

(資料4) 非血縁者間骨髄移植診療科認定基準 (2008.10 改定)

1 診療科として、下記の(1)または(2)の同種造血細胞移植の経験を有すること。

(1)過去3年間に10例(小児科7例)以上

(2)過去1年間に4例(小児科3例)以上の移植の経験を有し、

かつ、過去に10例以上の移植の経験を有する医師が1名以上いること

2. 非血縁者間骨髄採取施設認定基準を満たしていること。

3. 「非血縁ドナー骨髄移植実施報告・初回報告」に関して、施設における1例目からの全症例についての提出率が50%以下、または、累積未提出件数が5件以上の場合、更新不可とする。

4. 骨髄移植施設に関する合意書を提出していること。

研究項目： 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準および
ドナーコーディネートに関する研究
分担研究員： 日野雅之先生

○非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーに関する事項は日本骨髄バンクのドナー安全委員会との共同作業として行う。ドナーの意向が尊重される形での末梢血幹細胞と骨髄との選択決定方法などを含めたドナーコーディネートマニュアルを作成する。また安全性と効率性を保障するドナーの適格基準を決定する。骨髄バンクを通じて、30万人の全ドナーへの意識調査も行う。

「非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーコーディネートに関する研究」
に関する研究

研究分担者 日野 雅之
大阪市立大学大学院 教授

研究要旨

非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植の実現に向けて、日本骨髄バンクのドナー安全委員会との共同作業によって、ドナーコーディネートマニュアル（案）を作成。

A. 研究目的

日本骨髄バンクのドナー安全委員会との共同作業で非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーの意向が尊重される形での末梢血幹細胞と骨髄との選択決定方法などを含めたドナーコーディネートマニュアルを作成する

B. 研究方法

日本骨髄バンクのドナー適格性判定基準、日本造血細胞移植学会の同種末梢血幹細胞採取のガイドライン、血縁造血幹細胞ドナー傷害保険加入適格基準を参考に、同種末梢血幹細胞移植ドナー適格基準を作製する。非血縁骨髄ドナーコーディネートマニュアルを末梢血幹細胞採取を含めたマニュアルに改訂する。

（倫理面への配慮）

ドナーの自由意思による決断を尊重する。
患者およびドナーの安全性を配慮する。

C. 研究結果

骨髄提供ドナーと末梢血幹細胞提供ドナーで適格性が大きく異なった場合は、煩雑になり、事故の原因にも成りうることから、それぞれの適格基準を検討し、共通するものは、日本骨髄バンクのドナー適格性判定基準に追加し、改訂作業を進めた。ドナーの年齢上限は、日本赤十字社の血小板成分献血の基準が改定されることから非血縁骨髄採取と同様 20 歳～50 歳とした。ヘモグロビンは骨髄採取と同様に男性 13.0g/dL 以上、女性 12.0g/dL 以上とした。骨髄提供か末梢血幹細胞提供かのドナー意思決定は最終同意時とし、確認検査時に十分な説明を受けた後、ドナーの希望を聞き、移植主治医に伝えることとした。

D. 考察

ドナーに患者側の希望を伝えるかどうかに関して、ドナーの自由意思が尊重されるか様々な意見があり、ドナー側から聞かれた場合に伝え

ることとしたが、さらに検討が必要である。

cell transplant recipients. Bone Marrow
Transplant 2004;34:909-914

E. 結論

非血縁ドナーからの骨髄または末梢血幹細胞採取の適格基準(案)およびコーディネートをマニュアル(案)を作製した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakane T, Nakamae H, Kamoi H, Koh H, Takeoka Y, Sakamoto E, Kanashima H, Nakamae M, Ohta K, Terada Y, Koh K-R, Yamane T, Hino M. Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Bone Marrow Transplantation
2008;42:43-49

2. 学会発表

日野雅之：非血縁PBSCTに向けて、骨髄移植推進財団(JMDP)における取組の現状と展望。
第31回日本造血細胞移植学会 合同シンポジウム(2009年2月6日 札幌)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

1. Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, Harada M. Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem

研究項目： 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準および

ドナーコーディネートに関する研究 資料

2-1. 末梢血幹細胞ドナー検索の開始と遂行

1) 患者の適格性の確認

・患者の適格性基準について検討し、患者は、登録時に、PBSCH か BMH の希望を確認すること。

2) 確認検査時、ドナーは末梢血と骨髄双方の提供についての情報提供すること

3) 移植担当医師は末梢血または骨髄ドナーのいずれかのワークアップを選択すること

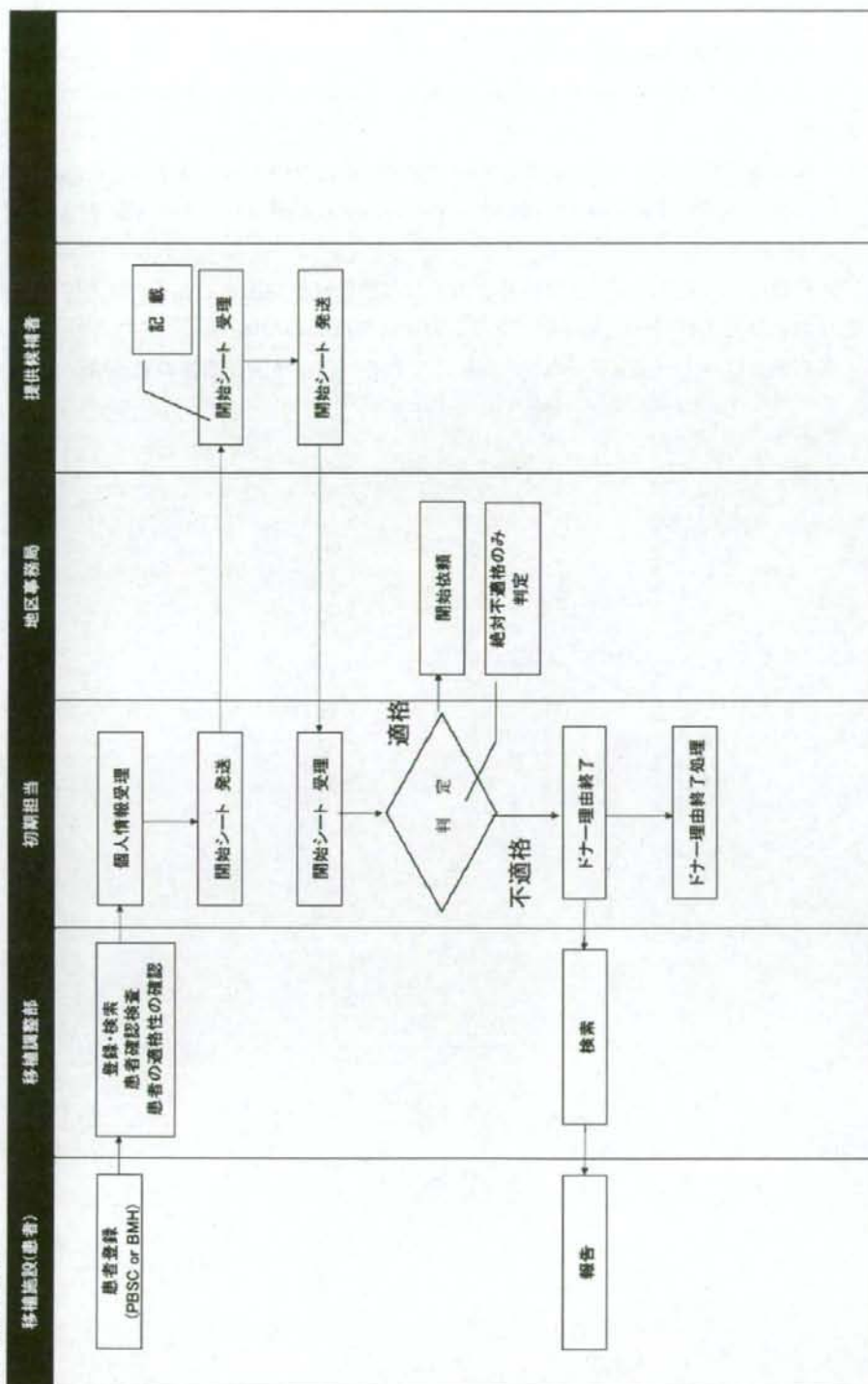
4) 観察研究

・本観察研究の主要評価項目は移植後 100 日以内の移植関連死である。副次的評価項目は生着、急性および慢性 GVHD、感染症である。対象疾患は問わない。

・採取施設はドナー安全の見地から制限はできるが、移植施設登録の制限は設けない。

JMDP における非血縁ドナーからの同種末梢血細胞移植 コーディネート

(初期行程)



2-2. ドナー適格性

2-2-1 適応基準

- ①採取対象年齢は、骨髄採取に準じ 20-55 歳である。
- ②ドナー候補者は後述の除外基準項目を有してはならない。
- ③採取チームによるドナー候補者の適格性チェック

責任医師がドナー候補者に対して十分な問診と診察（血圧、脈拍、体温呼吸数などのバイタルサインチェック）、さらに、同種骨髄移植ドナーに実施されている採取前検査（ECG、胸部 X 線写真、全血球計算、生化学、感染症検査など）を実施し、ドナーの適格性を慎重に判断する。G-CSF による 脾腫大を考慮して腹部エコーなどによる脾腫のチェックを行う。

- ④第三者によるドナー候補者の適格性チェック

ドナー候補者の適格性の判断に際しては、適格性の判断ができる各専門領域の医師や麻酔科医など第三者の意見を求める。

- ⑤急性期有害事象発生や採取量等に対する予測因子が存在するので、それらの保有者に対しては格別の注意をすることが必要である。

2.2-2 除外基準

- ①これまでの知見から、ドナーとして G-CSF 投与を避け、採取を回避するケースとして、以下の場合が考えられる。

- ・ G-CSF に対するアレルギーのある人
- ・ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある人
- ・ 血栓症の既往あるいはリスク：基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症などを有する人
- ・ 脾腫を認める人
- ・ 白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる人
- ・ 間質性肺炎を合併あるいは既往として有する人
- ・ 癌の既往を有する人
- ・ 治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する人
- ・ 自己免疫疾患を有する人
- ・ 肝機能障害を有する人
- ・ 神経障害を有する人

- ②上記をもれなく点検するため、除外基準チェックシートを用いること。

- ③現行の非血縁者間においては、超音波検査は実施していないため、必須とし、脾腫の確認が必要である。

2-2-3 適格性判定基準（抜粋）

A. 骨髄移植にはなく、末梢血幹細胞採取で不適格とする項目。

- (1) G-CSF 製剤に対するアレルギーのある人
- (2) 上肢である程度太い血管が確保できない人
- (3) VVR の既往がある人
- (4) 高脂血症の人(T-chol、TG、HDL-chol)

・治療が必要なレベルの人

⇒基準値については、学会ガイドラインで見直し

※現在、確認検査前は必ずしも絶食ではないため、確認検査時絶食にて検査を実施すること。

(5) LDH

※次回のドナー安全委員会で骨髄採取ドナーも不適格予定。その場合は、確認検査時絶食にて検査を実施する。

B. 骨髄採取不適格で末梢血幹細胞採取が適格とする項目。

- (1) 悪性高熱症の家族歴は可。
- (2) 整形外科疾患は可。

補足：顎関節症で開口制限が高度な場合はBMHと同様にPBSC Tにおいても、急変時に挿管困難なため不適格。

C. 骨髄採取・末梢血幹細胞採取共に不適格とする項目

- (1) 間質性肺炎（PBSC Hでは、肺循環機能障害、気管喘息の既往も不適格）
- (2) 血栓症の既往
- (3) 理学所見で判る脾腫のある人

※それ以外については、「JMDP ドナー適格性判定基準」に準拠する。

(資料 1)

ASA による患者の状態評価(American Society of Anesthesiologists :physical status)

I 度(クラス 1):手術対象となる疾患は局在的で、全身的な障害を認めない

II 度(クラス 2):軽度ないし中等度の全身的障害がある

例:軽症糖尿病、軽度本態性高血圧、貧血、新生児及び 80 歳以上、高度の肥満、慢性気管支炎

III 度(クラス 3):中・高度の全身疾患を有し、日常生活が制限されている患者

例:重症糖尿病、中・高度肺障害、コントロールされた虚血性心疾患

IV 度(クラス 4):生命を脅かすほどの全身疾患がある

例:多臓器不全

V 度(クラス 5):手術施行の有無にかかわらず、24 時間以内に死亡と思われる瀕死の患者

例:心筋梗塞によるショック、大動脈瘤破裂、重症肺塞栓

(資料 2)

NYHA による心機能分類 (New York Heart Association:Classification of Cardiac Patients)

心機能分類 身体症状

I 度 日常生活における身体活動では、疲れ、動悸、息切れ、狭心症状は起こらない

II 度 日常生活における身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症状の起こるもの

III 度 軽い日常生活における身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症状の起こるもの

IV 度 身体活動を制限して安静にしても、心不全症状や狭心症状が起こり、わずかな動作で訴えが増強するもの

(資料 3)

ECOG の Performance Status (PS)の日本語訳

<Grade> <Performance status>

0.無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。

1.軽度の症状があり肉体労働は制限を受けるが、歩行・軽労働や座業はできる。例えば、軽い家事・事務など。

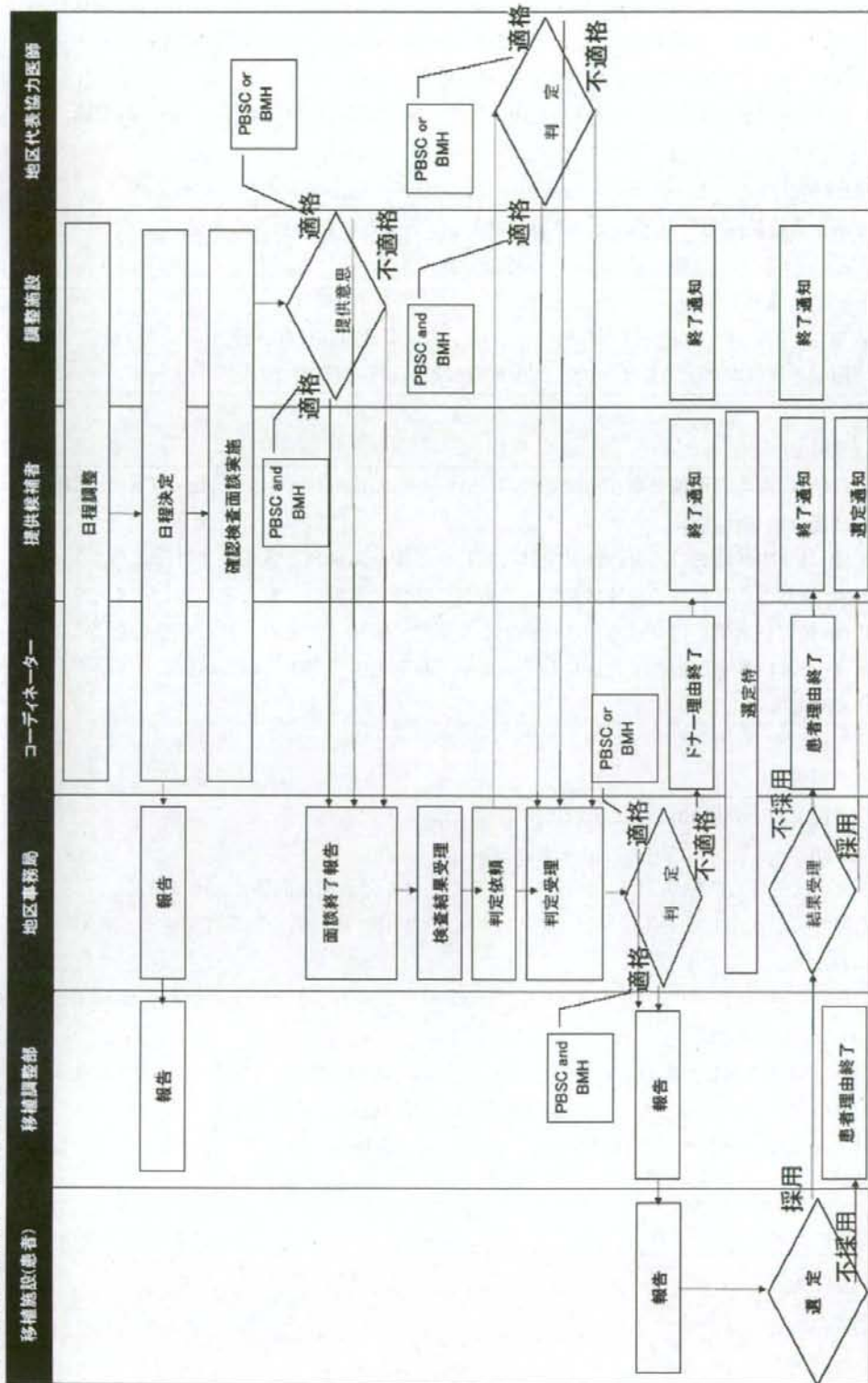
2.歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中 50%以上は起居している。

3.身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中 50%以上は就床している。

4.身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

*この基準は全身状況の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

JMDP における非血縁ドナーからの同種末梢血細胞移植 コーディネート
 (確認検査行程 日程調整～判定)



2-3. ドナーの提供意思決定

2-3-1 末梢血細胞提供に対するドナーの意思決定(骨髄採取との比較)

①登録時

意思は聞かない。2つの方法があることの情報提供のみとする。

②確認検査時に患者の意向を伝える

骨髄採取と末梢血幹細胞採取で適格基準が一部異なるため、どちらか一方のみ可能なドナーが
でる。

この時点である程度の情報提供が必要になる。

a. BMH・PBSCHの両方を説明

b. ドナーの意思確認

c. ドナーの希望確認

- ・どちらでも可
- ・どちらか一方が望ましい
- ・どちらか一方のみ希望

d. 患者の意向を伝える。(ただし、ドナー候補者が希望した場合のみ)

※ドナーと患者の希望が異なった場合であっても、コーディネートは進行させること。ドナーの意向は、患者主治医に伝え、患者主治医判断とする。

※患者の希望は、家族と相談しながら意思決定するための参考情報となるため、ドナーに伝えることが望ましい。

③最終同意時

最終同意の時に確認する。確認以降の辞退は原則不可。同意書は2種類あり、ドナーの希望に
添った採取方法の同意書を作成する。

a. BMH・PBSCHの両方を説明

b. ドナー・家族の提供意思確認

c. ドナーの希望確認

- ・どちらでも可
- ・どちらか一方が望ましい
- ・どちらか一方のみ希望

d. 患者の意向を再度伝える。

※ドナーと患者の希望が異なった場合であっても、コーディネートは進行させること。ドナーの意向は、患者主治医に伝え、患者主治医判断とする。

④術前健診時

この時点で、末梢血幹細胞ドナーになれないことが判明する場合ある。この場合、BMも中止とする。BMHとPBSCTのドナー適格性基準を可能な限り整合性を取ってシンプルなものにする。

2-4 辞退

- ・採取方法は、最終同意まで変更可とする。

2-5 ドナーの健康診断

①確認検査

○病歴

○問診

○血液検査

血算 WBC・RBC・Hb・Hct・MCV・MCH・MCHC・Plt

感染症 梅毒（ガラス板・TPHA）・HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体・HCV 抗体・HTLV-I 抗体・
HIV 1/2

○その他理学的所見

②術前健診

○問診

○血液検査

血算 WBC・RBC・Hb・Hct・MCV・MCH・MCHC・Plt

生化学 TP・ALB・T-Bil・GOT・GPT・ γ -GTP・CPK・BUN・CRE

感染症 梅毒（ガラス板・TPHA）・HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体・HCV 抗体・HTLV-I 抗体・
HIV 1/2

凝固系 PT・APTT

○胸部 X-P 検査

○心電図検査

○検尿

○呼吸機能検査

○血圧

○その他理学的所見

○必要時、妊娠検査（妊娠が否定できない場合、同意の上実施）

③採取直後

○血液検査

血算 WBC・RBC・Hb・Plt

④術後健康診断

○血液検査

血算 WBC・RBC・Hb・Plt

生化学 TP・ALB・T-Bil・GOT・GPT・ γ -GTP・CPK・BUN・CRE

研究項目：非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究
分担研究員：長藤宏司先生

○末梢血幹細胞採取の経験を踏まえ、ドナーの安全が担保できるための G-CSF 投与、採取方法について検討する。血縁者間末梢血幹細胞採取の調査や造血細胞移植学会のデータの解析も合わせて末梢血幹細胞採取マニュアルを作成する。

「非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究」に関する研究

研究分担者 長藤 宏司

久留米大学医学部 血液内科 准教授

研究要旨

九州大学病院で行われた同種末梢血幹細胞採取 199 例を後方視的に検討した。Apheresis 1 回のみで充分 148 例 (74.3%)、2 回必要であったのは 49 例 (24.6%)、3 回必要であったのは 1 例、poor mobilizer 1 例であった。複数回採取が必要な場合は、CD34 陽性細胞の%は、Day4 より Day5 の方が有意に多かった。以上の検討から、G-CSF 投与後、day4 に採取を行い $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞を 70% 以上のドナーで採取でき、複数回採取が必要な場合は、CD34 陽性細胞の%は、Day4 より Day5 の方が有意に多いことが明らかとなった。

A. 研究目的

同種末梢血幹細胞採取をより多くのドナーから安全にかつ効率的に採取するため、その最適化を検討する。

B. 研究方法

九州大学病院で行われた同種末梢血幹細胞採取を後方視的に解析する。

(倫理面への配慮)

「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2004 年 10 月改訂版) 及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号) に従う。

C. 研究結果

1999 年 10 月より 2008 年 7 月まで九州大学病院・輸血センターにて施行した血縁者間同種末梢血幹細胞採取 244 例のなかで、日本骨髄移植推進財団の骨髄バンクドナー年齢条件である

18 歳以上、55 歳以下に該当する症例を対象とする。

ドナー症例 199 例

年齢 中央値 38 歳 (18-55)

男:女 93:106

体重 59.6 kg (36.8-87.9)

結果

Apheresis 1 回目 (day4) 99 例 処理血液量/ドナー体重 121-295 (205) mL/kg

Apheresis 2 回目 (days4&5) 96 例 処理血液量/ドナー体重 94-292 (196) mL/kg

Apheresis 3 回目 (days4-6) 12 例 処理血液量/ドナー体重 114-293 (187) mL/kg

199 例の同種末梢血幹細胞採取を行った。

Apheresis 1 回のみで充分 148 例 (74.3%)、

2 回必要であったのは 49 例 (24.6%)、

3 回必要であったのは 1 例、poor mobilizer 1 例であった。

D. 考察

G-CSF 投与後、day4 に採取を行い $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞を 70%以上のドナーで採取できる。複数回採取が必要な場合は、CD34 陽性細胞の%は、Day4 より Day5 の方が有意に多かった。

E. 結論

九州大学病院で行われた同種末梢血幹細胞採取 199 例を後方視的に検討した。

Apheresis 1 回のみで充分 148 例 (74.3%)、2 回必要であったのは 49 例 (24.6%)、3 回必要であったのは 1 例、poor mobilizer 1 例であった。複数回採取が必要な場合は、CD34 陽性細胞の%は、Day4 より Day5 の方が有意に多かった。

F. 研究発表

なし

1. 論文発表

1. Nonami A, Miyamoto T, Kuroiwa M, Kunisaki Y, Kamezaki K, Takenaka K, Harada N, Teshima T, Harada M, Nagafuji K. Successful treatment of primary plasma cell leukaemia by allogeneic stem cell transplantation from haploidentical sibling. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2007;37(12):969-72.

2. Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, Heike Y, Takaue Y, Sasaki T, Sakamaki H, Harada M. Allo-SCT using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42(2):99-103.

3. Kikushige Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, Iino T, Mori Y, Iwasaki H, Niuro H,

Takenaka K, Nagafuji K, Harada M, Ishikawa F, Akashi K. Human Flt3 is expressed at the hematopoietic stem cell and the granulocyte/macrophage progenitor stages to maintain cell survival. *Journal of Immunology*. 2008;180(11):7358-67.

4. Shima T, Yoshimoto G, Nonami A, Yoshida S, Kamezaki K, Iwasaki H, Takenaka K, Miyamoto T, Harada N, Teshima T, Akashi K, Nagafuji K. Successful treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia with oral ribavirin and methylprednisolone in a bone marrow transplant recipient. *Int J Hematol*. 2008;88(3):336-40.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目： 非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究 資料

3-1. 末梢血幹細胞の動員

3-1-1 健常者に対する G-CSF

同種末梢血幹細胞移植と非血縁者間造血細胞移植—骨髄バンクとの接点は、ドナーに関しては、この新しい造血幹細胞採取法によって、ドナーの負担の軽減—具体的には4—6日間の G-CSF の皮下投与に続く2—3日間、各2—4時間の成分採血（アフエレーシス）を受ける代わりに、全身麻酔（又は、その他の麻酔）下の数—数十箇所にあぶ腸骨穿刺とそれに先立つ600ml前後の自己血預血から解放される一を図ることができるという点である。只、負担が軽減されるといってもそれは相対的なものであり、G-CSF 投与中から投与直後の骨痛など急性期副作用は個体差があって無視できない場合もあるであろうし、アフエレーシスに伴う有害事象もあり、又 G-CSF の長期副作用の有無に関する情報は、それがヒトに用いられるようになってから当時はまだ20年程しか経っていないことから基本的には無いわけであるが、他方既に死亡事故が零ではないことが明らかになっている麻酔下骨髄造血幹細胞採取法を、一方に麻酔を必要とせず従ってその部分では確実にそれだけ安全な造血幹細胞採取法があるにも関わらずこのまま踏襲していくことは医学的にも社会的にも長くは許されないことである。患者に関しても、骨髄移植に比べ血液回復が速やかである一方、GVHDの頻度が高まるといった末梢血幹細胞移植が非血縁者間ではどのような様態を見せるかは未だ分からないが、同種末梢血幹細胞移植、採取法の、健保適用のベースになったドナー安全に関わる国内外の情報、日本造血細胞移植学会血縁末梢血幹細胞ドナーフォローアップシステムに蓄積された5年間の情報、海外における非血縁者間移植への応用状況を検証しつつ、我が国においても本採取・移植法を非血縁者間移植へ拡大する時期に来ていると考える。

3-1-2 薬剤の概要(日本医薬品集 2000より)

・CSFは顆粒球および単球、マクロファージの増殖と分化を調節する因子で、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-CSF;G-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子(macrophage-CSF;M-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte macrophage-CSF;GM-CSF)、マルチコロニー刺激因子(IL-3やstem cell factorなど)の存在が知られている。

遺伝子組み換えによりCSFが大量に入手可能になったため、臨床面ではG-CSFが好中球減少症患者に投与され、有効な成績をあげている。以下にそれぞれの主な作用と臨床適応を記す。病態の診断、治療モニターとしては、いずれの場合もこれら造血因子の血中濃度を測定する臨床意義は少ない。

・主な作用

- ①好中球前駆細胞の増殖と分化の促進、②成熟好中球の機能増強、③造血幹細胞と成熟好中球の末梢血への動員作用、④骨髄性白血病細胞や一部の固形癌細胞の増殖刺激。

・薬剤としての臨床適応

- ①骨髄移植、化学療法、MDS、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、②先天性・特発性好中球減少症。

3-1-3 生物学的作用

造血組織に存在する顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞(CFU-GM)を中心とした顆粒球系前駆細胞に働き、それらの分化、増殖を促進するとともに、骨髄内の好中球プールから末梢血中への好中球の動員を行うことにより末梢好中球の増加を引き起こす。

3-1-4 副作用

G-CSF 投与に伴う副作用として、重大なものとして、ショック、間質性肺炎のほか、腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、血圧低下、肝機能異常 (AST, ALT, LDH, ALP 上昇)、発疹、紅斑、悪心、嘔吐、発熱、頭痛、倦怠感、動悸、尿酸値上昇、血清クレアチニン値上昇、CRP 値上昇などが知られている。

■資料 国内で健常者に対して投与が承認されているG-CSF

遺伝子組換えヒトG-CSF製剤

イトロジン注50_μg
イトロジン注100_μg
イトロジン注250_μg

NEUTROGIN
 レノグラステム(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品
 指定医薬品
 処方せん医薬品

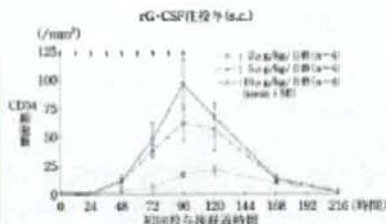


図1 健康人における末梢血粒細胞動員

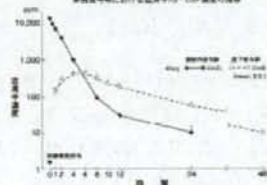
薬物動態に関する項目

1) 単回投与

健康成人男子に静脈内 (1, 10, 20, 40_μg/body) 及び、皮下 (10, 20, 40_μg/body) に HSA 含有製剤を単回投与し、血清中濃度を測定したところ、皮下投与では、投与4～6時間後まで上昇し血液の中へ減少をみしたが、静脈内投与では、投与直後から消失し4～6時間後には同一用量の皮下投与程度の値以下となり、投与24時間後にはほとんど検出されなくなった。

投与経路	用量 (_μ g/body)	例数	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/ml)
静脈内	1	4	0.42±0.03	—
	10	4	0.55±0.04	—
	20	4	1.92±0.07	—
	40	4	1.00±0.55	—
皮下	10	4	3.44±2.09	13.1±13.7
	20	4	4.49±2.01	15.1±16.9
	40	4	4.35±3.82	47.0±55.1

健康成人における血清中 rG-CSF 濃度の推移



(1) 用法及び用量

効果・効果	用法・用量(レノグラステム(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	成人・小児	通常、がん化学療法投与終了後(翌日以降)から、1日量5 _μ g/kgを1日2回又は2回に分けてアフ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。	アフ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。
	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。	
	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。	

1) 重大な副作用と発症状況

- ショック(臨床不明)：ショックを起こすことがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 腎臓性肺水腫(臨床不明)：腎臓性肺水腫が頻発又は増悪することがあるので、観察を十分にを行い、発熱、呼吸困難及び胸郭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。
- 浮腫の増加(臨床不明)：急性腎機能低下及び肝臓機能低下等に対して、浮腫の増加を注意させることがあるので、観察を十分にを行い、浮腫の増加が認められた場合には投与を中止すること。
- 急性呼吸器症候群(臨床不明)：急性呼吸器症候群が 발생할 ことがあるので観察を十分にを行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、明後げまん性肺陰影等の胸郭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、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。
- 肺線状(臨床不明)：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、過剰な作用に伴い肺線状が 발생할 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、痰液観察等により肺線への影響を観察し、肺線が認められた場合は、必要に応じて本剤の投与を中止する適切な処置を行うこと。

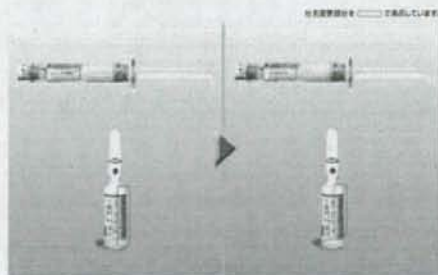
2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

副作用	頻度不明	2%以上	2%未満
副作用	発熱、頭痛、寒戦、悪寒、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、便秘、浮腫、呼吸困難、胸痛、低酸素血症、明後げまん性肺陰影等の胸郭X線検査異常等	頭痛、めまい、眩暈、倦怠感、発熱、悪寒、寒戦、呼吸困難、胸痛、低酸素血症、明後げまん性肺陰影等の胸郭X線検査異常等	発熱、頭痛、寒戦、悪寒、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、便秘、浮腫、呼吸困難、胸痛、低酸素血症、明後げまん性肺陰影等の胸郭X線検査異常等
検査値	AST (GPT) 上昇、ALT (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇	AST (GPT) 上昇、ALT (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇	AST (GPT) 上昇、ALT (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇
その他	LDH 上昇、ALP 上昇	LDH 上昇、ALP 上昇	LDH 上昇、ALP 上昇

・薬効から2004年までの使用成績調査で報告された副作用の頻度を記載。
 ・※は一定承認時(2001年11月)までの臨床試験で報告された副作用の頻度を記載。
 ・副作用による副作用は頻度不明として記載。

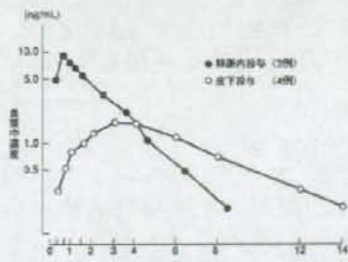
■参考 国内で健常者に対して投与が承認されているG-C S F



薬物動態に関する項目

1) 単回投与²⁾

同一健康成人男子にグラン(1.0 μ g/kg)を点滴静注又は皮下投与し、ラジオイムノアッセイ法(RIA)にて血漿中濃度を測定した。その結果は次図・表に示す通りで、点滴静注(30分)の場合、投与終了直後に C_{max} (9.30 \pm 0.67 μ g/ml)を示し、以後漸減した。消失半減期は1.40 \pm 0.19時間であり、AUCは21.60 \pm 3.0ng \cdot hr/mlであった。皮下投与時の血漿中濃度は、投与後3時間で C_{max} (1.70 \pm 0.30)に達し、以後漸減した。消失半減期は2.15 \pm 0.24時間であり、AUCは11.71 \pm 2.9ng \cdot hr/ml、バイオアベイラビリティは0.54であった。また、皮下投与時の血漿中濃度は投与4時間以降、点滴静注時のそれを上回った。



効能・効果	用法・用量		
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)単投与による動員 成人 小児	通常、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与開始後4~6日に施行する。	ただし、末梢血幹細胞採取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する。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。
	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フィルグラスチム(遺伝子組換え)投与による動員 成人 小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。	

(1) 重大な副作用

(解説) 本剤投与時の重大な副作用としてショック、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加及び脾破裂を設定した。

1) 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。

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。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	5%以上又は頻度不明	1~5%未満	1%未満
皮膚	好中球減少・有核性紅血球・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群等)		発疹 発赤
筋・骨格		骨痛、腰痛	胸痛、関節痛
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		
その他	LDH上昇 ^{*)} 、脾腫、浮腫	発熱 ALP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