

※※2016年9月改訂(第14版)
 ※2015年5月改訂(第13版)

日本標準商品分類番号
 873399

貯法	10℃以下、遮光。 添付溶解液は凍結を避けること。
使用期限	容器及び外箱に記載

遺伝子組換えヒトG-CSF誘導体製剤

※**処方箋医薬品***

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

	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
承認番号	21000AMZ00119	20600AMZ00940	20600AMZ00941	20600AMZ00942
薬価収載	1998年6月	1994年5月	1994年5月	1994年5月
販売開始	1998年11月	1994年5月	1994年5月	1994年5月
再審査結果	2006年9月			
効能追加	1998年11月			
国際誕生	1994年4月			

Neu-up® Inj. 25
 Neu-up® Inj. 50
 Neu-up® Inj. 100
 Neu-up® Inj. 250

日本薬局方 注射用ナルトグラスチム(遺伝子組換え)

※※注意—医師等の処方箋により使用すること

〔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
 [芽球が増加することがある。]

※※〔組成・性状〕

ノイアップ注25、ノイアップ注50、ノイアップ注100及びノイアップ注250は、1 瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。溶解液としてノイアップ注25には日局生理食塩液 1 管0.5mLを、ノイアップ注50、ノイアップ注100には日局生理食塩液 1 管 1 mLを、ノイアップ注250には日局注射用水 1 管 1 mLを添付している。

品名	有効成分		添加物	外観	規格pH域 (添付溶解液による溶解時)	浸透圧比
	日局ナルトグラスチム (遺伝子組換え)					
ノイアップ注25	25µg	日局乳糖水和物 5mg 日局ポリソルベート80 2.5 µg	pH調節剤	白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)	4.0~5.5	約1
ノイアップ注50	50µg	日局乳糖水和物 10mg 日局ポリソルベート80 5 µg				
ノイアップ注100	100µg	日局乳糖水和物 20mg 日局ポリソルベート80 10 µg				
ノイアップ注250	250µg	日局乳糖水和物 50mg 日局ポリソルベート80 25 µg				

〔効能・効果〕〔用法・用量〕

効能・効果	用法・用量		(投与中止時期)
骨髓移植時の好中球数の増加促進	成人	通常、骨髓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)として8 µg/kgを1日1回静脈内投与する。	好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止する。
	小児	骨髓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)として8 µg/kgを1日1回静脈内投与する。	
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	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(遺伝子組換え)として2 µg/kg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1 µg/kgを1日1回皮下投与する。
	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。出血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。
	成人・小児	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。出血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/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。出血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。
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。			

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	(投与中止時期)
小児再生不良性貧血に伴う好中球減少症	小児	通常、好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点よりナルトグラステム(遺伝子組換え)として4 µg/kgを1日1回皮下投与又は8 µg/kgを1日1回静脈内投与する。	好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は症状を観察しながら減量あるいは投与を中止する。
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ナルトグラステム(遺伝子組換え)として2 µg/kgを1日1回皮下投与又は4 µg/kgを1日1回静脈内投与する。	
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点よりナルトグラステム(遺伝子組換え)として2 µg/kgを1日1回皮下投与又は4 µg/kgを1日1回静脈内投与する。	

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

- 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、卵黄嚢腫瘍等である。
- その他のがん腫(急性骨髄性白血病は除く)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。
- 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。

〔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)

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- アレルギー素因のある患者
- 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。]
- 小児

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は好中球減少症患者に限定すること。
- 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) 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。

- 骨髄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。

- 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。
- 本剤を小児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患者に対して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、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。

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

承認時及び2000年3月までの使用成績調査と特別調査^{※1})において、4,597例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は327例(発現率7.1%)で、536件であった。

主な副作用はLDH上昇100件(2.2%)、ALP上昇70件(1.5%)、ALT(GPT)上昇39件(0.8%)、AST(GOT)上昇38件(0.8%)、腰痛29件(0.6%)、発熱27件(0.6%)、骨痛14件(0.3%)、背部痛5件(0.1%)等であった。

使用成績調査及び特別調査^{※1})の3,998例のうち小児患者(15歳未満)272例中、副作用が報告されたのは11例(4.0%)で、主な副作用はLDH上昇3件(1.1%)、骨痛2件(0.7%)等であった。(再審査終了時)

注1)本剤の効能・効果及び用法・用量の一部変更承認に伴い実施した調査(調査期間：1999年10月～2001年3月)

(1) 重大な副作用

※※① ショック、アナフィラキシー

ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)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

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

急性呼吸窮迫症候群(0.02%)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 毛細血管漏出症候群

他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤で、毛細血管漏出症候群があらわれるとの報告があるので、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。

(2) その他の副作用

次のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
筋・骨格	腰痛、骨痛、胸痛、背部痛	筋肉痛	
循環器		血圧低下	
肝 臓	肝機能障害 〔AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ビリルビン上昇等〕		
皮 膚	発 疹	痒痒感、紅斑	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群等)
消化器		食欲不振、悪心、嘔吐	
そ の 他	LDH上昇、ALP上昇、発熱、クレアチニン上昇、CRP上昇	頭痛、全身倦怠感、咽頭痛	

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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/mm³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。

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。

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) 調製時

- ① 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- ② 本剤の投与に際しては、添付の溶解液(日局生理食塩液又は日局注射用水)で溶解して用いる。
- ③ 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。

8. その他の注意

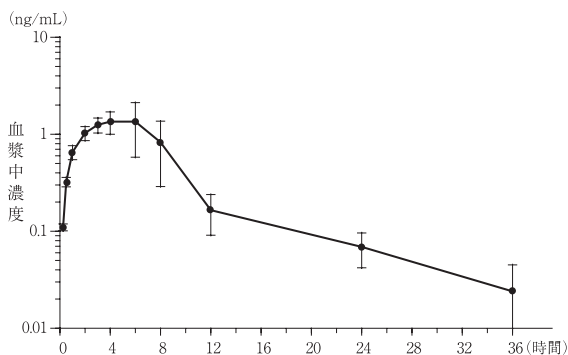
- (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常が認められたとの報告がある。
- (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌細胞株及びヒト骨肉腫細胞株に対し*in vitro*あるいは*in vivo*で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度¹⁾

(1) 皮下投与

健常成人3名に本剤1.0μg/kg単回皮下投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。



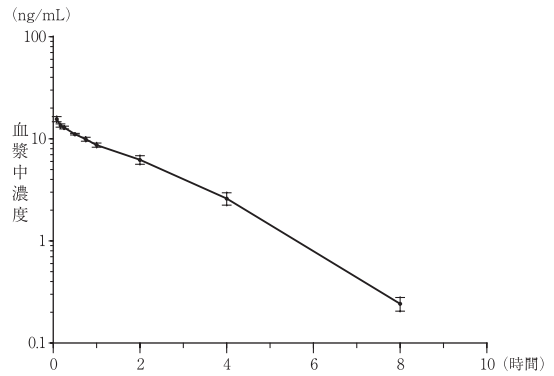
薬物動態パラメータ

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC0-∞ (ng·hr/mL)	CL (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
4.0±2.0	1.52±0.58	8.96±1.33	12.7±4.78	0.085±0.030	0.728±0.235

(mean±S.D.)

(2) 静脈内投与

健常成人3名に本剤1.0μg/kg単回静脈内投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。



薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC0-∞ (ng·hr/mL)	CL (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
>15.6	1.26±0.02	33.32±2.60	0.030±0.002	0.062±0.003

(mean±S.D.)

2. 分布

参考(動物実験)²⁾

ラットに¹²⁵Iで標識した本剤50μg/kgを静脈内若しくは皮下投与すると総放射能は速やかに全身に分布し、静脈内投与では血漿>腎臓>肝臓>肺>下垂体>骨髄>副腎>心臓>脾臓の順に、皮下投与では腎臓>血漿>骨髄>肺>肝臓>脾臓>心臓>脾臓>副腎の順に分布した。脳にはほとんど分布しなかった。

3. 代謝

参考(動物での*in vitro*試験)³⁾

ラットの肝臓、腎臓及び骨髄のホモジネートを用い、本剤の代謝物を検討したところ肝臓及び腎臓ホモジネートでは、未変化体及び推定分子量12.7~19.6kDaの代謝物が検出され、骨髄では推定分子量17.4kDa以外の5つの代謝物が検出され、更に推定分子量9.2及び10.9kDaの代謝物も検出された。以上より肝臓及び腎臓ではリソゾーム酵素が、骨髄では更にpH7.5で働く蛋白分解酵素も本剤の代謝に関与していることが推定された。

4. 排泄¹⁾

健常成人に本剤1.0μg/kgを静脈内単回投与したとき、また0.5μg/kg、1.0μg/kgを皮下単回投与したとき、いずれも24時間までの経時的蓄尿中の尿中濃度は検出限界以下であった。

5. 血漿中での安定性

参考(*in vitro*試験)⁴⁾

健常成人の血漿に本剤あるいは天然型hG-CSF(糖鎖非結合)を10ng/mLとなるように添加し、37℃でインキュベートしたところ、8時間後の残存率は本剤では90%以上であったのに対し天然型hG-CSF(糖鎖非結合)では20%以下で、本剤の血漿中での安定性が確認された。

〔臨床成績〕

1. 骨髄移植時の好中球数の増加促進^{5)~7)}

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤の承認用量(成人、小児とも8μg/kg/日・静脈内投与)では自家骨髄移植に対しては80.0%(20/25)、同種骨髄移植に対しては76.7%(33/43)の有効率を示した。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験における本剤投与群とプラセボ投与群の有効率はそれぞれ75.0%(21/28)、29.0%(9/31)であり、本剤の有効性が確認された。

2. がん化学療法による好中球減少症^{3)~14)注1)}

本剤の承認用量(成人、小児とも1 μ g/kg/日・皮下投与、小児は皮下投与困難な場合2 μ g/kg/日・静脈内投与)による癌腫別の有効率は、悪性リンパ腫92.7%(51/55)、肺癌89.5%(17/19)、卵巣癌100.0%(15/15)、辜丸腫瘍85.7%(6/7)、神経芽細胞腫68.2%(15/22)、横紋筋肉腫100.0%(11/11)、小児急性リンパ性白血病72.2%(13/18)であった。なお、非ホジキンリンパ腫を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験における有効率は本剤投与群96.3%(26/27)、プラセボ投与群7.7%(2/26)であり、本剤の有用性が確認されている。

注1)「用法・用量」一部変更前の臨床成績を提示

3. 小児再生不良性貧血及び先天性・特発性好中球減少症¹⁵⁾

小児再生不良性貧血に対する臨床評価は漸増法で検討され、承認用量(4 μ g/kg/日・皮下投与あるいは8 μ g/kg/日・静脈内投与)による有効率は57.1%(12/21)であった。また、先天性・特発性好中球減少症に対する臨床評価も漸増法で検討され、承認用量(成人、小児とも2 μ g/kg/日・皮下投与あるいは4 μ g/kg/日・静脈内投与)による有効率は82.6%(19/23)であった。

〔薬効薬理〕

1. 顆粒球系前駆細胞の分化・増殖促進作用¹⁶⁾

ヒト及びマウス骨髄細胞を用いて、コロニー形成試験及び³H-チミジン取り込みを指標とした細胞増殖試験で、本剤が好中球への分化・増殖を選択的に促進することが認められた。なお、天然型hG-CSF(糖鎖非結合)と比較して本剤の比活性は約3倍高かった。

2. 末梢血好中球数の増加作用^{17)~19)}

サル、ラット、マウスにおいて末梢血好中球数を増加させる作用が認められ、また抗癌剤投与あるいは放射線照射による白血球減少マウスにおいて、用量依存的に好中球数の回復を促進した。更に、骨髄移植後の回復促進にも併用効果を示した。

3. 好中球の活性化と貪食殺菌能の亢進^{20)~22)}

本剤を投与したマウス又はラットから採取した好中球は、非特異的的刺激剤あるいは生菌刺激による活性酸素の産生能が亢進した。また、マウス好中球における貪食殺菌能の亢進も認められた。

4. 作用機序²³⁾

好中球前駆細胞に本剤が選択的に作用するとともに、ヒト好中球に対する受容体結合試験では、本剤は好中球に存在する受容体に特異的に結合することが確認された。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ナルトグラスチム(遺伝子組換え)

Nartograstim(Genetical Recombination)(JAN)

本質：遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子の類縁体で、N末端にメチオニンが結合し、1、3、4、5及び17番目のトレオニン、ロイシン、グリシン、プロリン及びシステイン残基がそれぞれアラニン、トレオニン、チロシン、アルギニン及びセリン残基に置換されている。本品は175個のアミノ酸残基(C₈₅₀H₁₃₄₄N₂₂₆O₂₄₅S₈：分子量18905.65)からなるタンパク質である。本品は水溶液である。

性状：無色澄明の液である。

〔包装〕

ノイアップ注 25 : 1瓶(溶解液1管添付)

ノイアップ注 50 : 1瓶(溶解液1管添付)

ノイアップ注 100 : 1瓶(溶解液1管添付)

ノイアップ注 250 : 1瓶(溶解液1管添付)

〔主要文献〕

- 1) 鈴木啓二 他：臨床医薬 7：1947-1971, 1991.
- 2) 榎原 隆 他：薬物動態 6：839-861, 1991.
- 3) 榎原 隆 他：薬物動態 11：369-374, 1996.
- 4) Kuwabara T, et al：J. Pharmacobio-Dyn. 15：121-129, 1992.
- 5) 正岡 徹 他：今日の移植 4：651-658, 1991.
- 6) 矢部普正 他：今日の移植 5：185-189, 1992.
- 7) 加藤俊一 他：今日の移植 5：73-78, 1992.
- 8) 小川一誠 他：臨床医薬 7：1973-1987, 1991.
- 9) 小川一誠 他：臨床医薬 7：2383-2397, 1991.
- 10) 杉浦孝彦 他：BIOTHERAPY 6：85-94, 1992.
- 11) 阿曾佳郎 他：泌尿器外科 4：1327-1338, 1991.
- 12) 野田起一郎 他：日本癌治療学会誌 27：1062-1072, 1992.
- 13) 櫻井 實 他：臨床血液 34：119-127, 1993.
- 14) 小川一誠 他：BIOTHERAPY 6：95-103, 1992.
- 15) 櫻井 實 他：臨床血液 34：111-118, 1993.
- 16) Okabe M, et al：Blood 75：1788-1793, 1990.
- 17) Okabe M, et al：薬理と治療 19：2169-2179, 1991.
- 18) 岡部正実 他：薬理と治療 19：2755-2766, 1991.
- 19) 岡部正実 他：薬理と治療 19：2743-2754, 1991.
- 20) Okabe M, et al：薬理と治療 19：2181-2192, 1991.
- 21) 吉竹裕子 他：Jpn. J. Antibiotics 45：112-120, 1992.
- 22) 吉竹裕子 他：基礎と臨床 25：3829-3835, 1991.
- 23) Uzumaki H, et al：Biochem. Biophys. Res. Commun. 156：1026-1032, 1988.

〔文献請求先〕

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部
医薬学術部 くすり相談室
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21
銀座木挽ビル
電話：0120-589601
FAX：03-3544-8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル