

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>8 位 (全 1 薬剤 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>遺伝子組換え顆粒球コロニー刺激因子 (フィルグラスチム)</p>
	<p>販売名</p>	<p>グラン</p>
	<p>会社名</p>	<p>協和発酵キリン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本輸血・細胞治療学会、日本血液学会、日本小児血液学会 (選定理由) 顆粒球輸血療法は、好中球減少時の難治性感染症の治療として行われ、対象は主に血液疾患患者である。また、日本輸血・細胞治療学会顆粒球輸血小委員会により、顆粒球輸血の安全マネージメントに関するガイドラインが日本血液学会の学会誌である International Journal of Hematology 誌に発行されている。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>顆粒球輸血療法ドナーにおける顆粒球採取を目的とした顆粒球の末梢血への動員</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>10 µg/kg</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>好中球減少時の感染症は、抗生剤、抗真菌剤の投与を行ってもしばしば治療抵抗性であり、致死的となるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>好中球減少時の難治性感染症は致死率が高い。海外からは、ドナーに対してフィルグラスチム等の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与することによって大量に動員し、採取した顆粒球輸血療法の有効性を示唆する文献が多数報告されている。本邦では、顆粒球輸血自体は保険適応となっているが、G-CSF が適応外である。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1576 1382 2002"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																					
米国	販売名 (企業名)	承認なし																				
	効能・効果																					
	用法・用量																					
	備考																					
英国	販売名 (企業名)	承認なし																				
	効能・効果																					
	用法・用量																					
	備考																					

	独 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪 国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独 国 <input type="checkbox"/> 仏 国 <input type="checkbox"/> 加 国 <input type="checkbox"/> 豪 州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米 国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英 国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論	
備考			

		文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMedにて検索。顆粒球動員のためにG-CSFを用いるようになった近年における無作為化比較試験（第III相試験）は、下記のSeidalらの論文しか無いが、これは、「救命のためには有効な治療法が他に無い症例を対象としている」という本治療法の特殊性によるもの（(6) 要望の妥当性欄に記述）が主な原因と考えられる。無作為化試験の他にも、比較的多数の症例を含む試験の結果を述べる。

<海外における臨床試験等>

- 1) Seidel, M. G., C. Peters, et al. (2008). "Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients." Bone Marrow Transplant 42(10): 679-684.

目的：顆粒球輸血の有効性について検討する（無作為化比較試験）。

方法：オーストリア、ドイツの多施設において、好中球減少期の肺炎、軟部組織感染症患者を対象として顆粒球輸血を施行するか否かの無作為化第III相試験を行った。顆粒球の動員は、アフエレーシス12時間前のG-CSF（フィルグラスチムまたはレノグラスチム）5 µg/kg投与により行った。顆粒球輸血は、好中球>1000/

μl に回復するまで週3回施行した。

結果：79例（74患者）が顆粒球輸血施行群（40例、うち実際に施行は33例）、非施行群（39例、うち実際には6例に施行）に割り付けられた。得られた顆粒球数の中央値は、 $6.6 \times 10^8/\text{kg}$ であった。好中球回復までの日数は、両群間に有意差を認めなかった。ランダム化後28日後の生存率については、両群とも80%以上であり、有意差を認めなかった。真菌感染症または細菌感染症、好中球 $< 500/\mu\text{l}$ または好中球 $> 500/\mu\text{l}$ といったサブグループに分けて解析しても有意差は得られなかった。顆粒球ドナーにおける有害事象については記載されていない。

結論：本試験においては、顆粒球輸血の有効性は証明されなかった。今後、より均一な症例に対して十分数の顆粒球を輸血する、新たな臨床試験を行う必要がある。

- 2) Price, T. H., R. A. Bowden, et al. (2000). "Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation." *Blood* 95(11): 3302-3309.

目的：一般献血ドナーに対し G-CSF+Dex を単回投与し顆粒球を採取するという方法による顆粒球輸血療法の安全性を検討する。

方法：ドナーは、ABO 血液型適合の一般献血ドナー（または血縁ドナー）であり、アフエレーシスの約12時間前に G-CSF（フィルグラスチム） $600\mu\text{g}$ +デキサメタゾン 8mg を投与した。対象症例は、米国 Seattle の Fred Hutchinson Cancer Research Center に入院中の造血幹細胞移植予定または移植後であり、好中球 $< 100/\mu\text{l}$ かつ重症の細菌感染症または真菌感染症を有する患者とした。

結果：20例が参加し、19例が計165回（患者あたり平均8.6回）の顆粒球輸血を受けた。うち94%が一般献血ドナー、6%が血縁ドナーから行われた。ドナーにおける有害事象は、骨痛、頭痛、不眠等が認められたがいずれも軽度であり、98%のドナーが再度の提供の意思を示した。得られた顆粒球数の平均値は 8.2×10^{10} であり、患者に対する顆粒球輸血1時間後の末梢血好中球増加数は平均 $2600/\mu\text{l}$ であった。顆粒球が口腔粘膜に遊走していることも示された。輸血時の副作用としては、悪寒、発熱、3%以上の動脈血酸素飽和度低下が7%に認められた。11例中8例の重症細菌感染もしくはカンジダ血症が軽快した。

結論：本法による顆粒球輸血の安全性がドナー、患者双方において示された。本法により顆粒球が十分得られ、末梢血の好中球数は上昇した。臨床効果の検討については、さらなる研究が必要である。

- 3) Kim, K. H., H. J. Lim, et al. (2011). "Therapeutic granulocyte transfusions for the treatment of febrile neutropenia in patients with hematologic diseases: a 10-year experience at a single institute." *Cytotherapy* 13(4): 490-498.

目的：ソウル大学病院において 10 年間に施行された顆粒球輸血療法の後方視的解析
方法：ドナーは非血縁ボランティアドナーであり、G-CSF (フィルグラスチム) 300 µg
+デキサメタゾン 8mg により顆粒球を動員した。対象症例は、抗生剤による
治療に抵抗性の好中球減少性発熱であった。

結果：157 人の患者における 170 回の好中球減少性発熱のエピソードに対し、合計
1027 回の顆粒球輸血が行われた。得られた顆粒球数の中央値は 6.0×10^{10} であ
った。感染症は、52.9%のエピソードにおいてコントロールされ、治療 28 日
目の感染フリーの生存率は 64.7%であった。事前に肺水腫、高窒素血症を認め
た症例では、顆粒球輸血後に肺合併症を起こすリスクが高かった。

結論：顆粒球輸血療法は、造血回復までの補助的な治療オプションとなり得る。

4) Quillen, K., P. Byrne, et al. (2009). "Ten-year follow-up of unrelated volunteer granulocyte donors who have received multiple cycles of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone." Transfusion 49(3): 513-518.

目的：顆粒球輸血ドナーにおける長期的な有害事象につき検討する。

方法：1994 年から 2002 年の間に、顆粒球採取のために 3 回以上 G-CSF を投与され
たドナーと、(性別、年齢、およそのアフレーシス回数をマッチさせた)
血小板ドナーを比較した。顆粒球採取のため、G-CSF が 2005 年 7 月までは 5
µg/kg、以降は体重に関わりなく 480 µg/kg が投与された。デキサメタゾン 8mg
も投与されていた。

結果：83 例の顆粒球ドナー、血小板ドナーにおいて検討が可能であった。顆粒球ドナ
ーは、平均 13.5 回の顆粒球アフレーシスを受けており、のべ計 1120 回の顆
粒球採取が行われていた。顆粒球ドナーと血小板ドナーの比較では、ヘモグロ
ビン値、血小板値、白血球値等に差を認めなかった。中央値で 10 年間のフォ
ローアップ期間における悪性腫瘍、冠動脈疾患、血栓症の頻度は、顆粒球ドナ
ーで 7 例、血小板ドナーで 5 例と同等であった。

結論：顆粒球ドナーに対する G-CSF とデキサメタゾンの頻回投与について、その安
全性が示唆された。

<日本における臨床試験等>

数多くの施設より一症例ないし少数例の報告が行われている。単一施設におけ
る国内では最も多い症例における顆粒球輸血療法の報告は、下記の通りであ
る。

1) 「同種造血幹細胞移植に伴う好中球減少期感染症に対する顆粒球輸血療法
の有効性」兵庫医科大学 血液内科 谷口享子、吉原哲、小川啓恭等。第 33 回
日本造血細胞移植学会総会。2011 年 2 月。

目的：造血細胞移植前後の好中球減少期に顆粒球輸血を施行した症例の後方視的解析
方法：ドナーは、原則として血縁者とするが、例外的に非血縁（患者の友人）も含む。

顆粒球の動員は、G-CSF（フィルグラスチム 600 μg ）にデキサメタゾン 8mg の併用、または G-CSF（フィルグラスチム 600 μg ）単独で行った。顆粒球輸血は、好中球が回復するまで週に 2 回程度施行した。

結果：活動性の感染症に対し顆粒球輸血を行った症例での day100 生存は 50%、感染症死亡は 30%であった。

考察：治療抵抗性の好中球減少期の感染症に対し、顆粒球輸血は有効な治療法であると考えられる。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

好中球減少時の難治性感染症の治療、および予防を目的とした顆粒球輸血について、それぞれコクラン・ライブラリーにシステミック・レビューが掲載されている。

1) Stanworth, S. J., E. Massey, et al. (2005). "Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction." Cochrane Database Syst Rev(3): CD005339.

1×10^{10} 以上の顆粒球を投与する顆粒球輸血療法は、感染症死亡を有意に減少させた（相対リスク=0.37、95%信頼区間 0.17—0.82）。しかしながら、本レビューの対象となった研究の多くは 10 年以上前のものであり、現在推奨されている顆粒球輸血よりも採取量が少ないこと、感染症に対する支持療法が進歩しているという両側面における差異があることに注意が必要である。

2) Massey, E., U. Paulus, et al. (2009). "Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005341.

1×10^{10} 以上の顆粒球を投与する顆粒球輸血療法は、感染症死亡を減少させる可能性がある。本レビューの対象となった研究の多くも上記と同様に 10 年以上前のものであり、現在推奨されている顆粒球輸血よりも採取量が少ないこと、感染症に対する支持療法が進歩しているという両側面における差異があることに注意が必要である。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 標準的治療としての記載はされていない。

<日本における教科書等>

1) 標準的治療としての記載はされていない

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

なし

<日本におけるガイドライン等>

- 1) Ohsaka, A., A. Kikuta, et al. (2010). "Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan." *Int J Hematol* 91(2): 201-208.

(日本輸血・細胞治療学会顆粒球輸血小委員会による顆粒球輸血の安全管理に関するガイドライン)

「本ガイドラインは、顆粒球採取 12-18 時間前の、G-CSF 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投与を推奨する」(the current guidelines recommend a single subcutaneous dose of G-CSF (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 12-18 h before each granulocyte collection.)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

第 15 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (2008) の抄録 (星順隆) によると、1997 年～2001 年における顆粒球輸血療法をアンケート調査した第 1 回調査で、23 科 52 症例が報告されたのに対し、2003 年～2007 年における同療法を対象とした第 2 回調査では、29 科 117 症例が報告されている。アンケート調査に漏れがあること、本療法施行数に増加傾向があることより、現時点における顆粒球輸血の施行数は、これよりはるかに多いものと推測される。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

G-CSF による動員により多数の顆粒球を採取することが可能である。これを用いた顆粒球輸血が有効な症例が存在することは、数多くの症例報告等により異論がないと考えられる。しかしながら、海外の臨床試験の結果が示すように、無作為化比較試験により有効性を証明することは非常に困難である。理由の一つは、顆粒球輸血療法の対象となる患者背景が一様でないことである。さらに、これらの患者は、顆粒球輸血以外に有効な治療法がなく、特に本邦では第 III 相試験において「本治療法を行うことができる状況にあるにも関わらず行わない」ことには患者、医師の双方に心理的な抵抗感が大きいことが予想される。

<要望用法・用量について>

- 1) 海外の文献等に基づいた本邦のガイドラインに従い、G-CSF 5～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とする。

<臨床的位置づけについて>

1) 細菌、真菌感染症に対する治療の根幹は、抗生剤、抗真菌剤である。しかしながら、好中球減少時にはこれらにおいても十分な効果が得られない症例が存在する（薬剤耐性菌の問題も存在する）。これらの症例に対し、顆粒球輸血を補助療法として位置付ける。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦における顆粒球輸血に関する後方視的調査

2) 顆粒球動員法、採取法を統一した多施設共同第 II 相試験

上述したように、日本輸血細胞療法学会により 2008 年にアンケート調査が行われている。これ以降、症例がさらに蓄積されているものと考えられるため、全国レベルでの後方視的調査を実施する。さらに、顆粒球動員法、採取法を統一した多施設共同第 II 相試験を行う。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. Ohsaka, A., A. Kikuta, et al. (2010). "Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan." *Int J Hematol* 91(2): 201-208.
2. Seidel, M. G., C. Peters, et al. (2008). "Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients." *Bone Marrow Transplant* 42(10): 679-684.
3. Price, T. H., R. A. Bowden, et al. (2000). "Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation." *Blood* 95(11): 3302-3309.
4. Kim, K. H., H. J. Lim, et al. (2011). "Therapeutic granulocyte transfusions for the treatment of febrile neutropenia in patients with hematologic diseases: a 10-year experience at a single institute." *Cytotherapy* 13(4): 490-498.
5. Quillen, K., P. Byrne, et al. (2009). "Ten-year follow-up of unrelated volunteer granulocyte donors who have received multiple cycles of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone." *Transfusion* 49(3): 513-518.
6. Stanworth, S. J., E. Massey, et al. (2005). "Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD005339.
7. Massey, E., U. Paulus, et al. (2009). "Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction." *Cochrane*

Database Syst Rev(1): CD005341.