

# 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4年2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>	5	<a href="#">二次性悪性腫瘍</a>	15	<a href="#">小児への使用</a>	17
<a href="#">脾腫・脾破裂</a>	6	<a href="#">重篤な血小板減少</a>	16	<a href="#">末梢血幹細胞採取後の安全性</a>	18
<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>	7				
<a href="#">急性呼吸窮迫症候群</a>	8				
<a href="#">芽球の増加</a>	9				
<a href="#">毛細血管漏出症候群</a>	10				
<a href="#">骨痛・背部痛等の関連事象</a>	11				
<a href="#">Sweet 症候群</a>	12				
<a href="#">皮膚血管炎</a>	13				
<a href="#">大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）</a>	14				
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>		19			

↓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>	20
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">市販直後調査</a>	20
<a href="#">一般使用成績調査</a>	20
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	22

↓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>	23
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>	23

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4年2月25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	<u>○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制：8年</u> <u>○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：4年</u>	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 3.6mg		
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）中にたん白質量として3.6mg含有する注射剤		
用法及び用量	<u>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</u> 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、3.6mgを化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する。 <u>〈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〉</u> 通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mgを1回皮下投与する。		
効能又は効果	<u>○がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</u> <u>○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</u>		
承認条件	1. <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> <u>〈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〉</u> 2. <u>国内での治験における被投与例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の被投与例に係るデータが集積されるまでの間は、全例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤被投与者の背景情報を把握</u>		

	<u>するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備 考	<u>2022年2月25日付にて「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」の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得した。</u>

## 変更の履歴

前回提出日：  
令和2年9月7日

### 変更内容の概要：

- 1) 効能又は効果の追加に伴い、「品目の概要」の「再審査期間」、「用法及び用量」、「効能又は効果」、「承認条件」及び「備考」の記載を変更。
- 2) 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「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」「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）」及び重要な潜在的リスク「重篤な血小板減少」において、リスクとした理由に、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関する国内臨床試験のデータ等を追加。
- 3) 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「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」「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）」及び重要な潜在的リスク「重篤な血小板減少」において、追加の医薬品安全性監視活動として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関する一般使用成績調査を追加。
- 4) 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「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」「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」及び「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」において、通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドの記載を追加。
- 5) 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」重要な不足情報として、「造血幹細胞採取後の安全性」を追加。
- 6) 「1 医薬品リスク管理計画の概要」、「2 医薬品安全性監視計画の概要」及び「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項において、使用成績調査に関する記載を削除。
- 7) 「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項に、「一般使用成績調査：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」「市販直後調査（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）」を追加。
- 8) 「4 リスク最小化計画の概要」の項に、通常のリスク最小化活動として「患者向医薬品ガイドによる情報提供」、追加のリスク最小化活動として「市販直後調査による情報提供：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」を追加。
- 9) 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項に、「市販直後調査による情報提供：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」及び「一般使用成績調査：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」を追加。
- 10) 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項に、通常のリスク最小化活動として「患者向医薬品ガイドによる情報提供」、追加のリスク最小化活動として「市販直後調査による情報提供：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」を追加。
- 11) 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項において、終了した「市販直後調査」に対象疾患（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制）を追加。

- 12) 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項において、使用成績調査の名称として対象疾患（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制）を追加し、実施状況及び報告書の作成予定日を変更。

変更理由：

- 1) ～5)、7) ～11) 医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得したため（記載整備を含む）  
6)、12) 使用成績調査が終了したため。

# 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><u>〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉</u> 肺がん患者（KRN125/04-A02 試験）及び乳がん患者（KRN125-008 試験）を対象とした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「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、悪性リンパ腫患者を対象とした試験（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><u>〈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〉</u> 健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101 試験）において、間質性肺疾患は発現していない。</p> <p><u>国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においては、ドナーでの間質性肺疾患の発現が認められている。</u></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) <u>一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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</u></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「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

悪性リンパ腫患者を対象とした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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101 試験）において、脾腫・脾破裂の有害事象の発現は報告されなかったが、腹部超音波検査の結果、本剤投与後に脾臓は増大する傾向にあり、7.2mg 投与群の29例において、ベースラインからの増加率は本剤投与後6日目で最も高く  $39.11 \pm 15.57\%$ （ $\text{平均値} \pm \text{標準偏差}$ ）となったが、その後は緩徐に減少し、ベースライン付近まで縮小した。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。

### 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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【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」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに「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：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101試験）において、ショック、アナフィラキシー関連事象は発現していない。

国内で製造販売している他のG-CSF製剤においては、ドナーでのショック、アナフィラキシー関連事象の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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【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」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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

### 重要な特定されたリスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101試験）において、急性呼吸窮迫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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【選択理由】

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。

### 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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。

## 芽球の増加（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合）

### 重要な特定されたリスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

### 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】

製造販売後の芽球の増加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」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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。

## 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：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101試験）において、毛細血管漏出症候群は発現していない。

国内で製造販売している他のG-CSF製剤において、ドナーでの毛細血管漏出症候群の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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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

### 重要な特定されたりスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

乳がん患者を対象とした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%）、肺がん患者、悪性リンパ腫患者、乳がん患者又は高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床試験（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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101 試験）において、本剤との関連性が否定できない「背部痛」の発現が認められている（23 例/29 例、79.3%）。

国内で製造販売している他の G-CSF 製剤において、ドナーでの骨痛・背部痛等の関連事象の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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【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」、「11.2\_その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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

### 重要な特定されたリスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

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、Sweet症候群は発現していない。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101試験）において、Sweet症候群は発現していない。

国内で製造販売している他のG-CSF製剤においては、ドナーでの急性熱性好中球性皮膚症の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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【選択理由】

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。

### 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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。

## 皮膚血管炎

### 重要な特定されたリスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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「白血球破砕性血管炎」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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101試験）において、皮膚血管炎は発現していない。

### 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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【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。

### 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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。

## 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）

### 重要な特定されたリスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

〈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〉

健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101 試験）において、大型血管炎は発現していない。

### 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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【選択理由】

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。

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

### 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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。



## 重要な潜在的リスク

### 二次性悪性腫瘍（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合）

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の適応症における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。

〈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〉

健康成人を対象とした国内臨床試験（125-101試験）において、重篤ではないが、本剤との関連性が否定できない「血小板数減少」の発現が認められている（21例/29例、72.4%）。

国内で製造販売している他のG-CSF製剤において、ドナーでの重篤な血小板減少の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) 一般使用成績調査（安全性検討事項として設定）：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

#### 【選択理由】

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制の適応症における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。

〈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〉

健康成人ドナーにおける、使用実態下での血小板数減少の発現状況について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「11.2 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（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合）

#### 重要な不足情報とした理由：

〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉

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。

**末梢血幹細胞採取後の安全性（造血幹細胞の末梢血中への動員の場合）**

**重要な不足情報とした理由：**

国内臨床試験（125-101 試験）において、アフレーシスによる末梢血幹細胞採取は行  
っておらず、末梢血幹細胞採取後の安全性を評価する必要があるため。国内で製造販  
売している他の G-CSF 製剤投与時の有害事象及び末梢血幹細胞採取の合併症として、  
血小板減少及び白血球減少が認められている。

**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) 一般使用成績調査：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

**【選択理由】**

国内臨床試験（125-101 試験）において、アフレーシスによる末梢血幹細胞採取は行  
っておらず、末梢血幹細胞採取後の安全性を評価する必要があり、収集した情報を基  
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】**

なし

**【選択理由】**

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

## 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（がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制）	
	<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> <u>該当なし</u></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> <u>該当なし</u></p>

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 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。	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>市販直後調査（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）</b>	
	対象：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を行う全てのドナー 実施期間：効能追加承認日から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
<b>一般使用成績調査（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）</b>	
	<u>【安全性検討事項】</u> 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 <u>【目的】</u> 本調査では、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及び採取を目的に本剤をドナーに投与した際の使用実態下での安全性について確認する。また、副次的に本剤投与後の有効性として、移植に必要な十分量の造血幹細胞が採取できたかを確認する。 <u>【実施計画】</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 実施期間：2022年2月（適応追加承認日）から2026年2月末（4年間）</li> <li>• 登録期間：2022年2月（適応追加承認日）から2024年2月末（2年間）</li> <li>• 目標ドナー数：350名（安全性解析対象ドナー数として330名）</li> </ul> 調査票の回収を必要とするドナーの登録期間は、適応追加承認日から2年間とし、調査予定ドナー数350名に到達した段階で、調査票の新規記入依頼は終了とするが、ドナー登録は部会報告にて了承されるまで継続する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 実施方法：中央登録方式による全例調査を実施する。</li> <li>• 観察期間：本剤投与後32～34日間とする。</li> </ul>

**【実施計画の根拠】**

- 目標症例数の設定根拠：本剤の効能又は効果から投与対象は、血縁ドナー及び非血縁ドナーとなるが、非血縁ドナーへの展開は、血縁ドナーの安全性が確認できた以降と想定されることから、目標ドナー数の算出に当たり、血縁ドナーの実施状況を考慮し例数設計した。本邦では、血縁ドナーを対象とした末梢血幹細胞採取は全国調査の結果、年間約 900 名前後と少なく、これまでは、連日投与型 G-CSF 製剤を投与する末梢血幹細胞採取のみが行われていた。今後は、ドナーへの投与回数の減少と入院及び通院の負担軽減が期待されているため、本剤を選択する割合が増加するものと期待している。しかし、これまでは入院を主体に G-CSF 製剤の投与及び末梢血幹細胞採取が行われてきた背景から、外来化への普及には時間がかかると思われるため、実施期間中の登録期間として 2 年間で想定した場合、最大で約 380 名が本剤の投与対象になり得るものとする。以上、実施可能性の観点から、当該登録期間内に収集可能な目標ドナー数は 350 名、安全性解析対象ドナー数は 330 名とした。  
なお、330 名収集することで、0.7%以上の頻度で発現する事象を 90%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出することができる。また、健康成人を対象とした本剤の国内臨床試験（125-101 試験）において認められた安全性検討事項【骨痛・背部痛関連事象】の副作用発現割合は軽度の「背部痛」が 79.3%（23/29 例）、【重篤な血小板減少】では軽度の「血小板数減少」は 72.4%（21/29 例）であったことから、使用実態下での発現状況、重症度、リスク因子の特定や予防対策の検討等、懸念事項の分析が十分できる規模の調査計画と考える。
- 観察期間の設定根拠：末梢血幹細胞採取を目的とした本剤の投与は 1 日目に行われ、末梢血幹細胞採取は通常 4～6 日目に実施される。その後の安全性評価は、これまで実施してきた臨床試験では観察期間を最大 15 日から 1 ヶ月前後に設定し、多くの有害事象は本剤投与後早期に認められた。したがって、転帰確認含め短期安全性については十分評価可能と判断した。  
また、造血幹細胞採取ガイドライン<sup>エラー! 参照元が見つかりません。</sup>では、ドナーの安全性モニタリング期間として、末梢血幹細胞採取後 1 週間から 1 ヶ月程度を目処に実施することが推奨されている。  
以上のことから、観察期間は、末梢血幹細胞採取後 28 日間、本剤投与後 32～34 日間とした。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性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】**

節目となる時期に、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。

- 安全性検討事項について好発時期やリスク要因が明確になった場合に、リスク最小化策の一環として、添付文書の改訂又は新たな資料作成等の要否を検討する。
- 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。

**【引用文献】**

- 1) 日本造血・免疫細胞療学会. 造血細胞移植ガイドライン 造血幹細胞採取（2021 年 9 月）.

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし



#### 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。 <u>患者向医薬品ガイドによる情報提供。</u>	
追加のリスク最小化活動	
<u>市販直後調査による情報提供：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</u>	
	<u>対象：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を行う全てのドナー</u> <u>実施期間：効能追加承認日から6ヵ月間</u> <u>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</u>

## 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： <u>がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</u>	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： <u>がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</u>	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）	終了	・中間報告書 作成済（2018年10月提出） ・最終報告書 作成済（2021年4月提出）
市販直後調査による情報提供： <u>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</u>	該当せず	効能追加承認日から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査： <u>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</u>	350名	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時（2026年5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： <u>がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</u>	750 例/1500 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・中間報告書作成時（750 例がデータ固定された時期）</li> <li>・最終報告書作成時（全症例がデータ固定された時期）</li> </ul>	<u>終了</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中間報告書 作成済（2018 年 10 月提出）</li> <li>・最終報告書 <u>作成済（2021 年 4 月提出）</u></li> </ul>

### 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。 <u>患者向医薬品ガイドによる情報提供。</u>		
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
<u>市販直後調査：がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制</u>	販売開始から6ヵ月後	終了
<u>市販直後調査による情報提供：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</u>	<u>効能追加承認日から6ヵ月後</u>	<u>実施中</u>