

**2022年6月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)
*2020年4月改訂

日本標準商品分類番号

873399

貯 法：室温保存
有効期間：3年

遺伝子組換えヒトG-CSF製剤
レノグラスチム(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

ノイトロジン[®]注50 μ g

ノイトロジン[®]注100 μ g

ノイトロジン[®]注250 μ g

NEUTROGIN[®] for Injection

	注50 μ g	注100 μ g
承認番号	20300AMZ00758	20300AMZ00759
販売開始	1991年12月	1991年12月

	注250 μ g
承認番号	20300AMZ00760
販売開始	1991年12月



Roche ロシュグループ

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- ** 2.1 本剤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[8.2、9.1.1参照]
2.2 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病患者及び末梢血液中に芽球の認められる骨髄性白血病患者(再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者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)[11.1.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノイトロジン注50 μ g	ノイトロジン注100 μ g	ノイトロジン注250 μ g
有効成分	1バイアル中 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) ^(注) 50 μ g	1バイアル中 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) ^(注) 100 μ g	1バイアル中 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) ^(注) 250 μ g
添加剤	1バイアル中 L-アルギニン L-フェニルアラニン L-メチオニン ポリソルベート20 D-マンニトール 希塩酸	10mg 10mg 1mg 0.1mg 25mg 適量	

注)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ノイトロジン注50 μ g	ノイトロジン注100 μ g	ノイトロジン注250 μ g
剤形	凍結乾燥注射剤(無色透明バイアル)		
性状	白色の粉末又は塊		
溶解液	日局注射用水 1mL		
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり			
pH	6.0~7.5		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	約1	約1~2

**4. 効能又は効果

- 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
- 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
- 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
- 免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症
- 再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法

**5. 効能又は効果に関連する注意

(造血幹細胞の末梢血中への動員)

- 自家末梢血幹細胞移植を目的としてがん患者に使用する場合は、対象患者は化学療法や放射線療法に感受性のある悪性腫瘍の患者であること。
- 末梢血幹細胞採取が不良な場合は、その後の治療計画の変更を考慮すること。
- 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、諸検査で異常のみられない健康人を対象とすることを原則とし、脾腫、脳血管障害、虚血性心疾患、血栓症、自己免疫性疾患の合併又は既往を有する対象は避けることが望ましい。
(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。

**6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)		
	投与開始時期(投与時期)・経路及び用量		投与中止時期
造血幹細胞の末梢血中への動員	がん化学療法終了後の動員	成人 小児	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、1日量5 μ g/kgを1日1回又は2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を10 μ g/kgとする。なお、状態に応じて適宜減量する。
	自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独による動員	成人 小児	通常、1日量10 μ g/kgを1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。
	末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員	成人 小児	通常、成人には1日量10 μ g/kgを1日1回又は2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。なお、状態に応じて適宜減量する。
			アフエレーシス終了前に白血球数が50,000/mm ³ 以上に増加した場合は減量し、減量後、白血球数が75,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)		
	投与開始時期	経路及び用量	投与中止時期
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より	点滴静注 5 μ g/kg1日1回
	小児	造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より	
	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。		

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)		
	投与開始時期	経路及び用量	投与中止時期
がん化学療法による好中球減少症	急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病	成人 小児	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から
	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	成人 小児	通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から
	その他のがん腫	成人 小児	通常、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 未満が観察された時点から 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、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm ³ 未満が観察された時点から
			静脈内投与(点滴静注を含む)5 μ g/kg1日1回 出血傾向等の問題がない場合 皮下投与2 μ g/kg1日1回
			皮下投与2 μ g/kg1日1回 出血傾向等により皮下投与が困難な場合 静脈内投与(点滴静注を含む)5 μ g/kg1日1回
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。			好中球数が最低値を示す時期を經過後5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)		
	投与開始時期		経路及び用量
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	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	静脈内投与 5μg/kg1日1回
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	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	静脈内投与 5μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	皮下投与又は静脈内投与 5μg/kg1日1回
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	皮下投与又は静脈内投与 2μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	
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	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	静脈内投与 5μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,000/mm ³ 未満の状態を示した時点より	
免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数1,500/mm ³ (白血球数3,000/mm ³)未満の状態を示した時点より	皮下投与 2μg/kg1日1回
	小児	好中球数1,500/mm ³ (白血球数3,000/mm ³)未満の状態を示した時点より	

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

効能又は効果	用法及び用量(レノグラスチム(遺伝子組換え)として)	
	投与時期	経路及び用量
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	成人 小児	通常、フルダラビン、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日から併用化学療法終了日まで(通常5~6日間)連日

なお、状態に応じて適宜減量する。

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 がん化学療法終了後の本剤の使用により末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、白血球数が最低値を示す時期に達した後の回復期に1~3日間連続して施行することを目安とし、末梢血中のCD34⁺細胞数を確認して行うことが望ましい。
- 7.2 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、アフエレーシスは、本剤投与開始5日目から1~3日間連続して施行することを目安とし、末梢血中のCD34⁺細胞数を確認して行うことが望ましい。
- 7.3 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、副作用として、骨痛、発熱、頭痛、倦怠感、AI-P上昇、LDH上昇、ALT上昇、AST上昇がみられることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与し、用量・投与期間を適宜調節すること。

(がん化学療法による好中球減少症)

- 7.4 その他のがん腫に対する用法及び用量における、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。
- 7.5 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。
- 7.6 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。

(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)

- 7.7 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。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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症)

- 7.8 投与期間中は観察を十分に行い、好中球数2,500/mm³(白血球数5,000/mm³)以上を維持するように投与量を調節すること。

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、必要以上に好中球数(白血球数)が増加しないように十分注意すること。必要以上に増加が認められた場合は、減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 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。[2.1, 9.1.1, 9.1.2 参照]
- *8.3 本剤投与により腫脹、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)
- 8.4 アフエレーシスは適切なガイドラインに基づいて行うこと。アフエレーシス中には心停止などの重篤な有害事象が認められることがあるので、血圧など全身状態の推移には十分な注意を払い、有害事象発生時には直ちに適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤単独で末梢血幹細胞を動員する場合、特に末梢血幹細胞移植ドナーへの本剤の使用に際しては、以下の点に留意すること。
- 8.5.1 ドナー又はドナーに十分な同意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、並びにそのため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。
- 8.5.2 レシピエントへの感染を避けるため、事前にHBs抗原、HBe抗体、HCV抗体、HIV-1抗体、HIV-2抗体、HTLV-I抗体及び梅毒血清学的検査を行い、レシピエントへの感染の危険性がない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。
- 8.5.3 本剤の使用に際しては、血液学的検査値が正常であることを確認し、臨床所見を観察しながら投与するとともに、本剤投与終了後においても安全性の確認を十分に行うこと。
- 8.5.4 本剤の使用による骨痛、頭痛等の発現に対しては、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。ただし、アフエレーシス施行により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。

8.5.5 本剤投与終了後及びアフエーシス後には、白血球減少、血小板減少がみられることがあるので、血液学的検査値の推移に留意し、高度な血小板減少がみられた際には、さらなるアフエーシスは中止するとともに、アフエーシスにより得られた自己血による血小板輸血を考慮すること。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症〉

8.6 造血幹細胞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うこと。[11.1.3参照]

8.7 急性骨髄性白血病患者では、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うこと。[11.1.3参照]

〈骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症〉

8.8 骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄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。[11.1.3参照]

〈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〉

8.9 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。

〈再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性好中球減少症〉

8.10 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後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。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。

8.11 本剤を自己投与させる場合、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。すべ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〉

**8.12 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。[11.1.3参照]

**8.13 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 薬剤過敏症の既往歴のある患者

[2.1、8.2参照]

9.1.2 アレルギー素因のある患者

[8.2参照]

9.1.3 心肺機能に高度な障害のある患者

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度な腎機能障害患者

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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害患者

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

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、骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、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、免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症〉

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

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。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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)

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、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。

11.1.3 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、8.6-8.8、8.12参照]

11.1.4 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。

11.1.5 毛細血管漏出症候群(頻度不明)

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)

脾臓の腫大が認められた場合は、必要に応じて本剤の減量、中止等の適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	2%以上 ^{注1)}	2%未満 ^{注1)}	頻度不明
皮膚		皮疹・発疹、蕁麻疹、そう痒感	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群等)
肝臓		肝機能異常、ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	
消化器		嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛 ^{注2)}	
筋・骨格系		背部痛、骨痛、関節痛、胸痛	筋肉痛、四肢痛
呼吸器		肺水腫、呼吸困難、低酸素血症	胸水
腎臓			糸球体腎炎

	2%以上 ^{注1)}	2%未満 ^{注1)}	頻度不明
血液		血小板減少	
その他	LDH上昇、Al-P上昇	発熱、CRPの上昇、尿酸上昇、頭痛、倦怠感、浮腫	動悸

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

注2) 一変承認時(2001年12月)までの臨床試験で報告された副作用頻度を記載。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は投与に際して、1バイアル当たり添付の溶解液(注射用水1mL)により溶解して用いる。

14.1.2 点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等に混和する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

14.2.2 使用後のバイアル中の薬剤残液は廃棄すること。

14.2.3 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。

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、骨髓異形成症候群又は急性骨髓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、骨髓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。

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移植ドナーにおいて、骨髓増殖性疾患及び急性骨髓性白血病が発症したとの報告がある。

15.1.4 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移植ドナーにおいて、因果関係は明確ではないものの、脳血管障害、心筋梗塞、心停止、虹彩炎、痛風性関節炎、非ホジキンリンパ腫がみられたとの報告がある。

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。

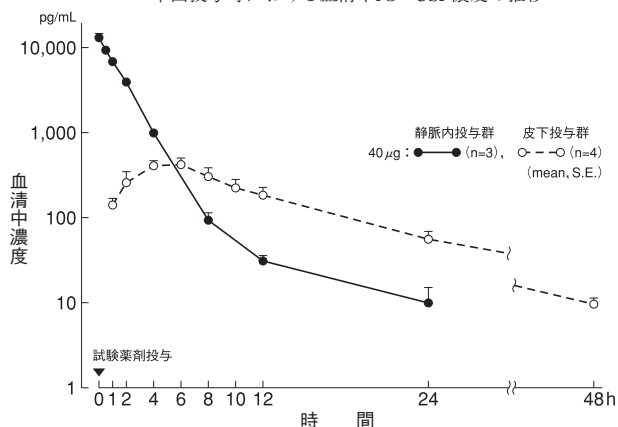
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子に本剤を静脈内(レノグラスチムとして1、10、20、40 μ g/body)^{注1)}及び皮下(レノグラスチムとして10、20、40 μ g/body)^{注1)}に単回投与し、血清中濃度を測定したところ、皮下投与では、投与4~6時間後まで上昇し以後穏やかな減少を示したが、静脈内投与では、投与後速やかに消失し4~8時間後には同一用量の皮下投与群の値以下となり、投与24時間後にはほとんど検出されなくなった²⁾。

単回投与時における血清中rG・CSF濃度の推移



薬物動態パラメータを下記に示す。

投与経路	用量 μ g/body ^{注1)}	例数	$t_{1/2}$ h	AUC _{0~72h} pg·h/mL	C _{max} pg/mL
静脈内	1	4	0.43±0.03	476±236	—
	10	3	0.53±0.04	2436±321	—
	20	4	1.02±0.07	9088±484	—
	40	3	1.00±0.05	23325±811	—
皮下	10	4	5.44±1.89	824±293	89.9±19.7
	20	4	4.49±0.81	1802±610 ^{注2)}	151.9±36.9
	40	4	4.39±0.42	6085±890 ^{注2)}	478.0±66.1

16.1.2 反復投与

健康成人男子各4例に本剤をレノグラスチムとして20 μ g/body^{注1)}を連日5日間静脈内及び皮下投与したとき、いずれの投与経路においても第1日目と第5日目の血清中濃度はほぼ同様な消失パターンを示し、蓄積性を示唆する所見は得られなかった²⁾。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤を静脈内(レノグラスチムとして1、10、20、40 μ g/body)^{注1)}及び皮下(レノグラスチムとして10、20、40 μ g/body)^{注1)}に単回投与したとき、また両経路に反復投与(レノグラスチムとして20 μ g/body)^{注1)}したとき、いずれの用法、用量においても尿中濃度は検出限界以下であった²⁾。

注1) 本剤の承認された1日用量は2 μ g/kg~10 μ g/kgである。

注2) AUC_{0~96h}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈造血幹細胞の末梢血中への動員〉

17.1.1 国内及び海外臨床試験

悪性リンパ腫³⁾、乳癌^{4)、5)}、慢性骨髓性白血病患者^{6)、7)}、健康人⁸⁾⁻¹⁰⁾を対象とした種々の試験において、がん化学療法施行後の本剤投与、並びに本剤単独の投与のどちらにおいても、末梢血幹細胞移植に必要なと考えられる造血幹細胞を末梢血中へ動員する効果が認められた。

〈造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進〉

17.1.2 国内臨床試験

骨髓移植施行例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤投与群は、対照群に比較して有意な好中球減少期間の短縮を認めた¹¹⁾。

〈がん化学療法による好中球減少症〉

17.1.3 国内臨床試験

悪性リンパ腫^{12)、13)}、肺癌¹⁴⁾、急性リンパ性白血病¹⁵⁾⁻¹⁷⁾、急性骨髄性白血病¹⁸⁾⁻²¹⁾、尿路上皮癌²²⁾、頭頸部癌²³⁾、乳癌²⁴⁾患者等を対象とした種々の試験において、がん化学療法施行後の好中球数減少の回復促進が認められた。

〈骨髓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〉

17.1.4 国内臨床試験

再生不良性貧血²⁵⁾、骨髓異形成症候群²⁶⁾等の各種好中球減少症患者を対象とした種々の試験において、好中球数は速やかに増加し、本剤投与期間中高いレベルで好中球数が維持された。

〈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〉

17.1.5 国内臨床試験

後天性免疫不全症候群(エイズ)患者等を対象とした種々の試験において、HIV感染症治療における好中球減少症に対して好中球数を速やかに回復・維持させ抗HIV剤等の計画的投与を可能とした²⁷⁾。

〈免疫抑制療法(腎移植)に伴う好中球減少症〉

17.1.6 国内臨床試験

腎移植後の免疫抑制療法施行例を対象とした二重盲検比較試験において、免疫抑制療法時の好中球(白血球)数減少に対し好中球(白血球)数を速やかに回復・維持させ、免疫抑制剤の使用計画を完遂させ得た²⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ヒト由来の顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)と基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質の造血因子^{29), 30)}で、骨髄中の顆粒球系前駆細胞に働き、好中球への分化と増殖を促すと考えられている³¹⁾。

18.1.2 マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞(CFU-GM)に作用したが、赤血球系(BFU-E、CFU-E)、巨核球系(CFU-Meg)にはコロニー形成能は認められなかった³²⁾(*in vitro*)。

18.2 薬理作用

18.2.1 正常マウス及び抗癌剤投与マウスのどちらにおいても、末梢血中に造血幹細胞及び前駆細胞を動員し、その数を増加させた³³⁾。

18.2.2 各種好中球減少モデル動物(抗癌剤投与マウス^{34), 35)}、骨髄移植マウス³⁶⁾等)において好中球回復促進効果が認められた。

18.2.3 抗癌剤投与による好中球数減少モデル動物(マウス)において減弱した感染抵抗性を正常レベルにまで回復させる³⁷⁾のみならず、抗生物質の治療効果を増強させた³⁸⁾。

感染防御能に対する作用(マウス)を表1にまた、抗生物質との併用効果(マウス)を表2に示す。

表1 *P.aeruginosa* 感染7日後の生存数(匹)³⁷⁾

CPA mg/kg i.p.	本剤 μg/kg s.c.	接種量(cfu/マウス)			
		10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
0	0	5/5	5/5	5/5	0/5
200	0	3/5	0/5	NT	NT
200	1	5/5	2/5	NT	NT
200	10	5/5	4/5	1/5	NT
200	100	5/5	5/5	2/5	NT

表2 *C.albicans* 感染後の生存数(匹)³⁸⁾

CPA mg/kg i.p.	本剤 μg/kg s.c.	AMPH-B mg/kg i.v.	接種量 cfu/マウス	接種後の日数		
				1	2	3
200	0	0	5.1×10 ⁶	0/8	0/8	0/8
200	0	0.5	5.1×10 ⁶	10/10	9/10	0/10
200	100	0.5	5.1×10 ⁶	10/10	10/10	10/10

CPA：シクロホスファミド AMPH-B：アムホテリシンB

18.2.4 骨髄性白血病モデル動物(マウス)において抗癌剤投与により惹起された好中球数減少状態を改善するとともに好中球数の減少期間を短縮させた³⁹⁾。

18.2.5 ヒト末梢血単核球を用いた混合リンパ球反応において、臓器移植時に用いられる免疫抑制療法剤の効果に対して影響を及ぼさなかった⁴⁰⁾(*in vitro*)。また、宿主対移植片反応において、免疫抑制療法剤の効果に対して影響を及ぼさなかった⁴⁰⁾(*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般的名称：レノグラスチム(遺伝子組換え)

(Lenograstim(Genetical Recombination))(JAN)

分子量：約20000

本質：遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。174個のアミノ酸残基(C₈₄₀H₁₃₃₀N₂₂₂O₂₄₃S₈)からなる糖タンパク質である。

22. 包装

〈ノイトロジン注50μg〉

1バイアル(日局注射用水1mL×1アンプル 添付)

10バイアル(日局注射用水1mL×10アンプル 添付)

〈ノイトロジン注100μg〉

1バイアル(日局注射用水1mL×1アンプル 添付)

10バイアル(日局注射用水1mL×10アンプル 添付)

〈ノイトロジン注250μg〉

1バイアル(日局注射用水1mL×1アンプル 添付)

10バイアル(日局注射用水1mL×10アンプル 添付)

**23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) 関野久之, 他. 診療と新薬. 1989;26(11):1660-732.
- 3) Linch DC, et al. Br J Haematol. 1997;99:933-8.
- 4) Narabayashi M, et al. Jpn J Clin Oncol. 1999;29:285-90.
- 5) Van Hoef MEHM, et al. Ann Oncol. 1994;5:217-24.
- 6) Carella AM, et al. Br J Haematol. 1998;101:111-8.
- 7) Reiffers J, et al. Br J Haematol. 1998;102:639-46.
- 8) 大西明弘, 他. 臨床血液. 2000;41(3):198-205.
- 9) Höglund M, et al. Bone Marrow Transplant. 1996;18:19-27.
- 10) Höglund M, et al. Eur J Haematol. 1997;59:177-83.
- 11) 浅野茂隆, 他. 今日の移植. 1990;3(4):317-24.
- 12) 尾山淳, 他. 日本癌治療学会誌. 1990;25(10):2533-48.
- 13) 尾山淳, 他. Biotherapy. 1990;4(5):1045-52.
- 14) 福岡正博, 他. Biotherapy. 1990;4(5):1038-44.
- 15) Ohno R, et al. Int J Hematol. 1993;58(1-2):73-81.
- 16) 平嶋邦猛, 他. Biotherapy. 1993;7(9):1321-8.
- 17) 高橋聡, 他. Biotherapy. 1997;11(8):923-9.
- 18) 竹下明裕, 他. 臨床血液. 1995;36(6):606-14.
- 19) 中島秀明, 他. 臨床血液. 1995;36(6):597-605.
- 20) 木村之彦, 他. 臨床血液. 1995;36(6):589-96.
- 21) Takeshita A, et al. Int J Hematol. 2000;71:136-43.
- 22) 古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1994;7(10):1123-33.
- 23) 澤木修二, 他. Biotherapy. 1999;13(6):711-20.
- 24) 富永健, 他. Biotherapy. 1993;7(12):1709-16.
- 25) 浅野茂隆, 他. Biotherapy. 1990;4(10):1644-51.
- 26) 吉田弥太郎, 他. 臨床血液. 1991;32(7):743-50.
- 27) 南谷幹夫, 他. 臨床とウイルス. 1996;24(5):399-408.
- 28) 太田和夫, 他. 移植. 1995;30(1):30-46.
- 29) Kubota N, et al. J Biochem. 1990;107(3):486-92.
- 30) Oheda M, et al. J Biochem. 1988;103(3):544-6.
- 31) 浅野茂隆. 造血因子. 1990;1(1):63-78.
- 32) 社内資料：今井信雄, 他：コロニー形成法による各種造血前駆細胞への影響(1989)
- 33) 工藤千恵, 他：マウスにおける幹細胞動員効果(2000年9月22日承認、申請資料概要ホ)
- 34) 赤松健一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2487-526.
- 35) 赤松健一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2535-50.
- 36) 田村政彦, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.9):2469-77.
- 37) Matsumoto M, et al. Microbiol Immunol. 1990;34(9):765-73.
- 38) Matsumoto M, et al. J Antimicrob Chemother. 1991;28(3):447-53.
- 39) Tamura M, et al. Leukemia. 1991;5(12):1043-9.
- 40) 社内資料：山下泰弘, 他：宿主対移植片反応における免疫抑制剤の*in vivo*効果に対する影響(1995)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標