

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品*

持続型G-CSF製剤

ジーラスタ®皮下注 3.6mg

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液

2018年6月

*注意－医師等の処方箋により使用すること

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

（改訂箇所を抜粋、下線部追記）

改訂後（下線部）	←	改訂前
<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～8) 省略（変更なし）</p> <p>9) <u>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）</u> 大型血管の炎症が発現することがあるので、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の適切な処置を行うこと。</p>		<p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～8) 省略</p>

「使用上の注意」の全文は、4～5ページをご参照ください。

【改訂理由】

本剤の有効成分「ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）」の企業中核データシート（CCDS）に「大動脈炎」が追記されたこと、国内において本剤との関連性が否定できない「大動脈炎」が報告されていること、及び大動脈炎は一般集団における発現頻度が低いために見過ごされた場合に重篤な転帰に繋がる可能性もあることから、「重大な副作用」の項に「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

（2018年6月5日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発0605第1号）

【症例概略】

症例の概略を以下に紹介いたします。

患者		1回 投与量・ 投与回数	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性・ 60代	がん化学療法による好中球減少症 (胃食道逆流性疾患)	3.6mg 1回	大動脈炎	
			投与開始126日前	右乳癌と診断。
			投与開始98日前 ～ 投与開始28日前	術前化学療法としてFEC100療法（フルオロウラシル、エピルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物）1～4コース目を施行。
			投与開始7日前	ドセタキセル+トラスツズマブ 1コース目を施行。
			投与開始日	外来にて本剤投与開始。 白血球数 1200/mm ³ 、CRP 0.99mg/dL。
			投与後1日目	嘔吐2回、発熱(37℃台)を発現。
			投与後2日目	食欲減退を認め、レボフロキサシン水和物投与開始。
			投与後4日目	外来再診。嘔吐、発熱(37.0℃)、白血球数増加(60400/mm ³)を発現。CRP 5.99mg/dL、LDH 1534 IU/L。 発熱性好中球減少症を疑い入院。 ロキソプロフェンナトリウム水和物(60mg×3/日)、プレドニゾン(10mg×2/日)投与開始。
			投与後5日目	食欲減退は回復。
			投与後6日目	プレドニゾン(10mg×2/日)投与終了。 体温 37.0℃、白血球数 57400/mm ³ 、CRP 2.03mg/dL。
			投与後8日目	発熱(38℃台)を認め、大動脈炎を発現。 白血球数 33700/mm ³ 。
			投与後9日目	プレドニゾン(10mg×2/日)投与で症状は改善し、退院。
			投与後10日目	発熱(39.0℃)のため救急外来を受診し、再入院。 CTにて右胸水を確認。 白血球数 21600/mm ³ 、CRP 30.08mg/dL。 レボフロキサシン水和物を投与するものの、症状の改善なし。血液培養2セットを実施し、いずれも結果は陰性。
			投与後14日目	Hb 6.5g/dLに対して、濃厚赤血球製剤2単位輸血。
投与後15日目	胸部腹部骨盤部造影CTにて、両側胸水、弓部大動脈、腕頭動脈、右鎖骨下動脈、両側総頸動脈、左鎖骨下動脈に壁肥厚を認めた。 体温 36.9℃、白血球数 12400/mm ³ 、CRP 25.82mg/dL。			
投与後18日目	発熱(38.5℃)を発現。 白血球数 6600/mm ³ 、CRP 20.67mg/dL。 白血球数増加は回復。 Hb 6.9g/dLに対して、濃厚赤血球製剤2単位輸血。			

患者		1回 投与量・ 投与回数	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
			投与後19日目	プレドニゾロン(25mg×1/日)投与開始。
			投与後20日目	解熱。
			投与後21日目	咳嗽、胸の違和感など大動脈炎に関連する症状は消失し、大動脈炎は軽快。
			投与後22日目	体温 36.5℃、白血球数 6600/mm ³ 、CRP 5.77mg/dL。
			投与後23日目	退院。
			投与後29日目	プレドニゾロン(20mg×1/日)は減量。 体温 35.2℃、白血球数 12600/mm ³ 、CRP 1.14mg/dL。
			投与後35日目	発熱なし。
			投与後42日目	ドセタキセル+トラスツズマブ 2コース目を施行。 いずれの薬剤も1コース目の80%に減量。 本剤の投与なし。
			投与後49日目	大動脈炎の再燃なし。
			投与後57日目	プレドニゾロン(20mg×1/日)は投与継続中。 CRP 1.98mg/dL。

臨床検査値等

	投与 開始日	投与後 4日目	投与後 6日目	投与後 8日目	投与後 10日目	投与後 12日目	投与後 15日目	投与後 18日目	投与後 22日目	投与後 29日目
白血球数(/mm ³)	1200	60400	57400	33700	21600	13300	12400	6600	6600	12600
好中球数(/mm ³)	482	39260	43050	—	19440	11465	11234	5788	5161	11756
CRP(mg/dL)	0.99	5.99	2.03	—	30.08	26.53	25.82	20.67	5.77	1.14
LDH(IU/L)	241	1534	680	—	343	240	153	151	163	200
体温(℃)	—	37.0	37.0	38℃台	39.0	38.9	36.9	38.5	36.5	35.2
血圧(sBP/dBP) (mmHg)	—	116/65	124/75	—	128/58	102/45	96/49	143/67	132/72	177/84
心拍数(拍/分)	—	86	70	—	84	76	66	74	62	83

併用薬：フルオロウラシル、エピルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ドセタキセル、トラスツズマブ、レボフロキサシン水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾロン、濃厚赤血球製剤、ランソプラゾール、アセトアミノフェン、フロセミド、ジメモルファンリン酸塩、鎮咳去たん配合剤

〔使用上の注意〕全文

ジーラスタ皮下注3.6mg

(下線部分:改訂箇所)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分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
2. 骨髓中の芽球が十分減少していない骨髓性白血病の患者及び末梢血液中に骨髓芽球の認められる骨髓性白血病の患者[芽球が増加することがある。](「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。
2. 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

がん化学療法剤の投与開始14日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギイ素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 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) 本剤投与により**骨痛、背部痛等**が起こることがあるので、このような場合に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。
- (3) 急性骨髓性白血病患者では本剤投与により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髓検査を行い、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などの適切な処置を行うこと。

3. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象例632例中、副作用(臨床検査値異常を含む)の発現例は474例(75.0%)であった。主な副作用(5.0%以上)は、LDH上昇162例(25.6%)、背部痛121例(19.1%)、発熱91例(14.4%)、関節痛90例(14.2%)、倦怠感65例(10.3%)、ALT(GPT)上昇61例(9.7%)、Al-P上昇61例(9.7%)、頭痛53例(8.4%)、筋肉痛51例(8.1%)、AST(GOT)上昇45例(7.1%)、白血球増加45例(7.1%)、好中球増加41例(6.5%)、発疹37例(5.9%)、リンパ球減少35例(5.5%)等であった。

[承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明)** ショック、アナフィラキシー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、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 2) **間質性肺疾患(0.5%)** 肺臓炎、肺障害等の間質性肺疾患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、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮し、本剤の投与を中止するなど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、呼吸管理等の実施を考慮し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 4) **芽球の増加(頻度不明)** 急性骨髓性白血病において、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、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 5) **脾腫(0.3%)・脾破裂(頻度不明)** 脾腫、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、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 6) **毛細血管漏出症候群(頻度不明)** 毛細血管漏出症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、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、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 7) **Sweet症候群(頻度不明)** Sweet症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚血管炎(頻度不明)** 皮膚血管炎が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 9) **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)** 大型血管の炎症が発現することがあるので、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の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒症	多形紅斑、皮膚剥脱	
筋・骨格	背部痛、関節痛、筋肉痛	骨痛、四肢痛	筋骨格痛	
消化器		下痢、便秘、腹痛、腹部不快感、悪心、嘔吐、口内炎		
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	肝機能異常、血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加		
血液	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少	貧血、血小板減少、白血球減少	単球増加	
代謝及び栄養		電解質(カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム)異常、高血糖、食欲減退		

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神 神経系	頭痛	味覚異常、 めまい、 異常感覚	感覚鈍麻、 不眠症	
呼吸器			口腔咽頭痛、 咳嗽、 呼吸困難	
腎 臓				糸球体 腎炎
その他	LDH上昇、 発熱、 倦怠感、 AI-P上昇	潮紅、浮腫、 CRP上昇、 疼痛、胸痛	血中アルブ ミン減少、 尿酸増加、 注射部位 反応(注射 部位疼痛 を含む)	

4. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔高齢者では、一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している〕。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

- (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。
- (2) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 本剤の国内臨床試験において、悪性リンパ腫患者での骨髓異形成症候群発現が報告されている(0.3%、2/632例)。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、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との報告がある。
- (3) 本剤の投与と抗ペグフィルグラスチム抗体及び抗フィルグラスチム抗体の発現との関連性は不明である。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話03(3282)0069 FAX 03(3282)0102