

※※ 2018年 6月改訂(下線部分)〈第23版〉

※ 2016年 9月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 3 3 9 9

貯法
遮光下、凍結を避け、10℃以下に保存
使用期限
包装に表示の期限内に使用すること
注意事項
(シリンジ) 取扱い上の注意の項参照

G-C-S-F 製剤

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

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	20300 AMZ00751	20300 AMZ00752	21200 AMZ00154
薬価収載	1991年11月	1991年11月	2000年 5月
販売開始	1991年12月	1991年12月	2000年 6月
再審査結果	2006年12月	2006年12月	2006年12月
効能追加	2000年 3月	2000年 3月	—

	シリンジ 75	シリンジ 150	シリンジ M300
承認番号	21400 AMZ00187	21400 AMZ00188	21400 AMZ00189
薬価収載	2002年 6月	2002年 6月	2002年 6月
販売開始	2002年 8月	2002年 8月	2002年 8月
再審査結果	2006年12月	2006年12月	2006年12月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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髄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髄性白血病の患者
[芽球が増加することがある]

【組成・性状】

グラン注射液は1アンプル中に、グランシリンジは1シリンジ中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状
	有効成分	添加物			
グラン注射液75 (0.3mL中)	75 µg	ポリソルベート80 0.012mg D-マンニトール 15mg pH調節剤	3.7 ~ 4.3	約 1 (生理食塩液対比)	本品は無色澄明の液である。
グランシリンジ75 (0.3mL中)					
グラン注射液150 (0.6mL中)	150 µg	ポリソルベート80 0.024mg D-マンニトール 30mg pH調節剤			
グランシリンジ150 (0.6mL中)					
グラン注射液M300 (0.7mL中)	300 µg	ポリソルベート80 0.028mg D-マンニトール 35mg pH調節剤			
グランシリンジ M300 (0.7mL中)					

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞の末梢血中への動員	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	成人・小児 通常、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 400 µg/m ² 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。
	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	成人・小児 通常、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) 400 µg/m ² 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。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、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) 300 µg/m ² を1日1回点滴静注する。
	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。	
がん化学療法による好中球減少症	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)で骨髓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) 200 µg/m ² 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) 100 µg/m ² を1日1回皮下投与する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量	
がん化学療法による好中球減少症	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、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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	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、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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/ 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、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)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。		
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、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
	小児	好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
	小児	好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。
	小児	好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

がん化学療法による好中球減少症

1. 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。
2. 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。
3. 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/ mm^3 に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/ mm^3 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。

【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) アレルギー素因のある患者

2. 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) 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。

- 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・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。
- 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) 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。
- (6) 先天性好中球減少症に対する注意
- 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 1) 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。
 - 2) 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。
3. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む)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。[グラン注射液効能追加時]

好中球減少症の対象患者

延べ7,175例中935例(13.0%)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)124件(1.7%)、発熱117件(1.6%)、腰痛108件(1.5%)、肝機能異常40件(0.6%)等であった。主な臨床検査値異常変動はLDH上昇348件(4.9%)、Al-P上昇264件(3.7%)、ALT(GPT)上昇89件(1.2%)、AST(GOT)上昇68件(0.9%)、CRP上昇45件(0.6%)等であった。[再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- ※1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明) ショック、アナフィラキシー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。
- 6) 毛細血管漏出症候群(0.01%) 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- ※※7) 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) 大型血管の炎症が発現することがあるので、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。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度			
	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(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇	
血液				血小板減少
腎臓				糸球体腎炎

	副作用の頻度			
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	LDH上昇	発熱、 ALP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	脾腫、浮腫

4. 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]。

5. 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]。

6. 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。

7. 適用上の注意

(注射液)

- (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。

(シリンジ)

- (1) グランシリンジ製剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (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。
- (4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. 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) 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。
- (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。
- (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。
- (6) 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1～4)}

健康成人男子に本剤1.0 µg/kgを単回点滴静注又は皮下投与したときの血漿中濃度の推移は、次のとおりであった。点滴静注(30分)後の消失半減期は1.40時間、AUCは21.6ng・hr/mLであった。皮下投与後の消失半減期は2.15時間、AUCは11.7ng・hr/mL、バイオアベイラビリティは0.54であった。

また、6日間連日点滴静注又は皮下投与における投与初日と6日目における血漿中濃度の推移に著明な差を認めず、蓄積性は認められなかった。

2. 尿中排泄^{1,3)}

健康成人男子に本剤3.0 µg/kgを点滴静注又は本剤1.0 µg/kgを皮下投与し、24時間後までの尿中濃度を測定した結果、すべて測定限界以下であった。

【臨床成績】

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

末梢血幹細胞の動員ドナーに本剤を皮下投与した場合、国内一般試験ではドナー体重あたりCD34⁺細胞数(3×10⁶/kg以上)採取可能なドナーは85.7%(6/7)、海外無作為比較試験(投与量10 µg/kg)では患者体重あたりCD34⁺細胞数(3×10⁶/kg以上)採取可能なドナーは88.0%(88/100)であった。また、自家末梢血幹細胞の動員患者の場合、乳癌を対象とした国内一般試験での本剤単独及びがん化学療法剤との併用によるCD34⁺細胞数(2×10⁶/kg以上)採取可能な患者は、それぞれ57.1%(4/7)、100%(6/6)であった。(社内資料)

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

(1) 末梢血幹細胞移植

同種末梢血幹細胞移植では急性白血病を対象とした海外無作為比較試験(投与量5 µg/kg、皮下投与)、また、自家末梢血幹細胞移植では乳癌を対象とした国内一般試験及び悪性リンパ腫を対象とした海外無作為比較試験(投与量5 µg/kg、皮下投与又は点滴静注)にて末梢血幹細胞移植後の好中球数の増加促進効果が認められた。同種及び自家末梢血幹細胞移植時の好中球数(≥500/mm³)の回復日数の中央値は、それぞれ13日、9～11日であった。(社内資料)

(2) 骨髄移植^{5, 6)}

同種同系骨髄移植患者を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験の結果、本剤を点滴静注した投与群は、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)、プラセボ投与群35.3%(12/34)であった。また、自家骨髄移植患者を対象にした一般臨床試験においても同様に好中球数の増加促進を認め、その有効率は90.6%(29/32)であった。

3. がん化学療法による好中球減少症^{7～9)}

悪性リンパ腫患者を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験の結果、本剤の皮下投与群は、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)、プラセボ投与群13.8%(4/29)であった。

乳癌患者を対象にアデニンを対照薬とした二重盲検比較試験の結果、本剤の皮下投与群は、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93.1%(27/29)、アデニン投与群14.3%(4/28)であった。

急性白血病患者を対象とした非盲検比較試験の結果、本剤を点滴静注した投与群は、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。

4. 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^{10, 11)}

一般臨床試験の結果、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は88.5%(31/35)であった。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症¹²⁾

一般臨床試験の結果、骨髄異形成症候群21例に対して漸増法により本剤50～400 µg/m²(通常100 µg/m²)を点滴静注した場合、20例に好中球数の増加効果及び17例中6例に骨髄所見の改善が認められた。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症¹³⁾

一般臨床試験の結果、漸増法により本剤100～1,200 µg/m²(通常400 µg/m²)を点滴静注した場合、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は67.6%(23/34)であった。

7. 先天性・特発性好中球減少症¹⁴⁾

一般臨床試験の結果、本剤25～200 µg/m²(通常50 µg/m²)を皮下投与した場合、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は78.0%(32/41)であった。

【薬 効 薬 理】

1. 薬理作用^{15～20)}

(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、成熟好中球の骨髄からの放出作用

*in vitro*コロニー形成試験において、マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養するとき、本剤は好中球前駆細胞の分化・増殖作用を有する。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するとき、末梢血好中球数の減少は防止され、骨髄中では骨髄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。ラットに本剤を投与するとき骨髄中の成熟好中球の末梢血への放出促進効果が推測される。

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するとき末梢血中のCFU-GM、BFU-E、CFU-Mk及びCFU-Mixの増加が認められた。(社内資料)

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。(社内資料)

(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、本剤投与により貪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。(社内資料)

また、健常人の末梢血好中球を本剤存在下で培養するとき、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*)。悪性リンパ腫患者のがん化学療法施行後に本剤を投与するとき、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*)。

2. 作用機序²¹⁾

マウス骨髄細胞、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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フィルグラスチム(遺伝子組換え)

Filgrastim(Genetical Recombination)

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(C845H1339N223O243S9；分子量：18,798.61)からなるタンパク質である。

【取 扱 い 上 の 注 意】

〈シリンジ〉

1. 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。
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。
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。

【 包 装 】

グラン注射液75	1アンプル、10アンプル
グラン注射液150	1アンプル、10アンプル
グラン注射液M300	1アンプル、10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

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求 No.〉

- 1) 東 純一ほか：臨床医薬 5(8), 1579(1989) 018-088
- 2) 東 純一ほか：臨床医薬 5(8), 1605(1989) 018-089
- 3) 東 純一ほか：臨床医薬 5(11), 2231(1989) 018-091
- 4) 東 純一ほか：臨床医薬 5(11), 2253(1989) 018-092
- 5) 正岡 徹ほか：今日の移植 3(3), 233(1990) 018-020
- 6) 正岡 徹ほか：今日の移植 3(2), 169(1990) 018-021
- 7) 小川一誠ほか：癌と化学療法 17(3), 365(1990) 017-989
- 8) 富永 健ほか：Biotherapy 8(12), 1503(1994) 017-910
- 9) 大野竜三ほか：医学のあゆみ 152(12), 789(1990) 017-977
- 10) 木村 哲ほか：エイズジャーナル 3(2), 213(1991) 017-986
- 11) 木村 哲ほか：感染症学雑誌 68(9), 1093(1994) 017-988
- 12) 外山圭助ほか：臨床血液 31(7), 937(1990) 018-103
- 13) 小島勢二ほか：臨床血液 31(7), 929(1990) 018-102
- 14) 今宿晋作ほか：日小血会誌 4(5), 420(1990) 018-054
- 15) Kabaya, K. ほか：in vivo 8, 1033(1994) 017-927
- 16) Ulich, T. R. ほか：Am. J. Pathol. 133(3), 630(1988) 017-902
- 17) Lothrop, C. D. ほか：Blood 72(4), 1324(1988) 017-912
- 18) Gillio, A. P. ほか：Transplant. Proc. 19, 6(Suppl. 7), 153(1987) 017-975
- 19) Kitagawa, S. ほか：Biochem. Biophys. Res. Commun. 144(3), 1143(1987) 017-907
- 20) Ohsaka, A. ほか：Blood 74(8), 2743(1989) 017-913
- 21) Watanabe, M. ほか：Anal. Biochem. 195, 38(1991) 017-904

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

HF