

# ジーラスタ皮下注 3.6 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協和キリン株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

協和キリン株式会社

ジーラスタ皮下注 3.6mg に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ジーラスタ皮下注3.6mg	有効成分	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	873399
提出年月		令和2年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">間質性肺疾患</a>	3	<a href="#">二次性悪性腫瘍</a>	13	<a href="#">小児への使用</a>	15
<a href="#">脾腫・脾破裂</a>	4	<a href="#">重篤な血小板減少</a>	14		
<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>	5				
<a href="#">急性呼吸窮迫症候群</a>	6				
<a href="#">芽球の増加</a>	7				
<a href="#">毛細血管漏出症候群</a>	8				
<a href="#">骨痛・背部痛等の関連事象</a>	9				
<a href="#">Sweet 症候群</a>	10				
<a href="#">皮膚血管炎</a>	11				
<a href="#">大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）</a>	12				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>		16			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		17
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">使用成績調査</a>		18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		19

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		20
追加のリスク最小化活動		
なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和2年9月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区大手町 1-9-2

氏名：協和キリン株式会社

代表取締役社長 宮本 昌志

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成26年9月26日	薬効分類	873399
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX01304000
国際誕生日	2002年1月31日		
販売名	ジーラスタ皮下注 3.6 mg		
有効成分	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）を1シリンジ（0.36 mL）中にたんぱく質量として3.6 mg含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはがん化学療法剤投与終了後の翌日以降、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。		
効能又は効果	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制		
承認条件	なし		
備考			

変更の履歴

前回提出日：  
令和元年7月1日

変更内容の概要：

- 1) 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスク「重篤な血小板減少」について、通常のリスク最小化活動の内容について、添付文書「15. その他の注意」の項への参照を追記し、通常的安全性監視策の選択理由を修正した。
- 2) 「1.1 安全性検討事項」（リスク最小化活動の内容及びその選択理由）を軽微変更した。

変更理由：

- 1) 重要な潜在的リスク「重篤な血小板減少」に関し、添付文書「15. その他の注意」の項を改訂したため。
- 2) 添付文書の新記載要領に基づく記載整備のため。

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤の国内臨床試験（KRN125/04-A02 試験及び KRN125-008 試験）において、本剤との関連性が否定できない「肺臓炎」の発現が認められている（国内臨床試験併合解析において 3 例/632 例、0.5%）。KRN125-008 試験で発現した 1 例は重篤である（医師記載名：薬剤性肺炎、重篤性：入院）。なお、KRN125-007 試験で「肺炎（医師記載名：肺炎、SOC：感染症及び寄生虫症、重篤性：死亡恐れ）」と報告された 1 例についても、薬剤性の疑いは完全には否定できないことが報告されている。</p> <p>海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「間質性肺疾患」16 件、「肺臓炎」28 件、「急性間質性肺臓炎」2 件、「肺障害」16 件が報告されている（2014 年 1 月時点）。</p> <p>国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても発現が認められている。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の間質性肺疾患の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>

## 脾腫・脾破裂

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験（KRN125/05-A04 試験及び KRN125-005 試験）において、本剤との関連性が否定できない「脾腫」の発現が認められている（国内臨床試験併合解析において 2 例/632 例、0.3%）。国内臨床試験において「脾破裂」の発現は報告されていない。

海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脾腫」22 件、「脾破裂」24 件が報告されている（2014 年 1 月時点）。

非臨床試験において、脾臓腫大及び脾臓重量増加が認められており、本剤の薬理学的作用から発症が予測される事象である。

国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても発現が認められている。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）

#### 【選択理由】

製造販売後の脾腫・脾破裂の発現状況をより詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に「脾腫・脾破裂」を記載し、注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

## ショック、アナフィラキシー

### 重要な特定されたリスクとした理由：

海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「ショック」11件、「アナフィラキシーショック」23件、「アナフィラキシー反応」64件、「アナフィラキシー様反応」7件が報告されている（2014年1月時点）。また、国内で製造販売している他のG-CSF製剤においても発現が認められている。なお、本剤の国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できないアナフィラキシー関連事象は発現していない。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）

#### 【選択理由】

製造販売後のショック、アナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

急性呼吸窮迫症候群	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b>            海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「急性呼吸窮迫症候群」29件、「急性呼吸不全」6件が報告されている（2014年1月時点）。            また、国内で製造販売している他のG-CSF製剤においても発現が認められている。            なお、本剤の国内臨床試験において、急性呼吸窮迫症候群は発現していない。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <b>【選択理由】</b>            製造販売後の急性呼吸窮迫症候群の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u>重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li> </ul> <b>【選択理由】</b>            添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>



<b>芽球の増加</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>G-CSF 受容体は骨髄性白血病細胞に発現しており、急性骨髄性白血病患者において G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されていることから、急性骨髄性白血病患者への使用に対して、注意喚起を行う必要があるため。本剤の国内臨床試験において、急性骨髄性白血病患者を対象とした試験は実施しておらず、芽球の増加は発現していないが、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても、急性骨髄性白血病患者での使用に対して注意喚起している。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の芽球の増加の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>2.</u> 禁忌」、「<u>8.</u> 重要な基本的注意」及び「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>

## 毛細血管漏出症候群

### 重要な特定されたリスクとした理由：

海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「毛細血管漏出症候群」6件が報告されている（2014年1月時点）。また、国内で製造販売している他のG-CSF製剤においても発現が認められている。なお、本剤の国内臨床試験において、毛細血管漏出症候群は発現していない。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）

#### 【選択理由】

製造販売後の毛細血管漏出症候群の発現状況をより詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

## 骨痛・背部痛等の関連事象

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験（KRN125-008 試験）において、プラセボ対照群と比較して有害事象の発現割合が高く（第 1 サイクル 骨痛 本剤：11 例/173 例、6.4%、プラセボ：4 例/173 例、2.3%／背部痛 本剤：33 例/173 例、19.1%、プラセボ：26 例/173 例、15.0%）、国内臨床試験（KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008 及び KRN125-009 試験）において発現頻度が高い副作用である（国内臨床試験併合解析において、骨痛 29 例/632 例、4.6%／背部痛 121 例/632 例、19.1%）。

海外のプラセボ対照試験においてもプラセボ群と比較して 5%以上差があった副作用として報告されている。

国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても発現が認められている。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）

#### 【選択理由】

製造販売後の骨痛・背部痛等の関連事象の発現状況をより詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

Sweet 症候群	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>海外製造販売後において、2013年1月31日までに本剤との因果関係が否定できない有害事象として「急性熱性好中球性皮膚症」18件が報告されており、重篤性は15件が重篤、3件が非重篤であった。</p> <p>また、国内で製造販売している他のG-CSF製剤においても発現が認められている。</p> <p>なお、本剤の国内臨床試験において、Sweet症候群は発現していない。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後のSweet症候群の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u>重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>

<b>皮膚血管炎</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b>  海外製造販売後において、2013年1月31日までに本剤との因果関係が否定できない有害事象として「白血球破碎性血管炎」4件が報告されており、重篤性はいずれも重篤であった。  なお、本剤の国内臨床試験において、皮膚血管炎は発現していない。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】  製造販売後の皮膚血管炎の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u>重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】  添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>

大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b>            国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「大型血管炎」が報告されている。            また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても発現が認められている。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）の発現状況をより詳細に把握するため。なお、使用成績調査の登録及び観察期間が終了しているため、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）は、使用成績調査の重点調査項目として設定しないものの、重点調査項目以外の注目すべき有害事象として発現状況を把握する。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u>重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

## 重要な潜在的リスク

### 二次性悪性腫瘍

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

腫瘍及び腫瘍細胞株に G-CSF 受容体を認める場合があり、本剤が腫瘍増殖に影響を与える可能性は否定できない。国内で製造販売している他の G-CSF 製剤において、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ことが報告されている。

本剤の国内臨床試験（KRN125/05-A04 試験）で化学療法後に本剤が投与された悪性リンパ腫患者において、本剤との関連性が否定できない骨髄異形成症候群（医師記載名：骨髄異形成症候群 1 例/重篤性：障害恐れ、骨髄異形成症候群の疑い 1 例/重篤性：障害恐れ）の発現が認められている（国内臨床試験併合解析において 2 例/632 例、0.3%）。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

##### 【選択理由】

悪性腫瘍細胞における腫瘍増殖については、併用される抗悪性腫瘍剤、治療歴、原疾患、患者要因等本剤以外の様々な要因が影響を及ぼしていると考えられるため、通常の監視活動として文献調査等での国内外の知見の収集、自発報告による情報収集を行う。これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15.その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。

##### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。本剤における製造販売後の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

## 重篤な血小板減少

### 重要な潜在的リスクとした理由：

国内製造販売後において、重篤な血小板減少を発現した症例が報告されている。いずれの症例も、使用上の注意に重大な副作用として骨髄機能抑制による血小板減少が発現することが記載されているがん化学療法剤との併用例であり、本剤との因果関係は明確ではないものの、死亡につながるおそれのある症例も認められる。  
国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少 ( $5.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$  未満) のリスクが増加したとの報告 (令和 2 年 3 月 31 日付け使用上の注意の改訂指示通知 調査結果概要 (別添) G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査) がある。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

国内の医療情報データベースを用いた疫学調査及び製造販売後の症例集積があるが、現時点では本剤との因果関係が明確ではないことから、通常の監視活動として文献調査等での国内外の知見の収集、自発報告による副作用情報収集を行う。なお、副作用情報の収集に際しては、本剤使用時に加え本剤非使用時の化学療法における臨床検査値等の情報の収集に努める。また、新たな安全性監視活動の実施の必要性を引き続き検討する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2その他の副作用」及び「15.その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。



## 重要な不足情報

### 小児への使用

#### 重要な不足情報とした理由：

本剤の国内臨床試験では小児は除外されており、小児における試験は実施していないが、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤では小児適応を有している状況であることから、本剤は小児患者に対して使用されることが想定されるため。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

##### 【選択理由】

製造販売後において、小児で使用される可能性は否定できないことから、自発報告での小児の情報についても定期的に確認する。これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として添付文書の「9.7 小児等」の項に小児等に対する使用経験がないことを記載する。

##### 【選択理由】

添付文書の記載内容について確実に情報提供を行うため。

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> これまでに実施された臨床試験から、本剤の有効性は示されているが、使用実態下での有効性を検討するため。</p>
	<p><b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 使用成績調査</p>
	<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 本剤のベネフィット・リスクをより明確にするため、使用成績調査にて、本剤の使用実態下での有効性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する。</p>

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

### 通常 of 医薬品安全性監視活動

#### 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：

副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行。

## 追加の医薬品安全性監視活動

### 使用成績調査

#### 【安全性検討事項】

間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック、アナフィラキシー、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）

#### 【目的】

使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）重点調査事項等を検討し、安全性及び有効性について確認する。

#### 【実施計画】

- 実施期間：調査期間は販売開始 6 ヶ月後から 4 年 10 ヶ月（登録期間は販売開始 6 ヶ月後から 2 年）
- 目標症例数：1500 例〔設定根拠：重点調査事項のうち、治験時に発現頻度が低かった副作用の脾腫（0.3%）に着目し、この脾腫の発現例数がポアソン分布に従うとして、95%以上の確率で 1 例以上観測するための例数として脱落症例も考慮して 1500 例を設定した。〕
- 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与を行ったがん化学療法 1 サイクルとし、本剤投与を継続する場合は最大 6 サイクル。
- 重点調査項目：間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、アナフィラキシーショック、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎

#### 【実施計画の根拠】

本剤投与後の発現が認められている間質性肺疾患（肺臓炎）、脾腫、骨痛・背部痛等の関連事象の使用実態下での発現状況について検討する。

また、本剤投与後の発現は認められていないが、国内外で製造販売されている G-CSF 製剤において発現が認められている脾破裂、アナフィラキシーショック、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加（急性骨髄性白血病）、毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群及び皮膚血管炎の情報を収集し、注意すべきリスクの特定等を実施する。

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告における安全性解析対象症例として、目標症例数の半数である 750 例がデータ固定された時期及び登録された全症例がデータ固定された時期。
- 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

#### 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

データ固定された安全性解析対象症例が 750 例及び全症例に達した後、最初に作成した安全性定期報告書を基に、それぞれ中間報告書及び最終報告書を作成し、医療機関に情報提供する。

また、安全性定期報告毎に、以下の内容を含めた「医薬品リスク管理計画書」の見直しを行う。

- 間質性肺疾患（肺臓炎）、脾腫、骨痛・背部痛等の関連事象について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、新たな資材の作成要否を検討する。
- 脾破裂、アナフィラキシーショック、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、毛細血管漏出症候群、Sweet 症候群、皮膚血管炎及び大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）について、本剤による副作用としての発現割合やリスク要因が明確になった場合には、添付文書の改訂要否及び新たな資材の作成要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。 使用成績調査で収集する 1500 例について、有効性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する。

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供。

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品 安全性監視活動の 名称	節目となる 症例数／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月 後	終了	作成済（2015年7 月提出）
使用成績調査	750例/1500例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 （750例がデータ固 定された時期） ・最終報告書作成時 （全症例がデータ固 定された時期）	実施中	・中間報告書 作 成済（2018年10月 提出） ・最終報告書 （2020年12月予 定）

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調 査・試験の名称	節目となる 症例数／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	750例/1500例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 （750例がデータ固 定された時期） ・最終報告書作成時 （全症例がデータ固 定された時期）	実施中	・中間報告書 作 成済（2018年10月 提出） ・最終報告書 （2020年12月予 定）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	終了