

— 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

2020年4-5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」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、点線部削除)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 全ての効能・効果に対する注意</p> <p>1)～3) 省略(変更無し)</p> <p>4) <u>本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがある</u>(「(1) 重大な副作用」5) 脾腫・脾破裂の項参照)。</p> <p>(2) <u>造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意</u></p> <p>1)～4) 省略(変更無し)</p> <p>5)～7) 省略(変更無し)</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～4) 省略(変更無し)</p> <p>5) <u>脾腫(頻度不明)・脾破裂(頻度不明)</u> 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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 全ての効能・効果に対する注意</p> <p>1)～3) 省略</p> <p>(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意</p> <p>1)～4) 省略</p> <p>5) <u>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</u>(「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照)。</p> <p>6)～8) 省略</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～4) 省略(変更無し)</p> <p>5) <u>脾破裂(頻度不明)</u> 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<u>ので</u>、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。</p>

改訂後(下線部)					改訂前				
(2) その他の副作用					(2) その他の副作用				
	副作用の頻度					副作用の頻度			
	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
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	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	脾腫、浮腫

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「重要な基本的注意」、「副作用」の「重大な副作用」の項

本剤では、今まで「重要な基本的注意」及び「副作用」の「重大な副作用」の項に「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果に限定して脾破裂を記載し、「副作用」の「その他の副作用」の項に効能・効果共通の副作用として脾腫を記載し注意喚起を行っていました。

しかし、本剤を「造血幹細胞の末梢血中への動員」以外の効能・効果に対し使用した場合でも脾破裂の国内症例報告があること、脾腫及び脾破裂の発生機序は効能・効果によらず同じであると考えられること、及び、本剤の企業中核データシート（CCDS）は全ての効能・効果に対して注意喚起していることから、「重要な基本的注意」の項及び「副作用」の「重大な副作用」の項に脾腫及び脾破裂について追記し、全ての効能・効果に対して注意喚起を行うこととしました。

（自主改訂）

2. 「副作用」の「その他の副作用」の項

上記1. の改訂に伴い、脾腫を「副作用」の「重大な副作用」の項に移動しました。

（自主改訂）

〔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、卵巣嚢腫腫瘍などである。
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/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)

- (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、腰痛等が高頻度に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。

4) 本剤投与により脾腫、脾破裂が発現することがある(〔(1) 重大な副作用〕5) 脾腫・脾破裂の項参照)。

(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、観察を十分にを行い、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) 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。
 - 6) 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。
 - 7) 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) **脾腫(頻度不明)・脾破裂(頻度不明)** 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、本剤の投与を中止するなど、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	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。