

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品*

G-CSF製剤

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・150・M300

グラン[®]シリンジ 75・150・M300

2023年7-8月

協和キリン株式会社

*注意—医師等の処方箋により使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」が追加承認されたことに伴い、使用上の注意を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

（改訂箇所を抜粋、下線部追記）

改訂後（下線部）					← 改訂前				
11. 副作用					11. 副作用				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明
血液				<u>血小板減少、 白血球増加症、 髄外造血</u>	血液				血小板減少、 白血球増加症

「使用上の注意」の全文は、2～3ページをご参照ください。

【改訂理由】

本剤と合理的な因果関係を有する症例が報告されていること、本剤の作用機序より、本剤の使用と事象発現との関連性を排除できないことから、CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に「髄外造血」が追記されました。国内においても注意喚起が必要と判断し、「副作用」の「その他の副作用」の項に追記しました。

*CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。

世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行なわれます。

〔使用上の注意〕全文

グラン注射液75・150・M300 グランシリンジ75・150・M300

(下線部分:改訂箇所)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
- 2.2 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(再発又は難治性の急性骨髓性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法として投与する場合を除く)[8.12、8.16、11.1.4参照]

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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、卵黄嚢腫瘍などである。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

7.1 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。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

- 7.2 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。
- 7.3 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。
- 7.4 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。

〈HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

7.5 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。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。[8.13参照]

〈神経芽腫に対するジヌツキシマブ(遺伝子組換え)の抗腫瘍効果の増強〉

7.6 本剤の投与により、白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が20,000/mm³以下になった場合、本剤を減量して投与再開を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。[9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 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。
- 8.4 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがあるので、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うこと。[11.1.7参照]

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。
- 8.8 ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエント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。
- 8.9 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。
- 8.10 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。
- 8.11 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。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後による好中球減少症〉

8.12 急性骨髓性白血病患者(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髓検査を行うこと。[2.2、11.1.4参照]

〈HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症〉

8.13 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ため、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。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。[7.5参照]

〈骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症〉

8.14 骨髓異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髓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。

〈先天性好中球減少症〉

8.15 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。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。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

- 8.16 芽球の増加を促進させることがあるので、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。[2.2、11.1.4参照]
- 8.17 本剤を使用する際には、関連文献〔「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フィルグラスチム(遺伝子組換え)及びレノグラスチム(遺伝子組換え)(再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法)」¹⁾等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
[8.2、11.1.1参照]
- 9.1.2 アレルギー素因のある患者
[8.2、11.1.1参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等
〈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、がん化学療法による好中球減少症、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、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、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〉
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
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。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。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
[8.2、9.1.1、9.1.2参照]
- 11.1.2 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、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。
- 11.1.3 急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)
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。
- 11.1.4 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。[2.2、8.12、8.16参照]
- 11.1.5 毛細血管漏出症候群(0.1%未満)
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。
- 11.1.6 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)
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。

11.1.7 脾腫、脾破裂(いずれも頻度不明)

脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.2 その他の副作用

	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上昇	肝機能異常、AST上昇	
血液				血小板減少、白血球増加症、髄外造血
腎臓				糸球体腎炎
その他	LDH上昇	発熱、AI-P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	浮腫

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
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。
- 14.2 薬剤投与時の注意
〈製剤共通〉
- 14.2.1 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。
- 〈グランシリンジ〉
- 14.2.2 ブ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。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。
- 15.1.3 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。
- 15.1.4 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。
- 15.1.5 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。
- 15.2 非臨床試験に基づく情報
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。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150