

— 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

G-CSF製剤

処方箋医薬品\*

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<sup>®</sup>注射液 75・150・M300**

**グラン<sup>®</sup>シリンジ 75・150・M300**

2018年6月

協和発酵キリン株式会社

\*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」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
<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～6) 省略（変更なし）</p> <p><u>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）</u> 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。</p>		<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～6) 省略</p>

「使用上の注意」の全文は、4～5ページをご参照ください。

### 【改訂理由】

本剤の有効成分「フィルグラスチム（遺伝子組換え）」の企業中核データシート（CCDS）に「大動脈炎」が追記されたこと、国内において本剤との関連性が否定できない「大動脈炎」が報告されていること、及び大動脈炎は一般集団における発現頻度が低いために見過ごされた場合に重篤な転帰に繋がる可能性もあることから、「重大な副作用」の項に「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

（2018年6月5日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発0605第1号）

## 【症例概略】

症例の概略(ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)製剤の使用例)を以下に紹介いたします。

患者		1回 投与量・ 投与回数	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性・ 60代	がん化学療法による好中球減少症 (胃食道逆流性疾患)	3.6mg 1回	<b>大動脈炎</b>	
			投与開始126日前	右乳癌と診断。
			投与開始98日前 ～ 投与開始28日前	術前化学療法としてFEC100療法(フルオロウラシル、エピルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物)1～4コース目を施行。
			投与開始7日前	ドセタキセル+トラスツズマブ 1コース目を施行。
			投与開始日	外来にて本剤投与開始。 白血球数 1200/mm <sup>3</sup> 、CRP 0.99mg/dL。
			投与後1日目	嘔吐2回、発熱(37℃台)を発現。
			投与後2日目	食欲減退を認め、レボフロキサシン水和物投与開始。
			投与後4日目	外来再診。嘔吐、発熱(37.0℃)、白血球数増加(60400/mm <sup>3</sup> )を発現。CRP 5.99mg/dL、LDH 1534 IU/L。 発熱性好中球減少症を疑い入院。 ロキソプロフェンナトリウム水和物(60mg×3/日)、プレドニゾン(10mg×2/日)投与開始。
			投与後5日目	食欲減退は回復。
			投与後6日目	プレドニゾン(10mg×2/日)投与終了。 体温 37.0℃、白血球数 57400/mm <sup>3</sup> 、CRP 2.03mg/dL。
			投与後8日目	発熱(38℃台)を認め、大動脈炎を発現。 白血球数 33700/mm <sup>3</sup> 。
			投与後9日目	プレドニゾン(10mg×2/日)投与で症状は改善し、退院。
			投与後10日目	発熱(39.0℃)のため救急外来を受診し、再入院。 CTにて右胸水を確認。 白血球数 21600/mm <sup>3</sup> 、CRP 30.08mg/dL。 レボフロキサシン水和物を投与するものの、症状の改善なし。血液培養2セットを実施し、いずれも結果は陰性。
			投与後14日目	Hb 6.5g/dLに対して、濃厚赤血球製剤2単位輸血。
投与後15日目	胸部腹部骨盤部造影CTにて、両側胸水、弓部大動脈、腕頭動脈、右鎖骨下動脈、両側総頸動脈、左鎖骨下動脈に壁肥厚を認めた。 体温 36.9℃、白血球数 12400/mm <sup>3</sup> 、CRP 25.82mg/dL。			
投与後18日目	発熱(38.5℃)を発現。 白血球数 6600/mm <sup>3</sup> 、CRP 20.67mg/dL。 白血球数増加は回復。 Hb 6.9g/dLに対して、濃厚赤血球製剤2単位輸血。			

患者		1回 投与量・ 投与回数	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
			投与後19日目	プレドニゾロン(25mg×1/日)投与開始。
			投与後20日目	解熱。
			投与後21日目	咳嗽、胸の違和感など大動脈炎に関連する症状は消失し、大動脈炎は軽快。
			投与後22日目	体温 36.5℃、白血球数 6600/mm <sup>3</sup> 、CRP 5.77mg/dL。
			投与後23日目	退院。
			投与後29日目	プレドニゾロン(20mg×1/日)は減量。 体温 35.2℃、白血球数 12600/mm <sup>3</sup> 、CRP 1.14mg/dL。
			投与後35日目	発熱なし。
			投与後42日目	ドセタキセル+トラスツズマブ 2コース目を施行。 いずれの薬剤も1コース目の80%に減量。 本剤の投与なし。
			投与後49日目	大動脈炎の再燃なし。
			投与後57日目	プレドニゾロン(20mg×1/日)は投与継続中。 CRP 1.98mg/dL。

臨床検査値等

	投与 開始日	投与後 4日目	投与後 6日目	投与後 8日目	投与後 10日目	投与後 12日目	投与後 15日目	投与後 18日目	投与後 22日目	投与後 29日目
白血球数(/mm <sup>3</sup> )	1200	60400	57400	33700	21600	13300	12400	6600	6600	12600
好中球数(/mm <sup>3</sup> )	482	39260	43050	—	19440	11465	11234	5788	5161	11756
CRP(mg/dL)	0.99	5.99	2.03	—	30.08	26.53	25.82	20.67	5.77	1.14
LDH(IU/L)	241	1534	680	—	343	240	153	151	163	200
体温(℃)	—	37.0	37.0	38℃台	39.0	38.9	36.9	38.5	36.5	35.2
血圧(sBP/dBP) (mmHg)	—	116/65	124/75	—	128/58	102/45	96/49	143/67	132/72	177/84
心拍数(拍/分)	—	86	70	—	84	76	66	74	62	83

併用薬：フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ドセタキセル、トラスツズマブ、レボフロキサシン水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾロン、濃厚赤血球製剤、ランソプラゾール、アセトアミノフェン、フロセミド、ジメモルファンリン酸塩、鎮咳去たん配合剤

## 〔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)

### 【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〔芽球が増加することがある〕

### <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<sup>3</sup>に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm<sup>3</sup>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。
- 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/mm<sup>3</sup>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、定期的に血液検査及び骨髓検査を行い、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) 骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意
- 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。
- (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
その他	LDH上昇	発熱、Al-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	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) 投与时: 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) 投与时: 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。

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/>)」に最新添付文書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