓄積性を認めなかった。副作用は、静脈反復投与の 1 例に軽度の一過性腰痛が関連性を疑われた以外、明らかではなかった。
#2. 応用薬理 42(3)211-229 (1991)		生後 3 日齢のラットに KW2228(Nartograstim) 1, 10, 100 および 500 $\mu\text{g/kg}$ を 4 週間皮下投与し、反復投与毒性を検討した。死亡は認められず、一般状態への悪化は認められず、被検物質の薬効に起因すると考えられる変化が観察された。
-2-2 小児先天性・特発性好中球減少症に対する G-CSF の有用性に関する報告		
#3. Jpn J. Clin. Hematol. 34(1):111-118, 1993		再生不良性貧血、先天性好中球減少症に対して KW2228(Nartograstim)を皮下投与で 1-8 $\mu\text{g/kg}$ 、静注で 2-16 $\mu\text{g/kg}$ 投与した。主治医判定有効率は 81.8%、投与前後の好中球数は、再生不良性貧血(23 例)で 304/ μL から 1300/ μL へ、慢性良性型(13 例)で 204/ μL から 3027/ μL へ、Kostman 型(6 例)で 125/ μL から 2193/ μL へ、その他(3 例)で 360/ μg から 2007/ μg へ増加した。安全性においては、特に問題となる重篤な副作用は認められなかった。
・ N Eng J Med 320: 1306-1311, 1989		先天性好中球減少症の場合、その 90-95%は G-CSF に反応し好中球の増加が見られ、感染症頻度、抗生剤の使用頻度、入院回数等が減少し、患児の QOL が改善されることが多数例の検討で明らかになっている。しかしながら、投与を中止すると好中球が再び減少するため、効果を持続させるためには連日もしくは週数回の投与が必要となる。
・ 日本小児血液学会誌 4:420-427, 1990		
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
		先天性好中球減少症に対する本剤を用いた 2 重盲検試験は行なわれていない。
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
		先天性好中球減少症に対する本剤を用いた公的試験は行なわれていない。
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		先天性好中球減少症において G-CSF 製剤の投与は、その 90%以上に好中球の増加が見られ、有効であることが多数例の検討で明らかである。しかしながら、投与を中止すると好中球が再び減少するため、効果を持続させるためには連日もしくは週数回の投与が必要となる。 頻回の外来通院は、患児およびその家族は経済的にも精神的・肉体的にも多大な負担となる。また、診察回数増による医療費の増大も問題である。これらの問題を解決し、患児とその家族の QOL を改善するためには、糖尿病におけるインスリンの自己注射に倣い、G-CSF 製剤の自己注射への適応拡大が必要である。
開発が行われなかった理由		本剤の添付文書の記載にもあるとおり、通常、G-CSF は「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」となっていることから、患児およびその家族による自己注射の開発試験は行なわなかった。
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
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