

**ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg 「ニプロ」
に係る医薬品リスク管理計画書**

持田製薬販売株式会社

ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg 「ニプロ」に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg 「ニプロ」	有効成分	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) [ペグフィルグラスチム後続 1]
製造販売業者	持田製薬販売株式会社	薬効分類	873399
提出年月日		令和6年2月9日	

1.1. 安全性検討事項		
【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	二次性悪性腫瘍	小児への使用
脾腫・脾破裂	重篤な血小板減少	
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)		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
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 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：持田製薬販売株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023 年 9 月 25 日	薬効分類	873399
再審査期間	なし	承認番号	30500AMX00271000
国際誕生日	2023 年 9 月 25 日		
販売名	ペグフィルグラスチムBS皮下注3.6mg「ニプロ」		
有効成分	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）[ペグフィルグラスチム後続1]		
含量及び剤形	1シリンジ中ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）[ペグフィルグラスチム後続1] 3.6mgを含む注射剤		
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）[ペグフィルグラスチム後続1] 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。		
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	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	共同開発品目名：ペグフィルグラスチム BS 皮下注 3.6mg「モチダ」 共同開発会社名：持田製薬株式会社		

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 9 月 29 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「二次性悪性腫瘍」について、重要な潜在的リスクとした理由を追記した。また、通常のリスク最小化活動の内容について、電子添文「重要な基本的注意」の項への参照を追記した。
変更理由： 1. 重要な潜在的リスク「二次性悪性腫瘍」について、電子添文「重要な基本的注意」の項を改訂したため。

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・本剤の国内第Ⅲ相試験（MD110102試験）において、非重篤な副作用として間質性肺疾患1例が報告されている。 ・先行バイオ医薬品の国内臨床試験及び海外製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患の関連事象の発現が報告されている¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
脾腫・脾破裂	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・先行バイオ医薬品の国内臨床試験及び海外製造販売後において、因果関係が否定できない脾腫または脾破裂の発現が報告されている。また、先行バイオ医薬品の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、薬理学的作用から発症が予測される事象である¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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： ・先行バイオ医薬品の海外製造販売後において、因果関係が否定できない重篤なショック・アナフィラキシー関連事象の発現が報告されている¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース 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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。 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、電子添文の「禁忌」「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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： ・先行バイオ医薬品の海外製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な急性呼吸窮迫症候群または急性呼吸不全の発現が報告されている¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。

	1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース 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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。 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、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
芽球の増加	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・本剤の国内第 III 相試験（MD110102 試験）において、非重篤な副作用として骨髄芽球陽性 1 例が報告されている。 ・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または骨髄中の芽球が増加したことが報告されているため、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¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) M R Baer, et al. Blood 1996; 87: 1484-94. 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース 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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。 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、電子添文の「禁忌」「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

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： ・先行バイオ医薬品の海外製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な毛細血管漏出症候群の発現が報告されている¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディープッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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： ・本剤の国内第 III 相試験（MD110102 試験）において、非重篤な副作用として骨痛・背部痛等の関連事象が高頻度で報告されている（43 例/101 例、42.6%）。 ・先行バイオ医薬品の国内臨床試験において、プラセボ対照群と比較して有害事象の発現割合が高いことが報告されている¹⁾。 ・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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディープッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

	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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
Sweet 症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 先行バイオ医薬品の海外製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な急性熱性好中球性皮膚症の発現が報告されている¹⁾。 ・ 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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
皮膚血管炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 先行バイオ医薬品の海外製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な白血球破碎性血管炎の発現が報告されている¹⁾。 ・ 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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	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、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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： ・ 先行バイオ医薬品の国内製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な大型血管炎の発現が報告されている¹⁾。 ・ 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²⁾。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース 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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。 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、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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： ・ 先行バイオ医薬品の国内臨床試験で化学療法後に先行バイオ医薬品が投与された悪性リンパ腫患者において、因果関係が否定できない重篤な骨髄異形成症候群の発現が報告されている¹⁾。

・腫瘍及び腫瘍細胞株に G-CSF 受容体を認める場合があり、本剤の薬理学的作用から腫瘍増殖に影響を与える可能性は否定できない。G-CSF 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ことが報告されている²⁻⁶⁾。 ・Lyman らによるメタアナリシス⁷⁾では、化学療法後の G-CSF 製剤投与に関連する <u>Myelodysplastic Syndrome (MDS) 及び Acute Myeloid Leukaemia (AML) の発症リスク及び死亡率について検討した結果、MDS 及び AML 発症リスクは、絶対リスク (AR) 0.41% (95%信頼区間 : 0.10-0.72%、P=0.009)、相対リスク (RR) 1.92 (95%信頼区間 : 1.19-3.07、P=0.007) とそれぞれ上昇したが、G-CSF 製剤に起因するものか、化学療法の総用量増加に関連するものかを判断することが不可能であった。一方、死亡率は、G-CSF 製剤の投与によって低下 (RR : 0.897、95%信頼区間 : 0.857-0.938、P<0.001、AR : 3.40%、95%信頼区間 : 2.01-4.80%、P<0.001) することが報告されている。</u> ・Lyman らによる追加のメタアナリシス⁸⁾でも、前回⁷⁾とほぼ同様の結果であり、AML 及び MDS 等の二次性悪性腫瘍の発症リスク上昇 (RR : 1.85、95%信頼区間 : 1.19-2.88、P<0.01) が認められた。また、G-CSF 製剤を投与した dose-dense 化学療法では、標準的な化学療法レジメンと比較して生存期間が延長 (死亡の RR : 0.86、95%信頼区間 : 0.80-0.92、P<0.0001) したことが報告されている。 ・米国で行われた、化学療法又は放射線療法を行った乳癌、肺癌及び前立腺癌患者を対象とした市販後のデータベース研究⁹⁾において、G-CSF 製剤を投与された乳癌及び肺癌患者では MDS 及び AML の発症リスクの増加が示された。なお、G-CSF 製剤の投与有無に関わらず、乳癌、肺癌及び前立腺癌患者における MDS 及び AML の交絡因子未調整の 10 年間累積発症リスクは 1.2%以下、また G-CSF 製剤投与群と G-CSF 製剤未投与群での累積発症リスク差は 0.5%未満であった。 以上のことから、<u>化学療法を行った癌患者において二次性の MDS 及び AML の発症リスクを高めることが示唆されたが、G-CSF 投与が直接的に寄与するものか、G-CSF 製剤のサポートの結果、化学療法の総投与量を高めたことによるものかは明らかではないため、重要な潜在的リスクに設定した。</u> 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) Block T, et al. Urol Res. 1992;20(4):289-92. 3) Shameem IA, et al. Cancer Immunol Immunother. 1994;38(6):353-7. 4) Tachibana M, et al. Br J Cancer. 1997;75(10):1489-96. 5) Ohigashi T, et al. J Urol. 1992;147(1):283-6. 6) Thacker JD, et al. Int J Cancer. 1994;56(2):236-43. 7) Lyman GH, et al. J Clin Oncol. 2010;28(17):2914-24. 8) Lyman GH, et al. Ann Oncol. 2018;29(9):1903-1910. 9) Danese MD, et al. Adv Ther. 2022;39(6):2778-2795. 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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した
--

	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、電子添文の「<u>重要な基本的注意</u>」及び「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
重篤な血小板減少	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 本剤の国内第 III 相試験（MD110102 試験）において、非重篤な副作用として血小板数減少 1 例が報告されている。 ・ 先行バイオ医薬品の国内製造販売後において、因果関係は明確ではないものの重篤な血小板減少の発現が報告されている¹⁾。 ・ 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、先行バイオ医薬品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がある²⁾。 ・ 国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても重篤な血小板減少の発現が認められている³⁾。 以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。 1) ジーラスタ皮下注 3.6 mg、ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディープッドに係る医薬品リスク管理計画書 2) MID-NET[®]を用いた調査結果の概要（G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査） 3) 医薬品医療機器総合機構 医薬品副作用データベース 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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。 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、電子添文の「その他の副作用」及び「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。
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。 以上のことから、重要な不足情報に設定した。
	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】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。
	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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意 小児等」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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： 自発報告による副作用、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定期的な評価（承認日から 1 年ごと）。
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 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： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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

通常のリスク最小化活動				
自発報告による副作用、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定期的な評価（承認日から1年ごと）。				
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
該当なし				

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
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
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
該当なし		