

ジーラスタ[®]皮下注 3.6mg

「市販直後調査」結果概要のご報告

(市販直後調査期間:2022年2月25日~2022年8月24日)

協和キリン株式会社
医薬品等安全管理責任者

謹啓

時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。
平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

「ジーラスタ[®]皮下注 3.6mg」の追加適応症「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」に対する市販直後調査につきまして、ご理解並びに多大なご協力を賜りまして誠にありがとうございました。

2022年2月25日から開始いたしました本剤の市販直後調査は、2022年8月24日で6カ月間
が経過し、終了いたしました。

この度、本市販直後調査の結果をとりまとめましたので、概要をご報告申し上げます。

弊社といたしましては、引き続き適正使用のための情報収集および提供に努め、医薬品の安全性確保を図っていく所存でございます。

今後とも、本剤の添付文書に十分ご留意のうえ、適正にご使用頂きますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

目次

1. 「市販直後調査」結果の概要.....	3
2. 副作用の種類別発現件数一覧.....	3
3. 重篤な副作用について.....	4
4. 既知の副作用について.....	6
5. 未知の副作用について.....	6
6. 医薬品リスク管理計画書の検討.....	8
6.1. 重要な特定されたリスク「骨痛・背部痛等の関連事象」.....	8
6.2. 重要な特定されたリスク「大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)」.....	8
6.3. 重要な不足情報「末梢血幹細胞採取後の安全性」.....	9
7. まとめ.....	9

1. 「市販直後調査」結果の概要

対象医薬品	ジーラスタ [®] 皮下注 3.6mg
収集期間	2022年2月25日～2022年8月24日
調査実施医療機関数	41施設(病院41施設、診療所0施設)
推定ドナー数	67名
副作用収集症例数	19名25件(うち重篤1件)

2. 副作用の種類別発現件数一覧

「市販直後調査」期間中に収集した副作用は19名25件でした。その内訳を以下に一覧でお示します(表1.)。

自発報告からの集計のため、総使用ドナー数が明らかではないため、発現割合は算出することができません。

なお、本一覧は2022年8月24日時点の集計で調査継続中のドナーを含んでおり、今後の調査結果により情報(副作用名、重篤性、件数等)が変更になる場合があります。

表1. 副作用一覧

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類(SOC)	副作用名(PT)	重篤	非重篤	合計
神経系障害	頭痛	-	2	2
	片頭痛	-	1	1
	小計	-	3	3
血管障害	動脈炎	1	-	1
	小計	1	-	1
胃腸障害	悪心	-	1	1
	小計	-	1	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	-	3	3
	骨痛	-	3	3
	小計	-	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	* 疼痛	-	10	10
	* 発熱	-	2	2
	小計	-	12	12
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	-	1	1
	* 白血球数増加	-	1	1
	小計	-	2	2
	合計	1	24	25

MedDRA/J (Ver.25.0)に基づき記載

*「使用上の注意」から予測できない未知の副作用

3. 重篤な副作用について

「市販直後調査」期間中に収集した重篤な副作用は「動脈炎」の 1 名 1 件でした(表 2. 及び表 4.)。

なお、本事象は、医薬品リスク管理計画書(RMP)において、「重要な特定されたリスク」に設定した安全性検討事項となりますが、健常人ドナーでの発症は、初めての報告となります。

また、添付文書においては、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起しております(表 3.)。

表 2. 重篤な副作用を発現したドナー一覧

No	年代 性別	<既往歴> [合併症] (アレルギー歴)	副作用名*1 (基本語 (PT))	投与から 発現迄の 期間*2	転帰	投与から 転帰確認 迄の期間	処置	備考
1	40 歳代 男性	<既往歴> 憩室炎 [合併症] なし (アレルギー歴) リンゴ、スギ花 粉、抗生物質	動脈炎	7 日	軽快	61 日	プレドニン	・本剤投与 後 4 日目に PBSCH 実 施

*1 副作用名の基本語(PT)はMedDRA/J (Ver.25.0)に基づき記載

*2 本剤投与日を 1 日として記載

表 3. 添付文書 重要な副作用(抜粋)

11.1.9 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)
<p>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>注)同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員の臨床試験では、上記の重大な副作用は報告されていない。発現頻度は、がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の臨床試験成績に基づく。</p>

表 4. 「動脈炎」症例経過について

<p>【患者背景】</p>	<p>年齢、性別、体重：40 歳代、男性、80kg 既往歴：憩室炎 合併症：なし（健康診断で血圧高め、肥満傾向あり。コレステロールも高値を指摘されたことがある。経過観察中） アレルギー：リンゴ、スギ花粉、抗生物質で発熱したことがある （重症ではなかった、抗生物質の詳細は不明） 過去の末梢血幹細胞採取歴：なし</p>
<p>【症例経過】</p>	<p>来院時：BMI は 30 前後、肥満気味。拡張期血圧高め d1 : ジーラスタ投与 d4 : 末梢血幹細胞採取 d5 : 退院 d7 : 38.7°Cの発熱あり d8 : 外来受診、顎または喉の痛み（右有意なもの、両側の痛み） 熱感なし、感染を疑い、抗菌薬を処方 d12: 解熱せず、食事も摂れなくなり再診 頸部痛あり、リンパ節の腫れなし、CRP36 mg/dL、高熱、倦怠感、脱水著明なため入院 CT の結果「腹部の血管炎（大動脈）疑い」 頸部エコー実施「おそらく血管炎であるものの明確ではない」 腹部の大動脈から頸動脈まで全体の血管炎と考えている。 プレドニン高用量開始（1 mg/kg/日） d16: 軽快 d26: 退院、プレドニンの減量、また、メタボリックな背景もあり経過観察のため 2 週間入院 d61: 外来受診、CT 結果「正常にはまだ戻っていない」、プレドニン減量中、転帰：軽快</p>
<p>【検査所見】</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・CT 結果（d12）「大動脈の増強壁肥厚および大動脈周囲軟組織浸潤あり」 ・IL-6 は未測定
<p>【医師コメント】</p>	<p>素因がない方で、臨床経過からもジーラスタが考えられる。</p>

4. 既知の副作用について

「市販直後調査」期間中に収集した既知の副作用は「背部痛」および「骨痛」各 3 名 3 件、「頭痛」2 名 2 件、「動脈炎」、「悪心」、「片頭痛」および「血中乳酸脱水素酵素増加」各 1 名 1 件でした。「動脈炎」以外の副作用はいずれも非重篤事象でした(表 5.)。

現時点で新たな安全対策が必要と考えられる事象はありませんでした。

5. 未知の副作用について

「市販直後調査」期間中に収集した未知の副作用は「疼痛」10 名 10 件、「発熱」2 名 2 件、「白血球数増加」1 名 1 件でした(表 6.)。

未知の副作用とは、添付文書の「使用上の注意」から予測できない事象となります。本剤では「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」は効能共通ですが、「11.2 その他の副作用」は適応症毎に異なります。「疼痛」、「発熱」及び「白血球数増加」は、「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員」において、その他の副作用に記載のない副作用のため、未知と判断されます。「発熱」は国内第Ⅱ相臨床試験において副作用として 1 例認められましたが、その他にも臨床試験で 1 例しか発現していない副作用があり、偶発的に発現した事象を含む可能性があるため、「臨床試験で 3 例以上の発現を認めた事象」を一律その他の副作用として記載しています。

現時点で新たな安全対策が必要と考えられる事象はありませんでした。

表 5. 既知の副作用発現状況(重篤例以外)

副作用名 (PT)	発現件数	性別			年齢 (歳)				転帰			本剤投与から事象発現までの日数 (日)							処置			
		女性	男性	不明	20-29	30-39	40-49	不明	回復	軽快	不明	1	2	3	4	5	6	不明	あり	なし	不明	処置の詳細
背部痛	3	3	-	-	2	-	1	-	3	-	-	1	1	1	-	-	-	-	1	-	2	・アセトアミノフェン、ロキソプロフェナトリウム水和物
骨痛	3	2	-	1	-	-	2	1 (成人)	3	-	-	-	-	1	1	-	1	-	3	-	-	・アセトアミノフェンで改善乏しく、ロキソプロフェナトリウム水和物で改善 ・ロキソプロフェナトリウム水和物 ・NSAIDs
頭痛	2	2	-	-	1	1	-	-	2	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	2	
悪心	1	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
片頭痛	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	

表 6. 未知の副作用発現状況

副作用名 (PT)	発現件数	性別			年齢 (歳)				転帰			本剤投与から事象発現までの日数 (日)							処置			
		女性	男性	不明	20-29	30-39	40-49	不明	回復	軽快	不明	1	2	3	4	5	6	不明	あり	なし	不明	処置の詳細
疼痛	10	6	3	1	4	1	4	1	1	-	9	-	-	1	-	-	-	9	2	-	8	・アセトアミノフェン 6 時間ごと投与するもコントロールが難しく、ロキソプロフェナトリウム水和物内服で軽快 ・ロキソプロフェナトリウム水和物では不十分でアセトアミノフェン併用
発熱	2	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1	1	-	1	・アセトアミノフェン 6 時間ごと投与するもコントロールが難しく、ロキソプロフェナトリウム水和物内服で軽快
白血球数増加	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	

6. 医薬品リスク管理計画書の検討

本剤の医薬品リスク管理計画書(RMP)において、以下の安全性検討事項を設定しております。
「市販直後調査」期間中、該当する副作用報告のあった安全性検討事項は、「骨痛・背部痛等の関連事象」、「大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)」、「末梢血幹細胞採取後の安全性」であり、詳細については以下に示します。

安全性検討事項(RMP 抜粋)

重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
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 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)	重篤な血小板減少	末梢血幹細胞採取後の安全性

本剤の医薬品リスク管理計画書は、弊社ホームページの協和キリンメディカルサイト(<https://medical.kyowakirin.co.jp/>)
又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)をご参照ください。

6.1. 重要な特定されたリスク「骨痛・背部痛等の関連事象」

「市販直後調査」期間中、骨痛・背部痛等の関連事象として、計 5 名 6 件(「骨痛」、「背部痛」各 3 件)が収集されました。いずれも非重篤事象で、鎮痛薬(カロナール、ロキソプロフェン、NSAIDs)投与により回復しました。詳細については、表 4 をご参照ください。添付文書の「重要な基本的注意」または「その他の副作用」に記載している事象であり、安全性プロファイルを更新する情報は無かったことから、現時点での更なる安全対策は不要と判断しました。

6.2. 重要な特定されたリスク「大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)」

「市販直後調査」期間中、大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)関連事象として、「動脈炎」1 名 1 件が収集されました。本ドナーの詳細については、「3.重篤な副作用について」をご参照ください。添付文書の「重大な副作用」に記載している事象であり、安全性プロファイルを更新する情報は無かったことから、現時点での更なる安全対策は不要と判断しました。

6.3. 重要な不足情報「末梢血幹細胞採取後の安全性」

「市販直後調査」期間中に収集した副作用のうち、「動脈炎」及び「骨痛」の各 1 名 1 件は末梢血幹細胞採取後に発現した事象でした。いずれも添付文書の「重大な副作用」または「重大な基本的注意」に記載している事象であり、安全性プロファイルを更新する情報は無かったことから、現時点での更なる安全対策は不要と判断しました。

7. まとめ

「市販直後調査」期間中、本剤による副作用は 19 名 25 件報告され、これらのうち、重篤な副作用は 1 名 1 件でした。本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、本市販直後調査の結果をもって、新たなリスクの追加、安全確保措置を実施する必要はないと判断しました。

「市販直後調査」終了時点では認められなかった「添付文書」から予測できない副作用が今後発現することも考えられるため、引き続き安全性情報の収集・評価に努め、必要に応じて本剤の適正使用につながる情報提供を行う所存でございます。先生方におかれましてもご協力を賜りますようお願い申し上げます。

以上

GLS1059A22K
2023年1月印刷