JKGT9

전문의약품 분류번호:339

rhG－CSF

그라신/그라신300 프리필드시린지주(필그라스팀)

GRASIN/GRASIN300 PRE-FILLED SYRINGE

그라신/그라신300 프리필드시린지주는 기린맥주(주)가 개발한 사람의 필그라스팀(유전자재조합)을 함유하는 호중구 감소증의 치료제입니다. 필그라스팀(유전자재조합)은 DNA 기술을 응용하여 제조한 사람의 과립구 콜로니형성 자극인자(G-CSF:Granulocyte-Colony Stimulating Factor)로써 사람방광암세포의 배양액 상층으로부터 정제한 G-CSF와 동등한 생물학적 활성을 가지고 있습니다. 필그라스팀(유전자 재조합)은 호중구 전구세포에 작용하여 분화 및 증식을 촉진시킴과 동시에 골수로부터 성숙호중구의 방출을 촉진시키고 성숙호중구의 기능도 항진시킵니다.

【원료약품 및 분량】

이 약 1mL 중

그라신 프리필드시린지주의 경우

(주성분) 필그라스팀(유전자재조합)(별규) …… 250㎍

(벡터:pCMF 536, 숙주:No.259주 - 대장균K-12계주)

(첨가제) 폴리소르베이트80(0.04mg), D-만니톨, 빙초산, 수산화나트륨, 주사용수

그라신300 프리필드시린지주의 경우

(주성분) 필그라스팀(유전자재조합)(별규) …… 428.57㎍

(벡터:pCMF 536, 숙주:No.259주 - 대장균K-12계주)

(첨가제) 폴리소르베이트80(0.04mg), D-만니톨, 빙초산, 수산화나트륨, 주사용수

【성 상】

이 약은 무색 투명한 액이 들어있는 마개가 달린 프리필드시린지로 된 주사제입니다.

【효능 ·효과】

1-1. 고형암에 대해 항암화학요법을 받고 있는 환자의 호중구감소증

1-2. 혈액종양에 대해 항암화학요법을 받고 있는 환자의 호중구감소증

2. 골수이형성증후군에 따른 호중구감소증

3. 재생불량성빈혈에 따른 호중구감소증

4. 선천성·특발성 호중구감소증

5. 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염증 치료에 지장을 초래하는 호중구감소증

6. 조혈모세포의 말초혈중으로의 동원

1)동종 및 자가 말초조혈모세포 채취시의 필그라스팀 단독투여에 의한 동원

2)자가 말초조혈모세포 채취시의 항암화학요법제 투여종료 후 필그라스팀 투여에 의한 동원

7. 조혈모세포 이식시의 호중구수 증가 촉진

【용법·용량】

1-1. 고형암에 대해 항암화학요법을 받고 있는 환자의 호중구감소증

①악성림프종, 소세포폐암, 배세포종양(고환종양, 난소종양 등), 신경아세포종, 소아암

보통 성인·소아 모두, 항암화학요법제 투여종료 후(다음날 이후)부터 필그라스팀으로서 50㎍/㎡를 1일 1회 피하주사합니다. 출혈경향 등으로 피하주사가 곤란한 경우에는 이 약으로서 100㎍/㎡를 1일 1회 정맥주사(점적 정맥주사 포함) 합니다.

단, 호중구수가 최저치를 나타내는 시기가 지난 후 5,000/㎣에 도달한 경우에는 투여를 중지합니다. 이 약 투여 개시시기 및 중지시기의 지표인 호중구수를 긴급시 등으로 확인할 수 없는 경우에는 백혈구수의 $\frac{1}{2}$을 호중구수로 추정합니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

②기타의 암

보통 성인·소아 모두, 항암화학요법에 의해 호중구수 1,000/㎣ 미만에서 발열(원칙적으로 38℃ 이상) 또는 호중구수 500/㎣ 미만이 관찰되는 때부터 이 약으로서 50㎍/㎡를 1일 1회 피하주사합니다. 출혈경향 등으로 피하주사가 곤란한 경우에는 이 약으로서 100㎍/㎡를 1일 1회 정맥주사(점적 정맥주사 포함)합니다. 또한 항암화학요법에 의해 호중구수 1,000/㎣ 미만에서 발열(원칙적으로 38℃ 이상) 또는 호중구수 500/㎣ 미만이 관찰되고, 이어서 동일한 화학요법을 실시한 주례에 대해서는 이후의 항암화학요법 시행시에 호중구수 1,000/㎣ 미만이 관찰되는 때부터 이 약으로서 50㎍/㎡를 1일 1회 피하주사합니다. 출혈경향 등으로 피하주사가 곤란한 경우는 이 약으로서 100㎍/㎡를 1일 1회 정맥주사(점적 정맥주사 포함)합니다.

단, 호중구수가 최저치를 나타내는 시기가 지난 후 5,000/㎣에 도달한 경우에는 투여를 중지합니다. 이 약 투여 개시시기 및 중지시기의 지표인 호중구수를 긴급시 등으로 확인할 수 없는 경우에는 백혈구수의 $\frac{1}{2}$을 호중구수로 추정합니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

1-2. 혈액종양에 대해 항암화학요법을 받고 있는 환자의 호중구감소증

급성백혈병 : 보통 성인·소아 모두, 항암화학요법제 투여종료 후(다음날 이후) 골수중 아구가 충분히 감소하여 말초혈액중에 아구가 나타나지 않을 때부터 이 약으로서 200㎍/㎡를 1일 1회 정맥주사(점적 정맥주사 포함)합니다. 출혈경향 등의 문제가 없는 경우는 이 약으로서 100㎍/㎡를 1일 1회 피하주사합니다. 단, 호중구수가 최저치를 나타내는 시기가 지난 후 5,000/㎣에 도달한 경우에는 투여를 중지합니다. 이 약 투여 개시시기 및 중지시기의 지표인 호중구수를 긴급시 등으로 확인할 수 없는 경우에는 백혈구수의 $\frac{1}{2}$을 호중구수로 추정합니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

2. 골수이형성 증후군에 따른 호중구감소증

보통 성인에게는 호중구수가 1,000/㎣ 미만일 때 이 약으로서 100㎍/㎡를 1일 1회 점적 정맥주사합니다. 단, 호중구수가 5,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 증상을 관찰하면서 감량 또는 투여를 중지합니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

3. 재생불량성 빈혈에 따른 호중구감소증

보통 성인·소아 모두, 호중구수가 1,000/㎣ 미만일 때 이 약으로서 400㎍/㎡를 1일 1회 점적 정맥주사합니다. 단, 호중구수가 5,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 증상을 관찰하면서 감량 또는 투여를 중지합니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

4. 선천성·특발성 호중구감소증

보통 성인·소아 모두, 호중구수가 1,000/㎣ 미만일 때 이 약으로서 50㎍/㎡를 1일 1회 피하주사합니다. 단, 호중구수가 5,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 증상을 관찰하면서 감량 또는 투여를 중지합니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

5. 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염증 치료에 지장을 초래하는 호중구감소증

보통 성인·소아 모두, 호중구수가 1,000/㎣ 미만일 때 이 약으로서 200㎍/㎡을 1일 1회 점적 정맥주사합니다. 단, 투여기간은 2주를 기준으로 하고, 호중구수가 3,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 증상을 관찰하면서 감량 또는 투여를 중지합니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

6. 조혈모세포의 말초혈중으로의 동원

1)동종 및 자가 말초조혈모세포 채취시의 필그라스팀 단독투여에 의한 동원

보통 성인·소아 모두, 이 약으로서 400㎍/㎡(체중㎏당 10㎍)를 1일 1회 또는 2회로 나누어 5일간 또는 말초조혈모세포 채취 종료시까지 계속 피하주사합니다.

이 경우, 말초조혈모세포 채취는 이 약으로서 투여 개시후 4~6일째에 시행합니다. 또한 상태에 따라서 적절히 감량합니다. 단, 말초조혈모세포 채취 종료전에 백혈구수가 50,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 감량하고, 감량후 백혈구수가 75,000/㎣에 도달한 경우에는 투여를 중지합니다.

2)자가 말초조혈모세포 채취시의 항암화학요법제 투여 종료 후 필그라스팀 투여에 의한 동원

보통 성인·소아 모두, 항암화학요법제 투여종료 다음날 또는 항암화학요법에 의한 호중구수가 최저치를 경과후, 이 약으로서 400㎍/㎡(체중㎏당 10㎍)를 1일 1회 또는 2회로 나누어 말초조혈모세포 채취 종료시까지 계속 피하주사합니다. 또한 상태에 따라서 적절히 감량합니다. 단, 말초조혈모세포 채취 종료전에 백혈구수가 50,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 감량하고, 감량후 백혈구수가 75,000/㎣에 도달한 경우에는 투여를 중지합니다.

7. 조혈모세포 이식시의 호중구수 증가촉진

보통 성인·소아 모두, 조혈모세포 이식시행 다음날 내지 5일 후부터 이 약으로서 300㎍/㎡를 1일 1회 점적 정맥주사합니다. 단, 호중구수가 5,000/㎣ 이상으로 증가하는 경우에는 증상을 관찰하며 투여를 중지합니다. 이 약 투여 중지시기의 지표인 호중구수를 긴급시 등으로 확인할 수 없는 경우에는 백혈구수의 $\frac{1}{2}$을 호중구수로 추정합니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

※용법 관련 주의

용법·용량 1. 이 약 투여에 의해 호중구수가 최저치를 나타내는 시기가 지난후 5,000/㎣에 도달한 경우에는 투여를 중지하지만, 호중구수가 2,000/㎣이상으로 회복되고 감염이 의심되는 증상이 없어 이 약에 대한 반응성으로부터 환자의 안전을 확보할 수 있다고 판단되는 경우에는 이 약의 감량 또는 중지를 검토합니다.

용법·용량 1-1.①배세포종양에서 난소종양에 해당하는 것은 미숙기형종, 미분화배세포종, 난황낭종양 등입니다.

②기타의 암에 대한 용법·용량에 있어서 동일한 항암화학요법이란 항악성종양약의 종류 및 그 용량도 동일한 화학요법을 말합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단하여 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의하십시오(앰플주사제에 한함).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1)이 약 또는 다른 과립구 콜로니형성 자극인자 제제에 과민반응 환자

2)골수중의 아구가 충분히 감소하지 않은 골수성백혈병 환자 및 말초혈액중에 골수아구가 보이는 골수성백혈병 환자(아구가 증가할 수 있습니다.)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

1)약물 과민반응의 병력이 있는 환자

2)알레르기 소인이 있는 환자

3)간, 신장, 심폐기능에 중증 장애가 있는 환자(사용경험이 적어 안전성이 확립되어 있지 않습니다.)

4. 이상반응

• 말초 조혈모세포의 동원 기증자

51례에서 이상반응(임상검사치 이상변동 포함)이 확인되었습니다. 주요 이상반응은 요통 24건(47.1%), 두통 10건(19.6%), 관절통 8건(15.7%), 발열 6건(11.8%) 등이었습니다. 주요 임상검사치 이상변동은 LDH의 상승 44건(86.3%), ALP의 상승 35건(68.6%), 백혈구감소·호중구감소 15건(29.4%), 요산의 상승 12건(23.5%), 혈소판감소 7건(13.7%), CRP의 상승 6건(11.8%) 등이었습니다.

• 호중구감소증 대상 환자

총 6,391례중 679례에서 이상반응(임상검사치 이상변동 포함)이 확인되었습니다.

주요 이상반응은 골통(흉부, 요부, 골반부 등) 97건(1.5%), 발열 73건(1.1%), 요통 52건(0.8%), 간기능 이상 39건(0.6%) 등이었습니다. 주요 임상검사치 이상변동은 LDH의 상승 222건(3.5%), ALP의 상승 202건(3.2%), ALT의 상승 68건(1.1%), AST의 상승 51건(0.8%) 등이었습니다.

1)쇽: 쇽을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

2)소화기계: 때때로 구역, 구토, 드물게 구내염, 복통이 나타날 수 있습니다.

3)호흡기계

①간질성 폐렴이 발현되거나 증가 및 악화될 수 있으므로 관찰을 충분히 실시하고, 발열, 기침, 호흡곤란 및 흉부X선검사 이상 등이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 합니다.

②급성호흡곤란증후군(Acute Respiratory Distress Syndrome)이 발현하는 일이 있으므로 관찰을 충분히 하고, 급속하게 진행하는 호흡곤란, 저산소혈증, 양측성미만성폐침윤영 등의 흉부X선 이상 등이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 호흡관리 등 적절한 처치를 합니다.

③드물게 인후통, 비출혈이 나타날 수 있습니다.

4)혈액계

①급성골수성백혈병 및 골수이형성증후군 환자에 있어서 아구의 증가를 촉진시키는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 아구의 증가가 확인되는 경우에는 투여를 중지합니다.

②혈소판감소가 나타날 수 있습니다.

5)비장파열:조혈모세포의 말초혈중으로의 동원을 목적으로 기증자 및 환자에 사용하는 경우에 과도한 작용에 따른 비장파열이 나타날 가능성이 있으므로 혈액학적 검사치의 추이에 유의함과 동시에 복부초음파검사 등에 의한 관찰을 충분히 행하고, 비장의 급격한 비대가 확인되는 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

6)피부:호중구 침윤·통증성 홍반·발열을 수반하는 피부장애(Sweet 증후군 등), 드물게 발진, 발적, 가려움, 두드러기, 피부질환이 나타날 수 있습니다.

7)근골격계:때때로 골통, 요통, 근육통, 드물게 흉통, 관절통이 나타날 수 있습니다.

8)간장:때때로 ALT의 상승, 드물게 간기능 이상, AST의 상승이 나타날 수 있습니다.

9)기타:비장비대(선천성·특발성 호중구감소증에서 보고됨), 부종, 경직, 무력감, 사지부종, 안면부종, 통증, 신경병증, 때때로 LDH, ALP의 상승, 발열, 드물게 두통, 권태감, 심계항진, 요산, 혈청크레아티닌, CRP의 상승이 나타날 수 있습니다.

※ 항암화학요법 시행한 후 과립구콜로니형성자극인자 제제를 투여 받은 환자와 과립구콜로니형성자극인자 제제를 투여 받은 후 말초조혈모세포의 동원 기증자에서 모세혈관 누출증후군이 때때로 보고되었습니다. 모세혈관 누출증후군은 저혈압, 저알부민혈증,부종 또는 혈액농축으로 특징지어집니다. 모세혈관 누출증후군의 증상이 나타난 경우 면밀하게 환자를 살펴야 하며,증상 치료를 하여야 합니다.치료가 늦어질 경우 환자에게 치명적일 수 있습니다.

5. 일반적 주의

1)이 약 투여중 정기적으로 혈액검사를 하며, 필요이상으로 호중구(백혈구)가 증가하지 않도록 충분히 주의합니다. 필요이상의 증가가 인정되는 경우에는 감량·휴약 등 적절한 처치를 합니다.

2)아나필락시 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 또한 과민반응 등을 예측하기 위해 사용할 때 충분한 문진을 행하고, 미리 이 약에 의한 피부반응시험을 하는 것이 바람직합니다.

3)이 약 투여에 의한 골통, 요통 등이 나타나는 경우에는 비마약성진통제를 투여하는 등 적절한 처치를 합니다. 특히, 말초조혈모세포의 동원 기증자에서는 높은 빈도로 나타날 수 있으므로 주의합니다. 말초조혈모세포 채취에 따른 일과성 혈소판감소 등이 나타날 수 있으므로 아스피린 등 혈소판응집억제작용을 가진 약물의 사용에 충분히 주의해야 합니다.

4)조혈모세포이식 시의 호중구수 증가촉진, 항암화학요법 후의 호중구감소증에 대한 주의

①항암화학요법에 의한 호중구감소증 환자에 대해서는 항암화학요법제 투여전 24시간 이내 및 투여종료후 24시간 이내에 이 약의 투여는 피합니다.

②급성골수성백혈병 환자(항암화학요법 및 조혈모세포이식의 경우) 에서는 이 약의 사용에 앞서 채취세포로 대해 in vitro 시험을 하여 이 약의 자극에 의한 백혈병세포 증가의 유무를 확인해야 합니다. 또한, 정기적으로 혈액검사 및 골수검사를 하며 아구의 증가가 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지합니다.

5)골수이형성증후군에 따른 호중구감소증에 대한 주의

골수이형성증후군 중 아구 증가를 수반하는 경우에는 골수성백혈병으로 이행될 위험성이 있으므로 이 약의 사용에 앞서 채취세포에 대해 in vitro 시험을 하여 아구콜로니 증가가 보이지 않는 것을 확인해야 합니다.

6)사람면역결핍바이러스(HIV)감염증 치료에 지장을 초래하는 호중구감소증에 대한 주의

사람면역결핍바이러스(HIV) 감염증 치료에 지장을 초래하는 호중구감소증 환자에 대해서는 투여기간은 2주를 기준으로 하고, 더 연속투여가 필요한 경우에도 6주를 한도로 합니다.(이 약을 6주를 초과하여 투여하는 경우의 안전성은 확립되어 있지 않습니다). 투여기간중에는 관찰을 충분히 하고, 필요이상으로 호중구수가 증가하지 않도록 신중히 투여해야 합니다.(과립구계 전구세포가 감소하고, 이 약에 대한 반응성이 저하될 가능성이 있습니다). 또한, 이 약을 1주 이상 투여하여도 호중구수의 증가가 나타나지 않을 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 합니다. 한편, 이 약의 투여에 의해 HIV가 증식할 가능성을 부정할 수 없으므로 원질환에 대한 관찰을 충분히 합니다.

7)현재 방사선 치료를 받고 있는 환자에서의 안전성·유효성은 확립되어 있지 않습니다.

8)조혈모세포의 말초혈중으로의 동원에 대한 주의

①기증자에게 이 약을 사용할 경우 기증자에게 또는 기증자에게 충분한 능력이 없는 경우에는 보호자에게, 이 약의 사용에 의한 장기적인 안전성이 확립되어 있지 않아 과학적인 자료를 수집중에 있다는 것을 충분히 설명하고 동의를 얻은 후 투여합니다.

②기증자에 대한 이 약의 사용경험이 적습니다. 기증자로부터 말초조혈모세포 동원·채취시에는 관련된 가이드라인을 참고하여 적절히 행합니다. 또한 말초조혈모세포 채취에 따른 전신권태감, 사지마비감, 혈관미주신경반응 등이 확인될 수 있으므로 혈압 등 전신상태의 변화에 주의하고 관찰을 충분히 하여 신중히 투여합니다. 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 합니다.

③기증자에게 이 약을 투여할 경우에는 수여자의 감염을 피하기 위해 사전에 HBs항원, HBc항체, HCV항체, HIV-1항체, HIV-2항체, HTLV-1항체 및 매독 혈청학적 검사를 행하여 모두 음성인지를 확인합니다. 또한, CMV, Herpes 혈청학적 검사를 행하는 것이 바람직합니다.

④자가 말초조혈모세포 채취시의 항암화학요법제 투여종료후 이 약 투여에 의해 조혈모세포를 채취하는 경우, 백혈구수가 최저치를 경과후 5,000~10,000/㎣ 이상의 회복기에 있을 때 말초조혈모세포 채취를 개시하는 것이 바람직합니다.

⑤이 약 투여 후 및 말초조혈모세포 채취 종료후에 혈소판감소가 나타날 수 있으므로 충분히 주의해야 합니다. 또한 고도의 혈소판감소가 나타나는 경우에는 말초조혈모세포 채취시에 얻어진 자기혈액에 의한 혈소판수혈 등의 적절한 처치를 합니다.

⑥말초조혈모세포 채취 종료 1~2주후에 백혈구(호중구)감소가 나타나는 경우가 있으므로 충분히 주의해야 합니다.

6. 임부에 대한 투여

임신중 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

7. 소아에 대한 투여

1)저체중출생아, 신생아, 영아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직합니다(사용경험이 적습니다).

2)소아에게 투여할 경우에는 관찰을 충분히 하고 신중히 투여합니다. 특히 소아의 말초조혈모세포 동원 기증자에 대해서는 이 약의 사용경험이 적습니다. 이 약 투여는 기증자의 전신상태를 고려하고 관찰을 충분히 하여 신중히 투여합니다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능(조혈기능, 간기능, 신장기능 등)이 저하되어 있으므로, 용량 및 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.

9. 적용상의 주의

1)앰플절단 : 이 약은 one-point 절단 앰플이지만, 앰플 절단 부분을 에탄올, 면봉 등으로 청소하고 절단하는 것이 바람직합니다.(앰플 주사제에 한함)

2)사용시 마개를 벗기고 적절한 주사바늘을 연결하여 사용합니다.(프리필드시린지 주사제에 한함)

3)시린지에 파손 등의 이상이 인정되는 경우나 선단부의 마개가 벗겨져 있는 경우는 사용하지 않습니다.(프리필드시린지 주사제에 한함)

4)조제시 : 점적 정맥주사시에는 5% 포도당 주사액, 생리식염 주사액 등의 수액에 혼합합니다. 또한 이 약을 투여할 경우에는 다른 약물과 혼주(혼합)하지 않습니다.

5)투여속도 : 정맥내투여시 가능한 한 투여속도를 천천히 합니다.

6)이 약을 흔드는 것은 피해야 합니다.

7)사용후 남은 약물은 폐기합니다.

10. 기 타

1)과립구 콜로니형성 자극인자 제제를 투여한 재생불량성빈혈 및 선천성호중구감소증 환자에서 골수이형성증후군 또는 급성골수성백혈병으로 이행되었다는 보고가 있습니다.

2)과립구 콜로니형성 자극인자 제제를 투여한 재생불량성빈혈, 골수이형성증후군 및 선천성호중구감소증 환자에서 염색체 이상이 나타났다는 보고가 있습니다.

3)과립구 콜로니형성 자극인자 제제를 투여한 말초조혈모세포 동원 기증자에서 골수증식성질환 및 급성골수성백혈병이 나타났다는 보고가 있습니다.

4)과립구 콜로니형성 자극인자 제제가 여러 종류의 사람 방광암 및 골육종세포주에 대해 in vitro 또는 in vivo에서 증식촉진경향을 나타내는 것이 보고되었습니다.

5)이상반응 항에 기재된 유해사항 외에, 인과관계는 명확하지 않은 것으로 과립구 콜로니형성 자극인자 제제를 투여한 말초조혈모세포 동원 기증자에서 말초조혈모세포 채취시에 일시적인 심정지가 보고되었습니다. 해외의 기증자에서는 심부전, 혈관염, 뇌혈관장애, 편두통, 설사, 난청, 지중해빈혈, 검상적혈구분리, 통풍, 고혈당, 연골장애, 허혈성심질환, 심근염, 무월경, 폐출혈 및 신암이 유해사항으로 보고되었습니다.

6)유방암, 악성림프종 및 골수종 환자에서 채취한 자가 말초조혈모세포 중에 종양세포가 혼입되었다는 보고가 있습니다.

【약효약리】

1. 호중구수 및 조혈모세포수 증가작용

1)호중구 전구세포의 분화·증식 촉진작용, 골수로부터 성숙 호중구의 방출작용

In vitro colony 형성 시험에서 마우스의 골수세포를 이 약을 첨가하여 배양할 때 이 약은 호중구 전구세포의 분화·증식 작용을 가지고 있습니다. 또한, 시클로포스파미드 투여에 의한 호중구 감소 마우스에 이 약을 투여했을 때 말초혈액내의 호중구수의 감소는 방지되고, 골수 중에는 골수아구로부터 성숙 호중구까지 차례로 유의한 증가가 확인되었습니다.

랫트에 이 약을 투여할 때 골수 중의 성숙 호중구의 말초혈로 방출 촉진효과가 추측됩니다.

2)조혈모세포의 말초 혈중으로의 동원

정상 및 항암제 투여 마우스에 이 약을 투여할 때 말초혈중의 CFU-GM, BFU-E, CFU-MK 및 CFU-Mix의 증가가 확인되었습니다.

3)호중구 감소 동물 모델에서의 약리작용

마우스, 랫트, 개 및 원숭이를 이용한 호중구 감소 동물 모델(항암제 투여, 조혈모세포 이식, 유전성 호중구 감소증)에 있어서 호중구수의 증가효과가 확인되었습니다.

2 호중구 기능 항진작용

마우스를 이용한 In vitro 및 Ex vivo 실험에서 이 약 투여에 의한 탐식 살균능의 항진이 확인되었습니다. 랫트를 이용한 In vitro 및 Ex vivo 실험에서 이 약 투여에 의한 호중구 유주능의 항진이 확인되었습니다. 또한 건강한 성인의 말초혈 호중구를 이 약을 첨가하여 배양할 때, FMLP 자극에 의한 superoxide 생성 항진이 확인되었습니다(in vitro). 악성 림파종 환자의 암화학요법 시행 후에 이 약을 투여할 때, 분리한 말초혈 호중구에서 FMLP 자극에 의한 superoxide 생성 항진이 확인되었습니다.

3. 작용기전

마우스 골수세포, 사람의 호중구에 대한 수용체 결합 실험에 의해, 이 약은 호중구 전구세포로부터 성숙 호중구까지의 세포에 존재하는 수용체에 특이적으로 결합하여 호중구 전구세포에 대해서는 그 분화증식을 촉진시키고, 성숙호중구에 대해서는 그 기능을 항진시킨다고 생각됩니다.

【체내 약물 동태】

1. 혈장중 농도

건강한 성인 남자에게 이 약 1.0㎍/㎏을 점적정주 또는 피하투여할 때의 혈장중 농도를 측정하였습니다. 점적정주(30분)후의 소실 반감기는 1.40시간, AUC는 21.60ng·hr/mL이었으며, 피하투여후의 소실 반감기는 2.15시간 AUC는 11.7ng·hr/mL,bioavailability는 0.54입니다. 또한, 6일 연속 투여시의 혈장중 농도의 추이는 점적정주 또는 피하투여 모두 1회 투여시와 현저한 차이를 확인할 수 없었고 축적성은 확인되지 않았습니다.

2. 요중 배설

건강한 성인 남자에 이 약 3.0㎍/㎏을 점적정주 또는 이 약 1.0㎍/㎏을 피하투여하고 24시간후 까지의 요중농도를 측정할때 모두 측정한계 이하이었습니다.

【임상 성적】

1. 조혈모세포의 말초 혈중으로의 동원

말초조혈모세포의 동원 기증자에 이 약을 피하투여하였을 때 일반시험에서는 기증자 체중당 $CD34^+$세포수(3×10^6/㎏ 이상)채취 가능한 기증자는 85.7%(6/7), 해외 무작위비교시험(투여량 10㎍/㎏)에서는 환자 체중당 $CD34^+$세포수(3×10^6/㎏ 이상)채취 가능한 환자는 88.0%(88/100)이었습니다. 또, 자가 말초조혈모세포의 동원 환자의 경우, 유방암을 대상으로한 일반시험에서의 이 약 단독 및 암화학요법제와의 병용에서의 $CD34^+$세포수(2×10^6/㎏ 이상)채취 가능한 환자는 각각 57.1%(4/7), 100%(6/6)이었습니다.

2. 조혈모세포 이식시의 호중구수의 증가 촉진

1)말초조혈모세포 이식

동종 말초조혈모세포 이식에서는 급성 백혈병을 대상으로 한 해외 무작위비교시험(투여량 5㎍/㎏, 피하투여), 또한, 자가말초조혈모세포 이식에서는 유방암을 대상으로 한 일반시험 및 악성 림프종을 대상로 한 해외 무작위비교시험(투여량 5㎍/㎏, 피하투여 또는 점적정주)에서 말초조혈모세포 이식후의 호중구수의 증가촉진효과가 확인되었습니다. 동종 및 자가말초조혈모세포 이식시의 호중구수(≥500/㎣)의 회복일수의 중앙치는 각각 13일, 9~11일 이었습니다.

2)골수이식

동종동계 골수이식 환자를 대상으로 placebo를 대상으로 한 이중맹검 비교시험의 결과, 이 약을 점적정주한 투여군에서는 placebo투여군에 비해 유의한 호중구수의 증가촉진이 확인되었으며 그 유효율은 이 약 투여군 78.1%(25/32), placebo 투여군에서 35.3%(12/34)였습니다. 또한 자가골수이식환자를 대상으로한 일반임상시험에서도 같은 방법으로 호중구수의 증가촉진을 확인, 그 유효율은 90.6%(29/32)였습니다.

3. 암화학요법에 의한 호중구 감소증

악성림프종 환자를 대상으로 placebo를 대조약으로 한 이중맹검비교시험의 결과, 이 약의 피하투여군은 placebo 투여군에 비해 유의한 호중구수의 회복 촉진효과가 확인되었으며 그 유효율은 이 약 투여군 89.3%(25/28), placebo 투여군에서 13.8%(4/29)이었습니다.

유방암환자를 대상으로 adenine을 대상으로 한 이중맹검비교시험의 결과 이 약의 피하투여군은 adenine투여군에 비교하여 유의한 호중구수의 회복 촉진효과가 확인되었으며 그 유효율은 이 약 투여군 93.1%(27/29), adenine 투여군 14.2%(4/28)이었습니다. 급성백혈병 환자를 대상으로 한 비맹검시험의 결과 이 약을 점적정주한 투여군은 비투여군에 비하여 유의한 호중구수 증가효과 및 감염증 발생의 감소가 확인되었습니다.

4. 사람 면역결핍 바이러스(HIV)감염증 치료에 지장을 초래하는 호중구 감소증

일반 임상시험의 결과 호중구수의 증가효과가 확인되었으며 그 유효율은 88.5%(31/35)이었습니다.

5. 골수이형성 증후군에 수반되는 호중구 감소증

일반 임상시험의 결과 골수이형성 증후군 21례에 대하여 점증법에 의해 이 약 50~400㎍/㎡(통상 100㎍/㎡)를 점적정주하였을 때, 20례에서 호중구수의 증가효과 및 17례중 6례에서 골수소견의 개선이 확인 되었습니다.

6. 재생불량성 빈혈에 수반되는 호중구 감소증

일반 임상시험의 결과 점증법에 의해 이 약 100~1,200㎍/㎡(통상 400㎍/㎡)를 점적정주하였을 때, 호중구수의 증가효과가 확인되었으며 그 유효율은 67.6%(23/34)이었습니다.

7. 선천성·특발성 호중구 감소증

일반 임상시험의 결과 이 약 25~200㎍/㎡/일(통상 50㎍/㎡)를 피하투여하였을 때, 호중구수의 증가효과가 확인되었으며 유효율은 78.0%(32/41)이었습니다.

【포장단위】

제품명	필그라스팀 함량/용량	포장단위
그라신 프리필드시린지주	75㎍/0.3㎖	10시린지/박스
	150㎍/0.6㎖	10시린지/박스
그라신300 프리필드시린지주	300㎍/0.7㎖	10시린지/박스

【저장방법】 10℃ 이하에서 차광하여 보관, 동결은 피할 것, 밀봉용기

【교환 및 제품문의】

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만일 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품 등은 약국등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 전화번호(02-3471-4321)로 연락주시기 바랍니다.

작성일 : 2017. 10. 01

제조자

Teva Takeda Pharma Ltd. Takayama Plant

1040-22 Matsunoki-cho, Takayama, Gifu, Japan

제조의뢰자

Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. Takasaki plant

100-1 Hagiwara-Machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan

수입자

한국교와하코기린(주)

서울시 강남구 논현로 430(역삼동), 11층(아세아타워빌딩)