

再審査報告書

令和 5 年 10 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ジーラスタ皮下注 3.6 mg ② ジーラスタ皮下注 3.6 mg ボディーポッド
有 効 成 分 名	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）
申 請 者 名	協和キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <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> 2. <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（本効能・効果は①のみ）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <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、3.6 mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する。</u> 2. <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、7.2 mg を 1 回皮下投与する。</u>
承 認 年 月 日	①1. <u>平成 26 年 9 月 26 日</u> ①2. <u>令和 4 年 2 月 25 日（効能・効果の追加）</u> ② <u>令和 4 年 7 月 28 日（剤形追加）</u>
再 審 査 期 間	①1. <u>8 年</u> ①2. <u>4 年</u> ② <u>①1.の残余期間（令和 4 年 7 月 28 日～令和 4 年 9 月 25 日）</u>
承 認 条 件	<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>
備 考	* 承認事項一部変更承認時（令和 4 年 2 月 25 日）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査に係る部分については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジーラスタ皮下注 3.6 mg 及び同皮下注 3.6 mg ボディーポッド（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）が重要な特定されたリスクとして、重篤な血小板減少が重要な潜在的リスクとして再審査期間中に新たに追加されたものである。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 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（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合） 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） 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合） 重篤な血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> 小児への使用（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合） 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）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 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） 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査：がん化学療法による発熱性好中球減少症の発生抑制 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 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査：がん化学療法による発熱性好中球減少症の発生抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での 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。
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、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症） 重要な潜在的リスク：二次性悪性腫瘍、重篤な血小板減少 重要な不足情報：小児への使用

有効性に関する検討事項	発熱性好中球減少症の発現の有無、好中球数の推移
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制に対し、本剤を初めて投与した患者
実施期間	平成27年6月から令和2年8月
目標症例数	1,500例
観察期間	1症例あたりの観察期間は、本剤が投与されたがん化学療法1サイクルとした(次サイクルのがん化学療法開始前まで)。ただし、次サイクル以降も継続して本剤の投与を行った場合には、最大6サイクルまでを観察期間とした。なお、本剤の投与を行ったサイクル以降に、がん化学療法を実施しなかった場合の観察期間は、本剤の最終投与から1カ月間とした。
実施施設数	300施設
収集症例数	1,568例
安全性解析対象症例数	1,531例
有効性解析対象症例数	1,523例
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は、表4のとおりであった。承認時には報告がなかった芽球の増加、Sweet症候群及び重篤な血小板減少以外は、承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況を上回るものではなかった。芽球の増加について、本調査において骨髄性白血病以外の原疾患（乳がん、卵管がん、肺がん）を有する症例で報告され、いずれも、転帰は「回復」又は「軽快」しており、本剤の骨髄刺激により、一過性に骨髄細胞が末梢血中へ動員されたと考えられ、悪性の造血器疾患を疑う芽球増加ではないと考えた。本調査におけるSweet症候群及び重篤な血小板減少の発現状況は、それぞれ1例（0.1%）及び4例（0.3%）と1%以下であり、それぞれの転帰は、Sweet症候群は軽快、重篤な血小板減少はいずれも回復であった。なお、芽球の増加、Sweet症候群及び血小板減少症については、添付文書にて注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えた。

重要な不足情報としての小児への投与について、本調査において小児（15歳未満）1例に本剤が投与されたが、本症例において副作用は認められなかった。本剤の添付文書に「小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。」と記載し、注意喚起を行っており、適切に管理されていると考えられることから、新たな対応は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,531 例			
	重篤		非重篤	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
間質性肺疾患	6	(0.4)	0	(0)
脾腫・脾破裂	0	(0)	0	(0)
ショック、アナフィラキシー	0	(0)	0	(0)
急性呼吸窮迫症候群	0	(0)	0	(0)
芽球の増加	4	(0.3)	0	(0)
毛細血管漏出症候群	0	(0)	0	(0)
骨痛・背部痛等の関連事象	0	(0)	65	(4.2)
Sweet 症候群	1	(0.1)	0	(0)
皮膚血管炎	0	(0)	0	(0)
大型血管炎 (大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)	0	(0)	0	(0)
重要な潜在的リスク	—		—	
二次性悪性腫瘍	1	(0.1)	0	(0)
重篤な血小板減少	4	(0.3)	—	—

* 各リスクの定義は別添参照。

MedDRA/J version 22.1

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 545 例 700 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 343 例 448 件、未知の非重篤な副作用は 221 例 267 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因等の複数の要因が考えられる、あるいは情報不足により評価が困難等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていない又は限られていることから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	547	715	343	448	221	267
感染症および寄生虫症	108	118	82	90	27	28
肺炎	37	37	37	37	0	0
敗血症	5	5	5	5	0	0
ニューモシスチス・イロパチイ肺炎	13	13	13	13	0	0
血液およびリンパ系障害	127	140	113	126	14	14
発熱性好中球減少症	102	112	96	106	6	6
汎血球減少症	7	7	7	7	0	0
免疫系障害	20	26	20	26	0	0
急性移植片対宿主病	12	12	12	12	0	0
神経系障害	36	44	19	25	18	19
脳梗塞	6	7	6	7	0	0
意識消失	4	5	3	3	2	2
末梢性ニューロパチー	6	6	2	2	4	4
心臓障害	23	23	10	10	13	13
動悸	9	9	0	0	9	9

血管障害	33	33	21	21	12	12
血管炎	19	19	9	9	10	10
呼吸器、胸部および縦隔障害	55	59	32	34	23	25
間質性肺疾患	6	6	6	6	0	0
胸水	9	9	5	5	4	4
肺毒性	7	7	7	7	0	0
皮膚および皮下組織障害	24	26	6	8	18	18
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	10	0	0	10	10
筋骨格系および結合組織障害	21	22	4	5	17	17
筋骨格不快感	9	9	0	0	9	9
一般・全身障害および投与部位の状態	40	43	17	17	25	26
死亡	6	6	6	6	0	0
疼痛	10	10	0	0	10	10
臨床検査	58	73	20	24	38	49
好中球中毒性顆粒存在	2	6	0	0	2	6
血小板数減少	5	7	5	7	0	0
血小板数増加	10	11	1	1	9	10
芽球細胞数増加	7	7	7	7	0	0

MedDRA/J version 25.0

*同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 1,523 例及び本剤の使用目的別におけるがん化学療法による発熱性好中球減少症の発現割合は表 6 のとおりであった。承認時までの結果と比較するため、有効性の指標として、発熱性好中球減少症の非発現割合で比較すると、本調査では 95.0% (1,447/1,523 例) であり、承認時までの国内臨床試験併合データ¹⁾ の 87.0% (550/632 例) を下回ることではなく、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 6 がん化学療法による発熱性好中球減少症の発現割合

	発熱性好中球減少症の有無	症例数 (%) ※3	本剤投与サイクル						全サイクル
			サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	
全体	総症例数	877	1,523	1,191	987	688	229	119	1,523
	有 (%)	319 (36.4)	56 (3.7)	14 (1.2)	10 (1.0)	8 (1.2)	2 (0.9)	1 (0.8)	76 (5.0)
	無 (%)	555 (63.3)	1,467 (96.3)	1,177 (98.8)	977 (99.0)	680 (98.8)	227 (99.1)	118 (99.2)	1,447 (95.0)
一次予防的※1 投与	総症例数	130	766	649	575	493	92	73	776
	有 (%)	18 (13.8)	37 (4.8)	5 (0.8)	6 (1.0)	3 (0.6)	1 (1.1)	1 (1.4)	44 (5.7)
	無 (%)	111 (85.4)	739 (95.2)	644 (99.2)	569 (99.0)	490 (99.4)	91 (98.9)	72 (98.6)	732 (94.3)
二次予防的※2 投与	総症例数	747	747	542	412	195	137	46	747
	有 (%)	301 (40.3)	19 (2.5)	9 (1.7)	4 (1.0)	5 (2.6)	1 (0.7)	0 (0)	32 (4.3)
	無 (%)	444 (59.4)	728 (97.5)	533 (98.3)	408 (99.0)	190 (97.4)	136 (99.3)	46 (100)	715 (95.7)

※1 化学療法の 1 コース目から本剤を投与開始した場合

※2 化学療法の 2 コース目以降、本剤を投与開始した場合

※3 総症例数に占める投与前直近 3 カ月以内の発熱性好中球減少症有又は無症例数及び構成割合 (%) を示す。なお、発熱性好中球減少症の有無不明の症例 (一次予防で 1 例、二次予防で 2 例、全体で 3 例) については、表に記載していない。

¹⁾ 04-A02 試験、05-A04 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験及び 009 試験の併合

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 25 件、研究報告は 4 件であった。その概要は表 7 のとおりであり、CCDS の改訂（措置報告⑩）を踏まえ、再審査申請後の令和 5 年 10 月に、添付文書の 8.重要な基本的注意の項に乳癌患者及び肺癌患者における骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病（以下、「MDS/AML」）発現リスクについて追記した。その他については、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシート（CCDS）に糸球体腎炎が追記され、これに伴い欧州製品概要（SmPC）、医薬品リスク管理計画（RMP）及び米国添付文書（USPI）等が改訂された（4 件、③と重複あり）。 ② SmPC に鎌状赤血球素因及びアナフィラキシーを含む過敏症に関する記載が追記された（平成 26 年 12 月）。 ③ ファーマコビジランス リスク評価委員会（PRAC）の勧告に伴い、大動脈炎が CCDS、SmPC、USPI 等に追記された（6 件、①と重複あり） ④ SmPC に毛細血管漏出症候群の追記に伴い USPI 等が改訂された（平成 27 年 3 月）。 ⑤ ドイツにて偽造品の流通の情報を入手した（平成 27 年 3 月）。 ⑥ USPI の重篤なアレルギー反応の既往の項に、アレルギー反応にはアナフィラキシーが含まれる旨の記載を追加した（平成 29 年 12 月）。 ⑦ PRAC の咯血及び肺出血に関する勧告に伴い、SmPC 及びサウジアラビアの SmPC が改訂された（2 件）。 ⑧ 欧州医薬品庁の医薬品委員会のスティーヴンス・ジョンソン症候群に関する勧告に伴い、SmPC に追記され、サウジアラビア等の SmPC が改訂された（4 件、③、⑦、⑩と重複あり）。 ⑨ PRAC の勧告により、急性呼吸窮迫症候群を重要な特定されたリスクに変更した（令和元年 12 月）。 ⑩ CCDS に乳癌又は肺癌患者における MDS/AML の警告が追記され、SmPC、USPI 等が改訂された（9 件、⑧、⑪と重複あり）。 ⑪ CCDS に血小板減少の警告が追記され、USPI 等が改訂された（3 件、⑩と重複あり）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 細胞性リンパ腫患者に対する R-CHOP 療法後の PEG-G-CSF 投与群における重篤な血小板減少症に関する報告（平成 29 年 8 月） ② 化学療法を受ける成人患者を対象とした G-CSF 支援療法の RCT のメタ解析による二次性悪性腫瘍の発症リスクに関する報告（平成 31 年 2 月） ③ 早期乳癌患者を対象に、本剤併用前後の FEC100 療法[※]における血小板減少の頻度に関する報告（令和元年 8 月） ④ 実験動物における G-CSF 投与による血小板減少の要因の検討に関する報告（令和元年 12 月）
備考	<p>[※] FEC100 療法は、早期の全身治療による微小転移の制御、腫瘍縮小による乳房温存率向上、生体での薬剤感受性試験、及び手術不能な局所進行乳癌のダウンスレージングを目的とした術前化学療法の標準的治療法</p>

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査に係る部分については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義（下記副作用名はいずれも MedDRA 基本語）
間質性肺疾患	細気管支炎、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、肺胞蛋白症、胞隔炎、好酸球性肺炎、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肺浸潤、閉塞性細気管支炎、肺臓炎、進行性塊状線維症、肺線維症、肺血管炎、壊死性胞隔炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、肺壊死、びまん性肺胞障害、肺毒性、特発性肺炎症候群、急性間質性肺臓炎、壊死性細気管支炎、肺胞疾患、気腫合併肺線維症、特発性間質性肺炎、末梢気道病変、自己免疫性肺疾患、肺陰影、過敏性肺臓炎、免疫性肺臓炎、放射線胞隔炎、放射線肺線維症、放射線肺臓炎、輸血関連急性肺障害、放射線による肺損傷のいずれかに該当する事象
脾腫・脾破裂	脾腫、肝脾腫大のいずれかに該当する事象
ショック、アナフィラキシー	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、1型過敏症、アナフィラキシー様ショック、透析膜反応、コーニス症候群、循環虚脱、ショック、ショック症状、アナフィラキシー性輸血反応、処置によるショックのいずれかに該当する事象
急性呼吸窮迫症候群	急性呼吸窮迫症候群に該当する事象
芽球の増加	芽球発症、後骨髄球数増加、骨髄芽球百分率増加、芽球細胞陽性、芽球細胞数増加、骨髄球存在のいずれかに該当する事象
毛細血管漏出症候群	毛細血管漏出症候群に該当する事象
骨痛・背部痛等の関連事象	背部痛、骨痛のいずれかに該当する事象
Sweet 症候群	急性熱性好中球性皮膚症、好中球性皮膚症のいずれかに該当する事象
皮膚血管炎	皮膚血管炎、蕁麻疹様血管炎のいずれかに該当する事象
大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）	大動脈炎、動脈炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、大動脈壁肥厚のいずれかに該当する事象
二次性悪性腫瘍	急性白血病、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、血管中心性リンパ腫、乳癌、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群、悪性新生物、セミノーマ、皮膚白血病、肺の悪性新生物、脳新生物のいずれかに該当する事象
重篤な血小板減少	血小板減少症、血小板数減少のいずれかに該当する事象のうち、重篤に該当する事象