

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

白血球減少症治療剤

生物由来製品、処方箋医薬品

**ロイコプロール<sup>®</sup> 点滴静注用800万単位**  
Leukoprol<sup>®</sup>

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 瓶中にロイコプロール点滴静注用 800 万単位含有
一般名	和名：ミリモスチム 洋名：mirimostim
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月12日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1991年9月11日 （全国販売：1991年10月1日）
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売元：協和発酵キリン株式会社 製造販売元：JCRファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-850-150 TEL 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） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kksmile.com">http://www.kksmile.com</a>

本IFは2014年12月改訂（第11版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	10
		3. 臨床成績	10
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 一般名	2	2. 薬理作用	18
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	20
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	21
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	21
		5. 代謝	22
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	23
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	23
3. 有効成分の確認試験法	5		
4. 有効成分の定量法	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
		1. 警告内容とその理由	24
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
2. 製剤の組成	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
3. 注射剤の調製法	7	5. 慎重投与内容とその理由	24
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 相互作用	24
6. 溶解後の安定性	8	8. 副作用	25
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	9. 高齢者への投与	28
8. 生物学的試験法	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	11. 小児等への投与	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
11. 力価	8	13. 過量投与	29
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	14. 適用上の注意	29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9		
14. その他	9		

15.その他の注意	29
16.その他	29
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1.薬理試験	30
2.毒性試験	30
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1.規制区分	32
2.有効期間又は使用期限	32
3.貯法・保存条件	32
4.薬剤取扱い上の注意点	32
5.承認条件等	32
6.包装	32
7.容器の材質	32
8.同一成分・同効薬	32
9.国際誕生年月日	33
10.製造販売承認年月日及び承認番号	33
11.薬価基準収載年月日	33
12.効能又は効果追加, 用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	33
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	33
14.再審査期間	33
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16.各種コード	33
17.保険給付上の注意	34
<b>X I. 文献</b>	
1.引用文献	35
2.その他の参考文献	35
<b>X II. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	36
2.海外における臨床支援情報	36
<b>X III. 備考</b>	
その他の関連資料	37

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

癌化学療法において、その副作用、特に骨髄抑制による白血球、顆粒球の減少は、感染症及びそれに伴う発熱を引き起こし、治療上の大きな障害となっていた。

1978年、高久史麿、元吉和夫らはヒト尿中に存在するマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の病態生理学的意義を発表し、M-CSFが、癌化学療法上の障害となる顆粒球(好中球)減少に対する有効な薬剤となる可能性が示唆された<sup>1,2)</sup>。

そこで、森永乳業株式会社と株式会社ミドリ十字(現:田辺三菱製薬株式会社)は、1978年製剤化に着手し、1979年ヒト尿中よりM-CSFの抽出・精製に成功した。その後、このヒト尿由来のM-CSFの一般名はミリモスチム(mirimostim)と命名された。

正常なヒト尿より分離・精製したミリモスチム(M-CSF)は、単球・マクロファージ系前駆細胞に作用し、分化・増殖を促進する。更に、単球・マクロファージに作用して、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の分泌を促進させ白血球を増加させる物質である<sup>3~5)</sup>。

ロイコプロールは、このミリモスチムを有効成分として含有する白血球減少症治療剤である。臨床試験の結果、骨髄移植における顆粒球増加促進及び卵巣癌、急性骨髄性白血病の癌化学療法における顆粒球減少症に有用性が認められ、1991年6月製造承認を取得し、世界で初めてのM-CSF製剤として販売するに至った。また、再審査申請を行った結果ロイコプロールは、「薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」との再審査結果を得た(2006年9月)。その後、1999年4月に製造承認が日本ケミカルリサーチ株式会社(現:JCRファーマ株式会社)に承継され、2000年10月に三菱ウェルファーマ株式会社(現:田辺三菱製薬株式会社)より協和発酵工業株式会社(現:協和発酵キリン株式会社)が国内における独占的販売権を継承した。

なお、ロイコプロールは、医療事故防止対策の一環として、2009年9月に、ロイコプロール点滴静注用400万単位、ロイコプロール点滴静注用800万単位に名称変更した(ロイコプロール点滴静注用400万単位は2013年6月に販売中止)。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 単球マクロファージを介して生理的に白血球(顆粒球)を増加促進する。(P18参照)
2. 顆粒球の回復日数を短縮し、効果的な癌化学療法が期待できる。(P10-14参照)
3. 骨髄移植後の顆粒球数を増加促進する。(P10-14参照)
4. 承認時までの調査及び使用成績調査における総症例2,093例中92例(4.40%)130件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告された。主な副作用は、発熱27件(1.29%)、嘔吐14件(0.67%)、悪心13件(0.62%)、頭痛10件(0.48%)、発疹5件(0.24%)等であった。(再審査終了時)  
重大な副作用として、**ショック**(頻度不明)が報告されている。(P25-27参照)



---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

ロイコプロール®点滴静注用 800 万単位

(2) 洋名：

Leukoprol®

(3) 名称の由来：

Leukocyte（白血球）と、proliferation（増殖）に由来する造語。

### 2.一般名

(1) 和名（命名法）：

ミリモスチム（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

mirimostim（JAN/INN）

(3) ステム：

-mostim：macrophage stimulating factors(M-CSF)type substances

### 3.構造式又は示性式

ヒト尿より精製される 214 個のアミノ酸残基からなる蛋白質のホモ 2 量体で構成される糖蛋白質で、蛋白質のアミノ酸配列は次のとおりである<sup>6)</sup>。

NH <sub>2</sub>	<sup>1</sup> -Glu	Glu	Val	Ser	Glu	Tyr	Cys	Ser	His	Met	Ile	Gly
Ser	Gly	<sup>15</sup> His	Leu	Gln	Ser	Leu	Gln	Arg	Leu	Ile	Asp	Ser
Gln	Met	Glu	Thr	Ser	Cys	Gln	Ile	Thr	Phe	Glu	Phe	Val
Asp	Gln	Glu	Gln	Leu	Lys	Asp	Pro	Val	Cys	Tyr	<sup>50</sup> Leu	Lys
Lys	Ala	Phe	Leu	Leu	Val	Gln	Asp	Ile	Met	Glu	Asp	Thr
Met	Arg	Phe	Arg	Asp	Asn	Thr	Pro	Asn	Ala	Ile	Ala	Ile
Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Leu	Ser	Leu	Arg	Leu	Lys	Ser	Cys
Phe	Thr	Lys	Asp	Tyr	Glu	Glu	His	Asp	<sup>100</sup> Lys	Ala	Cys	Val
Arg	Thr	Phe	Tyr	Glu	Thr	Pro	Leu	Gln	Leu	Leu	Glu	Lys
Val	Lys	Asn	Val	Phe	<sup>*</sup> Asn	Glu	Thr	Lys	Asn	Leu	Leu	Asp
Lys	Asp	Trp	Asn	Ile	Phe	Ser	Lys	Asn	Cys	<sup>*</sup> Asn	Asn	Ser
Phe	Ala	Glu	Cys	Ser	Ser	Gln	<sup>150</sup> Asp	Val	Val	Thr	Lys	Pro
Asp	Cys	Asn	Cys	Leu	Tyr	Pro	Lys	Ala	Ile	Pro	Ser	Ser
Asp	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Pro	His	Gln	Pro	Leu	Ala	Pro
Ser	Met	Ala	Pro	Val	Ala	Gly	Leu	Thr	Trp	Glu	Asp	Ser
Glu	Gly	Thr	Glu	Gly	<sup>200</sup> Ser	Ser	Leu	Leu	Pro	Gly	Glu	Gln
Pro	Leu	His	Thr	Val	Asp	<sup>214</sup> Pro-COOH						

\*はN-グリコシド糖鎖結合部分を示す。

#### 4.分子式及び分子量

分子量：約 84,000

#### 5.化学名（命名法）

本 質：ヒト尿より精製される 214 個のアミノ酸残基からなる蛋白質のホモ 2 量体で構成される糖蛋白質（分子量：約 84,000）である。

#### 6.慣用名，別名，略号，記号番号

慣用名：hM-CSF

別 名：CSF-HU

略 号：M-CSF

開発時治験番号：P-100

#### 7.CAS 登録番号

121547-04-4



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

等電点(pI)<sup>6)</sup>：3.1～3.5

酵素安定性：トリプシン、ノイラミニダーゼで安定  
キモトリプシンとペプシンで失活

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 温度、湿度、光、強制分解による生成物

	試験条件	結果
長期保存試験	-30±1℃で39ヵ月間保存	すべての試験項目に関して、規格の範囲内にあり、全期間にわたって品質を劣化させるような経時的変化は認められなかった。
苛酷試験	60℃、10時間加熱	残存力価は約50%となり、重合体の増加を認めた。*
	75℃、10時間加熱	残存力価は約10%となり、重合体の増加を認めた。*

※これらの苛酷条件下では、蛋白質の変性に伴い蛋白質間のS-S結合形成によると思われる重合体ができた。これらの重合体は異常毒性否定試験の結果、異常毒性のないことが確認された。

(2) pH安定性<sup>6)</sup>

ミリモスチムはpH6～8で安定で、pH9～11のアルカリ域でも比較的安定であったが、特にpH3以下の酸性域では不安定であった。

### 3.有効成分の確認試験法

抗ミリモスチム抗体を用いた中和試験法による。

### 4.有効成分の定量法

生物検定法（バイオアッセイ）による。

コロニー形成数を計測し、力価標準品との比較により（検量線定量法）、原体の力価を求める。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別，外観及び性状：

区 別：凍結乾燥粉末注射剤（用時生理食塩液に溶解）

製剤の性状：本剤は白色の粉末である。

本剤 20 万単位当たり生理食塩液 1.0mL を加えて溶解するとき、無色澄明の液となる。

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等：

溶解時の pH：6.8～7.8（本剤 20 万単位当たり生理食塩液 1.0mL を加えて溶解するとき）

浸透圧比：約 1～2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素ガス充てん

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

本剤は、1 瓶中に下記の成分を含有する。

	成 分	含 量	備 考
有効成分	ミリモスチム	800 万単位	ヒト生体由来成分抽出物(尿)
添加物	人血清アルブミン	32mg	
	日局リン酸水素ナトリウム水和物	118.4mg	
	リン酸二水素ナトリウム	11.2mg	
	日局 D-マンニトール	400mg	

(2) 添加物：

「IV. 2. (1)有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度：

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当しない

### 3.注射剤の調製法

#### 1) 調製時：

本剤は生理食塩液の適量に溶解後、生理食塩液、ブドウ糖液などで 200～500mL に希釈し投与すること。

#### 2) 投与時：

- (1) 本剤は輸液以外の他剤と混合して投与しないこと。
- (2) 本剤は溶解後速やかに使用すること。

### 4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5.製剤の各種条件下における安定性

#### 1) 長期保存試験

本剤（100 万単位製剤）の長期保存試験を 11±1℃（暗所）で 3 年 3 ヶ月間にわたり実施した。その結果、11±1℃の保存条件下で乾燥減量の若干の増加傾向は認められたものの規格の範囲内（3%以下）での変化であり、その他の試験においても全保存期間にわたり本剤の品質の劣化を示唆するような経時的な変化は認められなかった。

#### 2) 苛酷試験

本剤が、高温下、光照射下でどのような変化を受けるかを調べる目的で、60℃と直射日光下での苛酷試験を実施した。試験項目は、蛋白製剤で変化の起こりやすい性状（外観、溶状）、pH、不溶性異物、力価の 4 項目とした。その結果、ミリモスチム力価が約 60%となった 60℃・5 週間保存と直射日光下・3 週間保存においても、性状（外観、溶状）、pH、不溶性異物検査については変化を認めなかった。また、異常毒性否定試験でも両苛酷条件下とも異常を認めなかった。

試験名	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	11℃、暗所	39 ヶ月	乾燥減量の若干の増加傾向は認められたものの規格の範囲内（3%以下）での変化であった。
相対比較試験 （加速試験）	25℃、暗所	3 ヶ月	品質の劣化を示唆するような変化は認められなかった。
苛酷試験	加温	60℃、暗所 5 週間	力価については、1 週目で既に規格を割るロットがあり、5 週目では約 60%まで低下した。性状、pH、不溶性異物については変化はほとんどなく、異常毒性も認められなかった。
	露光	直射日光下 3 週間	力価については、1 週目で既に規格を割るロットがあり、3 週目では約 60%まで低下した。性状、pH、不溶性異物については変化はほとんどなく、異常毒性も認められなかった。

長期保存試験、苛酷試験は 100 万単位製剤を、相対比較試験は 100 万単位、400 万単位、800 万単位製剤を用いて実施した。

## 6.溶解後の安定性

ロイコプロールを生理食塩液にて 20 万単位/mL、2 万単位/mL、2000 単位/mL の濃度に溶解し、25℃で放置して溶解後の安定性を試験したところ、いずれの濃度においても 168 時間安定であった。

溶解濃度	測定項目	溶解後の時間				
		Initial	6 時間	24 時間	48 時間	168 時間
20 万単位/mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	力価残存率 (%)	100.0	99.0	97.6	87.4	84.0
2 万単位/mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	力価残存率 (%)	100.0	100.0	100.0	90.0	80.0
2,000 単位/mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	力価残存率 (%)	100.0	92.6	103.7	92.6	80.4

## 7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤と各種の輸液との配合変化を検討した結果、いずれの輸液でも 24 時間まで外観変化は認められなかった。また、力価は比較的安定であったが、一部の輸液との配合においては力価低下が認められた<sup>7)</sup>。

詳細は「XIII. 備考」を参照

## 8.生物学的試験法

該当資料なし

## 9.製剤中の有効成分の確認試験法

抗ミリモスチム抗体を用いた中和試験法による。

## 10.製剤中の有効成分の定量法

生物検定法（バイオアッセイ）による。

*in vitro* 軟寒天コロニー形成法にてマウス骨髄有核細胞（ $1 \times 10^5$  個）を検体と共に 7 日間培養したとき、形成されたコロニー（細胞数 > 50）1 個を 1 単位と定義する。コロニー形成数を計測し、力価標準品との比較により（検量線定量法）、力価を求める。

## 11.力価

表示力価の 80～120%を含む。

#### 12.混入する可能性のある夾雑物

免疫学的測定法で、ミリモスチムと極めて近似した性質を持つ尿由来の蛋白質インター $\alpha$ ト  
リプシンインヒビター L 鎖が混在するが、本剤の生物活性に影響を与えない。

#### 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

#### 14.その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

1. 骨髄移植後（同種・同系）の顆粒球数増加促進
2. 下記疾患並びに状態における顆粒球数増加促進
  - 1) 卵巣癌〔抗悪性腫瘍剤（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン、シスプラチン）を繰り返し投与することにより、顆粒球数  $1,000/\text{mm}^3$ （白血球数  $2,000/\text{mm}^3$ ）以下が観察された顆粒球減少症〕
  - 2) 急性骨髄性白血病〔抗悪性腫瘍剤（シタラビン、エノシタビン）を投与することにより、顆粒球数  $500/\text{mm}^3$ （白血球数  $1,000/\text{mm}^3$ ）以下が観察された重度の顆粒球減少症〕

### 2. 用法及び用量

本剤は日本薬局方生理食塩液の適量に溶解した後、輸液 200～500mL に希釈して、100mL 当たり 30 分以上かけて点滴静注する。

- 骨髄移植後（同種・同系）の顆粒球数増加促進  
通常、成人には骨髄移植直後よりミリモスチムとして 1 日 1 回 800 万単位を、2 週間連日投与する。
- 卵巣癌〔抗悪性腫瘍剤（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン、シスプラチン）を繰り返し投与することにより、顆粒球数  $1,000/\text{mm}^3$ （白血球数  $2,000/\text{mm}^3$ ）以下が観察された顆粒球減少症〕  
通常、成人には抗悪性腫瘍剤投与後よりミリモスチムとして 1 日 1 回 800 万単位を、1 週間連日投与する。
- 急性骨髄性白血病〔抗悪性腫瘍剤（シタラビン、エノシタビン）を投与することにより、顆粒球数  $500/\text{mm}^3$ （白血球数  $1,000/\text{mm}^3$ ）以下が観察された重度の顆粒球減少症〕  
通常、成人にはミリモスチムとして 1 日 1 回 800 万単位を、1～2 週間連日投与する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

##### 1. 臨床効果

##### 1) 骨髄移植<sup>8)</sup>

二重盲検群間比較試験の結果、有効率は 55.2% であり、本剤の有用性が認められた。

##### 2) 卵巣癌<sup>9)</sup>

電話法群間比較試験の結果、有効率は 50% であり、本剤の有用性が認められた。



### 3) 急性骨髄性白血病<sup>10)</sup>

一般臨床試験の結果、本剤の有効率は70%であった。

また、顆粒球数が500/mm<sup>3</sup>、1,000/mm<sup>3</sup>に到達するまでに要した日数は、非投与群に比べ短縮する傾向が認められた。

以上の臨床試験の結果の概要は次表のとおりである。

対 象	試 験 方 法	有効率* (有効以上%)
骨髄移植	二重盲検比較試験	55.2% (32/58)
卵巣癌	電話法比較試験	50.0% (12/24)
急性骨髄性白血病	一般臨床試験	70.0% (7/10)

※効能・効果に基づいた有効率

## 2. その他

急性骨髄性白血病患者の白血病細胞及び各種白血病株化細胞に対する試験管内での増殖促進作用はみられなかった<sup>11,12)</sup>。また、承認時までの臨床試験においては、本剤投与による白血病細胞の増殖を促進した症例は観察されず、骨髄移植においては白血病症例における1年6ヵ月の追跡調査の結果、白血病再発率は対照群（プラセボ投与群）に比し低い傾向がみられた<sup>13)</sup>。

### (3) 臨床薬理試験：

#### 第 I 相試験（忍容性試験）

##### 1) 単回投与<sup>14)</sup>

###### 対象

健常成人男子 6 例

###### 試験方法

各投与量群 2 例に単回投与して安全性等を検討した。

投与方法：400 万単位、800 万単位、1200 万単位 点滴静注

###### 結果

理学的検査、一般状態、血液検査、血液化学検査、尿検査、肝・腎機能検査等について検討した結果、1200 万単位投与例 1 例に投与中一過性で軽度の悪寒がみられた以外、特に異常は認められなかった。

【本剤の承認された用法及び用量】：ミリモスチムとして 1 日 1 回 800 万単位

##### 2) 反復投与<sup>15)</sup>

###### 対象

健常成人男子 6 例

###### 試験方法

予備試験として 3 日間連日投与して安全性を確認した後、7 日間連日投与の安全性等を検討した。

投与方法：800 万単位 点滴静注 1 日 1 回 7 日間連日

###### 結果

理学的検査、一般状態、血液検査、血液化学検査、尿検査、肝・腎機能検査等について検討した結果、初回投与後に軽度の体温上昇例がみられた以外、特に異常は認められなかった。1 日 1 回 800 万単位、7 日間連日投与の忍容性が確認された。

(4) 探索的試験：

第Ⅱ相試験（探索的試験）

1) 抗悪性腫瘍剤投与による顆粒球減少症<sup>16)</sup>

対象

各種癌 93 例（急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、卵巣癌等）

試験方法

同一の癌化学療法を 2 コース施行した症例において、第 1 コース（M-CSF 非投与期）と第 2 コース（M-CSF 投与期）での白血球数、顆粒球数の推移を比較検討した。

投与方法：100～1200 万単位 点滴静注 癌化学療法終了直後より 1 日 1 回 7 日間連日

結果

1 日 1 回 800 万単位、7 日間連日投与により、安全で十分な臨床効果が確認された。

効果判定 1 回 投与量 (万単位)	例数	著効	有効	やや 有効	無効	やや 悪化	悪化	解析 除外	有効率	
									有効以上	やや有効以上
100	2				2				0/ 2 ( 0 )	0/ 2 ( 0 )
200	17	1	1	2	11			2	2/15 (13.3)	4/15 (26.7)
400	22	3	3	1	6			9	6/13 (46.2)	7/13 (53.8)
600	4	1			1			2	1/ 2 (50.0)	1/ 2 (50.0)
800	40	8	9	2	11			10	17/30 (56.7)	19/30 (63.3)
1,200	8		2	2	4				2/ 8 (25.0)	4/ 8 (50.0)
計	93	13	15	7	35			23	—	—

効果判定（委員会判定）（ ）：%

副作用は、総投与症例 93 例中 7 例（7.5%）に発現したが、いずれも重篤な症状はなく、一過性で軽度のものであった。また、投与量と発現率には一定の傾向は認められなかった。

【本剤の承認された効能又は効果】：卵巣癌、急性骨髄性白血病

【本剤の承認された用法及び用量】：ミリモスチムとして 1 日 1 回 800 万単位

2) 骨髄移植<sup>17)</sup>

対象

同種骨髄移植 37 例、自家骨髄移植 14 例

試験方法

骨髄移植例に対する M-CSF の有用性を白血球数、顆粒球数の回復に要する日数を指標に検討した。なお、対照症例は試験と同時期に骨髄移植を受けた症例とした。

投与方法：800 万単位 点滴静注 1 日 1 回 2 週間連日

結果

白血球数 1000/mm<sup>3</sup> 以上に回復する日数は、投与群で 16.7 日、対照群で 25.4 日と有意差（p < 0.01 ; student Wilcoxon's t 検定及び Wilcoxon の順位和検定）が認められた。また、顆粒球数 500/mm<sup>3</sup> 以上に回復する日数でも投与群で 22.6

日、対照群で 26.8 日と有意差 ( $p < 0.05$ ; student Wilcoxon's t 検定及び Wilcoxon の順位和検定) が認められた。

副作用としては 2 例に一過性の発熱が認められ、1 例に薬剤との因果関係不明の黄疸が認められた。

【本剤の承認された効能又は効果】：骨髄移植後（同種・同系）の顆粒球数増加促進

#### (5) 検証的試験：

##### 1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

##### 2) 比較試験：

#### 第Ⅲ相試験（検証的試験）

##### 1) 婦人科悪性腫瘍<sup>9)</sup>

###### 対象

婦人科悪性腫瘍 98 例（卵巣癌、子宮癌等）

###### 試験方法

第 1 クール（観察期）で適格例とみなされた症例を対象に M-CSF 投与群と非投与群に無作為割付けし、有効性を顆粒球数を指標に比較検討した。

投与方法：癌化学療法終了日の翌日より 800 万単位 点滴静注 1 日 1 回  
7 日間連日

###### 結果

顆粒球数の増減からみた回復傾向（主治医判定）では、M-CSF 投与群の有効以上 43.5% (20/46)、非投与群の良好以上 16.3% (8/49) と有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。また、第 1 クールと第 2 クールの顆粒球数の回復傾向からの評価（薬効判定委員会判定）で増加以上と判定されたものは M-CSF 投与群 38.4% (10/26)、非投与群 15.8% (6/38) で有意差 ( $p < 0.05$ ;  $\chi^2$  検定) が認められた。

副作用については、M-CSF 投与群の 1 例で熱発が認められた。

##### 2) 造血器悪性腫瘍<sup>10)</sup>

###### 対象

造血器悪性腫瘍等 29 例（急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫等）

###### 試験方法

癌化学療法による低又は無顆粒球状態が少なくとも 1 週間以上観察された時点で M-CSF 投与を開始し、顆粒球数の回復を指標に有効性を検討した。また、ヒストリカル・コントロール群と比較検討した。

投与方法：800 万単位 点滴静注 1 日 1 回 1～2 週間連日

###### 結果

薬効判定委員会判定による有効率は 60.0% (12/20) であった。また、網状赤血球数の回復日数を基準として顆粒球数が  $500/\text{mm}^3$ 、 $1000/\text{mm}^3$  に到達するまでに要した日数は、ヒストリカル・コントロール群に比べ短縮する傾向が認められた。

副作用については、発疹が3例に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

### 3) 骨髄移植<sup>8)</sup>

#### 対象

同種・同系骨髄移植 120 例、自家移植 19 例

#### 試験方法

M-CSF 投与群の骨髄移植後の臨床効果を、プラセボ (albumin) 投与群を対照として二重盲検群間比較法により検討した。

投与方法：骨髄移植後第1日目より 800 万単位 点滴静注 1日1回2週間連日

#### 結果

##### ●同種・同系移植

有効率は M-CSF 投与群 55.2% (32/58)、プラセボ投与群 36.4% (20/55)、有用率はそれぞれ 55.2% (32/58)、34.5% (19/55) で M-CSF 投与群がともに有意 ( $p < 0.05$ ; Wilcoxon の 2 標本検定) に優れていた。

##### ●自家移植

有効率は M-CSF 投与群 28.6% (2/7)、プラセボ投与群 20.0% (2/10)、有用率はそれぞれ 28.6% (2/7)、20.0% (2/10) であり、両群間に有意差は認められなかった。

##### ●副作用

副作用については、M-CSF 投与群 69 例中 5 例に発生し、発熱 3 例、発熱・悪寒 1 例、皮疹 1 例であった。プラセボ投与群では 70 例中 1 例に皮疹がみられた。

【本剤の承認された効能又は効果】：骨髄移植後（同種・同系）の顆粒球数増加促進

### 3) 安全性試験：

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

## (6) 治療的使用：

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

【使用成績調査】〔調査実施期間：1991年10月～1996年3月〕

本調査は、安全性に関する情報の収集を主目的とする使用成績調査 1 と、有効性に関する情報の収集を主目的とし、併せて安全性情報も収集する使用成績調査 2 を実施した。

#### 1. 安全性

使用成績調査における安全性集計対象症例 1,468 例の副作用発現症例率は、2.72% (40/1,468) であり、承認時までの調査結果 8.32% (52/625) に比し低値であった。

副作用の種類別発現において、承認時までの調査では検出できなかった重篤性の高い副作用として、ステイブンス・ジョンソン症候群、芽球増加、貧血の3件について副作用症例報告を行った。芽球増加については、使用成績調査にて収集される前に、自発報告で1例報告があったことから、1994年（平成6年）12月に「使用上の注意」の改訂を行った。その後さらに2例の自発報告があり、安全性確認の一環として別途特別調査を計画・実施した。

その他、未知の副作用として軽微な骨痛が1例あったが、別に特別調査と自発報告より3例が報告されたことから、「使用上の注意」の「その他の副作用」欄に追加記載することとした。

安全性に影響を与えると考えられる要因として、「肝機能障害」、「腎機能障害」、「心機能障害」、「合併症」、「過敏性素因」を有する患者等で検討した結果、卵巣癌患者で合併症を有する群及び過敏性素因を有する群で副作用発現率が高かった。しかし、これら2群での副作用発現症例は、それぞれ8例、5例と少なく、また、副作用の種類も特異的ではなかった。また、合併症を有し、1日800万単位超の高用量を投与した患者での副作用発現が5例中3例に見られたが、合併症及び副作用の種類に特異性もなかった。

## 2. 有効性

急性骨髄性白血病領域、卵巣癌領域及び骨髄移植領域の有効性を主とした調査（使用成績調査2）における有効性集計対象症例全体での無効率は、それぞれ27.7%（72/260）、17.1%（58/339）及び33.9%（21/62）であった。そして、これらの領域において有効性に影響を与えると考えられる要因として、「性別」、「年齢」、「罹病期間」、「1日投与量」、「合併症の有無」等について検討したところ差は認められなかった。また、安全性を主とした調査（使用成績調査1）における有効性集計対象症例について、同様の集計を試みたところ、急性骨髄性白血病、卵巣癌の無効率が、22.3%（50/224）、16.4%（77/469）であり、使用成績調査2とほぼ同様の結果であった。そして、無効要因の検討においても同様であった。使用成績調査2における有効性集計対象症例について、承認時の有効率と比較したところ、急性骨髄性白血病領域、卵巣癌領域、骨髄移植領域とも承認時の有効率が再現されていた。

卵巣癌領域における有効性集計対象症例について、がん化学療法のレジメン群別の有効率を検討したところ、レジメン群間で有効率に差はなく、さらに、各レジメン群の有効率は承認時の有効率を再現していたことから、がん化学療法のレジメンの相異は有効性に影響しないことが示唆された。

急性骨髄性白血病領域における有効性と本剤初回投与日数との相関を検討したところ、本剤1週間投与では無効率が高かったが、2週間投与した場合には無効率が低くなっており有効性が認められた。

### 【特別調査】

#### 1. 骨髄移植（QOL）〔調査実施期間：1993年4月～1996年12月〕

同種・同系骨髄移植施行患者のQOLの改善に対するロイコプロールの臨床的有用性を中央登録方式によるプロスペクティブ調査により検討した。

79例が登録されたが、回収された調査票のうち2例が除外症例であり、77例が評価対象症例であった。顆粒球数  $500/\text{mm}^3$  までの回復促進効果を主体とした臨床効果では、53.3% (41/77) が有効であり、承認時の実薬群の有効率 55.2% (32/58) が再現された。また、合併症として感染症や GVHD を発症していた症例ではそれぞれ有効率が 57.8% (37/64)、60.4% (26/43) と高値であり、発症しなかった症例では逆に 30.8% (4/13)、44.1% (15/34) と有効率が低かった。従って、ロイコプロール投与による臨床的効果の判定に担当医は、顆粒球数の回復促進効果のみならず、感染症や GVHD に対する改善効果を加味していたことが示唆された。

骨髄移植施行 120 日での QOL 有用度判定は、53.3% (41/77) が有用以上であった。また、死亡率は 16.9% (13/77) であり、承認時プラセボ群の 28.8% (17/59) に比し有意に低値であった ( $p=0.019$ )。死因を調べた結果、感染症、出血、GVHD 及び生着不全による死亡が少なかった。

また、本調査では、ロイコプロール投与との因果関係を否定し得なかった副作用が 4 例あり、副作用発現症例率は、5.19% (4/77) であり、承認時の発現率 7.25% (5/69) より低値であった。

## 2. 芽球調査 [調査実施期間：1996 年 4 月～1997 年 6 月]

急性骨髄性白血病患者の化学療法後の顆粒球減少症にロイコプロールを投与する際の安全性の確認の一環として、77 症例の初回寛解導入療法施行患者から骨髄あるいは末梢血細胞を採取し、*in vitro* において M-CSF の芽球の反応性を検討した。さらにロイコプロールが投与された症例における臨床経過から、*in vivo* における芽球増加と *in vitro* における芽球の反応性の相関について検討した。

M-CSF 添加により、21% (16/77) の症例で DNA 合成能が増加したが、細胞数の増加は 6.5% (5/77) の症例でしか見られなかった。また、単球性白血病細胞に対しても、非単球性白血病に比べて有意な芽球細胞の増殖促進作用は認められず、*in vitro* における M-CSF の芽球反応性は弱いことが示された。また、G-CSF の刺激で 79% (61/77) の症例が反応性を示した。

77 症例中、44 症例に CSF 製剤が投与されたが、CSF 製剤に起因する芽球の増加は 1 例も認められず、*in vitro* において芽球反応性を示しても *in vivo* における芽球増加とは相関しないことが示唆された。

また、寛解導入療法不成功により担当医が芽球増加ありと判定した症例においても、*in vivo* における芽球増加例は *in vitro* での芽球増殖陽性例が多いということではなく、*in vitro* の結果から臨床での芽球増加を推定することはできなかった。本調査では、寛解成功例では本剤の使用に起因する芽球の増加が認められた症例は 1 例もなかった。しかしながら、*in vitro* では弱いながらも反応する例があり、芽球細胞の増殖を促進させる危険性は完全には否定できず、使用上の注意への記載の妥当性が示唆された。



## 【市販後臨床試験】

### 1. 急性骨髄性白血病〔調査実施期間：1992年1月～1995年7月〕

急性骨髄性白血病を対象に、がん化学療法後（3コースからなる地固め療法）の感染症罹患頻度と罹患日数の減少をプライマリーエンドポイント、地固め療法3コース完遂日数の短縮をセカンダリーエンドポイントとして、市販後臨床試験を二重盲検比較試験（プラセボを対照）にて実施した。

198例（ロイコプロール[L]群：97例、プラセボ[P]群：101例）が登録され、プライマリーエンドポイントは178例（L群：87例、P群：91例）、セカンダリーエンドポイントは184例（L群：90例、P群：94例）で解析した。

その結果、地固め療法に伴う感染症罹患頻度と罹患日数のリスク比は、P群に比しL群では、0.824（ $p=0.0215$ ）と0.654（ $p=0.0017$ ）で、それぞれ有意に減少した。また、地固め療法3コース完遂日数の中央値は、P群110日に比し、L群93日と有意に短縮した（ $p=0.0051$ ）。

安全性に関しては、ロイコプロール投与により特に臨床上問題となる副作用は認められなかった。

### 2. 卵巣癌〔調査実施期間：1991年12月～1997年2月〕

卵巣癌を対象に、完全治癒を目的として同一がん化学療法を2コース以上繰り返し実施するよう設定された治療計画を完遂するに要した日数の短縮をプライマリーエンドポイント、がん化学療法後の感染症罹患頻度の減少・顆粒球数及び血小板数の推移（回復促進）をセカンダリーエンドポイントとして、市販後臨床試験を二重盲検比較試験（コントロール[承認された1/8用量の低用量製剤]を対照）にて実施した。

226例（L群：113例、コントロール[C]群：113例）が登録され、214例（L群：106例、C群：108例）で解析した。

その結果、計画通りの化学療法2クール（第2・第3クール）を完遂するに要した日数は、C群に比してL群は有意に短く、その中央値はC群45日、L群42日であった（ $p=0.0004$ ）。また、がん化学療法後の感染症罹患頻度の減少は感染頻度が低いことから両群間で有意差は認められなかったが、顆粒球数最低値に至るまでの平均日数は、第2・第3クールでそれぞれC群17.1日、17.3日に対してL群16.6日、16.6日であり、第3クールで有意差が認められた（ $p=0.0295$ ）。血小板数の推移は、血小板数最低値はどのコースでもL群が高値であり、血小板数最低値に至るまでの平均日数は、第2・第3クールでそれぞれC群13.6日、13.5日に対してL群12.9日、12.7日であり、第3クールで有意に短縮していた（ $p=0.0466$ ）。

安全性に関しては、ロイコプロール投与により特に臨床上問題となる副作用は認められなかった。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない



---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### G-CSF 製剤

フィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

##### 〔作用部位〕

本剤は、末梢血及び骨髄細胞中のヒト単球系前駆細胞に作用する。

##### 〔作用機序〕

- 1) ヒト単球系前駆細胞に作用して、その分化、増殖を促進し、単球・マクロファージから成るコロニーを形成させた<sup>18)</sup>。
- 2) ヒト末梢血単球及び骨髄細胞の単球・マクロファージに作用して、G-CSF、GM-CSFの産生を刺激した<sup>18)</sup>。
- 3) ヒト非分画骨髄細胞に作用して共存する単球・マクロファージのG-CSF、GM-CSF産生作用を介して、顆粒球、顆粒球-単球、単球コロニーの形成を刺激、促進した<sup>19)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 顆粒球増加作用

- 1) 正常動物における顆粒球-単球系造血作用  
正常動物（マウス）の骨髄及び脾臓の単球系前駆細胞（CFU-M）を用量依存的に増加させた。しかし、末梢血白血球数及び白血球分画に対し、影響を与えなかった<sup>20)</sup>。
- 2) 抗癌剤投与動物における顆粒球-単球系造血作用
  - (1) シクロホスファミド水和物投与白血球減少症マウスにおいて、骨髄及び脾臓の顆粒球・単球系前駆細胞（CFU-C）の増殖を促進するとともに、顆粒球の増加による末梢血白血球数の回復を促進した<sup>21)</sup>。
  - (2) 5-FU 投与白血球減少症マウスにおいて、末梢血白血球数の回復を促進する傾向を示した<sup>22)</sup>。
  - (3) アドリアマイシン投与白血球減少症サルにおいて、顆粒球を主とする末梢血白血球数の回復を促進し、その減少を抑制した<sup>23)</sup>。
- 3) 骨髄移植動物による顆粒球-単球系造血作用  
致死量の<sup>60</sup>Co照射後、骨髄移植を行ったマウスにおいて、骨髄及び脾臓のCFU-Cの顕著な増殖促進作用を示すとともに、顆粒球を主とする末梢血白血球数の回復を促進した<sup>24)</sup>。
- 4) 白血球減少症患者血清中のコロニー形成能（CSA）増加作用  
抗癌剤投与による白血球減少症患者の血清中 CSA を増加させることが認められた<sup>4, 25)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

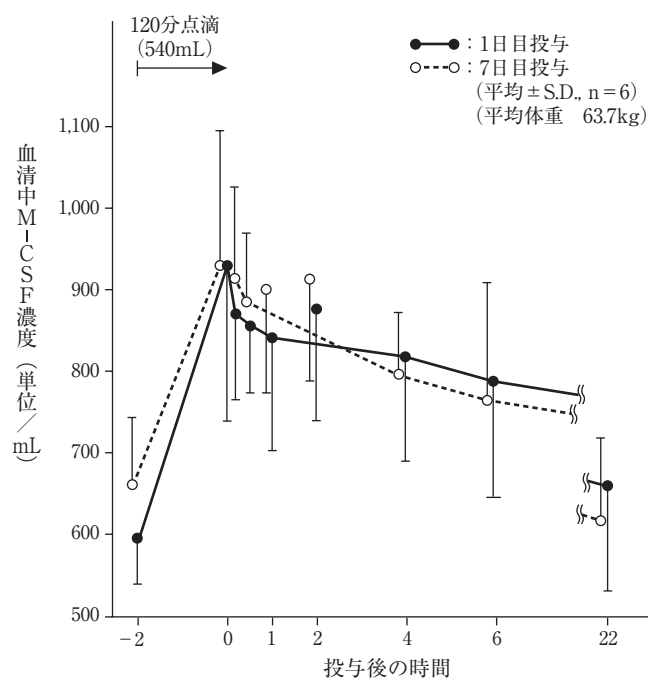
不詳

(2) 最高血中濃度到達時間：

点滴終了時

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

ロイコプロールを健常成人 6 例に対し 1 日 1 回 800 万単位（2 時間かけて点滴静注）を 7 日間連日投与した場合、血中ミリモスチム（M-CSF）濃度は下図のとおり推移した。この成績から求めた血清中のロイコプロール半減期は約 6 時間であった<sup>15)</sup>。



ロイコプロール投与後の血清中 M-CSF 濃度 (ELISA 法による)

<参考：ラット（放射能濃度による検討）>動物における薬物動態<sup>26~29)</sup>

<sup>125</sup>I 標識体を雄ラットに静脈内投与した場合、血中放射能濃度は 3 相性の推移で減衰し、その半減期は  $\alpha$  相 2.9 分、 $\beta$  相 1.9 時間、 $\gamma$  相 6.8 時間であった。また、投与後 24 時間で投与放射能の 81% が尿中に排泄された。雄ラット静脈内に 5 回連続反復投与した後の本剤の血中動態、組織内分布及び排泄は単回投与後の場合と同様であり、蓄積性はなかった。また、妊娠ラット又は分娩後ラットに <sup>125</sup>I 標識体を投与した時、胎児又は乳汁に放射能の移行は認められたが、ミリモスチム活性の移行は認められなかった。

(4) 中毒域 :

不詳 (中毒症状を示唆する指標はない)

(5) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

## 2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ :

該当しない

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

## 3.吸収

該当しない

## 4.分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度による検討）＞

妊娠ラットに  $^{125}\text{I-M-CSF}$ （64 万単位/kg）を尾静脈内投与したとき、胎児に放射能の移行は認められたが、CSF 活性の移行は認められなかった<sup>28)</sup>。

(3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度による検討）＞

分娩後ラットに  $^{125}\text{I-M-CSF}$ （64 万単位/kg）を尾静脈内投与したとき、乳汁中に放射能の移行は認められたが、CSF 活性の移行は認められなかった<sup>29)</sup>。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度による検討）＞

$^{125}\text{I-M-CSF}$ （32 万単位/kg）を雄ラット尾静脈内投与後の組織内放射能は、肺、肝臓、脾臓、副腎、脳で投与後 5 分までに、その他の組織では投与後 30～60 分までに最高濃度を示し、その後速やかに減少した。投与後 5 分で肺、肝臓の放射能濃度は血漿より高くなったが、これ以外では投与後 48 時間までに血漿より高い濃度で推移する組織は甲状腺を除いて認められなかった。投与後 72 時間で甲状腺以外の全組織に放射能はほとんど認められず、組織蓄積性はなかった<sup>26)</sup>。

## 5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

＜参考：ラット（放射能濃度による検討）＞

$^{125}\text{I-M-CSF}$ （25 万単位/kg）を雄ラットに単回静脈内投与し、肺、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄及び血漿を経時的に採取し、それらの放射活性を測定し、M-CSF の抗原活性の推移をみた。

その結果、M-CSF は肺、肝臓、腎臓等の網内系臓器で検出され、これらの臓器で代謝されることが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6.排泄

### (1) 排泄部位及び経路：

＜参考：ラット（放射能濃度による検討）＞

<sup>125</sup>I-M-CSF（32 万単位/kg）を雄ラット尾静脈内に単回投与した場合、投与後 6 時間で尿中に全投与量の約 46%が排泄された。また、投与後 72 時間までの累積排泄率は尿中に約 86%、糞中に約 2%であり、主排泄経路が腎より尿への経路であることが示された<sup>26)</sup>。

### (2) 排泄率：

「VII. 6. (1)排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7.トランスポーターに関する情報

本剤は高分子糖蛋白製剤である。

## 8.透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**  
本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 重篤な肝障害のある患者
- 2) 重篤な腎障害のある患者

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- 1) 定期的に血液検査、必要に応じて骨髄検査を行い、**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) 発熱が認められた場合は、解熱剤の併用等適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤投与期間中は、一般臨床症状、臨床検査（血液検査等）成績に十分注意し、異常が認められた場合は、休薬・減量等適切な処置を行うこと。
- 4) 小児の骨髄移植の患者に対する有効性は未だ確立していない。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由：

該当しない



## 8.副作用

### (1) 副作用の概要：

#### 副作用

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例 2,093 例中 92 例（4.40%）130 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。主な副作用は、発熱 27 件（1.29%）、嘔吐 14 件（0.67%）、悪心 13 件（0.62%）、頭痛 10 件（0.48%）、発疹 5 件（0.24%）等であった。（再審査終了時）

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 重大な副作用

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。

### (3) その他の副作用：

以下の症状があらわれた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
全身症状	発熱、悪寒、頭痛	全身倦怠感
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、皮疹、紅斑	発赤等
神経・筋 <sup>注1)</sup>	手指・顔のしびれ	
呼吸器 <sup>注1)</sup>		呼吸困難、胸痛
肝臓	黄疸等の肝障害	
消化器	悪心、嘔吐、食欲減退、下痢	
腎臓		尿蛋白、BUN 上昇、下肢浮腫
その他		血清鉄の異常高値、CRP 陽転

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時までの調査における症例数 625 例中 52 例（8.32%）72 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。主な副作用は、発熱 20 件（3.20%）、嘔吐 9 件（1.44%）、悪心 7 件（1.12%）、発疹 4 件（0.64%）等であった。1991 年から 1997 年までの使用成績調査 1,468 例中 40 例（2.72%）58 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）がみられた。主な副作用は、頭痛 7 件（0.48%）、発熱 7 件（0.48%）、悪心 6 件（0.41%）、嘔吐 5 件（0.34%）等であった。

	承認時までの調査	使用成績調査の累計	計
調査症例数	625	1,468	2,093
副作用発現症例数（率）	52（8.32%）	40（2.72%）	92（4.40%）
副作用発現件数	72	58	130

（使用成績調査の期間 1991 年 6 月～1997 年 9 月）

種 類	発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査の累計	計
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	8 (1.28)	6 (0.41)	14 (0.67)
紅斑	1 (0.16)	1 (0.07)	2 (0.10)
蕁麻疹	1 (0.16)	—	1 (0.05)
スティーブンス・ジョンソン症候群	—	1 (0.07)	1 (0.05)
発疹	4 (0.64)	1 (0.07)	5 (0.24)
癢痒性皮疹	—	3 (0.20)	3 (0.14)
皮疹	2 (0.32)	—	2 (0.10)
<b>筋・骨格系障害</b>	—	1 (0.07)	1 (0.05)
骨痛	—	1 (0.07)	1 (0.05)
<b>中枢・末梢神経障害</b>	1 (0.16)	1 (0.07)	2 (0.10)
眩暈	—	1 (0.07)	1 (0.05)
手指しびれ	1 (0.16)	—	1 (0.05)
顔面しびれ	1 (0.16)	—	1 (0.05)
<b>自律神経系障害</b>	—	1 (0.07)	1 (0.05)
顔面発赤	—	1 (0.07)	1 (0.05)
<b>聴覚・前庭障害</b>	—	1 (0.07)	1 (0.05)
耳鳴	—	1 (0.07)	1 (0.05)
<b>消化管障害</b>	12 (1.92)	12 (0.82)	24 (1.15)
嘔気	1 (0.16)	3 (0.20)	4 (0.19)
悪心	7 (1.12)	6 (0.41)	13 (0.62)
嘔吐	9 (1.44)	5 (0.34)	14 (0.67)
下痢	2 (0.32)	1 (0.07)	3 (0.14)
食欲減退	2 (0.32)	—	2 (0.10)
膵機能障害	—	1 (0.07)	1 (0.05)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	4 (0.64)	6 (0.41)	10 (0.48)
黄疸	1 (0.16)	—	1 (0.05)
肝機能障害	2 (0.32)	1 (0.07)	3 (0.14)
肝障害	—	1 (0.07)	1 (0.05)
AST(GOT)上昇	1 (0.16)	2 (0.14)	3 (0.14)
ALT(GPT)上昇	1 (0.16)	3 (0.20)	4 (0.19)
ビリルビン血症	—	1 (0.07)	1 (0.05)
<b>代謝・栄養障害</b>	1 (0.16)	—	1 (0.05)
血清鉄上昇	1 (0.16)	—	1 (0.05)
<b>心・血管障害 (一般)</b>	—	1 (0.07)	1 (0.05)
血圧低下	—	1 (0.07)	1 (0.05)
<b>呼吸器系障害</b>	2 (0.32)	1 (0.07)	3 (0.14)
呼吸困難	1 (0.16)	—	1 (0.05)
多呼吸	—	1 (0.07)	1 (0.05)
鼻汁	1 (0.16)	—	1 (0.05)

種 類	発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査の累計	計
赤血球障害	—	1 (0.07)	1 (0.05)
貧血	—	1 (0.07)	1 (0.05)
泌尿器系障害	2 (0.32)	—	2 (0.10)
尿蛋白	1 (0.16)	—	1 (0.05)
BUN 上昇	1 (0.16)	—	1 (0.05)
新生物 (腫瘍)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
芽球増加	—	1 (0.07)	1 (0.05)
一般的全身障害	28 (4.48)	17 (1.16)	45 (2.15)
悪寒	1 (0.16)	1 (0.07)	2 (0.10)
胸痛	1 (0.16)	—	1 (0.05)
頭痛	3 (0.48)	7 (0.48)	10 (0.48)
腰痛	—	1 (0.07)	1 (0.05)
発熱	20 (3.20)	7 (0.48)	27 (1.29)
倦怠感	1 (0.16)	—	1 (0.05)
全身倦怠感	—	1 (0.07)	1 (0.05)
顔面紅潮	—	1 (0.07)	1 (0.05)
熱感	—	2 (0.14)	2 (0.10)
下肢浮腫	1 (0.16)	—	1 (0.05)
CRP 陽性	2 (0.32)	—	2 (0.10)
適用部位障害	2 (0.32)	—	2 (0.10)
発赤 (注射部)	2 (0.32)	—	2 (0.10)

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

患者背景別副作用発現状況一覧表（使用成績調査）

検討要因		症例数	副作用	
			症例数	率
性別	男	327	12	3.67%
	女	1,141	28	2.45%
年齢別	14歳以下	74	3	4.05%
	15歳～39歳	204	5	2.45%
	40歳～59歳	663	20	3.02%
	60歳以上	527	12	2.28%
罹病期間	6ヶ月以内	935	27	2.89%
	6ヶ月超～1年以内	196	7	3.57%
	1年超	334	6	1.80%
	不明	3	0	0%
使用理由	急性骨髄性白血病	484	18	3.72%
	卵巣癌	813	18	2.21%
	骨髄移植	64	1	1.56%
	その他	107	3	2.80%
1日投与量	4MU以内	31	0	0%
	4MU超～8MU以内	1,368	35	2.56%
	8MU超	69	5	7.25%
合併症の有無	無	803	14	1.74%
	有	665	26	3.91%

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

**重大な副作用**

**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。

9.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 10.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及び授乳婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中又は授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

#### 11.小児等への投与

- 1) 小児に対する使用経験が少なく、また、発熱の頻度が高いので慎重に投与すること。
- 2) 低出生体重児・新生児・乳児・幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

#### 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

#### 13.過量投与

該当しない

#### 14.適用上の注意

- 1) 調製時：  
本剤は生理食塩液の適量に溶解後、生理食塩液、ブドウ糖液などで 200～500mL に希釈し投与すること。
- 2) 投与時：  
(1) 本剤は輸液以外の他剤と混合して投与しないこと。  
(2) 本剤は溶解後速やかに使用すること。
- 3) 投与速度・投与経路：  
本剤は緩徐に（100mL 当たり 30 分以上かけて）点滴静脈内投与すること。

#### 15.その他の注意

該当しない

#### 16.その他

該当しない

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

1) 中枢神経系

中枢神経系に作用を示さなかった。

2) 自律神経系

生体位腸管の一過性運動亢進及び運動抑制作用を示したが、他の作用は認められなかった。

3) 末梢神経系

末梢神経系に対する作用を示さなかった。

4) 呼吸・循環器系

モルモット及びウサギでは、呼吸・循環器系に作用を示さなかった。イヌにおいては、16万単位/kg以上の投与で用量相関的な脈圧及び血流の増加が投与後10分までみられた。また、160万単位/kgの投与では呼吸数の微増と呼吸深度の軽微な低下が併せて認められた。

5) 腎機能

腎機能に影響を及ぼさなかった。

6) 血液

凝固線溶系に影響を及ぼさなかった。

7) 混在蛋白質の一般薬理作用

イヌにおける自律神経系及び呼吸・循環器系に対する混在蛋白質の薬理作用を検討した結果、生体位腸管の一過性運動亢進とそれに続く運動抑制、呼吸数の微増と呼吸深度の軽微な低下、脈圧及び血流の増加が認められた。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>30)</sup>：

マウス（静脈内、皮下、経口）、ラット（静脈内、皮下、経口）、及びイヌ（静脈内）を用いて試験した結果、いずれの投与群においても死亡例はなく、病理組織学的にも変化はみられなかった。LD<sub>50</sub>は、静脈内、経口投与では5,000万単位/kg以上、皮下投与では1億単位/kg以上と推定された。

**(2) 反復投与毒性試験：**

a. 亜急性毒性<sup>31)</sup>

ラットを用い、200万、400万、800万単位/kg/日を28日間静脈内投与により実施した結果、雄ラットに脾臓重量の軽微な増加が認められた。無影響量はラット雄では400万単位/kg、ラット雌では800万単位/kgと推定された。

b. 慢性毒性（最大無作用量）<sup>32)</sup>

ラット及びイヌを用い、6ヵ月間静脈内投与により実施した結果、イヌで異種蛋白質によるアレルギー症状が認められた以外は毒性の観点から問題となる病変は観察されなかった。無影響量はラット雄で400万単位/kg、ラット雌では200万単位/kg未満、イヌでは100万単位/kgと推定された。

**(3) 生殖発生毒性試験：**

本剤の生殖に及ぼす影響は、ラットにおいては600万単位/kgまで認められなかった。

**(4) その他の特殊毒性：**

a. 抗原性

全身アナフィラキシー試験（モルモット）、IgG抗体検出試験（ウサギ）、IgE抗体検出試験（マウス）により検討したところ、各動物に対して人血清アルブミンと同程度の抗原性を示した。一方、患者を用いた試験では、患者血清中に抗体は検出されず、ヒトに対しIgG抗体産生能を示さないことが認められた。

b. 変異原性試験<sup>33)</sup>

細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験により検討したところ、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

c. 局所障害性

ウサギにおいて筋肉障害性試験、血管障害性試験、溶血性試験により検討したところ、いずれの試験においても局所障害性は認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

生物由来製品

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（瓶ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：10℃以下に保存する

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

1瓶

### 7. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

キャップ：ポリプロピレン樹脂

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし



同 効 薬 : G-CSF 製剤  
フィルグラスチム (遺伝子組換え)  
レノグラスチム (遺伝子組換え) 等

9.国際誕生年月日

1991年6月28日 (日本)

10.製造販売承認年月日及び承認番号

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号
ロイコプロール点滴静注用 800 万単位	2009年6月12日 (販売名変更による)	22100AMX00893000

※)ロイコプロール (旧販売名) 承認年月日 : 1991年6月28日

11.薬価基準収載年月日

ロイコプロール点滴静注用 800 万単位 (新販売名) : 2009年9月25日

※)ロイコプロール (旧販売名) : 1991年8月23日

12.効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 2006年9月22日

再審査の結果、白血球減少症治療剤ロイコプロールは、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないと判定された。

14.再審査期間

6年間 (1991年6月28日~1997年6月27日 ; 終了)

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販 売 名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 医薬品収載コード※)	レセプト電算コード
ロイコプロール点滴静注用 800 万単位	108190903	3399402D2034	620819001

※)ロイコプロール (旧販売名) : 3399402D2026 (800 万単位)

17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

- | 1.引用文献   | 文献請求 No |
|--|---------|
| 1)Motoyoshi, K. et al. : Blood, <b>52</b> (5) , 1012-1020 (1978)                   | 013-455 |
| 2)元吉 和夫 他 : 医学のあゆみ, <b>106</b> (2) , 72-74 (1978)                                  | 013-456 |
| 3)Motoyoshi, K. et al. : Blood, <b>60</b> (6) , 1378-1386 (1982)                   | 013-457 |
| 4)Motoyoshi, K. : Acta Haematol. Jap., <b>47</b> (8) , 1714-1721 (1984)            | 013-414 |
| 5)Ishizaka, Y. et al. : Exp. Hematol., <b>14</b> , 1-8 (1986)                      | 013-458 |
| 6)柳内 延也 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (8) , 2000-2012 (1988)                                | 013-459 |
| 7)幸保 文治 他 : 医薬ジャーナル, <b>27</b> (10) , 2254-2264 (1991)                             | 013-409 |
| 8)柴田 弘俊 他 : 今日の移植, <b>1</b> (2) , 191-196 (1988)                                   | 013-439 |
| 9)笠松 達弘 他 : 日本癌治療学会誌, <b>23</b> (7) , 1551-1559 (1988)                             | 013-441 |
| 10)元吉 和夫 他 : 日本癌治療学会誌, <b>23</b> (11) , 2760-2768 (1988)                           | 013-443 |
| 11)吉田賀津雄 他 : 薬理と臨床, <b>1</b> (1) , 19-23 (1991)                                    | 013-425 |
| 12)吉田賀津雄 他 : 医学のあゆみ, <b>144</b> (11) , 865-866 (1988)                              | 013-451 |
| 13)Masaoka, T. et al. : British Journal of Haematology, <b>76</b> , 501-505 (1990) | 013-452 |
| 14)元吉 和夫 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (8) , 1985-1991 (1988)                               | 013-460 |
| 15)元吉 和夫 他 : 新薬と臨床, <b>37</b> (5) , 689-712 (1988)                                 | 013-430 |
| 16)高久 史麿 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (9) , 2561-2569 (1988)                               | 013-461 |
| 17)Masaoka, T. et al. : BMT, <b>3</b> , 121-127 (1988)                             | 013-462 |
| 18)元吉 和夫 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (9) , 2523-2529 (1988)                               | 013-453 |
| 19)Motoyoshi, K. et al. : Exp. Hematol., <b>17</b> , 68-71 (1989)                  | 013-454 |
| 20)柳内 延也 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (5) , 937-944 (1988)                                 | 013-410 |
| 21)Yanai, N. et al. : Exp. Hematol., <b>11</b> (10) , 1027-1036 (1983)             | 013-411 |
| 22)社内資料 : 放射線照射及び代謝拮抗剤投与マウスの顆粒球系造血に及ぼす<br>本製剤の作用                                   |         |
| 23)社内資料 : 本製剤のサルにおける効力試験— <i>in vivo</i> における 検討—                                  |         |
| 24)柳内 延也 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (5) , 945-952 (1988)                                 | 013-412 |
| 25)Motoyoshi, K. et al. : Blood, <b>62</b> (3) , 685-688 (1983)                    | 013-415 |
| 26)野上 俊彦 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (9) , 2531-2545 (1988)                               | 013-431 |
| 27)野上 俊彦 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (9) , 2547-2553 (1988)                               | 013-432 |
| 28)野上 俊彦 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (9) , 2558-2560 (1988)                               | 013-433 |
| 29)野上 俊彦 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (9) , 2555-2557 (1988)                               | 013-434 |
| 30)入江 弘之 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (7) , 1649-1659 (1988)                               | 013-435 |
| 31)小柴 博 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (7) , 1661-1686 (1988)                                | 013-436 |
| 32)小柴 博 他 : 基礎と臨床, <b>22</b> (7) , 1687-1702 (1988)                                | 013-437 |
| 33)安藤 信明 他 : 薬理と治療, <b>16</b> (4) , 1601-1608 (1988)                               | 013-438 |

## 2.その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

---

### XⅢ. 備考

---

#### その他の関連資料

「配合変化成績」を次頁以降に掲載

〈付表〉〔配合変化成績〕<sup>7)</sup>

●ロイコプロールの輸液中での安定性<sup>※1</sup>

分類	製品名	pH	開始時→24 時間後の各項目の変化			
			pH	外観 <sup>※2</sup>	力価 (%)	
糖類剤	ハイカリック液-1号 (テルモ) 700mL	4.46	4.45→4.48	—	100→ 78	
	ハイカリック液-2号 (テルモ) 700mL	4.45	4.43→4.46	—	100→ 58	
	ハイカリック液-3号 (テルモ) 700mL	4.01	4.02→4.04	—	100→ 77	
	ハイカリック NC-L 輸液 (テルモ) 700mL	4.61	4.61→4.65	—	100→ 65	
	ハイカリック NC-N 輸液 (テルモ) 700mL	4.57	4.57→4.60	—	100→ 78	
	ハイカリック NC-H 輸液 (テルモ) 700mL	4.56	4.56→4.58	—	100→ 50	
	トリパレン 1号 (大塚工場=大塚製薬) 600mL	4.61	4.61→4.65	—	100→ 54	
	トリパレン 2号 (大塚工場=大塚製薬) 600mL	4.56	4.60→4.64	—	100→ 61	
蛋白アミノ酸製剤	プロテアミン 12 注射液 (テルモ) 200mL	6.07	6.03→6.12	—	100→100	
	モリプロン F 輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 200mL	5.79	5.93→5.96	—	100→ 69	
	アミパレン輸液 (大塚工場=大塚製薬) 300mL	6.71	6.83→6.86	—	100→110	
	プラスアミノ輸液 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	4.42	4.51→4.53	—	100→ 78	
	アミノレバン点滴静注 (大塚工場=大塚製薬) 200mL	5.73	5.94→6.00	—	100→ 61	
血液代用剤	生理食塩液類	大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	6.51	6.95→7.11	—	100→ 94
	維持液	フィジオゾール 3号輸液 (大塚工場=大塚製薬) 500mL	4.58	4.76→4.75	—	100→ 99
		ソリター-T3 号輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 500mL	5.09	5.49→5.52	—	100→ 72
		ソリター-T3 号 G 輸液 (エイワイファーマ=陽進堂) 500mL	5.07	5.46→5.47	—	100→ 67
	乳酸リンゲル液	ハルトマン液 pH:8 (ニプロファーマ) 500mL	8.17	7.53→7.36	—	100→ 97
		ハルトマン D 液「小林」 (アイロム) 500mL	4.67	4.83→4.82	—	100→ 87
サヴィオゾール輸液 (大塚工場=大塚製薬) 500mL		8.31	8.01→8.01	—	100→ 95	

[メーカー名は 2013 年 11 月時点で調査して記載]

※1) ロイコプロール点滴静注用 800 万単位を生理食塩液 40mL で溶解し、各種輸液と配合

※2) — : 変化なし

協和発酵キリン株式会社

LKP0001DLA14L