

ジーラスタ皮下注 3.6mg
ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッド
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は協和キリン株式会社に帰属するものであり、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

【用語の定義一覧】

用語	用語の定義及び説明
AC	ドキソルビシン+シクロホスファミド併用療法
AML	急性骨髄性白血病
AMR	アムルビシン
ANC	Absolute neutrophil count (好中球数)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿(血清)中薬物濃度-時間曲線下面積
BfArM	連邦医薬品医療機器研究所
BMI	Body mass index (体重 (kg) /身長 (m) ²)
BV	ベバシズマブ
CBDCA	カルボプラチン
CCDS	企業中核データシート
CDS	コアデータシート
CDDP	シスプラチン
CHASE(R)	CHASE + Rituximab (リツキシマブ) 併用療法
CHMP	欧州医薬品庁の医薬品委員会
CHOP	Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) 併用療法
CI	信頼区間
C _{max}	最高血清中薬物濃度
CMP	骨髄球系共通前駆細胞
CL/F	みかけの全身クリアランス
CPA	シクロホスファミド
CRP	C反応性タンパク
CTC v2.0	共通毒性規準 v2.0 日本語訳 JCOG 版
CTCAE v3.0	有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (2004年10月27日版)
CTCAE v4.0	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (2010年9月11日版)
DN	Duration of neutropenia (ANCが1000/μL未満の日数)
DOX	ドキソルビシン
DSN	Duration of severe neutropenia (ANCが500/μL未満の日数)
DTX	ドセタキセル
EC	エピルビシン+シクロホスファミド併用療法
ESHAP(R)	エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン及びシスプラチン併用療法
EPI	エピルビシン
EU	欧州
FAS	最大の解析対象集団
FEC	フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド併用療法
FN	発熱性好中球減少症
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
Hb 濃度	ヘモグロビン濃度
HER	トラスツズマブ
IBD	国際誕生日
KRN125	本剤の開発記号

用語	用語の定義及び説明
MAH	医薬品市販承認取得者
MDS	骨髄異形成症候群
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEP	巨核球共通前駆細胞
MFDS	韓国食品医薬品安全省
MID-NET®	医療情報データベースシステム
Nadir	最低値
NSCLC	非小細胞肺癌
PEG	ペグフィルグラスチム
PEM	ペメトレキセド
PER	ペルツズマブ
PI	添付文書
PIL	患者用情報
PMDA	医薬品医療機器総合機構
PPS	治験実施計画書に合致した解析対象集団
PRAC	ファーマコビジランス リスク評価委員会
PS	Performance status (全身状態)
PT	MedDRA/Jにおける基本語
RCT	ランダム化比較試験
R-CHOP	リツキシマブ+CHOP 併用療法
RIT	リツキシマブ
RMP	医薬品リスク管理計画
R-THP-COP	リツキシマブ+ピラルピシン+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾン併用療法
SCLC	小細胞肺癌
SD	標準偏差
SJS	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SmPC	欧州添付文書
SOC	MedDRA/Jにおける器官別大分類
TC	ドセタキセル及びシクロホスファミド併用療法
TCH	ドセタキセル+シクロホスファミド+トラスツズマブ併用療法
THP-COP	ピラルピシン+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾン併用療法
VCR	ビンクリスチン
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
USPI	米国添付文書
VP-16	エトポシド
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

目次

【用語の定義一覧】	2
目次	4
1.1. 再審査申請品目の概要	8
1.2. 承認時の状況	9
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理	9
1.2.1.1. 作用機序	9
1.2.1.2. 薬理作用	9
1.2.1.2.1.好中球前駆細胞の分化促進作用 ¹⁾	9
1.2.1.2.2.好中球減少に対する作用 ²⁾	9
1.2.2. 薬物動態 ³⁾	9
1.2.2.1. 対象集団別の薬物動態	9
1.2.2.2. 薬物動態の線形性	9
1.2.2.3. 薬物動態の経時的変動	10
1.2.2.4. 薬物動態に及ぼす内因性要因	10
1.2.3. 臨床試験成績の概要	10
1.2.3.1. 安全性 ³⁾	14
1.2.3.1.1.安全性の評価方法	14
1.2.3.1.2.有害事象	15
1.2.3.1.3.有害事象の予防、軽減及び管理方法	20
1.2.3.1.4.過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象	20
1.2.3.2. 有効性 ³⁾	22
1.2.3.2.1.有効性評価計画	22
1.2.3.2.2.有効性の解析	23
1.2.3.2.3.有効性評価結果	24
1.2.4. 承認条件	32
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯	33
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	33
1.3.1.1. 承認事項の一部変更	33
1.3.1.2. 剤形追加	33
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯	33
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	33
1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要	35
1.3.3.1.1.使用成績調査	35
1.3.3.1.2.製造販売後データベース調査	35
1.3.3.1.3.製造販売後臨床試験	35
1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要	35
1.3.4. 国内における使用状況	35
1.3.4.1. 出荷数量	35

1.3.4.2.	推定使用患者数	36
1.3.5.	外国における承認、販売状況.....	36
1.4.	安全性に関する検討.....	39
1.4.1.	副作用・感染症発現状況.....	39
1.4.1.1.	「使用上の注意」から予測できない副作用.....	39
1.4.1.2.	重篤な副作用	40
1.4.1.3.	死亡症例	47
1.4.1.3.1.	「使用上の注意」から予測できない死亡症例.....	47
1.4.1.3.2.	「使用上の注意」から予測できる死亡症例.....	48
1.4.1.4.	安全性検討事項に該当する副作用.....	49
1.4.1.4.1.	重要な特定されたリスク	49
1.4.1.4.2.	重要な潜在的リスク	52
1.4.1.4.3.	重要な不足情報.....	53
1.4.1.5.	重点調査項目以外の注目すべき事象.....	53
1.4.1.5.1.	発熱性好中球減少症.....	53
1.4.1.5.2.	血小板減少症.....	54
1.4.1.5.3.	二次性悪性腫瘍.....	54
1.4.1.5.4.	大型血管炎.....	54
1.4.1.5.5.	抗体発現.....	54
1.4.1.6.	「使用上の注意」改訂に至った事象.....	54
1.4.1.6.1.	糸球体腎炎.....	54
1.4.1.6.2.	大型血管炎.....	54
1.4.1.6.3.	重篤な血小板減少.....	54
1.4.2.	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....	55
1.4.2.1.	ジーラスタ皮下注 3.6mg 一般使用成績調査.....	55
1.4.2.1.1.	有害事象発現状況.....	55
1.4.2.1.2.	副作用発現状況.....	55
1.4.2.1.3.	副作用発現に影響を及ぼす要因.....	57
1.4.2.1.4.	主要原疾患別有害事象・副作用発現状況.....	60
1.4.2.1.5.	主要化学療法レジメン別の有害事象・副作用発現状況.....	61
1.4.2.1.6.	本剤投与サイクル毎の有害事象・副作用発現状況.....	63
1.4.2.1.7.	がん化学療法剤の投与開始 14 日前に本剤を投与した場合の安全性の検討.....	64
1.4.2.1.8.	がん化学療法施行後 1 日以内及び 1 日を超える本剤投与症例における有害事象・副作用発現状況.....	66
1.4.2.1.9.	2 週間隔及び 3 週間隔以上のがん化学療法レジメン施行時の有害事象・副作用発現状況.....	69
1.4.2.1.9.	2 週間隔及び 3 週間隔以上のがん化学療法レジメン施行時の有害事象・副作用発現状況.....	69
1.4.2.1.10.	安全性解析対象から除外した症例の有害事象発現状況	70
1.4.2.1.11.	安全性検討事項.....	72
1.4.2.1.12.	重点調査項目	74

1.4.2.1.13. 重点調査項目以外の注目すべき有害事象	78
1.4.3. 安全性に関する措置	82
1.4.3.1. 国内における安全性に関する措置	82
1.4.3.2. 外国における安全性に関する措置	82
1.4.4. 安全性に関する研究報告	86
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	86
1.4.5.1. 小児（15歳未満）	86
1.4.5.2. 高齢者（65歳以上）	87
1.4.5.3. 妊婦・授乳婦	88
1.4.5.4. 腎機能障害を有する患者	88
1.4.5.5. 肝機能障害を有する患者	89
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果	90
1.4.7. その他の安全性に関する事項	90
1.4.7.1. 審議結果報告書にて要求された事項	90
1.4.7.1.1. 本剤投与後に他の G-CSF 製剤が併用された患者における安全性情報	90
1.4.7.1.2. 本剤の投与間隔と安全性等の関連、本剤投与から化学療法剤投与までの間隔と安全性等の観点について	91
1.4.7.2. 薬物相互作用	91
1.4.7.3. 過量投与、薬物乱用	91
1.4.7.4. 適応外使用（用法用量等の逸脱含む）	92
1.4.7.5. 薬効欠如関連事象	92
1.4.7.6. 乳がん患者及び肺がん患者における MDS/AML 発現	92
1.4.7.7. 安全性検討事項又は注目事象に該当しない未知重篤副作用	93
1.4.7.8. 定期的ベネフィット・リスク評価報告又は定期的安全性最新報告	93
1.4.7.9. 機械器具部分に係る不具合・感染症症例報告	93
1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	93
1.4.8.1. 安全性検討事項	93
1.4.8.1.1. 重要な特定されたリスク	93
1.4.8.1.2. 重要な潜在的リスク	93
1.4.8.1.3. 重要な不足情報	94
1.4.8.2. その他の安全性及びリスク最小化活動	94
1.4.8.2.1. 安全性に関する措置	94
1.4.8.2.2. 安全性に関する研究報告	94
1.4.8.2.3. 特定の背景を有する患者への投与	94
1.4.8.2.4. 追加のリスク最小化計画	95
1.4.8.2.5. 重点調査項目以外の注目すべき事象	95
1.4.8.2.6. 審議結果報告書にて要求された事項	96
1.4.8.2.7. 薬物相互作用	96
1.4.8.2.8. 過量投与、薬物乱用	96
1.4.8.2.9. 適応外使用（用法用量等の逸脱含む）	96
1.4.8.2.10. 薬効欠如関連事象	97
1.4.8.2.11. 乳がん患者及び肺がん患者における MDS/AML 発現	97

1.4.8.2.12. 安全性検討事項又は注目事象に該当しない未知重篤副作用	97
1.5. 有効性に関する検討.....	98
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果.....	98
1.5.1.1. ジーラスタ皮下注 3.6mg 使用成績調査.....	98
1.5.1.1.1.発熱性好中球減少症の発現割合	98
1.5.1.1.2.好中球数の推移.....	100
1.5.1.1.3.有効性に影響を及ぼす要因.....	100
1.5.1.1.4.特定の背景を有する患者.....	102
1.5.2. 有効性に関する措置.....	103
1.5.2.1. 国内における有効性に関する措置報告.....	103
1.5.2.2. 外国における有効性に関する措置報告.....	103
1.5.3. 有効性に関する研究報告.....	103
1.5.4. その他の有効性に関する事項.....	103
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....	103
1.5.5.1. ジーラスタ皮下注 3.6mg 使用成績調査.....	103
1.5.5.2. 措置報告	103
1.5.5.3. 研究報告	103
1.6. 総合評価.....	104
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否.....	104
1.6.2. 承認条件の見直し要否.....	104
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否.....	104
1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否.....	104
1.7 引用文献の一覧.....	106
別紙様式 1.....	107
別紙様式 2.....	108
別紙様式 3.....	115
別紙様式 4.....	116
別紙様式 5.....	117
別紙様式 8.....	118
別紙様式 9.....	119
別紙様式 10.....	125
別紙様式 12.....	132
別紙様式 13.....	133
別紙様式 14.....	137
別紙様式 15.....	138

1.1. 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式 1 に示した。

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1. 作用機序

本剤は骨髄中の好中球前駆細胞に存在する G-CSF 受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促し、末梢血中の好中球数を増加させると推察される。

1.2.1.2. 薬理作用

1.2.1.2.1. 好中球前駆細胞の分化促進作用¹⁾

in vitro コロニー形成試験において、ヒト由来の CD34 陽性細胞及びマウス由来の骨髄細胞を本剤存在下で培養することにより、好中球前駆細胞の分化が促進された。

1.2.1.2.2. 好中球減少に対する作用²⁾

シクロホスファミド投与により末梢血の好中球減少が誘導されたマウスに本剤を投与することにより、好中球減少が抑制された。

1.2.2. 薬物動態³⁾

1.2.2.1. 対象集団別の薬物動態

健康成人 (A01 試験) に KRN125 30、60 及び 100 µg/kg を単回皮下投与したとき、血清中 KRN125 濃度はそれぞれ投与後 10.0、12.0、14.0 時間 (Median) に t_{max} を示し、 C_{max} は 16.9、46.5、128.3 ng/mL (Mean、以下同様)、 V_z/F は 4092、3959、2298 mL/kg、 $t_{1/2}$ は 48.9、48.5、50.6 時間、 CL/F は 57.7、58.3、28.8 mL/h/kg であった。

同様に、肺癌患者 (A02 試験) に KRN125 30、60、100 µg/kg を単回皮下投与したとき、血清中 KRN125 濃度は投与後 36.0、47.6、46.8 時間 (Median) に t_{max} を示し、 C_{max} は 18.5、74.2、157.0 ng/mL (Mean、以下同様)、 V_z/F は 2474、1386、582 mL/kg、 $t_{1/2}$ は 57.4、44.8、38.4 時間、 CL/F は 26.1、18.0、10.3 mL/h/kg であった。

また、悪性リンパ腫患者 (005 試験) に KRN125 1.8、3.6、6.0 mg を単回皮下投与したとき、血清中 KRN125 濃度は投与後 110.9、109.8、64.3 時間 (Median) に t_{max} を示し、 C_{max} は 47.7、96.8、249.2 ng/mL (Mean、以下同様)、 V_z/F は 246、361、271 mL/kg、 $t_{1/2}$ は 16.9、29.3、27.5 時間、 CL/F は 9.3、9.3、7.1 mL/h/kg であった。

以上より、KRN125 の薬物動態は対象集団により差異が認められた。

1.2.2.2. 薬物動態の線形性

健康成人 (A01 試験) 又は肺癌患者 (A02 試験) を対象として KRN125 30、60、100 µg/kg を単回皮下投与したとき、又は悪性リンパ腫患者 (005 試験) を対象として KRN125 1.8、3.6、6.0 mg を単回皮下投与したとき、投与量に対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の一次回帰直線の切片はいずれも原点を通らず、いずれの対象においても KRN125 の薬物動態は非線形であることが示された。

1.2.2.3. 薬物動態の経時的変動

肺癌患者（A02 試験）を対象として KRN125 30、60 及び 100 µg/kg をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したとき、又は悪性リンパ腫患者（A04 試験）を対象として、KRN125 1.8、3.6、6.0 mg をがん化学療法 1 サイクルごとに単回皮下投与したときのがん化学療法 2~4 サイクルにおける血清中 KRN125 トラフ濃度（内因性 G-CSF 補正前）は、いずれの群においても定量下限値未満（0.2 ng/mL）又は定量下限近傍の値であり、反復投与による顕著な蓄積性はないものと考えられる。

1.2.2.4. 薬物動態に及ぼす内因性要因

肺癌患者（A02 試験）及び悪性リンパ腫患者（005 試験）における KRN125 の薬物動態に性別、年齢、BMI による顕著な影響は認められなかった。

肺癌患者（A02 試験）と悪性リンパ腫患者（005 試験）では重度の肝機能障害を持つ被験者は登録されなかった。なお、両試験における KRN125 の薬物動態に肝機能検査値（AST 及び ALT）による顕著な影響は認められなかった。海外で健康成人又は腎機能低下患者を対象に薬物動態を検討した結果、KRN125 の薬物動態は腎機能による影響を受けにくいと考えられた⁴⁾。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

国内及び海外で実施した臨床試験のうち、評価資料として用いた試験の概要を表 1.2.3-1 に示した。

表 1.2.3-1 評価資料及び参考資料として用いた試験の概要

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間
KRN125/03-A01 第 I 相 日本	薬物動態 薬力学 安全性	単施設、オープン、 群逐次増量、単回投 与試験	健康成人男性	KRN125 30、60 又は 100 µg/kg 単回皮下投与。	30 µg/kg : 8 名 60 µg/kg : 8 名 100 µg/kg : 8 名	単回投与
KRN125/04-A02 第 I 相 日本	薬物動態 安全性 有効性	多施設共同、オープ ン、群逐次増量試験	肺癌患者	KRN125 30、60 又は 100 µg/kg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与。	30 µg/kg : 6 名 60 µg/kg : 6 名 100 µg/kg : 6 名	がん化学療法 1 サイクルごと に 1 回投与、最大 4 サイクル
KRN125/05-A04 第 II 相 日本	有効性 安全性	多施設共同、オープ ン、ランダム化、実 薬対照、並行群間比 較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 群 : 1.8、3.6 又は 6.0 mg をがん化学療法施行終了の翌日に単 回皮下投与。 フィルグラスチム群 : 50 µg/m ² /day をがん化学療法施行終了の翌日から ANC が治験薬投与後の Nadir 経過後 5000/µL 以上に達するま で、又は次サイクルのがん化学療法開始予定日の 2 日前 までのいずれか早い時点まで連日皮下投与。	KRN125 1.8 mg : 25 名 3.6 mg : 25 名 6.0 mg : 27 名 フィルグラスチム : 25 名	がん化学療法最大 4 サイクル
KRN125-007 第 III 相 日本	有効性 安全性	多施設共同、ランダ ム化、実薬対照、二 重盲検比較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 群 : 3.6 mg 及びフィルグラスチムプラセボをがん化学療法終 了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後は ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認され るまでフィルグラスチムプラセボを 1 日 1 回連日皮下投 与。 フィルグラスチム群 : 50 µg/m ² 及び KRN125 プラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後は ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認され るまでフィルグラスチム 50 µg/m ² を 1 日 1 回連日皮下投 与。	KRN125 : 54 名 フィルグラスチム : 55 名	がん化学療法 1 サイクル

表 1.2.3-1 評価資料及び参考資料として用いた試験の概要（続き）

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間
KRN125-008 第Ⅲ相 日本	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	二重盲検期： KRN125 3.6 mg 又はプラセボをがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 オープン期： オープン期用 KRN125 3.6 mg をがん化学療法終了後 24 時間以降に単回皮下投与。	KRN125：173 名 プラセボ：173 名	二重盲検期： がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、4 サイクル以上最大 6 サイクル オープン期： がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、二重盲検期と合計で 4 サイクル以上最大 6 サイクル
KRN125-009 第Ⅲ相 日本	有効性 安全性	多施設共同、オープン、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験	高齢（65 歳以上）の非ホジキンリンパ腫患者	KRN125 群： KRN125 3.6 mg をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 フィルグラスチム群： フィルグラスチム 50 µg/m ² をがん化学療法施行終了後 24 時間以降に投与開始し、ANC が Nadir 経過後 5000/µL 以上が確認されるまで 1 日 1 回連日皮下投与。	KRN125：25 名 フィルグラスチム：27 名	がん化学療法 1 サイクル
980226 第Ⅲ相 米国、カナダ	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	KRN125 群： KRN125 100 µg/kg 及びフィルグラスチムプラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後、ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチムプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与。 フィルグラスチム群： 5 µg/kg 及び KRN125 プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後 ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点まで 5 µg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与。	KRN125：151 名 フィルグラスチム：150 名	がん化学療法最大 4 サイクル

表 1.2.3-1 評価資料及び参考資料として用いた試験の概要（続き）

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	治験薬投与 被験者数	投与期間
990749 第Ⅲ相 米国、他	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	KRN125 群： KRN125 6 mg/body 及びフィルグラスチムプラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後、ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点までフィルグラスチムプラセボを 1 日 1 回連日皮下投与。 フィルグラスチム群： 5 µg/kg 及び KRN125 プラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。 その後 ANC が Nadir 経過後 10×10 ⁹ /L 以上が確認されるまで又は最大 14 日間のいずれか早い時点まで 5 µg/kg を 1 日 1 回連日皮下投与。	KRN125：78 名 フィルグラスチム：77 名	がん化学療法最大 4 サイクル
20010144 第Ⅲ相 米国、他	有効性 安全性	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験	乳癌患者	KRN125 6 mg/body 又はプラセボをがん化学療法施行終了後 24 時間以降に単回皮下投与。	KRN125：463 名 プラセボ：465 名	がん化学療法最大 4 サイクル
KRN125-005 第Ⅱ相 日本	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同、オープン、ランダム化、並行群間比較試験	悪性リンパ腫患者	KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与。	1.8 mg：30 名 3.6 mg：30 名 6.0 mg：29 名	がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、最大 4 サイクル
KRN125-006 第Ⅱ相 日本	有効性 安全性	多施設共同、オープン、ランダム化、並行群間比較試験	乳癌患者	KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg がん化学療法施行の翌日に単回皮下投与。	1.8 mg：29 名 3.6 mg：29 名 6.0 mg：29 名	がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回投与、最大 6 サイクル

1.2.3.1. 安全性³⁾

1.2.3.1.1. 安全性の評価方法

国内で実施した、第 I 相臨床試験の肺癌患者を対象とした A02 試験、第 II 相臨床試験の悪性リンパ腫患者を対象とした A04 試験及び 005 試験、乳癌患者を対象とした 006 試験、第 III 相臨床試験の悪性リンパ腫患者を対象とした 007 試験、乳癌患者を対象とした 008 試験及び高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした 009 試験を国内安全性評価試験とし、KRN125 の安全性を評価した。また、XXXXXXXXXX Inc. が実施した海外臨床試験のうち、第 III 相臨床試験の乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験 980226 試験、990749 試験及び 20010144 試験の安全性情報を参考情報とした。

各臨床試験の概略は表 1.2.3-1 に示したとおりである。

本項では、国内安全性評価試験の結果を示す。

いずれの国内安全性評価試験でも、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサインの測定（血圧及び脈拍数）、体温の測定、心電図検査、抗体検査（抗 KRN125/フィルグラスチム抗体）を実施した。

治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。A02 試験での重症度は CTC v2.0 を用い、A04 試験、005 試験及び 006 試験での重症度は CTCAE v3.0 を用いて、Grade 1~5 の 5 段階で判定した。これらの試験でそれぞれの評価基準に定義されていない有害事象については Grade 1（軽症／軽度）、Grade 2（中等症／中等度）、Grade 3（重症／高度）、Grade 4（生命を脅かす又は活動不能に至る）、Grade 5（死亡）の基準で判定した。007 試験、008 試験及び 009 試験での重症度は CTCAE v4.0 を用いて、Grade 1~5 の 5 段階で判定した。これらの試験では CTCAE v4.0 で定義されていない有害事象について、Grade 1（軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない）、Grade 2（中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限）、Grade 3（重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限）、Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）、Grade 5（死亡）の基準で判定した。重篤性の判定は全試験共通して薬事法施行規則第 273 条に示されている基準に従った。治験薬との因果関係は、A04 試験、005 試験、007 試験及び 008 試験では「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 4 段階、006 試験及び 009 試験では更に「該当なし」（KRN125 投与前又はフィルグラスチム投与前に発現した有害事象）を加えた 5 段階で判定した。

国内安全性評価試験 7 試験のうち A04 試験を除く 6 試験（A02 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、009 試験）では、いずれも治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。A04 試験では、治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち同意取得に不備のあった 2 名を除外し、安全性解析対象集団とした。

いずれの国内安全性評価試験でも治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すなわち治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、
「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果
関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と
定義した。また、重篤な有害事象以外で、治験薬の投与中止（治験の中止を含む）に至った有
害事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象
を「その他の重要な副作用」と定義した。

有害事象及び副作用の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数
回観察された場合は、最も重い重篤性及び重症度を採用した。

1.2.3.1.1.1. 国内安全性評価試験併合解析

国内安全性評価試験 7 試験の安全性解析対象集団を対象に併合して解析し、KRN125 が投与
された群として全体（KRN125 群）及び 3.6 mg が 1 回以上投与された群（3.6 mg 群）、対照薬
群としてプラセボ群及びフィルグラスチム群の計 4 群で集計した。なお、A02 試験で KRN125
60 µg/kg で投与された被験者 6 名については 3.6 mg 群の集計対象とはしなかった。また、008
試験でプラセボ群の被験者がオープン期に移行した場合、プラセボ群に加え KRN125 及び 3.6
mg 群としても集計した。

すべての有害事象は、MedDRA/J version 15.1 の PT を用いて、PT 及び SOC 別に集計した。

1.2.3.1.2. 有害事象

国内安全性評価試験全体で KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群又はフィルグラスチム群のい
ずれかの群で 10%以上の被験者で発現した有害事象及び 2%以上の被験者で発現した副作用を
それぞれ国内安全性評価試験での比較的良好に見られる有害事象及び比較的良好に見られる副作用
と定義した。

1.2.3.1.2.1. 比較的良好に見られる有害事象

国内安全性評価試験では、有害事象は、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群、フィルグラス
チム群の順（以下、同順）に、それぞれ 632 名中 631 名（99.8%）、447 名中 446 名（99.8%）、
173 名中 173 名（100%）、107 名中 107 名（100%）に発現した。事象別では、いずれの群でも
「白血球数減少」及び「好中球数減少」が多く発現し、KRN125 群から順に、「白血球数減
少」がそれぞれ 357 名（56.5%）、190 名（42.5%）、172 名（99.4%）、96 名（89.7%）、
「好中球数減少」がそれぞれ 345 名（54.6%）、181 名（40.5%）、172 名（99.4%）、99 名
（92.5%）に発現した。次いで、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群では、「脱毛症」がそれ
ぞれ 318 名（50.3%）、233 名（52.1%）、167 名（96.5%）、「倦怠感」がそれぞれ 298 名
（47.2%）、223 名（49.9%）、98 名（56.6%）に発現した。フィルグラスチム群では、「脱毛
症」、「倦怠感」を発現した被験者はそれぞれ 26 名（24.3%）、21 名（19.6%）であり他の群
に比較して少なかった。「血小板数減少」はフィルグラスチム群で 91 名（85.0%）、KRN125
群及び 3.6 mg 群ではそれぞれ 312 名（49.4%）及び 153 名（34.2%）に発現したが、プラセボ
群では 1 名（0.6%）であった。プラセボ群では、「発熱性好中球減少症」が多く認められ、
120 名（69.4%）に発現した。KRN125 群、3.6 mg 群、フィルグラスチム群では、本事象を発現
した被験者はそれぞれ 82 名（13.0%）、45 名（10.1%）、24 名（22.4%）であった。

KRN125 群で 10%以上発現している事象のうち、その発現割合がプラセボ群の発現割合より
も 3 倍以上高かった事象は、「血小板数減少」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「ヘモグロビ

ン減少」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」であった。また、KRN125 群で 10%以上発現している事象のうち、その発現割合がフィルグラスチム群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「味覚異常」、「関節痛」、「筋肉痛」、「末梢性浮腫」、「爪変色」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「感覚鈍麻」、「鼻咽頭炎」及び「腹部不快感」であった。国内安全性評価試験全体で認められた有害事象の多くは、主にごん化学療法に伴って発現した事象と考えられた。KRN125 群とフィルグラスチム群の間に有害事象の発現割合に差のある事象が認められたが、「脱毛症」、「末梢性浮腫」、「爪変色」等は乳癌を対象としたごん化学療法による代表的な事象であること及びプラセボ群での発現割合からも両群間の差異は主にごん化学療法の違いに起因するものと考えられた。「発熱性好中球減少症」は、KRN125 群及びフィルグラスチム群ではその薬理作用により発現割合が低く抑えられ、プラセボ群のみ発現割合が高かった。

副作用は、KRN125 群から順にそれぞれ 474 名 (75.0%)、329 名 (73.6%)、85 名 (49.1%)、75 名 (70.1%) に発現した。事象別では、KRN125 群、3.6 mg 群、フィルグラスチム群で多く認められたのは「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「背部痛」であった。KRN125 群から順に、「血中乳酸脱水素酵素増加」がそれぞれ 162 名 (25.6%)、104 名 (23.3%)、8 名 (4.6%)、27 名 (25.2%)、「背部痛」がそれぞれ 121 名 (19.1%)、81 名 (18.1%)、16 名 (9.2%)、28 名 (26.2%) に発現した。その他、KRN125 群で発現割合が 10%以上の事象として、「発熱」がそれぞれ 91 名 (14.4%)、74 名 (16.6%)、6 名 (3.5%)、10 名 (9.3%)、「関節痛」がそれぞれ 90 名 (14.2%)、79 名 (17.7%)、25 名 (14.5%)、3 名 (2.8%)、「倦怠感」がそれぞれ 65 名 (10.3%)、50 名 (11.2%)、19 名 (11.0%)、6 名 (5.6%) に発現した。また、「背部痛」と同様に G-CSF 製剤投与で比較的良好に見られる事象として知られている「骨痛」は、KRN125 群から順にそれぞれ 29 名 (4.6%)、19 名 (4.3%)、3 名 (1.7%)、8 名 (7.5%) に発現した。

KRN125 群で 5%以上発現している事象のうち、その発現割合がプラセボ群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「発熱」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「白血球数増加」及び「好中球数増加」であった。「白血球数増加」及び「好中球数増加」は KRN125 群及びフィルグラスチム群で発現したが、プラセボ群では発現しなかった。KRN125 群で 5%以上発現している事象のうち、その発現割合がフィルグラスチム群の発現割合よりも 3 倍以上高かった事象は、「関節痛」、「筋肉痛」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「リンパ球数減少」であった。

G-CSF 製剤投与で比較的良好に見られる事象として「背部痛」、「骨痛」、「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血小板数減少」があげられるが、これらの事象の KRN125 群での副作用発現割合は、いずれもプラセボ群と比較して高かった。

1.2.3.1.2.2. G-CSF 製剤で特徴的な有害事象及び副作用

G-CSF 製剤で特徴的な有害事象及び副作用について、国内安全性評価試験でアナフィラキシー、骨痛、呼吸器系の関連事象及び脾腫を対象としてその発現状況を検討した。

1) アナフィラキシー関連

アナフィラキシーを含む重大なアレルギー反応は、米国及び欧州を含む各国の KRN125 の添付文書で注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤でも発現が認めら

れており添付文書でも注意喚起されていることから、アナフィラキシーに関連する有害事象の発現状況を検討した。

アナフィラキシー関連の有害事象は、KRN125 群では 632 名中 7 名 (1.1%) に発現した。事象別では、「薬物過敏症」が最も多く 5 名 (0.8%) に発現し、「過敏症」及び「アナフィラキシー様ショック」が各 1 名であった。これらの事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった事象は「アナフィラキシー様ショック」の 1 名のみであった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。フィルグラスチム群及びプラセボ群では、「過敏症」がそれぞれ 107 名中 2 名 (1.9%) 及び 173 名中 4 名 (2.3%) に発現した。重症度はすべて Grade 2 以下で、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2) 骨痛

骨痛は G-CSF 製剤の特徴的な有害事象である。米国及び欧州を含む各国の KRN125 の添付文書でも副作用として注意喚起されている。国内で製造販売している G-CSF 製剤でも発現が認められており添付文書でも注意喚起されていることから、骨痛に関連する有害事象の発現状況を検討した。

骨痛の有害事象は、KRN125 群では 632 名中 170 名 (26.9%) に発現した。事象別では、「背部痛」が 144 名 (22.8%)、「骨痛」が 33 名 (5.2%) に発現した。これらの事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった事象は「骨痛」の 1 名のみであった。フィルグラスチム群及びプラセボ群では、「背部痛」がそれぞれ 107 名中 30 名 (28.0%) 及び 173 名中 32 名 (18.5%)、「骨痛」が 9 名 (8.4%) 及び 4 名 (2.3%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。

副作用は、KRN125 群では 147 名 (23.3%) に発現した。事象別では、「背部痛」が 121 名 (19.1%)、「骨痛」が 29 名 (4.6%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。フィルグラスチム群及びプラセボ群では、「背部痛」がそれぞれ 28 名 (26.2%) 及び 16 名 (9.2%)、「骨痛」が 8 名 (7.5%) 及び 3 名 (1.7%) に発現した。

3) 呼吸器系

海外製造販売後で間質性肺炎等の報告があり、欧州の KRN125 の添付文書で注意喚起されている。また、国内で製造販売している G-CSF 製剤でも発現が認められており添付文書でも注意喚起されていることから、間質性肺炎等の呼吸器系の有害事象の発現状況を検討した。

呼吸器系の有害事象は、KRN125 群では 632 名中 27 名 (4.3%) に発現した。事象別では、「呼吸困難」が最も多く 22 名 (3.5%) に発現した。次いで、「肺臓炎」が 4 名 (0.6%)、「咳嗽」及び「肺障害」が各 2 名 (0.3%) に発現した。これらの事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった事象は「呼吸困難」の 2 名のみであった。フィルグラスチム群では、「間質性肺疾患」が 107 名中 1 名 (0.9%) に発現し、重症度は Grade 3 と判定された。プラセボ群では、「呼吸困難」が 173 名中 3 名 (1.7%) に発現し、重症度はすべて Grade 2 以下であった。

副作用は、KRN125 群では 8 名 (1.3%) に発現した。事象別では、「呼吸困難」が 5 名 (0.8%)、「肺臓炎」が 3 名 (0.5%)、「咳嗽」が 1 名 (0.2%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。

4) 脾腫

海外製造販売後において KRN125 投与後に低頻度ではあるが脾破裂及び脾腫の報告があり、米国及び欧州を含む各国において添付文書にて注意喚起されている。また、国内で製造販売し

ている G-CSF 製剤の添付文書でも注意喚起されていることから、脾腫に関連する有害事象の発現状況を検討した。

国内安全性評価試験では、「脾腫」が 632 名中 2 名 (0.3%) に発現し、いずれも副作用とされた。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であった。

1.2.3.1.2.3. 死亡に至った有害事象

国内安全性評価試験で死亡に至った有害事象として、KRN125 群 (3.6 mg 群) で「悪性新生物進行」が 632 名中 1 名 (0.2%)、フィルグラスチム群で「敗血症性ショック」が 107 名中 1 名 (0.9%) に発現した。いずれも 007 試験の悪性リンパ腫の被験者で、治験薬との因果関係は否定された。

「悪性新生物進行」は 68 歳の男性に発現した事象であり、KRN125 3.6 mg の投与後 17 日 (フィルグラスチムプラセボ投与終了翌日) に発現し同日死亡した。原疾患の悪化と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

「敗血症性ショック」は 55 歳の女性に発現した事象であり、フィルグラスチム投与を開始し、投与を終了した翌日 (投与開始後 14 日) に発現し同日死亡した。当該事象は、多剤耐性グラム陰性桿菌の関与が最も疑われるとのことから、治験薬との因果関係は否定された。

1.2.3.1.2.4. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群、フィルグラスチム群の順 (以下、同順) に、それぞれ 632 名中 26 名 (4.1%)、447 名中 18 名 (4.0%)、173 名中 15 名 (8.7%)、107 名中 5 名 (4.7%) に発現した。事象別では、KRN125 群で「倦怠感」が最も多く 4 名 (0.6%) に発現した。次いで、「蕁麻疹」が 3 名 (0.5%)、「肺炎」及び「骨髄異形成症候群」が各 2 名 (0.3%) に発現した。プラセボ群では、「発熱性好中球減少症」が 12 名 (6.9%) で最も多く発現した。その他、複数名に認められた事象はなかった。フィルグラスチム群では、複数名に認められた事象はなかった。

その他の重篤な副作用は、KRN125 群から順にそれぞれ 12 名 (1.9%)、10 名 (2.2%)、2 名 (1.2%)、2 名 (1.9%) に発現した。事象別では、KRN125 群で複数名に認められた副作用として「倦怠感」が 3 名 (0.5%)、「骨髄異形成症候群」及び「蕁麻疹」が各 2 名 (0.3%) に発現した。また、プラセボ群で「発熱性好中球減少症」及び「嘔吐」が各 1 名 (0.6%)、フィルグラスチム群で「低酸素症」及び「間質性肺疾患」が各 1 名 (0.9%) に発現した。KRN125 群で複数名に認められたその他の重篤な副作用のうち、重症度が Grade 4 以上であった事象は「骨髄異形成症候群」の 2 名であった。当該事象は、A04 試験の悪性リンパ腫の被験者 2 名に発現した。1 名は 48 歳女性で、KRN125 3.6 mg 投与後 154 日に発現した。当該事象は、「KRN125 投与後に判明したことから、因果関係は否定できない」と判断された。他の 1 名は 53 歳男性で、KRN125 6.0 mg 投与後 220 日に発現した。当該事象は、「KRN125 投与終了から診断までの期間が短く骨髄異形成症候群と KRN125 との因果関係は考えにくいものの、KRN125 投与後に判明した事象であるため因果関係は否定できない」と判断された。なお、「骨髄異形成症候群」の転帰はいずれも不変で、両被験者共に治験責任医師等が日常診療で安全性の確保を行うとして、治験としての追跡調査を終了した。

1.2.3.1.2.5. その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、KRN125 群、3.6 mg 群、プラセボ群、フィルグラスチム群の順（以下、同順）に、それぞれ 632 名中 18 名（2.8%）、447 名中 15 名（3.4%）、173 名中 2 名（1.2%）、107 名中 1 名（0.9%）に発現した。事象別では、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が多く、KRN125 群で「蕁麻疹」が 7 名（1.1%）に発現した。次いで、「紅斑」が 3 名（0.5%）、「胸部不快感」及び「肝機能検査異常」が各 2 名（0.3%）に発現した。プラセボ群では、「蕁麻疹」及び「斑状丘疹状皮疹」が各 1 名（0.6%）に発現した。フィルグラスチム群では、「発疹」が 1 名（0.9%）に発現した。

その他の重要な副作用は、KRN125 群及び 3.6 mg 群でそれぞれ 10 名（1.6%）及び 8 名（1.8%）、フィルグラスチム群で 1 名（0.9%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、KRN125 群で「蕁麻疹」が最も多く 6 名（0.9%）に発現した。次いで、「紅斑」が 2 名（0.3%）に発現した。フィルグラスチム群では、「発疹」が 1 名（0.9%）に発現した。

1.2.3.1.2.6. 有害事象の部分集団解析

国内安全性評価試験での比較的良好に見られる有害事象及び副作用を、対象被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性別として年齢別、体重別又はがん腫別に集計した。

年齢別の解析では、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の高齢者の有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別でも、65 歳以上の高齢者に特異的に発現した有害事象及び副作用、並びに発現割合の高い有害事象及び副作用は認められなかった。また、海外の臨床試験でも 65 歳以上の被験者群と 65 歳未満の被験者群との間に安全性に関する差は認められなかったと報告されている。このことから、65 歳以上の高齢者で、KRN125 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

体重別の解析では、60 kg 以上の被験者と 60 kg 未満の被験者の有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別でも、60 kg 未満の被験者に特異的に発現した有害事象及び副作用、並びに発現割合の高い有害事象及び副作用は認められなかった。このことから、60 kg 未満の被験者で、KRN125 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

がん腫別の解析では、固形がんの被験者と固形がん以外の被験者との有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別では、固形がん又は固形がん以外での発現割合の高い有害事象及び副作用に差異が認められた。有害事象の多くは、主にがん化学療法に伴って発現した事象と考えられ、固形がんと固形がん以外では実施されたがん化学療法が異なることから、これらの差異は主にがん化学療法の違いに起因するものと考えられた。

1.2.3.1.2.7. 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

国内安全性評価試験での比較的良好に見られる有害事象及び副作用について、発現日をもとにがん化学療法のサイクルで発現時期（1、2、3、4、5、6 サイクル）別に集計した。その結果、KRN125 群で発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合に顕著な差は認められなかった。事象別では、有害事象として 1 サイクルで「脱毛症」が 291 名（46.0%）、「背部痛」が 120 名（19.0%）、「発熱性好中球減少症」が 73 名（11.6%）に発現し、他のサイクルと比較して発現割合が高かった。副作用では、1 サイクルで「血中乳酸脱水素酵素増加」が 131 名（20.7%）、「背部痛」が 104 名（16.5%）、「発疹」が 28 名（4.4%）、「骨痛」が 24 名（3.8%）に発現し、他のサイクルと比較して発現割合が高かった。また、6 サイクルで「アス

パラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「リンパ球数減少」等が他のサイクルと比較して発現割合が高かった。以上のように 1 サイクル目に発現割合が高かった事象及び後期のサイクルで発現割合が高かった事象が認められたが、これらは G-CSF 製剤投与でよくみられる事象又はがん化学療法に起因する事象であった。また、経時的に発現割合が上昇するような事象は認められなかった。このことから、がん化学療法のサイクルごとに 1 回の KRN125 投与を継続しても安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

国内安全性評価試験では、血清中抗 KRN125 抗体及び抗フィルグラスチム抗体を各サイクルの KRN125 投与前及び治験終了時又は中止時に測定した。KRN125 を 1 回でも投与され抗体検査の評価対象となった 630 名の被験者では、測定したいずれの時点でも抗 KRN125 抗体及び抗フィルグラスチム抗体は「陰性」と判定され、結合抗体及び中和抗体は認められなかった。海外臨床試験では、20010144 試験で試験終了時に登録された 928 名のうち 861 名（KRN125：521 名、プラセボ：340 名）で抗体検査が実施され、KRN125 投与被験者（オープン投与期として KRN125 を少なくとも一度投与された被験者を含む）521 名のうち、4 名（1%未満）で抗 KRN125 抗体が検出された。プラセボを投与された被験者でも 1 名（1%未満）で検出された。抗 KRN125 抗体が検出されたいずれの被験者でも、中和抗体は「陰性」であった。なお、本試験では KRN125 又はプラセボ投与前の約 6%（51/849 名）の検体で結合抗体が検出されている。980226 試験及び 990749 試験では、結合抗体及び中和抗体のいずれも認められなかった。

1.2.3.1.3. 有害事象の予防、軽減及び管理方法

安全性評価試験では、安全性の観点から、いずれも治験参加が臨床的に問題であると判断される骨髄異形成症候群・再生不良性貧血等の原発性の血液疾患を有する患者、治験参加後に重症化する可能性のある感染を有する患者、治療中の間質性肺炎を有する患者等を除外した。また、各試験では KRN125 に対して過敏症の可能性のある患者を除くために、重篤な薬物過敏症を有する患者、G-CSF 製剤にアレルギーを有する患者を除外した。アナフィラキシーを含む重大なアレルギー反応は、国内外の G-CSF 製剤の添付文書で注意喚起されており、このような患者には KRN125 を投与すべきではないと考えられた。また、安全性確保に配慮し、妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者も除外した。

このような患者を除外した各試験では、KRN125 の安全性が確認された。国内安全性評価試験の KRN125 群で多く認められた副作用は、いずれも G-CSF 製剤投与でよく見られる事象で、「背部痛」、「骨痛」、「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血小板数減少」等であった。これらの事象の KRN125 群での副作用発現割合はいずれもプラセボ群と比較して高かったが、その重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった。重篤な副作用は、KRN125 群で 632 名中 12 名（1.9%）に発現し、複数名に認められた副作用としては「倦怠感」が 3 名（0.5%）、「骨髄異形成症候群」及び「蕁麻疹」が各 2 名（0.3%）であった。

1.2.3.1.4. 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

1.2.3.1.4.1. 過量投与

国内安全性評価試験では、1 回投与量として 6.0 mg まで設定した試験も含めて、KRN125 の安全性が確認された。008 試験では、3 名の被験者で 1 回投与量として 3.6 mg を投与すべきところ 10.0 mg が投与された過量投与があった。いずれの被験者でも、10.0 mg を投与された後

も臨床上問題となるような有害事象は発現しなかった。参考資料とした海外臨床試験では、いずれの試験も 1 回投与量 6.0 mg（又は 100 µg/kg）で実施され安全性が確認されている。なお、健康被験者及び非小細胞性肺癌患者に 300 µg/kg を単回皮下投与したとき、重篤な有害事象は認められなかったとの報告がある（承認申請当時の米国添付文書）。

1.2.3.1.4.2. 薬物乱用

KRN125 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

1.2.3.1.4.3. 離脱症状及び反跳現象

KRN125 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。国内安全性評価試験では、がん化学療法 1 サイクルごとに 1 回の KRN125 投与を最大で 6 サイクル継続したが、離脱症状及び反跳現象に関連する有害事象は発現していない。

1.2.3.2. 有効性³⁾

国内では、がん化学療法による FN の発症抑制に対する KRN125 の有効性を評価する試験として、第 II 相用量設定試験の悪性リンパ腫患者を対象とした A04 試験及び 005 試験、乳癌患者を対象とした 006 試験を実施した。このうち、005 試験及び 006 試験で設定された推奨用量の有効性を検証するための第 III 相試験として、悪性リンパ腫患者を対象とした 007 試験及び乳癌患者を対象とした 008 試験を実施した。更に、FN 発現リスクの高い患者に対する有効性を確認するため、高齢の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした 009 試験を実施した。なお、008 試験では FN の発現割合を主要評価項目に設定したが、その他の試験では FN の代替指標である DSN を主要評価項目に設定した。これらの試験成績から KRN125 の有効性を評価した。

各臨床試験の概略は表 1.2.3-1 に示したとおりである。

1.2.3.2.1. 有効性評価計画

1.2.3.2.1.1. 有効性評価項目

1) 第 II 相用量設定試験

第 II 相用量設定試験における有効性評価項目を表 1.2.3.2.1.1-1 に示した。

いずれの試験でも、前サイクルの治験薬及び化学療法の影響がないと考えられる化学療法第 1 サイクルを対象に DSN を主要評価項目として、KRN125 の推奨用量を設定した。

表 1.2.3.2.1.1-1 第 II 相用量設定試験の有効性評価項目

有効性評価項目	A04 試験	005 試験	006 試験
ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN)	◎	◎	◎
ANC 1000/ μ L 未満の日数 (DN)	○	○	○
Nadir から ANC 500/ μ L 以上までの日数	○	○	○
Nadir から ANC 1000/ μ L 以上までの日数	○	○	○
治験薬投与から ANC 500/ μ L 以上までの日数	○	○	○
治験薬投与から ANC 1000/ μ L 以上までの日数	○	○	○
ANC の Nadir の値	○	○	○
FN の発現割合			
体温 38°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満	○	○	○
体温 38°C 以上かつ ANC 1000/ μ L 未満	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

2) 第 III 相臨床試験

第 III 相臨床試験における有効性評価項目を表 1.2.3.2.1.1-2 に示した。

008 試験では、二重盲検期において FN が発現した被験者は、次のサイクル以降からオープン期へ移行できる試験デザインであったが、KRN125 の有効性は二重盲検期を対象に評価した。

表 1.2.3.2.1.1-2 第 III 相臨床試験の有効性評価項目

有効性評価項目	007 試験	008 試験	009 試験
ANC 500/ μ L 未満の日数 (DSN)	◎	×	◎
ANC 1000/ μ L 未満の日数 (DN)	○	×	○
ANC の Nadir の値	○	×	○
FN の発現割合			
体温 38°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満	○	×	○
体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満	○	◎ ^{a)}	○
第 1 サイクルの FN 発現割合	○	○	○
第 4 サイクルまでの FN 発現割合	×	○	×
好中球数減少 (Grade 4 ; ANC 500/ μ L 未満) の発現割合	×	○	×
FN による入院の発生割合	×	○	×
FN による抗生剤の使用割合	×	○	×

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、×：評価しない

a) 腋窩温 37.5 C 以上の発熱かつ Grade 4 の好中球数減少 (ANC 500/ μ L 未満)。なお、Grade 4 の好中球数減少が確認された日 \pm 1 日以内に発熱が確認されれば FN とした。

1.2.3.2.2. 有効性の解析

各試験の主要評価項目の解析方法を記載した。

1) A04 試験

主たる解析対象を PPS とした。投与群ごとに、第 1 サイクルにおける ANC 500/ μ L 未満の発現割合を集計し、DSN の要約統計量及び 95% CI を算出し、平均値及び中央値をプロットした図を作成した。また、DSN を反応変数、群を説明変数とし、1.8、3.6、6.0 mg 群の 3 用量に対する下記 2 種類の対比パターンを用い、有意水準は $\alpha=0.05$ の両側検定を実施し、p 値は多重性を調整した値を算出した。

対比パターン：

- 直線的に減少：1、0、-1
- 6.0 mg で減少：1、1、-2

また、化学療法、投与群別に、第 1 サイクルにおける ANC 500/ μ L 未満の発現頻度を集計し、要約統計量及び 95%CI を算出し、平均値及び中央値をプロットした図を作成した。DSN を反応変数、群を説明変数とし、1.8、3.6、6.0 mg 群の 3 用量に対する下記 2 種類の対比パターンを用い、有意水準は $\alpha=0.05$ の両側検定を実施し、p 値は多重性を調整した値を算出した。

対比パターン：

- 直線的に減少：1、0、-1
- 6.0 mg で減少：1、1、-2

2) 005 試験及び 006 試験

主たる解析対象を PPS とした。化学療法の第 1 サイクルにおける DSN を反応変数、群を説明変数とし、KRN125 1.8、3.6、6.0 mg の 3 用量に対する 3 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討した。なお、検定の多重性を調整するために、標本再抽出法 (permutation：抽出回数=20000 回、乱数シード=125) を用いた。有意水準は両側 p 値で 5% とし、多重性を調整した p 値が最も小さく、有意な用量反応プロファイルを選択し、推奨用量を決定することとした。また、投与群ごとに DSN の要約統計量を算出した。

用量反応プロファイル (対比)：

- 直線的に減少：1、0、-1

- 6.0 mg で減少 : 1、1、-2
- 3.6 mg で減少し飽和 : 2、-1、-1

3) 007 試験

主たる解析対象を PPS とした。KRN125 群のフィルグラスチム群に対する非劣性の検証を目的として、帰無仮説「KRN125 群の DSN \geq フィルグラスチム群の DSN+1」、対立仮説「KRN125 群の DSN<フィルグラスチム群の DSN+1」を設定した。検定は、Student の t 検定を用い、有意水準は片側 p 値で 2.5%とした。評価は、検定によって算出される p 値で行うこととし、p 値を算出する際にはフィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用いることとした。

4) 008 試験

主たる解析対象を FAS とした。二重盲検期における FN 発現割合を指標とし、プラセボ群に対する KRN125 群の優越性を示すことを目的として、帰無仮説「KRN125 群の FN 発現割合 = プラセボ群の FN 発現割合」、対立仮説「KRN125 群の FN 発現割合 \neq プラセボ群の FN 発現割合」を設定した。検定は、 χ^2 検定を用い、有意水準は両側 p 値で 5%とした。

5) 009 試験

主たる解析対象を FAS とした。DSN の基本統計量及び 95%CI を投与群ごとに算出した。また、投与群間差及び投与群間差の 95%CI を算出した。

1.2.3.2.3. 有効性評価結果

KRN125 では、第 II 相用量設定試験として A04 試験、005 試験、006 試験を実施し、005 試験及び 006 試験で設定された推奨用量を用いて、第 III 相臨床試験として 007 試験、008 試験、009 試験を実施した。なお、第 III 相試験は、それぞれ対象とした化学療法が異なるため試験成績を併合せず、各試験の成績で KRN125 の有効性を評価することとした。また、007 試験及び 009 試験の投与期間は化学療法 1 サイクルであり、008 試験の投与期間は最大 6 サイクルであったため、KRN125 を繰り返し投与した際の有効性は 008 試験の成績で評価することとした。

1.2.3.2.3.1. 第 II 相用量設定試験 ; KRN125 の推奨用量の設定－DSN (ANC 500/ μ L 未満の日数) (主要評価項目)

KRN125 の推奨用量は、第 II 相用量設定試験 (A04 試験、005 試験、006 試験) における主要評価項目である化学療法第 1 サイクルの DSN をもとに設定した。A04 試験、005 試験、006 試験の PPS における用量別の DSN 及び対比による DSN の用量反応プロファイルを表 1.2.3.2.3.1-1 に示した。

A04 試験では ESHAP(R)療法又は CHASE(R)療法が施行された悪性リンパ腫患者を対象に治験薬を投与した。1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群では、それぞれ 24 名中 17 名 (70.8%)、25 名中 20 名 (80.0%)、26 名中 23 名 (88.5%) で ANC が 500/ μ L 未満に減少し、DSN (Mean \pm SD、以下同様) はそれぞれ 3.7 \pm 2.7 日、3.7 \pm 2.6 日、3.2 \pm 1.9 日であった。また、用量反応プロファイルに関しては、「直線的に減少」が p=0.770、「3.6 mg で減少し飽和」が p=0.914、「6.0 mg で減少」が p=0.674 であり、いずれも統計的有意差は認められなかった。

なお、化学療法別に KRN125 群の用量反応プロファイルを検討した結果（表 1.2.3.2.3.1-2）、ESHAP(R)療法群では、DSN は 1.8 mg 群が 2.6 ± 3.1 日、3.6 mg 群が 2.7 ± 2.6 日、6.0 mg 群が 2.7 ± 2.2 日であり、KRN125 群の用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」及び「6.0 mg で減少」はいずれも $p=0.996$ であり、統計的有意差は認められなかった。CHASE(R)療法群では、DSN は 1.8 mg 群が 4.9 ± 1.6 日、3.6 mg 群が 5.2 ± 1.8 日、6.0 mg 群が 4.0 ± 0.9 日であり、KRN125 群の用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」が $p=0.192$ 、「6.0 mg で減少」が $p=0.078$ で、いずれも統計的有意差は認められなかったものの、DSN が 6.0 mg 群で減少する傾向が認められた。

本試験で推奨用量を設定することが出来なかった要因は、ESHAP(R)療法群で骨髄抑制の個体差が大きかったことから DSN の SD が大きくなり、そのため本試験で設定した被験者数では DSN の平均値の推定精度が十分でなかったことが考えられた。このことから、ESHAP(R)療法と比較して CHASE(R)療法の方が少ない被験者数で KRN125 の推奨用量の検討が可能だと判断し、次の 005 試験は CHASE(R)療法のみを対象とすることとした。

005 試験では CHASE(R)療法が施行された悪性リンパ腫患者を対象に治験薬を投与した。1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群では、それぞれすべての被験者で ANC が $500/\mu\text{L}$ 未満に減少し、DSN はそれぞれ 5.0 ± 1.4 日、 4.2 ± 1.1 日、 4.0 ± 1.2 日であった。また、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」が $p=0.004$ 、「3.6 mg で減少し飽和」が $p=0.002$ 、「6.0 mg で減少」が $p=0.064$ であり、「直線的に減少」及び「3.6 mg で減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mg で減少し飽和」で p 値が最も小さかった。

006 試験では、TAC 療法が施行された乳癌患者を対象に治験薬を投与した。1.8 mg 群、3.6 mg 群、6.0 mg 群でそれぞれ 29 名中 28 名 (96.6%)、29 名中 25 名 (86.2%)、29 名中 27 名 (93.1%) で ANC が $500/\mu\text{L}$ 未満に減少し、DSN はそれぞれ 2.2 ± 0.9 日、 1.5 ± 0.9 日、 1.4 ± 0.7 日であった。また、用量反応プロファイルに関して、「直線的に減少」が $p=0.005$ 、「3.6 mg で減少し飽和」が $p=0.001$ 、「6.0 mg で減少」が $p=0.092$ であり、「直線的に減少」及び「3.6 mg で減少し飽和」の対比パターンにて統計的有意差が認められ、そのうち「3.6 mg で減少し飽和」で p 値が最も小さかった。

以上の 005 試験及び 006 試験結果から、がん腫に関係なく化学療法が施行された患者における好中球減少症に対する KRN125 の推奨用量を 3.6 mg と設定した。

表 1.2.3.2.3.1-1 用量別の DSN 及び対比による DSN の用量反応プロフィール（第 II 相用量設定試験；PPS）

試験番号	投与群	N	ANC<500/ μ L (%) (名)	DSN (日)		対比パターン ^{a)}		
				Mean (SD)	Median (Min, Max)	直線的に減少	3.6 mg で減少し飽和	6.0 mg で減少
A04	1.8 mg	24	17 (70.8)	3.7 (2.7)	4.0 (0, 9)	0.770	0.914	0.674
	3.6 mg	25	20 (80.0)	3.7 (2.6)	4.0 (0, 9)			
	6.0 mg	26	23 (88.5)	3.2 (1.9)	3.0 (0, 7)			
005	1.8 mg	30	30 (100.0)	5.0 (1.4)	5.0 (3, 9)	0.004	0.002	0.064
	3.6 mg	30	30 (100.0)	4.2 (1.1)	4.0 (2, 6)			
	6.0 mg	28	28 (100.0)	4.0 (1.2)	4.0 (2, 8)			
006	1.8 mg	29	28 (96.6)	2.2 (0.9)	2.0 (0, 4)	0.005	0.001	0.092
	3.6 mg	29	25 (86.2)	1.5 (0.9)	2.0 (0, 3)			
	6.0 mg	29	27 (93.1)	1.4 (0.7)	1.0 (0, 3)			

a) 対比パターンごとの p-value。試験内は検定の多重性を調整済み。

表 1.2.3.2.3.1-2 化学療法別の DSN 及び対比による DSN の用量反応プロフィール（A04 試験；PPS）

化学療法	投与群	N	Mean (SD) (日)	Median (Min, Max) (日)	対比パターン ^{a)}	
					直線的に減少	6.0 mg で減少
ESHAP(R)	1.8 mg	13	2.6 (3.1)	0.0 (0, 8)	0.996	0.996
	3.6 mg	15	2.7 (2.6)	3.0 (0, 8)		
	6.0 mg	15	2.7 (2.2)	3.0 (0, 7)		
CHASE(R)	1.8 mg	11	4.9 (1.6)	5.0 (3, 9)	0.192	0.078
	3.6 mg	10	5.2 (1.8)	5.0 (3, 9)		
	6.0 mg	11	4.0 (0.9)	4.0 (3, 5)		

a) 対比パターンごとの p-value。化学療法ごとに検定の多重性を調整済み。

1.2.3.2.3.2. フィルグラスチム対照比較試験（第 III 相臨床試験）

007 試験では、CHASE(R)療法施行予定の悪性リンパ腫患者を対象として、二重盲検比較試験で KRN125 のフィルグラスチムに対する非劣性を検証した。009 試験では、R-CHOP 療法が施行予定で、FN 発現リスクを高める因子（患者リスク因子）の高齢者に該当する 65 歳以上の非ホジキンリンパ腫患者を対象として、オープン比較試験で KRN125 の有効性をフィルグラスチムと比較した。いずれの試験でも、KRN125 は 3.6 mg を単回皮下投与し、フィルグラスチムは 50 μ g/m² を連日皮下投与した。

007 試験及び 009 試験の治験薬投与被験者における治験薬の投与状況の要約を表 1.2.3.2.3.2-1 及び表 1.2.3.2.3.2-2 に示した。

いずれの試験においても KRN125 は各被験者に 3600 μ g が 1 回投与された。フィルグラスチムは 007 試験では 11.0 \pm 1.3 回 (Mean \pm SD)、009 試験では 10.8 \pm 1.9 回投与され、総投与量はそれぞれ 912 \pm 165 μ g 及び 853 \pm 147 μ g であった。

表 1.2.3.2.3.2-1 治験薬投与状況の要約（007 試験；治験薬投与被験者）

	基本統計量	フィルグラスチム群	KRN125 群
		N=55	N=54
治験薬投与量 (μg) ^{a)}	Mean	911.99	3600.0
	SD	164.63	0.0
	Min	653.8	3600
	Median	888.90	3600.0
	Max	1544.4	3600
投与回数	Mean	11.0	1.0
	SD	1.3	0.0
	Min	9	1
	Median	11.0	1.0
	Max	14	1

a) フィルグラスチム群は各被験者の総投与量

表 1.2.3.2.3.2-2 治験薬投与状況の要約（009 試験；治験薬投与被験者）

	基本統計量	フィルグラスチム群	KRN125 群
		N=27	N=25
治験薬投与量 (μg) ^{a)}	Mean	852.63	3600.0
	SD	147.48	0.0
	Min	643.1	3600
	Median	836.11	3600.0
	Max	1227.1	3600
投与回数	Mean	10.8	1.0
	SD	1.9	0.0
	Min	8	1
	Median	10.0	1.0
	Max	18	1

a) フィルグラスチム群は各被験者の総投与量

1) DSN（ANC 500/μL 未満の日数）（主要評価項目）

007 試験における DSN の基本統計量及び群間差を表 1.2.3.2.3.2-3 に示した。

KRN125 群及びフィルグラスチム群のいずれにおいてもすべての被験者で ANC が 500/μL 未満に減少し、DSN は、KRN125 群では 3~9 日、フィルグラスチム群では 1~8 日であった。また、KRN125 群では DSN が 4 日又は 5 日の被験者が各 20 名（37.7%）と最も多く、フィルグラスチム群では 5 日の被験者が 18 名（33.3%）と最も多かった。

DSN は、KRN125 群で 4.5±1.2 日、フィルグラスチム群で 4.7±1.3 日、95%CI はそれぞれ 4.2~4.9 日、4.4~5.1 日、差（KRN125 群-フィルグラスチム群）は-0.2 日とわずかであった。

KRN125 群の DSN の基本統計量と、フィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用い、有意水準を片側 p 値で 2.5%とした際の非劣性検証を行った結果、Student の t 検定の p 値は 0.001 未満であった。

以上のことから、悪性リンパ腫の CHASE(R)療法による好中球減少症に対する KRN125 3.6 mg 単回皮下投与のフィルグラスチム 50 μg/m² 連日皮下投与に対する非劣性が検証された。

表 1.2.3.2.3.2-3 投与群別の DSN 及び群間差 (007 試験 ; PPS)

		フィルグラスチム N=54	KRN125 N=53
ANC<500/ μ L	無	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	54 (100.0)	53 (100.0)
DSN (日)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	1 (1.9)	0 (0.0)
	2	1 (1.9)	0 (0.0)
	3	7 (13.0)	8 (15.1)
	4	13 (24.1)	20 (37.7)
	5	18 (33.3)	20 (37.7)
	6	10 (18.5)	2 (3.8)
	7	3 (5.6)	1 (1.9)
	8	1 (1.9)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	2 (3.8)
基本統計量 (日)	Mean	4.7	4.5
	SD	1.3	1.2
	Min	1	3
	Median	5.0	4.0
	Max	8	9
	95%CI	4.4~5.1	4.2~4.9
群間差	DSN の差 (KRN125-フィルグラスチム)		-0.2
	DSN の差の 95%CI		-0.7~0.3
非劣性検証	Student の t 検定の p-value ^{a)}		<0.001

N : 解析対象集団の人数

括弧内は解析対象集団の被験者数に対する割合

a) p 値を算出する際にはフィルグラスチム群の DSN の平均値に 1 を足したときに算出される検定統計量を用いた

009 試験における DSN の基本統計量及び群間差を表 1.2.3.2.3.2-4 に示した。

KRN125 群では 25 名中 5 名 (20.0%)、フィルグラスチム群では 27 名中 11 名 (40.7%) で ANC は 500/ μ L 未満に減少しなかった。KRN125 群では DSN は 0~3 日であり、2 日の被験者が 10 名 (40.0%) と最も多く、フィルグラスチム群では DSN は 0~4 日であり、0 日の被験者が 11 名と最も多かった。

DSN は、KRN125 群で 1.6 \pm 1.0 日、フィルグラスチム群で 1.3 \pm 1.3 日、95%CI はそれぞれ 1.2~2.0 日、0.8~1.8 日、DSN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.3 日とわずかであった。

以上のことから、高齢の非ホジキンリンパ腫患者における R-CHOP 療法による好中球減少症に対する KRN125 3.6 mg 単回皮下投与の有効性は、フィルグラスチム 50 μ g/ m^2 連日皮下投与と同等であることが示された。

表 1.2.3.2.3.2-4 投与群別の DSN 及び群間差 (009 試験 : FAS)

		フィルグラスチム N=27	KRN125 N=25
ANC<500/ μ L	無	11 (40.7)	5 (20.0)
	有	16 (59.3)	20 (80.0)
DSN (日)	0	11 (40.7)	5 (20.0)
	1	4 (14.8)	5 (20.0)
	2	7 (25.9)	10 (40.0)
	3	3 (11.1)	5 (20.0)
	4	2 (7.4)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)
基本統計量 (日)	Mean	1.3	1.6
	SD	1.3	1.0
	Min	0	0
	Median	1.0	2.0
	Max	4	3
	95%CI	0.8~1.8	1.2~2.0
群間差	DSN の差 (KRN125-フィルグラスチム)		0.3
	DSN の差の 95%CI		-0.4~1.0

N : 解析対象集団の人数

括弧内は解析対象集団の被験者数に対する割合

2) DN (ANC 1000/ μ L 未満の日数) (副次評価項目)

007 試験及び 009 試験における DN 及び群間差をに表 1.2.3.2.3.2-5 示した。

007 試験では、DN は、KRN125 群で 5.2 \pm 1.3 日、フィルグラスチム群で 5.1 \pm 1.3 日であり、95%CI はいずれも 4.8~5.5 日であった。DN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.1 日、差の 95%CI は-0.4~0.6 日であった。

009 試験では、DN は、KRN125 群で 2.5 \pm 1.1 日、フィルグラスチム群で 1.9 \pm 1.3 日であり、95%CI はそれぞれ 2.0~2.9 日、1.4~2.5 日であった。DN の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は 0.6 日、差の 95%CI は-0.1~1.2 日であった。

以上のように、いずれの試験においても KRN125 群とフィルグラスチム群の DN に顕著な差は認められなかった。

表 1.2.3.2.3.2-5 投与群別の DN 及び群間差 (007 試験、009 試験)

試験番号	投与群	N	Mean (SD) (日)	Median (Min, Max) (日)	95%CI (日)	群間差 (KRN125-フィルグラスチム)	
						Estimate	95%CI
007 (PPS)	フィルグラスチム	54	5.1 (1.3)	5.0 (2, 8)	4.8~5.5	0.1	-0.4~0.6
	KRN125	53	5.2 (1.3)	5.0 (3, 10)	4.8~5.5		
009 (FAS)	フィルグラスチム	27	1.9 (1.3)	2.0 (0, 5)	1.4~2.5	0.6	-0.1~1.2
	KRN125	25	2.5 (1.1)	3.0 (0, 4)	2.0~2.9		

3) ANC の Nadir の値 (副次評価項目)

007 試験及び 009 試験における ANC の Nadir の値及び群間差を表 1.2.3.2.3.2-6 に示した。

007 試験では、ANC の Nadir の値は、KRN125 群で 13.1 \pm 26.1/ μ L、フィルグラスチム群で 17.5 \pm 55.2/ μ L であり、95%CI はそれぞれ 6.0~20.3/ μ L、2.5~32.6/ μ L であった。ANC の Nadir の値の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は-4.4/ μ L、差の 95%CI は-21.0~12.2/ μ L であった。

009 試験では、ANC の Nadir の値は、KRN125 群で 317±323/μL、フィルグラスチム群で 560±617/μL であり、95%CI はそれぞれ 183~450/μL、316~804/μL であった。ANC の Nadir の値の差 (KRN125 群-フィルグラスチム群) は-243/μL、差の 95%CI は-521~34/μL であった。

以上のように、いずれの試験においても KRN125 群とフィルグラスチム群の ANC の Nadir の値に顕著な差は認められなかった。

表 1.2.3.2.3.2-6 投与群別の ANC の Nadir の値及び群間差 (007 試験、009 試験)

試験番号	投与群	N	Mean (SD) (/μL)	Median (Min, Max) (/μL)	95%CI (/μL)	群間差 (KRN125-フィルグラスチム)	
						Estimate	95%CI
007 (PPS)	フィルグラスチム	54	17.5 (55.2)	2.5 (0, 396)	2.5~32.6	-4.4	-21.0~12.2
	KRN125	53	13.1 (26.1)	3.6 (0, 156)	6.0~20.3		
009 (FAS)	フィルグラスチム	27	559.9 (617.1)	379.3 (4, 2530)	315.8~804.1	-243.3	-521.1~34.4
	KRN125	25	316.6 (323.4)	201.4 (0, 1232)	183.1~450.1		

4) FN の発現割合

007 試験及び 009 試験における FN の発現割合を表 1.2.3.2.3.2-7 に示した。

007 試験では、FN (体温 38°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群で 53 名中 19 名 (35.8%)、フィルグラスチム群で 54 名中 14 名 (25.9%) に発現した。また、FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群で 53 名中 30 名 (56.6%)、フィルグラスチム群で 54 名中 30 名 (55.6%) に発現した。

009 試験では、FN (体温 38°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群では発現せず、フィルグラスチム群で 27 名中 1 名 (3.7%) に発現した。また、FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) は、KRN125 群で 25 名中 1 名 (4.0%)、フィルグラスチム群で 27 名中 5 名 (18.5%) に発現した。

以上のように、いずれの試験においても KRN125 群とフィルグラスチム群の FN の発現割合に顕著な差は認められなかった。

表 1.2.3.2.3.2-7 投与群別の FN の発現割合 (007 試験、009 試験)

試験番号	投与群	N	FN (体温 38°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) の発現 (被験者数 (%))		FN (体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/μL 未満) の発現 (被験者数 (%))	
			なし	あり	なし	あり
			007 (PPS)	フィルグラスチム	54	40 (74.1)
	KRN125	53	34 (64.2)	19 (35.8)	23 (43.4)	30 (56.6)
009 (FAS)	フィルグラスチム	27	26 (96.3)	1 (3.7)	22 (81.5)	5 (18.5)
	KRN125	25	25 (100.0)	0 (0.0)	24 (96.0)	1 (4.0)

1.2.3.2.3.3. プラセボ対照比較試験 (第 III 相臨床試験)

008 試験では、TC 療法を施行予定の乳癌患者を対象として、二重盲検比較試験で KRN125 3.6 mg の有効性をプラセボと比較した。

本試験では、二重盲検期において FN が発現した被験者は、次のサイクル以降からオープン期へ移行したが、KRN125 の有効性は二重盲検期を対象に評価した。時期別の二重盲検期終了被験者は、第 1 サイクルから第 6 サイクルの順に、KRN125 群で 1 名、1 名、0 名、144 名、1 名、12 名、プラセボ群で 94 名、10 名、7 名、56 名、0 名、3 名であり、KRN125 群のほとんどの被験者は二重盲検期の期間中に KRN125 を 4 回以上投与された。

1) 二重盲検期における FN（体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満）の発現割合（主要評価項目）

二重盲検比較期における FN の発現割合及び群間差を表 1.2.3.2.3.3-1 に示した。

二重盲検比較期に FN を発現した被験者は、KRN125 群で 173 名中 2 名（1.2%）、プラセボ群で 173 名中 119 名（68.8%）であり、FN 発現割合の差（プラセボ群-KRN125 群）は 67.6%であった。また、帰無仮説「KRN125 群の FN 発現割合 = プラセボ群の FN 発現割合」のもとでの χ^2 検定の p 値は 0.001 未満であった。

以上のことから、FN の発現割合を指標としたときの、プラセボ群に対する KRN125 群の優越性が示された。

表 1.2.3.2.3.3-1 二重盲検期における FN の発現割合（008 試験；FAS）

投与群	N	FN（体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満）の発現（被験者数（%））		FN 発現割合の差（プラセボ-KRN125）	
		なし	あり	Estimate	p-value (χ^2 検定)
プラセボ	173	54 (31.2)	119 (68.8)	67.6	<0.001
KRN125	173	171 (98.8)	2 (1.2)		

2) 化学療法第 1 サイクル及び第 4 サイクルまでの FN（体温 37.5°C 以上かつ ANC 500/ μ L 未満）の発現割合（副次評価項目）

化学療法第 1 サイクルに FN を発現した被験者は、KRN125 群で 171 名中 1 名（0.6%）、プラセボ群で 173 名中 100 名（57.8%）であり、FN 発現割合の差（プラセボ群-KRN125 群）は 57.2%であった（ $p < 0.001$ ）。

化学療法第 4 サイクル（二重盲検期）までを完了した被験者を対象に、第 4 サイクルまでの FN の発現割合及び群間差を算出した。化学療法第 4 サイクルまでに FN を発現した被験者は、KRN125 群で 160 名中 2 名（1.3%）、プラセボ群で 172 名中 119 名（69.2%）であり、FN 発現割合の差（プラセボ群-KRN125 群）は 67.9%であった（ $p < 0.001$ ）。

3) 二重盲検期における好中球数減少（Grade 4；ANC 500/ μ L 未満）の発現割合（副次評価項目）

二重盲検比較期に Grade 4 の好中球数減少を発現した被験者は、KRN125 群で 173 名中 7 名（4.0%）、プラセボ群で 173 名中 173 名（100.0%）であり、好中球数減少（Grade 4）発現割合の差（プラセボ群-KRN125 群）は 96.0%であった（ $p < 0.001$ ）。

4) 二重盲検期における FN による入院の発生割合及び FN による抗生剤の使用割合（副次評価項目）

二重盲検比較期に FN による入院が発生した被験者は、KRN125 群では認められず、プラセボ群で 173 名中 12 名（6.9%）であり、FN による入院発生割合の差（プラセボ群-KRN125 群）は 6.9%であった（ $p < 0.001$ ）。

二重盲検比較期に FN のために抗生剤を使用した被験者は、KRN125 群で 173 名中 1 名（0.6%）、プラセボ群で 173 名中 98 名（56.6%）であり、FN による抗生剤の使用割合（プラセボ群-KRN125 群）は 56.1%であった（ $p < 0.001$ ）。

1.2.3.2.3.4. 部分集団における結果の比較

007 試験及び 009 試験の主要評価項目である DSN について、007 試験及び 009 試験の被験者背景のカテゴリーごとに部分集団解析を実施した。部分集団を構成する被験者背景は、年齢

(65歳未満/65歳以上)、性別、体重(60kg未満/60kg以上)、病期(III未満/III以上)、骨髄浸潤(なし/あり)、治験薬投与開始時Hb濃度(12g/dL未満/12g/dL以上)とした。その結果、各試験とも、いずれの被験者背景についても、KRN125群のDSNに特筆すべき違いは認められなかった。フィルグラスチム群も同様に特筆すべき違いは認められなかった。

008試験の主要評価項目であるFN(体温37.5°C以上かつANC500/ μ L未満)の発現割合について、第III相臨床試験(007試験、008試験、009試験)の被験者背景の категорияごとに部分集団解析を実施した。部分集団を構成する被験者背景は、年齢(65歳未満/65歳以上)、性別、体重(60kg未満/60kg以上)、病期(III未満/III以上)、骨髄浸潤(なし/あり)、治験薬投与開始時Hb濃度(12g/dL未満/12g/dL以上)とした。いずれの被験者背景についても、KRN125群のFNの発現割合に特筆すべき違いは認められなかった。フィルグラスチム群も同様に特筆すべき違いは認められなかった。

1.2.4. 承認条件

初回承認時(2014年9月26日)の効能又は効果「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」においては、承認条件は設定されなかった。その後、効能又は効果追加「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(今回の再審査申請の対象外)」に係る承認事項の一部変更承認時(2022年2月25日)に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付され、剤形追加に係る医薬品「ジーラスタ皮下注3.6mg ボディーポッド」の承認時(2022年7月28日)においても同様の指示が維持された。なお、医薬品リスク管理計画の内容は、別紙様式4に示したとおりである。

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1. 承認事項の一部変更

2021年3月11日に「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」に係る承認事項の一部変更申請を行い、2022年2月25日に承認された。再審査期間として4年が指定された。

1.3.1.2. 剤形追加

剤形追加の経緯を以下の表に示した。

申請年月日	承認年月日	販売名	剤形	臨床試験実施の有無
<u>2021年8月30日</u>	<u>2022年7月28日</u>	<u>ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディ ーポッド</u>	<u>あらかじめ既存の「ジーラスタ皮下注 3.6mg」と同一の製剤処方である薬液0.36mLが充填された専用カートリッジを含む本体に、穿刺部を取り付けた単回皮下投与のための装置</u>	<u>有 (125-201試験)</u>

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式3に示した。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式4に示した。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画書の変更の経緯を表1.3.3-1に示した。

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画書の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2014年10月	—	—	初版作成
2015年8月	安全性検討事項 医薬品安全性監視計画 リスク最小化計画	市販直後調査	市販直後調査による情報提供に関する記載を削除（調査終了のため）、調査実施状況の更新（調査終了）
	医薬品安全性監視計画 リスク最小化計画	使用成績調査	実施状況の更新（調査の開始）
2016年10月	安全性検討事項	—	重要な潜在的リスクに「重篤な血小板減少」を追記
	医薬品安全性監視計画 リスク最小化計画	使用成績調査	実施計画書及び調査票に本剤「使用理由」の項目を追加
2018年7月	安全性検討事項 医薬品安全性監視計画	—	重要な特定されたリスクに「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」を追記
2019年1月	医薬品安全性監視計画 リスク最小化計画	使用成績調査	実施期間の延長、報告書作成状況の更新（中間報告書を作成したため）
2020年9月	安全性検討事項	—	重要な潜在的リスク「重篤な血小板減少」の通常のリ スク最小化活動の内容について、添付文書「15. その他の注意」の項への参照を追記、通常 の安全性監視活動の選択理由を修正
2022年2月	安全性検討事項	—	重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの各リスクにおいて、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（医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得予定のため）、重要な不足情報に「造血幹細胞採取後の安全性」を追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得予定のため）
	追加の医薬品安全性監視活動	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に関する一般使用成績調査を追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得予定のため）

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画書の変更の経緯（続き）

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2022年2月	通常のリスク最小化活動	—	患者向医薬品ガイドの記載を追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得予定のため）
	医薬品リスク管理計画の概要 医薬品安全性監視計画の概要 有効性に関する調査・試験の計画の概要	使用成績調査	使用成績調査に関する記載を削除（使用成績調査が終了したため）
	医薬品安全性監視計画	一般使用成績調査 市販直後調査	各調査に「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」を追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得予定のため）
	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	「患者向医薬品ガイドによる情報提供」を追加
		追加のリスク最小化活動	「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
医薬品安全性監視計画	使用成績調査	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（使用成績調査が終了したため）	

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

1.3.3.1.1. 使用成績調査

再審査期間中に実施した使用成績調査の概要を別紙様式5に示した。

1.3.3.1.2. 製造販売後データベース調査

該当なし。別紙様式6の作成は行わない。

1.3.3.1.3. 製造販売後臨床試験

該当なし。別紙様式7の作成は行わない。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

再審査期間中に実施した追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式8に示した。

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量

再審査期間中の出荷数量の推移を以下に示した。期間は安全性定期報告毎とした。

なお、「ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッド」は薬価基準未収載であり、2022年9月25日時点で発売開始前である。

期間	2014/7/31 ～ 2015/1/30	2015/1/31 ～ 2015/7/30	2015/7/31 ～ 2016/1/30	2016/1/31 ～ 2016/7/30	2016/7/31 ～ 2017/7/30
ジーラスタ皮下注 3.6mg	■ 本	■ 本	■ 本	■ 本	■ 本

期間	2017/7/31 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31
ジーラスタ皮下注 3.6mg	■ 本	■ 本	■ 本	■ 本	■ 本

期間	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	再審査期間中の合計
ジーラスタ皮下注 3.6mg	■ 本	■ 本	■ 本

1.3.4.2. 推定使用患者数

■ から、再審査期間中の総推定使用患者数は、約 ■ 人と推定された。

1.3.5. 外国における承認、販売状況

本剤は、2002年1月に米国で承認されて以来、2022年7月現在、世界76ヵ国で承認、販売されている。

主な外国における承認、販売状況を以下の表1.3.5-1に示した。効能又は効果、用法及び用量については、米国及び欧州の状況を表1.3.5-2に示した。

表1.3.5-1 主な外国における承認、販売状況

承認国	販売名	用量	承認年月日	販売年月日
米国 ^a	Neulasta	6 mg	2002年1月31日	2002年4月1日
			2015年11月13日 ^b	2015年11月13日
イギリス	Neulasta	6 mg	2002年8月22日	2006年12月29日
ドイツ	Neulasta	6 mg	2002年8月22日	2006年12月29日
フランス	Neulasta	6 mg	2002年8月22日	2007年1月2日
オーストラリア	Neulasta	6 mg	2002年9月5日	2002年11月22日
	Ristempa	6 mg	2017年1月17日	2018年3月21日
	Tezmota	6 mg	2018年3月14日	2018年11月5日

a : IBDを持つ国

b : 適応症追加

表1.3.5-2 米国及び欧州における効能又は効果、用法及び用量

国・地域	効能又は効果・用法及び用量															
米国	<p>1) Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy The recommended dosage of Neulasta is a single subcutaneous injection of 6 mg administered once per chemotherapy cycle. For dosing in pediatric patients weighing less than 45 kg, refer to Table 1. Do not administer Neulasta between 14 days before and 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy.</p> <p>2) Patients with Hematopoietic Subsyndrome of Acute Radiation Syndrome The recommended dose of Neulasta is two doses, 6 mg each, administered subcutaneously one week apart. For dosing in pediatric patients weighing less than 45 kg, refer to Table 1. Administer the first dose as soon as possible after suspected or confirmed exposure to radiation levels greater than 2 gray (Gy). Administer the second dose one week after the first dose.</p> <p>Obtain a baseline complete blood count (CBC). Do not delay administration of Neulasta if a CBC is not readily available. Estimate a patient's absorbed radiation dose (i.e., level of radiation exposure) based on information from public health authorities, biodosimetry if available, or clinical findings such as time to onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetics.</p> <p>3) Administration Neulasta is administered subcutaneously via a single-dose prefilled syringe for manual use or for use with the on-body injector (OBI) for Neulasta, which is co-packaged with a single-dose prefilled syringe. Use of the OBI for Neulasta is not recommended for patients with Hematopoietic Subsyndrome of Acute Radiation Syndrome. Use of the OBI for Neulasta has not been studied in pediatric patients.</p> <p>Prior to use, remove the carton from the refrigerator and allow the Neulasta prefilled syringe to reach room temperature for a minimum of 30 minutes. Discard any prefilled syringe left at room temperature for greater than 48 hours.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not administer Neulasta if discoloration or particulates are observed.</p> <p>The needle cap on the prefilled syringes contains dry natural rubber (derived from latex); persons with latex allergies should not administer these products.</p> <p><i>Pediatric Patients weighing less than 45 kg</i> The Neulasta prefilled syringe is not designed to allow for direct administration of doses less than 0.6 mL (6 mg). The syringe does not bear graduation marks, which are necessary to accurately measure doses of Neulasta less than 0.6 mL (6 mg) for direct administration to patients. Thus, the direct administration to patients requiring dosing of less than 0.6 mL (6 mg) is not recommended due to the potential for dosing errors. Refer to Table 1.</p> <p>Table 1. Dosing of Neulasta for pediatric patients weighing less than 45 kg</p> <table border="1" data-bbox="501 1794 1252 1975"> <thead> <tr> <th>Body Weight</th> <th>Neulasta Dose</th> <th>Volume to Administer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Less than 10 kg*</td> <td>See below*</td> <td>See below*</td> </tr> <tr> <td>10 - 20 kg</td> <td>1.5 mg</td> <td>0.15 mL</td> </tr> <tr> <td>21 - 30 kg</td> <td>2.5 mg</td> <td>0.25 mL</td> </tr> <tr> <td>31 - 44 kg</td> <td>4 mg</td> <td>0.4 mL</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*For pediatric patients weighing less than 10 kg, administer 0.1 mg/kg (0.01 mL/kg) of Neulasta</small></p>	Body Weight	Neulasta Dose	Volume to Administer	Less than 10 kg*	See below*	See below*	10 - 20 kg	1.5 mg	0.15 mL	21 - 30 kg	2.5 mg	0.25 mL	31 - 44 kg	4 mg	0.4 mL
Body Weight	Neulasta Dose	Volume to Administer														
Less than 10 kg*	See below*	See below*														
10 - 20 kg	1.5 mg	0.15 mL														
21 - 30 kg	2.5 mg	0.25 mL														
31 - 44 kg	4 mg	0.4 mL														

表1.3.5-2 米国及び欧州における効能又は効果、用法及び用量（続き）

国・地域	効能又は効果・用法及び用量
欧州	<p>1) Therapeutic indications Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in adult patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).</p> <p>2) Posology and method of administration Neulasta therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in oncology and/or haematology.</p> <p><u>Posology</u> One 6 mg dose (a single pre-filled syringe) of Neulasta is recommended for each chemotherapy cycle, given at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy.</p> <p><u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Neulasta in children has not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><i>Patients with renal impairment</i> No dose change is recommended in patients with renal impairment, including those with end-stage renal disease.</p> <p><u>Method of administration</u> Neulasta is injected subcutaneously via:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a pre-filled syringe for manual administration; or • a pre-filled syringe with on-body injector for automatic administration. <p><i>Neulasta 6 mg solution for injection in pre-filled syringe</i> The manually administered injections should be given into the thigh, abdomen or upper arm.</p> <p><i>Neulasta 6 mg solution for injection in pre-filled syringe with on-body injector</i> The on-body injector must be filled using the co-packed pre-filled syringe. The on-body injector should be applied to intact, non-irritated skin on the back of the arm or abdomen. The back of the arm may only be used if there is a caregiver available to monitor the status of the on-body injector. Approximately 27 hours after the on-body injector is applied to the patient's skin, Neulasta will be delivered over approximately 45 minutes. Once filled, the on-body injector should be used for immediate application and can be applied on the same day as the administration of cytotoxic chemotherapy, as long as application is timed to ensure the on-body injector delivers Neulasta at least 24 hours after administration of cytotoxic chemotherapy.</p> <p>The on-body injector must only be used with the co-packed pre-filled syringe. The co-packed pre-filled syringe contains additional solution to compensate for residual liquid retained in the on-body injector after delivery. If the pre-filled syringe co-packed with the on-body injector is used for manually administering a subcutaneous injection, the patient will receive more than the recommended dose. If the pre-filled syringe for manual administration is used with the on-body injector, the patient may receive less than the recommended dose.</p>

1.4. 安全性に関する検討

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中に収集した副作用は 2089 例 3438 件（重篤 821 例 1149 件、非重篤 1386 例 2289 件）であり、そのうち総合機構に報告した副作用は 821 例 1149 件であった。再審査期間中に感染症として収集及び報告された症例はなかった。

主な副作用は、「発熱」303 例 328 件、「背部痛」204 例 228 件、「大動脈炎」169 例 172 件、「骨痛」148 例 149 件、「発熱性好中球減少症」102 例 112 件、「白血球数増加」102 例 107 件、「倦怠感」96 例 103 件、「血小板数減少」95 例 103 件、「関節痛」83 例 87 件及び「間質性肺疾患」81 例 82 件であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示した。

なお、副作用・感染症報告を電子的に行っているため、副作用・感染症症例報告の目次（別紙様式 11）は添付しない。

1.4.1.1. 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は別紙様式 9 に示したとおり、547 例 715 件であった。その内訳は、重篤な副作用が 343 例 448 件、非重篤な副作用が 221 例 267 件であった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用は、「発熱性好中球減少症」102 例 112 件、「肺炎」37 例 37 件、「血管炎」19 例 19 件、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」13 例 13 件、「急性移植片対宿主病」12 例 12 件、「血小板数増加」10 例 11 件、「疼痛」及び「手掌・足底発赤知覚不全症候群」各 10 例 10 件、「動悸」、「胸水」及び「筋骨格不快感」各 9 例 9 件であった。

「使用上の注意」から予測できない主な重篤な副作用は、「発熱性好中球減少症」96 例 106 件、「肺炎」37 例 37 件、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」13 例 13 件、「急性移植片対宿主病」12 例 12 件、「血管炎」9 例 9 件、「汎血球減少症」、「肺毒性」及び「芽球細胞数増加」各 7 例 7 件、「脳梗塞」6 例 7 件、「血小板数減少」5 例 7 件であった。

「使用上の注意」から予測できない主な非重篤な副作用は、「疼痛」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」及び「血管炎」各 10 例 10 件、「血小板数増加」9 例 10 件、「動悸」及び「筋骨格不快感」各 9 例 9 件、「発熱性好中球減少症」6 例 6 件、「好中球中毒性顆粒存在」2 例 6 件、「末梢性ニューロパチー」、「胸水」及び「発熱」各 4 例 4 件であった。

なお、副作用の予測性の判断において、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載を行っている副作用のうち、死亡症例については「予測できない副作用」と判定した。また「その他の副作用」の項に記載を行っている副作用のうち、死亡、死亡につながるおそれのある症例、障害に該当する症例については「予測できない副作用」と判定した。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用を検討した結果、「血小板数減少」については本剤との因果関係の合理的な可能性のある症例が 1 例集積されているものの、当該症例以外に、本剤との合理的な関連性が認められている症例はなく、また、添付文書での記載により医療現場に対して注意喚起を行っていることから、現時点で追加の対応は不要と判断した。

その他に、本剤との明確な関連性が認められている副作用はなく、また再審査期間中における副作用報告件数の傾向変化は認められなかったことから、新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

なお、「使用上の注意」から予測できない主な副作用以外についても検討した結果、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆された事象として、「インターロイキン濃度増加」、「全身性炎症反応症候群」、「ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症」及び「骨髄過形成」が認められたものの、いずれも1件のみの集積であったことから本剤のリスクと判断することはできず、それ以外の事象についてはいずれも本剤との明確な関連性は示されなかった。

以上のことから、再審査期間中に認められた「使用上の注意」から予測できない副作用について、新たな安全確保措置の実施は不要と判断した。

1.4.1.2. 重篤な副作用

再審査期間中に収集した副作用のうち、重篤な副作用は 821 例 1149 件であり、その一覧を表 1.4.1.2-1 に示した。そのうち「使用上の注意」から予測できない副作用が 343 例 448 件であり、「使用上の注意」から予測できる副作用が 546 例 701 件であった。

なお、再審査期間中に感染症として収集及び報告された症例はなかった。

表 1.4.1.2-1 重篤な副作用一覧

器官別大分類	基本語	例数	件数	
感染症および寄生虫症	膿瘍	1	1	
	虫垂炎	1	1	
	菌血症	3	3	
	蜂巣炎	1	1	
	フルニエー壊疽	1	1	
	真菌性心内膜炎	1	1	
	感染	3	3	
	ムコール症	1	1	
	腹膜炎	1	1	
	肺炎	37	37	
	誤嚥性肺炎	1	1	
	サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	
	術後創感染	1	1	
	進行性多巣性白質脳症	1	1	
	敗血症	5	5	
	敗血症性ショック	3	3	
	尿路感染	2	2	
	創傷感染	1	1	
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	1	
	四肢膿瘍	1	1	
	コリネバクテリウム性敗血症	1	1	
	ブドウ球菌感染	1	1	
	感染性胸水	1	1	
	播種性ムコール症	2	2	
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	13	13	
	アスペルギルス感染	1	1	
	感染性大動脈炎	2	2	
	全身性感染	1	1	
	細菌性腎炎	1	1	
	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	急性白血病	1	1
		血管中心性リンパ腫	1	1
乳癌		1	1	
再発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫		2	2	
白血病		1	1	
リンパ腫		4	4	
骨髄過形成		1	1	
骨髄異形成症候群		3	3	
再発前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病		1	1	
芽球発症		1	1	
非小細胞肺癌		1	1	
白血病再発	1	1		

表 1.4.1.2-1 重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類	基本語	例数	件数
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	1	1
	貧血	2	2
	凝血異常	1	1
	播種性血管内凝固	1	1
	発熱性好中球減少症	96	106
	溶血性尿毒症症候群	1	1
	リンパ節痛	1	1
	骨髄抑制	2	2
	好中球減少症	46	46
	好中球増加症	1	1
	汎血球減少症	7	7
	脾腫	11	11
	血小板減少症	25	25
	血栓性微小血管症	1	1
	血球減少症	1	1
	免疫性血小板減少症	1	1
免疫系障害	アナフィラキシー反応	6	6
	アナフィラキシーショック	8	8
	アナフィラキシー様反応	1	1
	過敏症	1	1
	サイトカインストーム	2	2
	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	1
	急性移植片対宿主病	12	12
	急性皮膚移植片対宿主病	2	2
	急性肝移植片対宿主病	2	2
	急性腸管移植片対宿主病	3	3
血球貪食性リンパ組織球症	4	4	
内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	1	1
代謝および栄養障害	脱水	2	2
	低アルブミン血症	1	1
	低カルシウム血症	1	1
	低カリウム血症	3	3
	低ナトリウム血症	1	1
	腫瘍崩壊症候群	1	1
	食欲減退	6	6
	高フェリチン血症	1	1
精神障害	無感情	1	1

表 1.4.1.2-1 重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類	基本語	例数	件数
神経系障害	意識変容状態	2	2
	脳出血	1	1
	脳梗塞	6	7
	浮動性めまい	1	1
	構語障害	1	1
	頭痛	1	1
	片麻痺	1	1
	感覚鈍麻	1	1
	白質脳症	1	1
	意識消失	3	3
	末梢性ニューロパチー	2	2
	くも膜下出血	2	2
	失神	2	2
	脳浮腫	1	1
	脳血管収縮	1	1
低酸素性虚血性脳症	1	1	
眼障害	網膜出血	1	1
心臓障害	心房細動	1	1
	心不全	2	2
	急性心不全	1	1
	心肺停止	1	1
	心筋梗塞	1	1
	心筋炎	1	1
	プリンツメタル狭心症	1	1
	心障害	1	1
	脂肪塞栓症候群	1	1
血管障害	大動脈解離	4	4
	大動脈炎	169	172
	動脈炎	33	36
	毛細血管漏出症候群	7	7
	巨細胞性動脈炎	3	3
	高血圧	1	1
	ショック	1	1
	高安動脈炎	12	12
	血栓症	1	1
	血管炎	9	9
	鎖骨下静脈血栓症	1	1
	静脈閉塞性疾患	1	1
	大動脈壁肥厚	3	3

表 1.4.1.2-1 重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類	基本語	例数	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	3	3
	咳嗽	2	2
	呼吸困難	5	5
	低酸素症	3	3
	間質性肺疾患	81	82
	喉頭浮腫	1	1
	肺障害	4	4
	肺浸潤	1	1
	胸水	5	5
	胸膜炎	1	1
	肺臓炎	9	9
	肺胞出血	3	3
	肺塞栓症	1	1
	肺出血	1	1
	肺水腫	1	1
	呼吸停止	1	1
	呼吸不全	3	3
	肺毒性	7	7
	口腔咽頭痛	3	3
	肺陰影	1	1
胃腸障害	腹痛	1	1
	上腹部痛	2	2
	下痢	3	3
	十二指腸潰瘍	1	1
	腸炎	1	1
	胃穿孔	1	1
	消化管壊死	1	1
	消化管穿孔	2	2
	血便排泄	1	1
	イレウス	1	1
	悪心	5	5
	消化性潰瘍	2	2
	口内炎	2	2
	上部消化管出血	1	1
	嘔吐	3	3
	下部消化管穿孔	1	1
肝胆道系障害	胆管炎	2	2
	肝機能異常	6	6
	肝毒性	1	1
	肝障害	4	4
	静脈閉塞性肝疾患	1	1
	薬物性肝障害	1	1

表 1.4.1.2-1 重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類	基本語	例数	件数
皮膚および皮下組織障害	急性熱性好中球性皮膚症	10	10
	薬疹	4	4
	紅斑	2	2
	多形紅斑	9	9
	多汗症	1	1
	そう痒症	2	2
	壞疽性膿皮症	1	2
	発疹	4	4
	皮膚変色	1	1
	皮膚剥脱	1	1
	皮膚潰瘍	1	1
	スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1
	蕁麻疹	12	12
	蕁麻疹様血管炎	3	3
	皮膚症状	1	1
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2
関節炎		2	2
背部痛		10	10
骨痛		7	7
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症		1	1
筋力低下		1	1
筋肉痛		4	4
筋炎		1	1
四肢痛		2	2
腎および尿路障害		高窒素血症	1
	糸球体腎炎	1	1
	血尿	1	1
	腎炎	1	1
	蛋白尿	1	1
	腎障害	1	1
	腎不全	2	2
	腎出血	1	1
	尿閉	1	1
	腎後性腎不全	1	1
	腎機能障害	4	4
急性腎障害	1	1	

表 1.4.1.2-1 重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類	基本語	例数	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1	1
	胸痛	2	2
	悪寒	1	1
	状態悪化	1	1
	死亡	6	6
	全身性浮腫	1	1
	高体温症	2	2
	治癒不良	1	1
	倦怠感	11	11
	浮腫	1	1
	末梢性浮腫	1	1
	疼痛	1	1
	発熱	62	67
	全身性炎症反応症候群	1	1
	体調不良	1	1
	カテーテル留置部位紅斑	1	1
	投与部位血管炎	1	1
	穿孔	1	1
	多臓器機能不全症候群	3	3
	臨床検査	血中クレアチニン増加	1
血中乳酸脱水素酵素増加		4	4
血圧低下		1	1
血中尿酸増加		2	2
C-反応性蛋白増加		14	16
心電図QT延長		1	1
ヘモグロビン減少		1	1
好中球数減少		10	11
好中球数増加		6	6
血小板数減少		26	28
赤血球数減少		1	1
白血球数減少		4	4
白血球数増加		8	8
血小板数増加		1	1
血中アルカリホスファターゼ増加		2	2
芽球細胞数増加		7	7
インターロイキン濃度増加		1	1
傷害、中毒および処置合併症	脊椎圧迫骨折	1	1
	血液幹細胞移植生着不全	2	2
外科および内科処置	帝王切開	1	1

MedDRA/J version(25.0)

1.4.1.3. 死亡症例

1.4.1.3.1. 「使用上の注意」から予測できない死亡症例

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない死亡症例は 47 例 59 件であり、その集積数を表 1.4.1.3-1 に示した。

なお、「その他の副作用」の項に記載を行っている副作用のうち、死亡、死亡につながるおそれのある症例、障害に該当する症例については「予測できない副作用」と判定した。

表 1.4.1.3-1 「使用上の注意」から予測できない死亡症例

器官別大分類	基本語	集積数
感染症および寄生虫症	フルニエー壊疽	1例1件
	真菌性心内膜炎	1例1件
	肺炎	3例3件
	サイトメガロウイルス性肺炎	1例1件
	進行性多巣性白質脳症	1例1件
	敗血症性ショック	1例1件
	ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1例1件
	アスペルギルス感染	1例1件
	全身性感染	1例1件
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	急性白血病	1例1件
	血管中心性リンパ腫	1例1件
	乳癌	1例1件
	再発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	2例2件
	再発前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1例1件
	非小細胞肺癌	1例1件
	白血病再発	1例1件
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	2例2件
免疫系障害	急性移植片対宿主病	1例1件
	血球貪食性リンパ組織球症	2例2件
神経系障害	脳梗塞	1例1件
	くも膜下出血	1例1件
	脳血管収縮	1例1件
心臓障害	急性心不全	1例1件
	心肺停止	1例1件
	心筋梗塞	1例1件
	心筋炎	1例1件
	心障害	1例1件
血管障害	毛細血管漏出症候群	3例3件
	静脈閉塞性疾患	1例1件
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	6例6件
	肺臓炎	1例1件
	呼吸停止	1例1件
	呼吸不全	1例1件
肝胆道系障害	肝障害	1例1件
腎および尿路障害	腎障害	1例1件
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	6例6件
	多臓器機能不全症候群	3例3件
臨床検査	血中尿酸増加	1例1件
	好中球数減少	1例1件
	好中球数増加	1例1件

1.4.1.3.2. 「使用上の注意」から予測できる死亡症例

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できる死亡症例は、なかった。

1.4.1.4. 安全性検討事項に該当する副作用

1.4.1.4.1. 重要な特定されたリスク

1.4.1.4.1.1. 間質性肺疾患

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 3/632 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。

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）。

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 112 例 113 件（重篤 104 例 105 件、非重篤 8 例 8 件）であった。転帰死亡の副作用は 7 例 7 件であり、その内訳は、「間質性肺疾患」6 例 6 件、「肺臓炎」1 例 1 件であった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.2. 脾腫・脾破裂

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 16 例 16 件（重篤 11 例 11 件、非重篤 5 例 5 件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.3. ショック、アナフィラキシー

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 16 例 16 件（すべて重篤）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.4. 急性呼吸窮迫症候群

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 6 例 6 件（すべて重篤）であった。転帰死亡の副作用は「呼吸不全」1例1件であった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.5. 芽球の増加

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 12 例 13 件（重篤 8 例 8 件、非重篤 4 例 5 件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.6. 毛細血管漏出症候群

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は9例9件（重篤7例7件、非重篤2例2件）であった。転帰死亡の副作用は「毛細血管漏出症候群」3例3件であった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.7. 骨痛・背部痛等の関連事象

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は342例379件（重篤17例17件、非重篤325例362件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中、重篤な「背部痛」の一過的な増加が認められた。「背部痛」については、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」で注意喚起しており、発現した事象の重篤性や転帰から鑑みて、現在の注意喚起の範囲を超える新たな情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.8. Sweet 症候群

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は17例17件（重篤10例10件、非重篤7例7件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.9. 皮膚血管炎

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「白血球破碎性血管炎」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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は5例5件（重篤3例3件、非重篤2例2件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られず、リスクプロファイルの更新が必要な情報は集積されなかった。

1.4.1.4.1.10. 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）

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。

以上のことから、「重要な特定されたリスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は226例254件（重篤210例235件、非重篤19例19件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中に副作用発現の増加傾向が認められたものの、2018年6月に使用上の注意の重大な副作用に「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、注意喚起を開始したことによる影響と考えられる。注意喚起後に集積した事象の重篤性や転帰から鑑みて、現在の注意喚起の範囲を超える新たな情報は集積されなかった。

1.4.1.4.2. 重要な潜在的リスク

1.4.1.4.2.1. 二次性悪性腫瘍

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%）。

以上のことから、「重要な潜在的リスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は12例12件（すべて重篤）であった。転帰死亡の副作用は4例4件であり、その内訳は、「急性白血病」、「血管中心性リンパ腫」、「乳癌」及び「非小細胞肺癌」各1件であった。

再審査期間中の集積情報より、未知重篤副作用（転帰死亡の副作用 2 件を含む）を集積したものの、いずれも原疾患、併用化学療法又は放射線療法の影響が考えられ、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例は認められなかった。

1.4.1.4.2.2. 重篤な血小板減少症

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髓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。

以上のことから、「重要な潜在的リスク」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 128 例 137 件（重篤 50 例 53 件、非重篤 79 例 84 件）であった。転帰死亡の副作用はなかった。

再審査期間中の集積情報より、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される未知重篤副作用を認めたものの、いずれも化学療法の影響が考えられ、本剤との明確な関連性は示唆されなかった。その他、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例は認められなかった。

1.4.1.4.3. 重要な不足情報

1.4.1.4.3.1. 小児への使用

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、「重要な不足情報」に設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 6 例 15 件（重篤 3 例 11 件、非重篤 3 例 4 件）であった。転帰死亡の副作用は 1 例 2 件であり、その内訳は、「サイトメガロウイルス性肺炎」及び「血球貪食性リンパ組織球症」各 1 件であった。

再審査期間中の集積情報より、未知重篤副作用（転帰死亡の副作用 2 件を含む）を集積したものの、病態悪化に伴う潜在的感染の再活性化や化学療法及び薬剤アレルギーの影響が考えられ、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例は認められなかった。

1.4.1.5. 重点調査項目以外の注目すべき事象

本剤の一般使用成績調査において「重点調査項目以外の注目すべき事象」として設定した事象について評価を行った。

「重点調査項目以外の注目すべき事象」の定義は 1.4.2.1.13 項に示したとおりである。

1.4.1.5.1. 発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症の発現の有無は、本剤の一般使用成績調査における有効性の評価指標であるが、安全性の観点でも評価するため設定した。

再審査期間中に集積した副作用は 102 例 112 件（重篤 96 例 106 件、非重篤 6 例 6 件）であった。転帰死亡の副作用は「発熱性好中球減少症」2 例 2 件であった。

再審査期間中に集積した事象について評価検討を行ったが、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例の集積は認められなかった。また、再審査期間中の集積情報より発生傾向に変化は見られなかった。

1.4.1.5.2. 血小板減少症

血小板減少症については、1.4.1.4.2.2 項に記載したとおりである。

1.4.1.5.3. 二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍については、1.4.1.4.2.1 項に記載したとおりである。

1.4.1.5.4. 大型血管炎

大型血管炎については、1.4.1.4.1.10 項に記載したとおりである。

1.4.1.5.5. 抗体発現

再審査期間中に「抗体発現」に該当する副作用は集積しなかった。

1.4.1.6. 「使用上の注意」改訂に至った事象

「使用上の注意」改訂に至った経緯を別紙様式 3 に示した。そのうち、「使用上の注意」改訂に至った事象とその改訂理由を下記に示した。

1.4.1.6.1. 糸球体腎炎

本剤の有効成分「ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）」の CCDS に「糸球体腎炎」が追記され、集積症例の検討を行った結果、本剤の国内製造販売後及び承認申請時までの国内臨床試験において、「糸球体腎炎」を発現した症例は集積していないが、外国において本剤との関連性が否定できない「糸球体腎炎」が報告されていることから、「その他の副作用」の項に「糸球体腎炎」を追記した。

1.4.1.6.2. 大型血管炎

本剤の有効成分「ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）」の 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並びに 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 号の通知を踏まえて、「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）」を追記した。

1.4.1.6.3. 重篤な血小板減少

PMDA が MID-NET[®]を用いて行った「G-CSF 製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査」において、本剤投与後に血小板減少（ $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）のリスクの増加が示唆されたことに基づき発出された 2020 年 3 月 31 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 0331 第 1 号の通知を踏まえて、「その他の注意」の項に「本剤投与後に血小板減少（ $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）のリスクの増加が示唆された」旨を追記した。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1. ジーラスタ皮下注 3.6mg 一般使用成績調査

1.4.2.1.1. 有害事象発現状況

本調査における有害事象発現症例割合は 36.97% (566 例/1531 例) であった。

SOC 別の主な有害事象発現症例割合 (5.00%以上) は、「血液およびリンパ系障害」9.41% (144/1531 例)、「胃腸障害」9.08% (139/1531 例)、「臨床検査」8.95% (137/1531 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.43% (129/1531 例) 及び「筋骨格系および結合組織障害」8.36% (128/1531 例) であった。

PT 別の主な有害事象発現症例割合 (3.00%以上) は、「発熱性好中球減少症」5.49% (84/1531 例)、「発熱」4.31% (66/1531 例)、「背部痛」3.92% (60/1531 例) 及び「悪心」3.14% (48/1531 例) であった。

本剤の承認時までの国内臨床試験における有害事象発現症例割合は 99.84% (631/632 例) であった。

SOC 別の主な有害事象発現症例割合 (50.00%以上) は、「臨床検査」82.12% (519/632 例)、「皮膚および皮下組織障害」79.43% (502/632 例)、「胃腸障害」75.32% (476/632 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」73.26% (463/632 例)、「神経系障害」59.81% (378/632 例) 及び「筋骨格系および結合組織障害」58.54% (370/632 例) であった。

PT 別の主な有害事象発現症例割合 (30.00%以上) は、「白血球数減少」56.49% (357/632 例)、「好中球数減少」54.59% (345/632 例)、「脱毛症」50.32% (318/632 例)、「血小板数減少」49.37% (312/632 例)、「倦怠感」47.15% (298/632 例)、「悪心」33.39% (211/632 例)、「便秘」33.07% (209/632 例)、「味覚障害」31.80% (201/632 例)、「発熱」31.49% (199/632 例) 及び「血中乳酸脱水素酵素増加」31.17% (197/632 例) であった。

以上、本調査における有害事象発現症例割合は、承認時までの国内臨床試験における SOC 別の有害事象と比較した結果、上回るものはなく、また、本調査で 1.00%以上に認められた主な PT 別の有害事象を承認時と比較した結果、上回るものはなかった。

1.4.2.1.2. 副作用発現状況

本調査における副作用の発現状況を別紙様式 15「製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況」に、承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況を別紙様式 2「承認時までの副作用・感染症の発現状況」に、それぞれ示した。

1.4.2.1.2.1. 全体

本調査における副作用発現症例割合は 18.88% (289/1531 例) であった。

SOC 別の主な副作用発現割合 (2.00%以上) は、「筋骨格系および結合組織障害」7.12% (109/1531 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.51% (69/1531 例)、「臨床検査」4.44% (68/1531 例)、「胃腸障害」2.61% (40/1531 例) 及び「皮膚および皮下組織障害」2.09% (32/1531 例) であった。

PT 別の主な副作用発現割合 (1.00%以上) は、「背部痛」3.59% (55/1531 例)、「発熱」3.14% (48/1531 例)、「関節痛」2.16% (33/1531 例)、「肝機能異常」1.50% (23/1531 例)、「筋肉痛」1.31% (20/1531 例) 及び「骨痛」1.18% (18/1531 例) であった。

本剤の承認時までの国内臨床試験における副作用発現症例割合は 75.00% (474/632 例) であった。

SOC 別の主な副作用発現症例割合 (10.00%以上) は、「臨床検査」41.77% (264/632 例)、「筋骨格系および結合組織障害」36.87% (233/632 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」27.37% (173/632 例)、「皮膚および皮下組織障害」17.72% (112/632 例)、「神経系障害」12.03% (76/632 例) 及び「胃腸障害」10.28% (65/632 例) であった。

PT 別の主な副作用発現症例割合 (5.00%以上) は、「血中乳酸脱水素酵素増加」25.63% (162/632 例)、「背部痛」19.15% (121/632 例)、「発熱」14.40% (91/632 例)、「関節痛」14.24% (90/632 例)、「倦怠感」10.28% (65/632 例)、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」各 9.65% (61/632 例)、「頭痛」8.39% (53/632 例)、「筋肉痛」8.07% (51/632 例)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「白血球数増加」各 7.12% (45/632 例)、「好中球数増加」6.49% (41/632 例)、「発疹」6.33% (40/632 例) 及び「リンパ球数減少」5.54% (35/632 例) であった。

以上、本調査における副作用発現症例割合は、承認時までの国内臨床試験における SOC 別の副作用と比較した結果、「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」で僅かに高かった。また、本調査における PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) を承認時と比較した結果、「肝機能異常」で僅かに高かったが、既知の事象であること、重篤性の発現割合が高まる傾向などは認められなかった。

本調査において集積された副作用を検討した結果、添付文書の改訂等を要する新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、追加の安全対策は不要と判断した。

1.4.2.1.2.2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

本調査における「使用上の注意」から予測できない副作用発現症例割合は 4.51% (69/1531 例) であった。

PT 別の主な「使用上の注意」から予測できない副作用発現症例割合 (0.20%以上) は、「発熱性好中球減少症」0.78% (12/1531 例)、「末梢性ニューロパチー」及び「芽球細胞数増加」各 0.26% (4/1531 例)、「膀胱炎」、「腎機能障害」及び「血小板数増加」各 0.20% (3/1531 例) であった。

以上、これらの副作用については、他の要因 (患者背景、化学療法 等) の関与が考えられる副作用や、情報不足のため評価困難な副作用であり、本剤との関連性が明確ではないため、現時点での新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.2.1.2.3. 重篤な副作用

本調査における重篤な副作用発現症例割合は 3.27% (50/1531 例) であった。

PT 別の主な重篤な副作用発現症例割合 (0.20%以上) は、「発熱性好中球減少症」0.78% (12/1531 例)、「間質性肺疾患」0.39% (6/1531 例)、「発熱」0.33% (5/1531 例)、「芽球細胞数増加」0.26% (4/1531 例) 及び「腎機能障害」0.20% (3/1531 例) であった。

これらの重篤な副作用は、他の要因 (患者背景、化学療法等) の関与が考えられる副作用や、情報不足のため評価困難な副作用であり、本剤との関連性が明確ではないため、現時点での新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.2.1.2.4. 転帰が死亡と報告された副作用

本調査において、転帰が死亡と報告された副作用は、乳がん患者において認められた「呼吸停止」の1例であった。FEC療法3コース目のday2に本剤を投与し、day5（本剤投与3日後）に呼吸停止となり、死亡した。報告者は、「化学療法導入前に降圧薬の投与を開始したが、高血圧は認められており、脳血管、心血管イベントの可能性も考えられるため、本剤との因果関係は不明」との見解を示している。

1.4.2.1.3. 副作用発現に影響を及ぼす要因

副作用の発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行うため、患者背景要因ごとの副作用発現症例割合に対し部分集団解析を行った。部分集団解析は「 χ^2 検定」又は「Cochran-Armitageの傾向性検定」を選択し、危険率は両側5%とした。

解析結果のうち、統計学的有意差が認められた項目を表1.4.2.1.3-1に示した。副作用発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景要因は、「性別」、「投与開始時年齢（歳）」、「原疾患名（がんの診断名）」、「全身状態（PS）」、「アレルギー歴・薬物過敏症歴」、「既往歴」、「合併症」、「本剤使用理由（医師評価）」、「本剤使用理由（企業評価）」及び「直近3ヵ月以内の発熱性好中球減少症」であった。

統計学的有意差が認められた患者背景の項目の副作用発現症例割合は、「原疾患名（がんの診断名）」では、「乳がん」25.13%（201/800例）、「非ホジキンリンパ腫」13.99%（54/386例）及び「肺がん」8.28%（14/169例）の順に高かった。

「乳がん」患者での副作用発現症例割合は、原疾患の中で最も高かったが、がん化学療法によく奏効するため、治療強度を高めた治療が積極的に実施されているがん腫であり、このことから副作用の発現症例割合が高くなった可能性が考えられた。

また、「性別」の副作用発現症例割合は、「女性」22.55%（242/1073例）が「男性」10.26%（47/458例）よりも2倍以上高く、「年齢」では、「15～65歳未満」21.86%（179/819例）が「65歳以上」15.47%（110/711例）よりも高かった。他の原疾患よりも副作用発現症例割合の高い「乳がん」患者が全体の52.25%（800/1531例）を占めており、「乳がん」が女性に多くみられる疾患であることが影響していると考えられた。同様に、他の原疾患よりも副作用発現症例割合の高い「乳がん」患者では、15～65歳未満の非高齢者が占める割合が71.75%（574/800例）と最も高く、一般的に非高齢者では標準的ながん化学療法が積極的に行われるため、副作用の発現症例割合も高くなった可能性が考えられた。

「全身症状（PS）」では、「PS 0」21.46%（227/1058例）、「PS 1」14.05%（52/370例）、「PS 2」10.00%（7/70例）、「PS 3」5.88%（1/17例）、「PS 4」11.11%（1/9例）の順に副作用発現症例割合が低くなる傾向であった。一般的に、全身状態の状態の良い患者又は非高齢者（15～65歳未満）に対しては、標準的ながん化学療法が積極的に行われるため、副作用の発現症例割合も高くなった可能性が考えられた。

「アレルギー歴・薬物過敏症歴」では、「有」27.59%（56/203例）が「無」17.56%（230/1310例）よりも副作用発現症例割合が高く、「有」の中でもアレルギーの原因が「薬剤」32.04%（33/103例）である患者で副作用発現症例割合が高かった。アレルギー歴・薬物療法歴を有する患者については、本剤投与後の副作用発現に影響を与える可能性があると考えられたが、添付文書にて注意喚起済みの内容と齟齬はなく、引き続き現行のリスク最小化活動を継続することで問題ないと判断した。

「既往歴」では、「有」21.48% (122/568 例) が「無」17.34% (167/963 例) よりも副作用発現症例割合が高かった。既往歴「有」の中では、既往歴（「発熱性好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症以外」）別の副作用発現症例割合は、それぞれ 21.08% (74/351 例) 及び 22.26% (67/301 例) であった。「合併症」では、「有」22.05% (66/753 例) が「無」15.81% (123/778 例) よりも副作用発現症例割合が高かった。なお、合併症「有」の中で、「発熱性好中球減少症以外」を合併していた症例のみに副作用が発現した。既往歴及び合併症等を患者背景に持つ患者については、本剤投与後の副作用発現に影響を及ぼす可能性があると考えられるため本剤投与後も注意深く観察する必要があると考えた。

「本剤使用理由（医師評価）」別の副作用発現症例割合は、「一次予防的投与」21.02% (165/785 例)、「二次予防的投与」16.78% (120/715 例)、「一次及び二次予防的投与に該当せず」8.00% (2/25 例) であった。一方、「本剤使用理由（企業評価）」別の副作用発現症例割合は、「一次予防的投与」21.08% (164/778 例)、「二次予防的投与」16.64% (125/751 例) であり、医師評価及び企業評価のいずれも一次予防的投与の副作用発現症例割合が高い傾向にあった。

「直近 3 ヶ月以内の発熱性好中球減少症」の発症有無別の副作用発現症例割合は、「有」21.18% (68/321 例) が「無」13.98% (78/558 例) よりも高かった。直近 3 ヶ月以内の化学療法により発熱性好中球減少症を発症した患者において、副作用の発現症例割合が高い傾向にあることから、本剤投与後も注意深く観察する必要があると考えた。

以上、患者背景別に副作用発現症例割合を検討した結果、「投与開始時年齢（歳）」、「性別」、「原疾患名（がんの診断名）」、「全身状態（PS）」、「アレルギー歴・薬物過敏症歴」、「既往歴」、「合併症」、「直近 3 ヶ月以内の発熱性好中球減少症」、「本剤使用理由（企業評価）」及び「本剤使用理由（医師評価）」において有意差が認められたものの、これらについては通常がん化学療法開始にあたり、十分考慮されるものである。また、本剤を使用するにあたっては、添付文書「効能又は効果に関する注意」に「国内外の最新のガイドライン等を参考にすること」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と判断した。

表 1.4.2.1.3-1 患者背景別の副作用発現状況一覧（有意差が認められた項目）

項目	区分	症例数(%)	副作用発現症例数(%)	検定 ^d	
安全性解析対象症例		1531	289		
性別	男	458 (29.92)	47 (10.26)	X) P<0.001	
	女	1073 (70.08)	242 (22.55)		
投与開始時年齢(歳)	0~14歳	1 (0.07)	0 (0.00)	C) P=0.001	
	15~64歳	819 (53.49)	179 (21.86)		
	65歳~	711 (46.44)	110 (15.47)		
原疾患名(がんの診断名)	乳がん	800 (52.25)	201 (25.13)	X) P<0.001	
	非ホジキンリンパ腫	386 (25.21)	54 (13.99)		
	肺がん	169 (11.04)	14 (8.28)		
	その他	176 (11.50)	20 (11.36)		
全身状態(PS)	0	1058 (69.11)	227 (21.46)	C) P<0.001	
	1	370 (24.17)	52 (14.05)		
	2	70 (4.57)	7 (10.00)		
	3	17 (1.11)	1 (5.88)		
	4	9 (0.59)	1 (11.11)		
	不明	7 (0.46)	1 (14.29)		
アレルギー歴・薬物過敏症歴	無	1310 (85.56)	230 (17.56)	X) P<0.001	
	有 ^a	アレルギー 食物・花粉・ハウスダスト 薬剤 その他・不明	203 (13.26)		56 (27.59)
			101 (49.75)		24 (23.76)
			103 (50.74)		33 (32.04)
			22 (10.84)		7 (31.82)
	不明	18 (1.18)	3 (16.67)		
既往歴	無	963 (62.90)	167 (17.34)	X) P=0.045	
	有 ^a	発熱性好中球減少症	351 (61.80)		74 (21.08)
		発熱性好中球減少症以外	301 (52.99)		67 (22.26)
		その他	568 (37.10)		122 (21.48)
合併症	無	778 (50.82)	123 (15.81)	X) P=0.001	
	有 ^a	発熱性好中球減少症	2 (0.27)		0 (0.00)
		発熱性好中球減少症以外	753 (100.00)		166 (22.05)
		その他	753 (49.18)		166 (22.05)
本剤使用理由 ^a (医師評価)	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制		1529 (99.87)	289 (18.90)	X) P=0.041
		一次予防的投与	785 (51.34)	165 (21.02)	
		二次予防的投与	715 (46.76)	120 (16.78)	
		一次及び二次予防的投与に該当せず ^a	25 (1.64)	2 (8.00)	
		不明	4 (0.26)	2 (50.00)	
	その他	4 (0.26)	0 (0.00)		
本剤使用理由 (企業評価)	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制		1529 (99.87)	289 (18.90)	X) P=0.026
		一次予防的投与	778 (50.88)	164 (21.08)	
		二次予防的投与	751 (49.12)	125 (16.64)	
直近3ヵ月以内 ^b の発熱性好中球減少症 ^c	無	558 (63.27)	78 (13.98)	X) P=0.005	
	有	321 (36.39)	68 (21.18)		
	不明	3 (0.34)	0 (0.00)		

a : 重複集計

b : 初回本剤投与開始3ヵ月以内

c : 直近3ヵ月以内にがん化学療法を実施した症例に対する割合

d : X) χ^2 二乗検定、C) Cochran-Armitage の傾向性検定

1.4.2.1.4. 主要原疾患別有害事象・副作用発現状況

乳がん患者 800 例における有害事象発現症例割合は 41.38% (331/800 例) であった。PT 別の主な有害事象発現症例割合 (2.00%以上) は、「発熱」5.88% (47/800 例)、「背部痛」5.75% (46/800 例)、「悪心」4.63% (37/800 例)、「関節痛」4.25% (34/800 例)、「便秘」4.13% (33/800 例)、「発熱性好中球減少症」4.00% (32/800 例)、「貧血」3.38% (27/800 例)、「口内炎」3.25% (26/800 例)、「肝機能異常」3.13% (25/800 例)、「筋肉痛」2.88% (23/800 例)、「倦怠感」2.75% (22/800 例)、「食欲減退」2.63% (21/800 例)、「好中球数減少」2.25% (18/800 例)、「味覚障害」及び「浮腫」各 2.13% (17/800 例)、「下痢」、「蕁麻疹」、「血小板数減少」及び「白血球数減少」各 2.00% (16/800 例) であった。

非ホジキンリンパ腫患者 386 例における有害事象発現症例割合は 34.72% (134/386 例) であった。PT 別の主な有害事象発現症例割合 (2.00%以上) は、「発熱性好中球減少症」9.07% (35/386 例)、「帯状疱疹」及び「発熱」各 2.59% (10/386 例)、「背部痛」、「血小板数減少」、「白血球数減少」及び「末梢性ニューロパチー」各 2.33% (9/386 例)、「貧血」、「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「好中球数減少」各 2.07% (8/386 例) であった。

肺がん患者 169 例における有害事象発現症例割合は 27.81% (47/169 例) であった。PT 別の主な有害事象発現症例割合 (2.00%以上) は、「血小板数減少」4.73% (8/169 例)、「貧血」4.14% (7/169 例)、「便秘」3.55% (6/169 例)、「発熱性好中球減少症」、「食欲減退」及び「口内炎」各 2.37% (4/169 例) であった。

乳がん患者 800 例における副作用発現症例割合は 25.13% (201/800 例) であった。PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) は、「背部痛」5.38% (43/800 例)、「発熱」4.88% (39/800 例)、「関節痛」3.38% (27/800 例)、「肝機能異常」2.63% (21/800 例)、「筋肉痛」2.50% (20/800 例)、「骨痛」1.75% (14/800 例)、「貧血」、「蕁麻疹」及び「倦怠感」各 1.50% (12/800 例)、「便秘」及び「血小板数減少」各 1.38% (11/800 例)、「味覚障害」及び「悪心」1.13% (9/800 例) であった。

非ホジキンリンパ腫患者 386 例における副作用発現症例割合は 13.99% (54/386 例) であった。PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) は、「背部痛」2.07% (8/386 例)、「血中乳酸脱水素酵素増加」1.81% (7/386 例)、「発熱」1.55% (6/386 例)、「発熱性好中球減少症」1.04% (4/386 例) であった。

肺がん患者 169 例における副作用発現症例割合は 8.28% (14/169 例) であった。PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) は、「白血球数増加」及び「好中球数増加」各 1.18% (2/169 例) であった。

乳がん、非ホジキンリンパ腫及び肺がん患者における有害事象発現症例割合はそれぞれ 41.38% (331/800 例)、34.72% (134/386 例) 及び 27.81% (47/169 例) であった。

1.00%以上に認められた有害事象のうち、「発熱」、「発熱性好中球減少症」、「貧血」及び「血小板減少」は各原疾患において共通して認められていた。他の多くの事象は、原疾患毎に種類、発現割合は異なっていたが、いずれも忍容であった。

一方、乳がん、非ホジキンリンパ腫及び肺がん患者における副作用発現症例割合はそれぞれ 25.13% (201/800 例)、13.99% (54/386 例) 及び 8.28% (14/169 例) であった。

各原疾患に共通して認められた発現症例割合 1.00%以上の副作用はなく、原疾患毎に副作用の種類、発現割合は異なっていた。

以上、発現症例割合の高い有害事象及び副作用については、共通する事象も含まれていたが、多くの事象は原疾患毎に異なっていた。また、いずれの原疾患においても、本剤投与に関連して臨床上問題となる事象は認められなかった。一方、主要 3 がん腫以外のがん腫を原疾患とした 176 例においても、臨床上問題となる事象の発現は認められなかったことから、本剤は特定のがん腫問わず、広く使用できることが示唆された。

1.4.2.1.5. 主要化学療法レジメン別の有害事象・副作用発現状況

安全性解析対象症例 1531 例のうち、主要原疾患における主要化学療法レジメン別の本剤投与サイクル 1 における有害事象発現状況を検討した。

有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、乳がん患者では、TCH 療法 54.44% (6/11 例)、DTX 単剤 41.86% (18/43 例)、TC 療法 39.09% (86/220 例)、その他抗がん剤 (単剤) 35.29% (6/17 例)、FEC 療法 29.46% (66/224 例)、その他抗がん剤 (複数) 25.00% (2/8 例)、AC 療法 23.38% (18/77 例)、DTX/HER 21.05% (4/19 例) であった。

非ホジキンリンパ腫患者における有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、その他抗がん剤 (複数) 35.42% (34/96 例)、R-THP-COP 療法 27.03% (10/37 例)、RIT/CPA/DOX/VCR 21.43% (6/28 例) 及び CHOP 療法 20.00% (9/45 例) であった。

肺がん (NSCLC) 患者における有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、CBDCA/PEM/BV 30.00% (3/10 例) 及びその他抗がん剤 (複数) 25.00% (8/32 例) であった。

肺がん (SCLC) 患者における有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、CDDP/VP-16 40.00% (6/15 例)、CBDCA/VP-16 26.67% (8/30 例) 及び AMR 単剤 21.74% (5/23 例) であった。

また、同一レジメンを複数回施行した場合の有害事象発現症例割合を検討した。

有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法レジメンは、乳がん患者では、TCH 療法 63.64% (7/11 例)、TC 療法 50.00% (110/220 例)、DTX/HER 42.11% (8/19 例)、DTX 単剤 41.86% (18/43 例)、FEC 療法 38.84% (87/224 例)、DTX/HER/PER 及びその他抗がん剤 (単剤) 各 35.29% (6/17 例)、AC 療法 33.77% (26/77 例)、EC 療法 26.39% (38/144 例)、EPI 単剤 25.00% (5/20 例) 及びその他抗がん剤 (複数) 25.00% (2/8 例) であった。

非ホジキンリンパ腫患者における有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、R-THP-COP 療法 43.24% (16/37 例)、その他抗がん剤 (複数) 42.71% (41/96 例)、RIT/CPA/DOX/VCR 39.29% (11/28 例)、CHOP 療法 31.11% (14/45 例)、THP-COP 療法 27.27% (3/11 例)、R-CHOP 療法 26.85% (40/149 例) 及びその他抗がん剤 (単剤) 25.00% (5/20 例) であった。

肺がん (NSCLC) 患者における有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、CBDCA/PEM/BV 60.00% (6/10 例)、その他抗がん剤 (複数) 25.00% (8/32 例)、CDDP/PEM 20.00% (1/5 例) であった。

肺がん (SCLC) 患者における有害事象発現症例割合が 20.00%以上の化学療法は、CDDP/VP-16 53.33% (8/15 例)、CBDCA/VP-16 33.33% (10/30 例)、AMR 単剤 21.74% (5/23 例) であった。

また、主要原疾患における主要化学療法レジメン別に有害事象の発現状況を検討した結果、4 レジメン以上に共通して認められた有害事象は、乳がんでは、「貧血」、「発熱性好中球減

少症」、「食欲減退」、「不眠症」、「味覚障害」、「間質性肺疾患」、「上気道の感染」、「便秘」、「下痢」、「悪心」、「口内炎」、「肝機能異常」、「関節痛」、「背部痛」、「骨痛」、「筋肉痛」、「倦怠感」、「浮腫」、「発熱」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「白血球数減少」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」、非ホジキンリンパ腫では、「帯状疱疹」、「貧血」、「発熱性好中球減少症」、「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「C-反応性蛋白増加」及び「血小板数減少」、肺がんでは、「貧血」、「口内炎」及び「血小板数減少」であった。他の多くの有害事象は化学療法レジメン毎に有害事象の種類、発現割合は異なっていた。

安全性解析対象症例 153 例のうち、主要原疾患における主要化学療法レジメン別の本剤投与サイクル1における副作用発現状況を検討した。

副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、乳がん患者では、TC 療法 27.27% (60/220 例)、DTX 単剤 25.58% (11/43 例)、TCH 療法 18.18% (2/11 例)、DTX/HER/PER 及びその他抗がん剤 (単剤) 各 17.65% (3/17 例)、FEC 療法 13.39% (30/224 例) 及びその他抗がん剤 (複数) 12.50% (1/8 例) であった。

非ホジキンリンパ腫患者における副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、R-THP-COP 療法 16.22% (6/37 例)、その他抗がん剤 (複数) 14.58% (14/96 例)、RIT/CPA/DOX/VCR 療法 10.71% (3/28 例) 及びその他抗がん剤 (単剤) 10.00% (2/20 例) であった。

肺がん (NSCLC) 患者における副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、CBDCA/PEM/BV 20.00% (2/10 例) であった。

肺がん (SCLC) 患者における副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、CDDP/VP-16 26.67% (4/15 例)、CBDCA/VP-16 13.33% (4/30 例) であった。

また、同一レジメン施行中の副作用発現症例割合を検討した。

副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、乳がん患者では、TC 療法 37.27% (82/220 例)、TCH 療法 36.36% (4/11 例)、DTX/HER/PER 35.29% (6/17 例)、DTX 単剤 25.58% (11/43 例)、FEC 療法 18.30% (41/224 例)、その他抗がん剤 (単剤) 17.65% (3/17 例)、EC 療法 17.36% (25/144 例)、DTX/HER 15.79% (3/19 例)、EPI 単剤 15.00% (3/20 例)、AC 療法 14.29% (11/77 例) 及びその他抗がん剤 (複数) 12.50% (1/8 例) であった。

非ホジキンリンパ腫患者における副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、R-THP-COP 療法 18.92% (7/37 例)、THP-COP 療法 18.18% (2/11 例)、RIT/CPA/DOX/VCR 療法 17.86% (5/28 例)、その他抗がん剤 (複数) 16.67% (16/96 例)、その他抗がん剤 (単剤) 15.00% (3/20 例)、CHOP 療法 11.11% (5/45 例) であった。

肺がん (NSCLC) 患者における副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、CBDCA/PEM/BV 20.00% (2/10 例) であった。

肺がん (SCLC) 患者における副作用発現症例割合が 10.00%以上の化学療法レジメンは、CDDP/VP-16 33.33% (5/15 例)、CBDCA/VP-16 13.33% (4/30 例) であった。

主要原疾患における主要化学療法レジメン別に副作用の発現状況を検討した結果、3 レジメン以上に共通して認められた副作用は、乳がんでは、「貧血」、「発熱性好中球減少症」、「味覚障害」、「不眠症」、「間質性肺疾患」、「腹痛」、「便秘」、「悪心」、「口内炎」、「肝機能異常」、「関節痛」、「背部痛」、「骨痛」、「筋肉痛」、「倦怠感」、「発熱」、

「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血小板数減少」、「白血球数増加」、「血小板数増加」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」、非ホジキンリンパ腫では、「発熱性好中球減少症」、「背部痛」、「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「C-反応性蛋白増加」、肺がんでは該当する副作用は認められなかった。他の多くの副作用は化学療法レジメン毎に副作用の種類、発現割合は異なっていた。

1.4.2.1.6. 本剤投与サイクル毎の有害事象・副作用発現状況

本剤投与サイクル毎の有害事象発現症例割合は、「サイクル 1」が 25.73% (394/1531 例)、「サイクル 2」が 16.34% (201/1230 例)、「サイクル 3」が 11.63% (119/1023 例)、「サイクル 4」が 11.44% (86/752 例)、「サイクル 5」が 10.67% (35/328 例)、「サイクル 6」が 7.80% (16/205 例) であった。

本剤投与サイクル毎の SOC 別の主な有害事象発現症例割合 (2.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 1」では、「胃腸障害」6.40% (98/1531 例)、「臨床検査」6.34% (97/1531 例)、「筋骨格系および結合組織障害」6.27% (96/1531 例)、「血液およびリンパ系障害」5.23% (80/1531 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.38% (67/1531 例)及び「皮膚および皮下組織障害」2.09% (32/1531 例)であった。以降、「サイクル 2」では、「臨床検査」3.33% (41/1230 例)、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」各 3.01% (37/1230 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.93% (36/1230 例)及び「皮膚および皮下組織障害」2.60% (32/1230 例)、「サイクル 3」では、「血液およびリンパ系障害」2.44% (25/1023 例)、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 2.05% (21/1023 例)、「サイクル 4」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.72% (28/752 例)、「サイクル 5」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.05% (10/328 例)、「臨床検査」2.13% (7/328 例)、「サイクル 6」では、「血液およびリンパ系障害」2.44% (5/205 例)であった。

また、本剤投与サイクル毎の PT 別の主な有害事象発現症例割合 (1.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 1」では、「発熱性好中球減少症」3.79% (58/1531 例)、「背部痛」3.07% (47/1531 例)、「発熱」2.61% (40/1531 例)、「悪心」2.09% (32/1531 例)、「関節痛」及び「血小板数減少」各 2.02% (31/1531 例)、「便秘」1.96% (30/1531 例)、「好中球数減少」1.83% (28/1531 例)、「口内炎」1.44% (22/1531 例)、「倦怠感」及び「白血球数減少」各 1.18% (18/1531 例)、「筋肉痛」1.11% (17/1531 例)及び「食欲減退」1.05% (16/1531 例)であった。以降、「サイクル 2」では、「発熱」1.54% (19/1230 例)、「貧血」1.46% (18/1230 例)、「悪心」1.22% (15/1230 例)及び「発熱性好中球減少症」1.14% (14/1230 例)、「サイクル 3」では、「発熱性好中球減少症」1.37% (14/1023 例)、「サイクル 4」では、「発熱性好中球減少症」1.46% (11/752 例)、「発熱」1.33% (10/752 例)及び「浮腫」1.06% (8/752 例)、「サイクル 5」では、「発熱」1.52% (5/328 例)、「サイクル 6」では、「発熱性好中球減少症」1.95% (4/205 例)及び「発熱」1.46% (3/205 例)であった。

本剤投与サイクル毎の副作用発現症例割合は、「サイクル 1」が 12.87% (197/1531 例)、「サイクル 2」が 7.40% (91/1230 例)、「サイクル 3」が 6.06% (62/1023 例)、「サイクル 4」

が 4.52% (34/752 例)、「サイクル 5」が 3.96% (13/328 例)、「サイクル 6」が 3.90% (8/205 例)であった。

本剤投与サイクル毎の SOC 別の主な副作用発現症例割合 (2.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 1」では、「筋骨格系および結合組織障害」5.62% (86/1531 例)、「臨床検査」2.81% (43/1531 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.55% (39/1531 例)であった。「サイクル 2」以降、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

また、本剤投与サイクル毎の PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 1」では、「背部痛」2.94% (45/1531 例)、「発熱」1.96% (30/1531 例)、「関節痛」1.70% (26/1531 例)であった。以降、「サイクル 2」から「サイクル 4」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなく、「サイクル 5」では、「発熱」1.22% (4/328 例)、「サイクル 6」では、「発熱」1.46% (3/205 例)であった。

以上、がん化学療法施行下において本剤の繰り返し投与により、本剤投与サイクル毎の有害事象及び副作用の発現割合を SOC 別で比較した結果、いずれも「サイクル 1」で高く、サイクル数の増加に伴いその割合が高くなる傾向は認められなかった。また、1.00%以上に認められた PT 別の有害事象及び副作用で比較した結果、SOC 別での結果と同様にサイクル数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

このことから、がん化学療法のサイクル毎に 1 回の本剤投与を継続しても安全性の懸念が高まることはないと考えられた。

1.4.2.1.7. がん化学療法剤の投与開始 14 日前に本剤を投与した場合の安全性の検討

本剤の添付文書の【用法及び用量に関する注意】の項には「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。」と記載しており、がん化学療法 1 サイクルの期間が 14 日間未満の場合における本剤投与の安全性は確立していない。そこで、がん化学療法剤の投与開始 14 日前に本剤を投与した場合の安全性プロファイルを検討するため、サイクル 2 以降のがん化学療法投与開始日と前サイクルの本剤投与日の間隔について「15 日未満」、「15 日以上」に分けて有害事象及び副作用の発現状況について検討した。

本剤投与サイクル毎の有害事象発現症例割合は、「サイクル 2 : 15 日未満」が 14.12% (12/85 例)、「サイクル 2 : 15 日以上」が 16.52% (189/1144 例)、「サイクル 3 : 15 日未満」が 8.47% (5/59 例)、「サイクル 3 : 15 日以上」が 11.72% (113/964 例)、「サイクル 4 : 15 日未満」が 5.17% (3/58 例)、「サイクル 4 : 15 日以上」が 11.67% (81/694 例)、「サイクル 5 : 15 日未満」が 10.53% (2/19 例)、「サイクル 5 : 15 日以上」が 10.68% (33/309 例)、「サイクル 6 : 15 日未満」が 11.11% (1/9 例)、「サイクル 6 : 15 日以上」が 7.65% (15/196 例)であった。

SOC 別の主な有害事象発現症例割合 (2.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 2 : 15 日未満」において、「感染症および寄生虫症」4.71% (4/85 例)、「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」各 2.35% (2/85 例)、「サイクル 2 : 15 日以上」では、「臨床検査」3.41% (39/1144 例)、「胃腸障害」3.23% (37/1144 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.15% (36/1144

例)、「血液およびリンパ系障害」3.06% (35/1144 例) 及び「皮膚および皮下組織障害」2.80% (32/1144 例) であった。

「サイクル 3 : 15 日未満」において、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」5.08% (3/59 例)、「胃腸障害」3.39% (2/59 例)、「サイクル 3 : 15 日以上」では、「血液およびリンパ系障害」2.49% (24/964 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.18% (21/964 例) であった。

「サイクル 4 : 15 日未満」において 2.00%以上認められた SOC 別の有害事象の発現はなく、「サイクル 4 : 15 日以上」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.89% (27/694 例)、「血液およびリンパ系障害」2.02% (14/694 例) であった。

「サイクル 5 : 15 日未満」において、「肝胆道系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 5.26% (1/19 例)、「サイクル 5 : 15 日以上」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.91% (9/309 例)、「臨床検査」2.27% (7/309 例) であった。

「サイクル 6 : 15 日未満」において、「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 11.11% (1/9 例)、「サイクル 6 : 15 日以上」では、「血液およびリンパ系障害」2.55% (5/196 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.04% (4/196 例) であった。

また、PT 別の主な有害事象発現症例割合 (1.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 2 : 15 日未満」において、「帯状疱疹」2.35% (2/85 例)、「歯周炎」、「肺炎」、「発熱性好中球減少症」、「血小板減少症」、「頭痛」、「肝機能異常」、「薬物性肝障害」、「関節痛」、「背部痛」、「骨痛」、「筋肉痛」、「好中球数減少」、「白血球数減少」及び「芽球細胞数増加」各 1.18% (1/85 例)、「サイクル 2 : 15 日以上」では、「発熱」1.66% (19/1144 例)、「貧血」1.57% (18/1144 例)、「悪心」1.31% (15/1144 例)、「発熱性好中球減少症」1.14% (13/1144 例) であった。

「サイクル 3 : 15 日未満」において、「間質性肺疾患」及び「便秘」各 3.39% (2/59 例)、「上気道の炎症」1.69% (1/59 例)、「サイクル 3 : 15 日以上」では、「発熱性好中球減少症」1.45% (14/964 例)、「発熱」1.04% (10/964 例) であった。

「サイクル 4 : 15 日未満」において、「貧血」、「末梢性ニューロパチー」、「上気道の炎症」及び「発熱」各 1.72% (1/58 例)、「サイクル 4 : 15 日以上」では、「発熱性好中球減少症」1.59% (11/694 例)、「発熱」1.30% (9/694 例)、「浮腫」1.15% (8/694 例) であった。

「サイクル 5 : 15 日未満」において、「肝機能異常」及び「発熱」各 5.26% (1/19 例)、「サイクル 5 : 15 日以上」では、「発熱」1.29% (4/309 例) であった。

「サイクル 6 : 15 日未満」において、「口角口唇炎」及び「脊椎圧迫骨折」各 11.11% (1/9 例)、「サイクル 6 : 15 日以上」では、「発熱性好中球減少症」2.04% (4/196 例)、「発熱」1.53% (3/196 例) 及び「上咽頭炎」1.02% (2/196 例) であった。

本剤投与サイクル毎の副作用発現割合は、「サイクル 2 : 15 日未満」が 7.06% (6/85 例)、「サイクル 2 : 15 日以上」が 7.43% (85/1144 例)、「サイクル 3 : 15 日未満」が 3.39% (2/59 例)、「サイクル 3 : 15 日以上」が 6.22% (60/964 例)、「サイクル 4 : 15 日未満」が 5.17% (3/58 例)、「サイクル 4 : 15 日以上」が 4.18% (29/694 例)、「サイクル 5 : 15 日未満」が 5.26% (1/19 例)、「サイクル 5 : 15 日以上」が 3.88% (12/309 例)、「サイクル 6 : 15 日未満」が 11.11% (1/9 例)、「サイクル 6 : 15 日以上」が 3.57% (7/196 例) であった。

SOC 別の主な副作用発現症例割合 (2.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 2 : 15 日未満」において、「筋骨格系および結合組織障害」2.35% (2/85 例)、「サイクル 2 : 15 日以上」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

「サイクル 3 : 15 日未満」において、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」3.39% (2/59 例)、「サイクル 3 : 15 日以上」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

「サイクル 4」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

「サイクル 5 : 15 日未満」において、「一般・全身障害および投与部位の状態」5.26% (1/19 例)、「サイクル 5 : 15 日以上」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

「サイクル 6 : 15 日未満」において、「胃腸障害」11.11% (1/9 例)、「サイクル 6 : 15 日以上」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) は以下のとおりであった。

「サイクル 2 : 15 日未満」において、「血小板減少症」、「頭痛」、「肝機能異常」、「関節痛」、「背部痛」、「骨痛」、「筋肉痛」及び「芽球細胞数増加」各 1.18% (1/85 例)、「サイクル 2 : 15 日以上」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 3 : 15 日未満」において、「間質性肺疾患」3.39% (2/59 例)、「サイクル 3 : 15 日以上」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 4 : 15 日未満」において、「貧血」、「上気道の炎症」及び「発熱」各 1.72% (1/58 例)、「サイクル 4 : 15 日以上」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 5 : 15 日未満」において、「発熱」5.26% (1/19 例)、「サイクル 5 : 15 日以上」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 6 : 15 日未満」において、「口角口唇炎」11.11% (1/9 例)、「サイクル 6 : 15 日以上」では、「発熱」1.53% (3/196 例) 及び「発熱性好中球減少症」1.02% (2/196 例) であった。

がん化学療法剤の投与開始 14 日前に本剤を投与した場合の安全性プロファイルを検討するため、サイクル 2 以降のがん化学療法投与開始日と前サイクルの本剤投与日の間隔について「15 日未満」、「15 日以上」に分けて有害事象の発現状況について検討した。しかし、「15 日未満」のがん化学療法レジメンの実施例数が各サイクルにおいて少なく、十分な検討はできなかったが、「15 日未満」において 2 例以上の有害事象は、2 サイクル目に「帯状疱疹」2.35% (2/85 例)、3 サイクル目に「間質性肺疾患」及び「便秘」各 3.39% (2/59 例) が認められたが、いずれの事象も発現割合は、「15 日以上」においてより高かった。

同様に副作用についても検討した結果、「15 日未満」において 2 例以上発現した副作用として 3 サイクル目に「間質性肺疾患」3.39% (2/59 例) が認められ、本事象の副作用発現割合は「15 日以上」の 0.10% (1/964 例) より高かった。

また、懸念されている好中球減少期間が長くなり、発熱性好中球減少症の発症率が高くなるといった造血系への影響を示唆する関連事象の発現や発現割合の増加は認められず、安全性上の問題は認められなかった。

1.4.2.1.8. がん化学療法施行後 1 日以内及び 1 日を超える本剤投与症例における有害事象・副作用発現状況

本剤の添付文書の【用法及び用量に関する注意】の項には「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。」と記載しており、がん化学療法剤投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合における安全性は確立していない。そこで、がん化学療法剤投与終了後 24 時間以内に投与した場合の安全性プロ

ファイルを検討するため、がん化学療法終了日から本剤投与日までの間隔について「1 日以内」、「1 日超」の場合に分けて有害事象及び副作用の発現状況について検討した。

サイクル毎の有害事象発現割合は、「サイクル 1 : 1 日以内」が 5.26% (1/19 例)、「サイクル 1 : 1 日超」が 26.27% (388/1477 例)、「サイクル 2 : 1 日以内」が 18.52% (5/27 例)、「サイクル 2 : 1 日超」が 16.38% (193/1178 例)、「サイクル 3 : 1 日以内」が 4.76% (1/21 例)、「サイクル 3 : 1 日超」が 11.70% (115/983 例)、「サイクル 4 : 1 日以内」が 26.67% (4/15 例)、「サイクル 4 : 1 日超」が 10.93% (79/723 例)、「サイクル 5 : 1 日以内」が 100.00% (1/1 例)、「サイクル 5 : 1 日超」が 10.63% (34/320 例)、「サイクル 6 : 1 日以内」は該当なし、「サイクル 6 : 1 日超」が 7.96% (16/201 例)であった。

SOC 別の主な有害事象発現症例割合 (2.00%以上) は下記のとおりであった。

「サイクル 1 : 1 日以内」において、「筋骨格系および結合組織障害」5.26% (1/19 例)、「サイクル 1 : 1 日超」では、「胃腸障害」6.57% (97/1477 例)、「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」各 6.43% (95/1477 例)、「血液およびリンパ系障害」5.21% (77/1477 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.47% (66/1477 例)、「皮膚および皮下組織障害」2.17% (32/1477 例)、「神経系障害」2.03% (30/1477 例)であった。

「サイクル 2 : 1 日以内」において、「皮膚および皮下組織障害」14.81% (4/27 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「精神障害」各 3.70% (1/27 例)、「サイクル 2 : 1 日超」では、「臨床検査」3.40% (40/1178 例)、「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」各 3.06% (36/1178 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.89% (34/1178 例)、「皮膚および皮下組織障害」2.38% (28/1178 例)であった。

「サイクル 3 : 1 日以内」において、「皮膚および皮下組織障害」4.76% (1/21 例)、「サイクル 3 : 1 日超」では、「血液およびリンパ系障害」2.44% (24/983 例)、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 2.03% (20/983 例)であった。

「サイクル 4 : 1 日以内」において、「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」各 6.67% (1/15 例)、「サイクル 4 : 1 日超」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.60% (26/723 例)、「血液およびリンパ系障害」2.07% (15/723 例)であった。

「サイクル 5 : 1 日以内」において、「血液およびリンパ系障害」及び「心臓障害」各 100.0% (1/1 例)、「サイクル 5 : 1 日超」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.13% (10/320 例)、「臨床検査」2.19% (7/320 例)であった。

「サイクル 6 : 1 日以内」において、2.00%以上に認められた SOC 別の有害事象はなく、「サイクル 6 : 1 日超」では、「血液およびリンパ系障害」2.49% (5/201 例)であった。

PT 別の主な有害事象発現症例割合 (1.00%以上) は下記のとおりであった。

「サイクル 1 : 1 日以内」において、「関節痛」及び「筋肉痛」各 5.26% (1/19 例)、「サイクル 1 : 1 日超」では、「発熱性好中球減少症」3.72% (55/1477 例)、「発熱」2.64% (39/1477 例)、「悪心」2.17% (32/1477 例)、「便秘」、「関節痛」及び「血小板数減少」各 2.03% (30/1477 例)、「好中球数減少」1.83% (27/1477 例)、「口内炎」1.42% (21/1477 例)、「倦怠感」及び「白血球数減少」各 1.22% (18/1477 例)、「食欲減退」1.08% (16/1477 例)、「下痢」1.02% (15/1477 例)であった。

「サイクル 2 : 1 日以内」において、「蕁麻疹」7.41% (2/27 例)、「不眠症」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「そう痒性皮疹」及び「発熱」各 3.70% (1/27 例)、「サイクル

2:1 日超」では、「貧血」1.53% (18/1178 例)、「発熱」1.44% (17/1178 例)、「悪心」1.19% (14/1178 例)、「発熱性好中球減少症」1.10% (13/1178 例)であった。

「サイクル 3:1 日以内」において、「蕁麻疹」4.76% (1/21 例)、「サイクル 3:1 日超」では、「発熱性好中球減少症」1.42% (14/983 例)であった。

「サイクル 4:1 日以内」において、「癌性リンパ管症」、「口内炎」、「発熱」及び「血中クロール異常」各 6.67% (1/15 例)、「サイクル 4:1 日超」では、「発熱性好中球減少症」1.52% (11/983 例)、「発熱」1.24% (9/983 例)及び「浮腫」1.11% (8/983 例)であった。

「サイクル 5:1 日以内」において、「骨髄機能不全」100.00% (1/1 例)、「サイクル 4:1 日超」では、「発熱」1.56% (5/320 例)であった。

「サイクル 6:1 日以内」において、有害事象の発現はなく、「サイクル 6:1 日超」では、「発熱性好中球減少症」1.99% (4/201 例)、「発熱」1.49% (3/201 例)、「上咽頭炎」1.00% (2/201 例)であった。

サイクル毎の副作用発現割合は、「サイクル 1:1 日以内」が 5.26% (1/19 例)、「サイクル 1:1 日超」が 13.13% (194/1477 例)、「サイクル 2:1 日以内」が 14.81% (4/27 例)、「サイクル 2:1 日超」が 7.30% (86/1178 例)、「サイクル 3:1 日以内」が 4.76% (1/21 例)、「サイクル 3:1 日超」が 6.00% (59/983 例)、「サイクル 4:1 日以内」が 0.00% (0/15 例)、「サイクル 4:1 日超」が 4.43% (32/723 例)、「サイクル 5:1 日以内」が 0.00% (0/1 例)、「サイクル 5:1 日超」が 4.06% (13/320 例)、「サイクル 6:1 日以内」は該当なし、「サイクル 6:1 日超」が 3.98% (8/201 例)であった。

SOC 別の主な副作用発現症例割合 (2.00%以上) は下記のとおりであった。

「サイクル 1:1 日以内」では、「筋骨格系および結合組織障害」5.26% (1/19 例)、「サイクル 1:1 日超」では、「胃腸障害」6.57% (97/1477 例)、「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」各 6.43% (95/1477 例)、「血液およびリンパ系障害」5.21% (77/1477 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.47% (66/1477 例)、「皮膚および皮下組織障害」2.17% (32/1477 例)、「神経系障害」2.03% (30/1477 例)であった。

「サイクル 2:1 日以内」では、「皮膚および皮下組織障害」14.81% (4/27 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「精神障害」各 3.70% (1/27 例)、「サイクル 2:1 日超」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなかった。

「サイクル 3:1 日以内」では、「皮膚および皮下組織障害」4.76% (1/21 例)、「サイクル 3:1 日超」では、「血液およびリンパ系障害」2.44% (24/983 例)、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 2.03% (20/983 例)であった。

「サイクル 4:1 日以内」では、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」各 6.67% (1/15 例)、「サイクル 4:1 日超」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.60% (26/723 例)、「血液およびリンパ系障害」2.07% (15/723 例)であった。

「サイクル 5:1 日以内」では、「血液およびリンパ系障害」及び「心臓障害」各 100.0% (1/1 例)、「サイクル 5:1 日超」では、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.13% (10/320 例)及び「臨床検査」2.19% (7/320 例)であった。

「サイクル 6:1 日以内」では、2.00%以上認められた SOC 別の副作用はなく、「サイクル 6:1 日超」では、「血液およびリンパ系障害」2.49% (5/201 例)であった。

PT 別の主な副作用発現症例割合 (1.00%以上) は下記のとおりであった。

「サイクル 1 : 1 日以内」では「関節痛」及び「筋肉痛」 5.26% (1/19 例)、「サイクル 1 : 1 日超」では、「背部痛」 3.05% (45/1477 例)、「発熱」 2.03% (30/1477 例)、「関節痛」 1.69% (25/1477 例)、「骨痛」 1.02% (15/1477 例)であった。

「サイクル 2 : 1 日以内」では、「蕁麻疹」 7.41% (2/27 例)、「不眠症」、「そう痒性皮疹」及び「発熱」各 3.70% (1/27 例)、「サイクル 2 : 1 日超」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 3 : 1 日以内」では、「蕁麻疹」 4.76% (1/21 例)、「サイクル 3 : 1 日超」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 4 : 1 日以内」では、副作用の発現は認められず、「サイクル 4 : 1 日超」では、1.00%以上認められた PT 別の副作用はなかった。

「サイクル 5 : 1 日以内」では、副作用の発現は認められず、「サイクル 5 : 1 日超」では、「発熱」 1.25% (4/320 例)であった。

「サイクル 6 : 1 日以内」では、副作用の発現は認められず、「サイクル 6 : 1 日超」では、「発熱」 1.49% (3/201 例)及び発熱性好中球減少症 1.00% (2/201 例)であった。

がん化学療法剤投与終了後 24 時間以内に投与した場合の安全性プロファイルを検討するため、がん化学療法終了日から本剤投与日までの間隔について「1 日以内」、「1 日超」の場合に分けて有害事象の発現状況について検討した結果、「1 日以内」のがん化学療法レジメンの実施例数が各サイクルにおいて少なく、十分な検討はできなかったが、「1 日以内」において 2 例以上の有害事象は、2 サイクル目の「蕁麻疹」 7.41% (2/27 例)が認められていたのみであり、他のサイクル含め「1 日超」でも認められていた事象であった。同様に副作用についても検討したが、「1 日以内」において 2 例以上の副作用は、2 サイクル目の「蕁麻疹」 7.41% (2/27 例)が認められたのみであった。

また、懸念されている好中球減少期間が長くなり、発熱性好中球減少症の発症率が高くなるといった造血系への影響を示唆する関連事象の発現や発現割合の増加は認められず、安全性上の問題は認められなかった。

1.4.2.1.9. 2 週間隔及び 3 週間隔以上のがん化学療法レジメン施行時の有害事象・副作用発現状況

2 週間隔及び 3 週間隔以上のがん化学療法レジメンで本剤を使用した症例の有害事象及び副作用発現状況を検討した。

なお、投与間隔の検討は、両投与間隔にて実施している EC 療法及び AC 療法を施行した乳がん患者で検討した。EC 療法を施行した 144 例のうち、27 例は 2 週間隔、108 例は 3 週間隔以上の化学療法レジメンで本剤を使用した症例であった。9 例はいずれも 1 サイクルでがん化学療法レジメンが終了した症例であった。また、AC 療法を施行した 77 例のうち、17 例は 2 週間隔、52 例は 3 週間隔以上の化学療法レジメンで本剤を使用した症例であった。8 例はいずれも 1 サイクルでがん化学療法レジメンが終了した症例であった。

2 週間隔の化学療法レジメンで本剤を使用した症例における有害事象発現症例割合は 29.55% (13/44 例)であった。

SOC 別の主な有害事象発現症例割合 (4.00%以上)は、「胃腸障害」 13.64% (6/44 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 9.09% (4/44 例)、「神経系障害」、「肝胆道系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 4.55% (2/44 例)であった。また、PT 別の主な有害事象発

現症例割合（4.00%以上）は、「悪心」9.09%（4/44例）、「間質性肺疾患」6.82%（3/44例）、「肝機能異常」及び「背部痛」各4.55%（2/44例）であった。

3週間隔以上の化学療法レジメンで本剤を使用した症例における有害事象発現症例割合は33.75%（54/160例）であった。

SOC別の主な有害事象発現症例割合（4.00%以上）は、「血液およびリンパ系障害」13.13%（21/160例）、「胃腸障害」11.88%（19/160例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.75%（14/160例）、「臨床検査」6.88%（11/160例）、「筋骨格系および結合組織障害」5.00%（8/160例）であった。また、PT別の主な有害事象発現症例割合（4.00%以上）は、「発熱性好中球減少症」及び「発熱」各6.25%（10/160例）、「悪心」5.63%（9/160例）、「貧血」5.00%（8/160例）、「便秘」及び「好中球数減少」各4.38%（7/160例）であった。

2週間隔の化学療法レジメンで本剤を使用した症例における副作用発現症例割合は20.45%（9/44例）であった。

SOC別の主な副作用発現症例割合（4.00%以上）は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」6.82%（3/44例）、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各4.55%（2/44例）であった。PT別の主な副作用発現症例割合（4.00%以上）は、「間質性肺疾患」6.82%（3/44例）及び「背部痛」4.55%（2/44例）であった。

3週間隔以上の化学療法レジメンで本剤を使用した症例における副作用発現症例割合は18.75%（30/160例）であった。

SOC別の主な副作用発現症例割合（4.00%以上）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」6.88%（11/160例）、「筋骨格系および結合組織障害」及び「血液およびリンパ系障害」各4.38%（7/160例）であった。PT別の主な副作用発現症例割合（4.00%以上）は、「発熱」5.63%（9/160例）であった。

2週間隔及び3週間隔のがん化学療法レジメンにおける有害事象発現症例割合はそれぞれ29.55%（13/44例）、33.75%（54/160例）と同程度であった。

両投与間隔におけるがん化学療法レジメンの実施例数が少なく、十分な検討はできなかったが、「2週間隔」において2例以上に発現が認められた有害事象として、「悪心」9.09%（4/44例）、「間質性肺疾患」6.82%（3/44例）、「肝機能異常」及び「背部痛」各4.55%（2/44例）のみであり、「間質性肺疾患」以外は「3週間隔」でも認められている事象であった。

同様に副作用についても検討したが、2週間隔及び3週間隔の化学療法レジメンにおける副作用発現症例割合はそれぞれ20.45%（9/44例）、18.75%（30/160例）と同程度であった。また、「2週間隔」において2例以上に発現が認められた副作用は、「間質性肺疾患」6.82%（3/44例）及び「背部痛」4.55%（2/44例）のみであり、「間質性肺疾患」以外は「3週間隔」でも認められている事象であった。

以上のことから、2週間隔のがん化学療法レジメンで本剤を使用した症例の安全性プロファイルを検討するため、EC療法及びAC療法を施行した乳がん患者で投与間隔の違いについて検討したが、懸念されていた発熱性好中球減少症等、安全性上問題となる事象の発現や発現割合の増加は認められなかった。

1.4.2.1.10. 安全性解析対象から除外した症例の有害事象発現状況

安全性解析対象症例除外症例37例のうち、3例5件に有害事象が発現していた。このうち副作用は1例2件に発現し、内訳は「発疹」及び「発熱」各1件（いずれも非重篤、同一症例で

の発現)であった。本症例を安全性に係る解析から除外した理由は、「登録違反(本剤投与開始後に登録した症例)」及び「契約期間外の投与」であった。

重篤な有害事象は、「悪心」、「発熱性好中球減少症」及び「好中球減少症」各1件(「悪心」及び「発熱性好中球減少症」は同一症例での発現)であった。重篤な有害事象は、いずれもサイクル1で発現し、転帰は「回復」、本剤との因果関係は「関連なし」であった。

1.4.2.1.11. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項及び定義を表 1.4.2.1.11-1 に示した。また、各リスクの副作用・感染症発現状況を別紙様式 12 に示した。;

表 1.4.2.1.11-1 安全性検討事項及び定義

分類	項目	定義
重要な 特定された リスク	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
	脾腫・脾破裂	脾腫、肝脾腫大
	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
	急性呼吸窮迫症候群	急性呼吸窮迫症候群
	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
	毛細血管漏出症候群	毛細血管漏出症候群
	骨痛・背部痛等の関連事象	背部痛、骨痛
	Sweet 症候群	急性熱性好中球性皮膚症、好中球性皮膚症
	皮膚血管炎	皮膚血管炎、蕁麻疹様血管炎
	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
重要な 潜在的リスク	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
	重篤な血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少
重要な 不足情報	小児への使用	-

1.4.2.1.11.1. 重要な特定されたりスク

1.4.2.1.11.1.1. 間質性肺疾患

本調査において認められた「間質性肺疾患」に該当する副作用は 0.39% (6/1531 例) であり、すべて重篤な副作用であった。

詳細な検討結果は、1.4.2.1.12.1 項に示した。

1.4.2.1.11.1.2. 脾腫・脾破裂

本調査において、「脾腫・脾破裂」に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.11.1.3. ショック、アナフィラキシー

本調査において、「ショック、アナフィラキシー」に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.11.1.4. 急性呼吸窮迫症候群

本調査において、「急性呼吸窮迫症候群」に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.11.1.5. 芽球の増加

本調査において認められた「芽球の増加」に該当する副作用は 0.26% (4/1531 例) であり、すべて重篤な副作用であった。

詳細な検討結果は、1.4.2.1.12.5 項に示した。

1.4.2.1.11.1.6. 毛細血管漏出症候群

本調査において、「毛細血管漏出症候群」に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.11.1.7. 骨痛・背部痛等の関連事象

本調査において認められた「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する副作用は 4.25% (65/1531 例)、であり、すべて非重篤な副作用であった。

詳細な検討結果は、1.4.2.1.12.7 項に示した。

1.4.2.1.11.1.8. Sweet 症候群

本調査において認められた「Sweet 症候群」に該当する副作用は 0.07% (1/1531 例) であり、重篤な副作用であった。

詳細な検討結果は、1.4.2.1.12.8 項に示した。

1.4.2.1.11.1.9. 皮膚血管炎

本調査において、「皮膚血管炎」に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.11.1.10. 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）

本調査において、「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.11.2. 重要な潜在的リスク

1.4.2.1.11.2.1. 二次性悪性腫瘍

本調査において認められた「二次性悪性腫瘍」に該当する副作用は 0.07% (1/1531 例) であり、重篤な副作用であった。

詳細な検討結果は、1.4.2.1.13.3 項に示した。

1.4.2.1.11.2.2. 重篤な血小板減少症

本調査において認められた「重篤な血小板減少症」に該当する副作用は 0.26% (4/1531 例) であった。

詳細な検討結果は、1.4.2.1.13.2 項に示した。

1.4.2.1.11.3. 重要な不足情報

小児への使用については、1.4.5.1 項に示した。

1.4.2.1.12. 重点調査項目

本調査では、「間質性肺疾患」、「脾腫・脾破裂」、「アナフィラキシーショック」、「急性呼吸窮迫症候群」、「芽球増加」、「毛細血管漏出症候群」、「骨痛・背部痛等の関連事象」、「Sweet 症候群」及び「皮膚血管炎」を「重点調査項目」とした。

重点調査項目の定義は「重要な特定されたりスク」（表 1.4.2.1.11-1）と同様である。

1.4.2.1.12.1. 間質性肺疾患

本調査における「間質性肺疾患」に該当する有害事象発現症例割合は 0.59% (9/1531 例) であった。

PT 別の有害事象発現症例割合は、「間質性肺疾患」0.52% (8/1531 例) 及び「放射線肺臓炎」0.07% (1/1531 例) であり、PT 別の副作用発現症例割合は、「間質性肺疾患」0.39% (6/1531 例) であった。なお、治験時における「間質性肺疾患」に該当する PT 別の有害事象発現症例割合は、「肺臓炎」0.63% (4/632 例) 及び「放射性肺臓炎」0.16% (1/632 例) であり、PT 別の副作用発現症例割合は、「肺臓炎」0.47% (3/632 例) であった。

「間質性肺疾患」に該当する有害事象を発現した患者の原疾患は、「乳がん」90.00% (9/10 件) 及び「非ホジキンリンパ腫」10.00% (1/10 件) であった。

「間質性肺疾患」に該当する有害事象の重篤性（企業判定）は、すべて「重篤」、因果関係（企業判定）は「関連あり」60.00% (6/10 件)、「関連なし」40.00% (4/10 件) であった。また、「間質性肺疾患」に該当する有害事象発現の本剤以外の要因は、全例「有」で、その内訳は、「化学療法」7 件、「放射線療法」2 件（同一症例）、「特発性間質性肺炎」（合併症に間質性肺疾患あり）1 件であった。

「間質性肺疾患」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルは、「サイクル 1」20.00% (2/10 件)、「サイクル 2」10.00% (1/10 件)、「サイクル 3」50.00% (5/10 件) 及び「サイクル 4」20.00% (2/10 件) であった。

「間質性肺疾患」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルにおける本剤投与日から発現日までの日数は 1～12 日であり、「間質性肺疾患」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルにおけるがん化学療法開始日から発現日までの日数は 1～20 日であった。

「間質性肺疾患」に該当する有害事象の転帰は、「回復」80.00% (8/10 件)、「軽快」及び「未回復」各 10.00% (1/10 件)であった。なお、転帰が未回復の 1 例は、非ホジキンリンパ腫の患者であり、合併症(間質性肺疾患)の悪化によるものと報告され、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

以上、「間質性肺疾患」については、添付文書の「重大な副作用」の項に「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。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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.2. 脾腫・脾破裂

「脾腫・脾破裂」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。なお、治験時に認められた PT 別の「脾腫・脾破裂」に該当する有害事象は、「脾腫」0.32% (2/632 例)であり、いずれも副作用と判断された。

以上、「脾腫・脾破裂」については、添付文書の「重大な基本的注意」の項に「本剤投与により脾腫、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うこと。」、「重大な副作用」の項に「脾腫(0.3%)・脾破裂(頻度不明);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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.3. アナフィラキシーショック

「アナフィラキシーショック」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。なお、治験時に認められた PT 別の「アナフィラキシーショック」に該当する有害事象は、「アナフィラキシー様ショック」0.16% (1/632 例)であり、副作用の発現は認められなかった。

以上、「アナフィラキシーショック」については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明);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。」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「薬物過敏症の既往歴のある患者」及び「アレルギー素因のある患者」、「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.4. 急性呼吸窮迫症候群

「急性呼吸窮迫症候群」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。また、治験時においても「急性呼吸窮迫症候群」に該当する有害事象は認められなかった。

なお、「急性呼吸窮迫症候群」については、添付文書の「重大な副作用」の項に「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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.5. 芽球増加

本調査における「芽球増加」に該当する有害事象発現症例割合は 0.26% (4/1531 例) であった。

PT 別の有害事象発現症例割合は「芽球細胞数増加」0.26% (4/1531 例) であり、いずれも副作用と判断された。なお、治験時において「芽球増加」に該当する有害事象は認められなかった。

「芽球増加」に該当する有害事象を発現した患者の原疾患は、「乳がん」50.00% (2/4 例)、「肺がん」及び「その他 (卵管がん)」各 25.00% (1/4 例) であった。

「芽球増加」に該当する有害事象の重篤性 (企業判定) は、すべて「重篤」、因果関係 (企業判定) はすべて「関連あり」であった。

「芽球増加」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルは、「サイクル 1」、「サイクル 2」、「サイクル 3」及び「サイクル 6」各 25.00% (1/4 件) であった。

「芽球増加」に該当する有害事象の転帰は、「回復」75.00% (3/4 件)、「軽快」25.00% (1/4 件) であった。

「芽球細胞数増加」が認められた 4 例の概要を以下に示した。

1 例の原疾患は乳がん、事象発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 2」であった。発現時の投与サイクルにおける、本剤投与から発現までの期間は 12 日、発現から転帰 (回復) までの期間は 4 日であった。報告者は、「本事象は、本剤の作用機序から予想されるものであり、臨床症状は全く伴わなかった」とコメントしている。

1 例の原疾患は卵管がん、事象発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 3」であった。発現時の投与サイクルにおける、本剤投与から発現までの期間は 21 日、発現から転帰 (回復) までの期間は 8 日であった。報告者のコメントは得られていない。

1 例の原疾患は肺がん、事象発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 1」であった。発現時の投与サイクルにおける、本剤投与から発現までの期間は 8 日、発現から転帰 (回復) までの期間は 4 日であった。報告者は、「一過性の事象あり悪性の芽球数増加ではない」とコメントしている。

1 例の原疾患は乳がん、事象発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 6」であった。発現時の投与サイクルにおける、本剤投与から発現までの期間は 6 日、発現から転帰 (軽快) までの期間は 15 日であった。報告者は、「本剤の骨髄刺激による影響」とコメントしている。

以上、本調査における「芽球増加」関連事象は、骨髄性白血病以外の原疾患 (乳がん、卵管がん、肺がん) において認められたが、いずれの患者も、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、悪性の芽球増加ではないと考える。

なお、「芽球の増加」については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「急性骨髄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髄検査を行うこと。」、「重大な副作用」の項に「急性骨髄性白血病において、芽球の増加を促進させることがある。」と記載し、医療現場に対し注意喚起を行っている。本調査で認められた「芽球増加」は、悪性の芽球増加ではないため、添付文書の記載を改める必要はなく、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.6. 毛細血管漏出症候群

「毛細血管漏出症候群」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。また、治験時においても「毛細血管漏出症候群」に該当する有害事象は認められなかった。

なお、「毛細血管漏出症候群」については、添付文書の「重大な副作用」の項に「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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.7. 骨痛・背部痛等の関連事象

本調査における「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象発現症例割合は 4.57% (70/1531 例) であった。

PT 別の有害事象発現症例割合は「骨痛」 1.18% (18/1531 例) 及び「背部痛」 3.92% (60/1531 例) であり、PT 別の副作用発現症例割合は「骨痛」 1.18% (18/1531 例) 及び「背部痛」 3.59% (55/1531 例) であった。

なお、治験時における「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する PT 別の有害事象発現症例割合は「骨痛」 5.22% (33/632 例) 及び「背部痛」 22.78% (144/632 例) であり、PT 別の副作用発現症例割合は「骨痛」 4.59% (29/632 例) 及び「背部痛」 19.15% (121/632 例) であった。

本調査における「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する PT 別の副作用発現症例割合は、治験時の結果を上回るものではなかった。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象を発現した患者の原疾患は、「乳がん」 77.91% (67/86 件)、「非ホジキンリンパ腫」 12.79% (11/86 件)、「肺がん」 1.16% (1/86 件) 及び「その他」 8.14% (7/86 件) であった。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象の重篤性（企業判定）は、すべて「非重篤」、因果関係（企業判定）は「関連あり」 94.19% (81/86 件)、「関連なし」 5.81% (5/86 件) であった。また、「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象発現の本剤以外の要因は、「有」 45.35% (39/86 件) であり、主な要因は「化学療法」 30.23% (26/86 件) であった。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象に対する処置薬は、主に「ロキソプロフェンナトリウム水和物」及び「アセトアミノフェン」等、非麻薬性鎮痛薬が使用されていた。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルは、「サイクル 1」 77.91% (67/86 件)、「サイクル 2」 12.79% (11/86 件)、「サイクル 3」 4.65% (4/86 件)、「サイクル 5」 2.33% (2/86 件)、「サイクル 4」及び「サイクル 6」各 1.16% (1/86 件) であり、投与初期に多く認められる傾向であった。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルにおける本剤投与日から発現日までの日数は 2～7 日が最も多く 65.12% (56/86 件) であった。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象の転帰は、「回復」 82.56% (71/86 件)、「軽快」 13.95% (12/86 件) 及び「未回復」 3.49% (3/86 件) であった。

以上、「骨痛・背部痛等の関連事象」については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤投与により骨痛、背部痛等が発現することがあるので、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。」、「その他の副作用」の項に発現頻度（背部痛；5%以上、骨痛；1～5%未満）を記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.8. Sweet 症候群

本調査における「Sweet 症候群」に該当する有害事象発現症例割合は 0.07% (1/1531 例) であった。

PT 別の有害事象発現症例割合は「急性熱性好中球性皮膚症」0.07% (1/1531 例) であり、本剤による副作用と判断された。なお、治験時において「Sweet 症候群」に該当する有害事象は認められなかった。

「急性熱性好中球性皮膚症」の 1 例の原疾患は「乳がん」、医師記載副作用名は「Sweet 症候群疑い」であり、重篤性（企業判断）は「重篤」、因果関係（企業判断）は「関連あり」であった。「急性熱性好中球性皮膚症」発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 3」、「急性熱性好中球性皮膚症」発現時の投与サイクルにおける、本剤投与から発現までの期間は 8 日、「急性熱性好中球性皮膚症」発現から転帰（軽快）までの期間は 6 日であった。本剤以外の要因として、「化学療法による影響」が報告された。

以上、Sweet 症候群については、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.12.9. 皮膚血管炎

「皮膚血管炎」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。また、治験時においても「皮膚血管炎」に該当する有害事象は認められなかった。

なお、皮膚血管炎については、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.13. 重点調査項目以外の注目すべき有害事象

本調査では、「発熱性好中球減少症」、「血小板減少症」、「二次性悪性腫瘍」、「大型血管炎」及び「抗体発現」を「重点調査項目以外の注目すべき有害事象」とした。

「重点調査項目以外の注目すべき有害事象」に該当する事象の定義を表 1.4.2.1.13-1 に示した。なお、「二次性悪性腫瘍」及び「大型血管炎」の定義は表 1.4.2.1.11-1 と同様である。

表 1.4.2.1.13-1 重点調査項目以外の注目すべき有害事象に該当する事象の定義

区分	該当する事象 (PT)
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少
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
大型血管炎	大動脈炎、動脈炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、大動脈壁肥厚
抗体発現	薬効欠如、治療用製品効果不十分

1.4.2.1.13.1. 発熱性好中球減少症

本調査における「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象発現症例割合は 5.49% (84/1531 例) であった。治験時における有害事象発現症例割合は 12.97% (82/632 例) であった。

「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象を発現した患者の主な原疾患は、「乳がん」37.50% (39/104 件)、「非ホジキンリンパ腫」46.15% (48/104 件) 及び「肺がん」3.85% (4/104 件) であった。

「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象の重篤性（企業判断）は、「重篤」99.04% (103/104 件)、「非重篤」0.96% (1/104 件) であり、因果関係（企業評価）は「関連あり」19.23% (20/104 件)、「関連なし」80.77% (84/104 件) であった。

「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルは、「サイクル 1」55.77% (58 件/104 件)、「サイクル 2」及び「サイクル 3」各 13.46% (14 件/104 件)、「サイクル 4」10.58% (11 件/104 件)、「サイクル 6」3.85% (4 件/104 件) 及び「サイクル 5」2.88% (3 件/104 件) であった。

「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象の転帰は、「回復」86.54% (90/104 件)、「軽快」11.54% (12/104 件)、「死亡」及び「不明」各 0.96% (1/104 件) であった。「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象の転帰が「死亡」であった 1 件の原疾患は非ホジキンリンパ腫であり、「発熱性好中球減少症」発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 1」であった。

「発熱性好中球減少症」発現時の投与サイクルにおける、本剤投与から発現までの期間は 4 日、「発熱性好中球減少症」発現から死亡に至るまでの期間は 5 日であった。本剤以外の要因として、「がん化学療法及び原疾患の影響」が報告され、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

主な原疾患における、化学療法別の「発熱性好中球減少症」に該当する有害事象の発現割合を検討した。原疾患「乳がん」の患者のうち、TC 療法を施行した 3.18% (7/220 例)、FEC 療法を施行した 3.13% (7/224 例) の患者において、本剤投与サイクル「サイクル 1」で発熱性好中球減少症が認められた。また、DTX/HER/PER 投与の 5.88% (1/17 例)、AC 療法を施行した 5.19% (4/77 例)、DTX 単剤投与 4.65% (2/43 例)、EC 療法を施行した 4.17% (6/144 例)、FEC 療法を施行した 4.02% (9/224 例) の患者において、同一化学療法レジメン施行中に発熱性好中球減少症が認められた。原疾患「非ホジキンリンパ腫」の患者のうち、R-THP-COP 療法を施行した 8.11% (3/37 例)、CHOP 療法を施行した 4.44% (2/45 例) の患者において、本剤投与サイクル「サイクル 1」で発熱性好中球減少症が認められた。また、R-THP-COP 療法を施行した 10.81% (4/37 例)、CHOP 療法を施行した 6.67% (3/45 例) の患者において、同一化学療法レジメン施行中に発熱性好中球減少症が認められた。

次に、主な原疾患における、化学療法別の「発熱性好中球減少症」に該当する副作用の発現割合を検討した。原疾患「乳がん」の患者のうち、DTX/HER/PER 投与の 5.88% (1/17 例)、FEC 療法を施行した 0.89% (2/224 例)、EC 療法を施行した 0.69% (1/144 例) の患者において、本剤投与サイクル「サイクル 1」で発熱性好中球減少症（副作用）が認められた。また、DTX/HER/PER 投与の 5.88% (1/17 例)、AC 療法を施行した 1.30% (1/77 例)、FEC 療法を施行した 0.89% (2/224 例)、EC 療法を施行した 0.69% (1/144 例) の患者において、同一化学療法レジメン施行中に発熱性好中球減少症（副作用）が認められた。原疾患「非ホジキンリンパ腫」の患者のうち、CHOP 療法を施行した 2.22% (1/45 例) の患者において、本剤投与サイクル「サイクル 1」で発熱性好中球減少症（副作用）が認められた。また、CHOP 療法を施行した 2.22% (1/45 例)、R-CHOP 療法を施行した 0.67% (1/149 例) の患者において、同一化学療法レジメン施行中に発熱性好中球減少症（副作用）が認められた。

以上、発熱性好中球減少症の発現割合は、原疾患及びがん化学療法レジメン毎で異なっていたが、がん化学療法レジメンの種類、強度、減量の有無など、原疾患に対する治療方針との関連性が考えられる。また、本剤投与サイクル1での発現割合が高い傾向にあった。

本剤の「効能又は効果」は「がん化学療法における発熱性好中球減少症の発症抑制」であるが、本剤投与後、効果が期待できない患者も少なからず認められることを考慮し治療にあたる必要があると考える。また、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項に「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。」、「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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.13.2. 血小板減少症

本調査における「血小板減少症」に該当する有害事象発現症例割合は 3.00% (46/1531 例) であった。

「血小板減少症」に該当する PT 別の有害事象は、「血小板減少症」0.59% (9/1531 例)、「血小板数減少」2.48% (38/1531 例) であり、PT 別の副作用は、「血小板減少症」0.13% (2/1531 例)、「血小板数減少」0.85% (13/1531 例) であった。なお、治験時に認められた「血小板減少症」に該当する PT 別の有害事象は、「血小板減少症」2.22% (14/632 例)、「血小板数減少」49.37% (312/632 例) であり、PT 別の副作用は、「血小板数減少」2.37% (15/632 例) であり、「血小板減少症」の発現はなかった。

「血小板減少症」に該当する有害事象を発現した患者の主な原疾患は、「乳がん」44.23% (23/52 件)、「肺がん」21.15% (11/52 件)、「非ホジキンリンパ腫」19.23% (10/52 件) であった。

「血小板減少症」に該当する有害事象の重篤性（企業判断）は、「重篤」28.85% (15/52 件)、「非重篤」71.15% (37/52 件) であり、因果関係（企業判断）は、「関連あり」32.69% (17/52 件)、「関連なし」67.31% (35/52 件) であった。

「血小板減少症」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルは、「サイクル 1」71.15% (37/52 件)、「サイクル 2」13.46% (7/52 件)、「サイクル 3」及び「サイクル 4」7.69% (4/52 件) あり、本剤初回投与時サイクルである「サイクル 1」において有害事象の発現割合が高かった。

「血小板減少症」に該当する有害事象発現時の本剤投与サイクルにおける本剤投与日から発現日までの日数は、2～7 日で 63.46% (33/52 件)、8～14 日で 32.69% (17/52 件) であった。

「血小板減少症」に該当する有害事象の転帰は、「回復」92.31% (48/52 件)、「軽快」5.77% (3/52 件) 及び「未回復」1.92% (1/52 件) であった。

「血小板減少症」に該当する有害事象発現時の血小板数（平均値±標準偏差）は、発現日の値 $6.82 \pm 3.92 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、最低値 $6.60 \pm 3.69 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。また、「血小板減少症」に該当する有害事象発現時における血小板数の最低値は、「1.0 以上 2.0 未満」5.77% (3/52 件)、「0.5 以上 1.0 未満」0.00% (0/52 件) 及び「0.5 未満」1.92% (1/52 件) であった。

以上、「血小板減少症」に該当する有害事象については、安全対策を要する新たな知見は認められなかった。また、添付文書の「その他の副作用」の項に「血小板減少；1～5%未満」、「臨床成績」の「国内第 III 相試験（悪性リンパ腫）」の項に「主な副作用は、血小板数減少

3.7% (2/54 例) 」 (該当部分を抜粋) を記載し、本調査終了後に疫学調査の結果に基づき、添付文書の「その他の注意」の「臨床使用に基づく情報」の項に「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がある」を追記して医療現場に対して更なる注意喚起を行っていることから、引き続き現行のリスク最小化活動を継続することとし、現時点で追加の対応は不要と判断した。

1.4.2.1.13.3. 二次性悪性腫瘍

本調査における「二次性悪性腫瘍」に該当する有害事象発現症例割合は 0.13% (2/1531 例) であった。なお、治験時に認められた PT 別の「二次性悪性腫瘍」に該当する有害事象は、「骨髓異形成症候群」0.32% (2/632 例) であり、いずれも副作用と判断された。

「リンパ腫」を発現した 1 例の原疾患は肺がん (SCLC) であり、「リンパ腫」発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 1」であった。「リンパ腫」発現時の本剤投与サイクルにおける本剤投与日から発現日までの日数は 7 日であり、転帰は「未回復」であった。重篤性 (企業判断) は「重篤」、本剤との因果関係 (企業判断) は「関連あり」であった。本剤以外の要因として報告者は、「本剤投与前から発現していた可能性がある。」とコメントしている。

「肺の悪性新生物」を発現した 1 例は、原疾患は非ホジキンリンパ腫であり、「肺の悪性新生物」発現時の本剤投与サイクルは「サイクル 3」であった。「肺の悪性新生物」発現時の本剤投与サイクルにおける本剤投与日から発現日までの日数は 35 日であり、転帰は「軽快」であった。重篤性 (企業判断) は「重篤」、本剤との因果関係 (企業判断) は「関連なし」であった。本剤以外の要因として報告者は、「化学療法前から認めた左下葉スリガラス状影増悪傾向が化学療法中に認められ、肺腺がんとして診断された。放射線療法により陰影は改善した。本剤の影響でなく、疾患進行が化学療法の影響で加速したものとする。」とコメントしている。

以上、「リンパ腫」を発現した 1 例は本剤との因果関係「関連あり」と判断されたが、本剤投与から「リンパ腫」が認められた期間が 7 日と短く、報告者のコメントのとおり、本剤投与前からリンパ腫が存在していた可能性が考えられ、本剤との因果関係は明確でないことから、現時点での対応は不要と考える。

1.4.2.1.13.4. 大型血管炎

「大型血管炎」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。また、治験時においても「大型血管炎」に該当する有害事象は認められなかった。

なお、「大型血管炎 (大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症)」については、添付文書の「重大な副作用」の項に「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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.2.1.13.5. 抗体発現

「抗体発現」に該当する有害事象は、本調査において認められなかった。また、治験時においても「抗体発現」に該当する有害事象は認められなかった。

なお、「抗体発現」については、添付文書の「その他の注意」の「臨床使用に基づく情報」の項に「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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.3. 安全性に関する措置

1.4.3.1. 国内における安全性に関する措置

再審査期間中に国内において安全性に関連する回収、販売中止等の重大な措置はなかった。

1.4.3.2. 外国における安全性に関する措置

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構へ報告した外国での措置報告は別紙様式 13 に示す 25 件であった。概要及び国内の対応を表 1.4.3.2-1 に示した。

表 1.4.3.2-1 外国措置報告の一覧

PMDA 識別番号	外国措置報告の概要	国内の対応
AG-14000842 (7-14000842)	■■■■ 社 CDS PRECAUTIONS の項に「糸球体腎炎」が追記予定との情報を入手した（最新の情報入手日：2014年11月）。	2016年2月に添付文書に追記済みである。
AG-14000870 (7-14000870)	■■■■ 社 Pegfilgrastim SmPC (August 2014) の 4.4 "Special warnings and precautions for use"の項に、CCDS 改訂に伴う「鎌状赤血球素因」及び「アナフィラキシーを含む過敏症」に関する記載の追記、また、同項に「免疫原性」及び「トレーサビリティ」に関する記載の追加がなされた（最新の情報入手日：2014年12月）。	特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。
AG-14000891 (7-14000891)	1. ■■■■ 社 CDS Version 13 (05-Dec-2014) Section 4.4"Special Warnings and Precautions for Use" の項及び 4.8.2"Adverse Reactions, Postmarketing Experience" に「糸球体腎炎」が追記された。 2. ■■■■ 社 CDS への「糸球体腎炎」追記に伴い、UK SmPC が改訂された。（2015年5月） 3. ■■■■ 社 CDS への「糸球体腎炎」追記に伴い、EU SmPC が改訂された。（2015年5月） 4. ■■■■ 社 CDS への「糸球体腎炎」追記に伴い、米国の添付文書が改訂（v16 2015年9月）された。	2016年2月に添付文書に追記済みである。
AG-14001018 (7-14001018)	PRAC が G-CSF 投与と大動脈炎発現との間に因果関係があると結論づけ、G-CSF 製剤の MAH に 2 ヶ月以内に PRAC の提示する文案にて SmPC の 4.4 項及び 4.8 項の改訂を申請する様に勧告した（最新の情報入手日：2015年1月）。	2018年6月に添付文書に追記済みである。
AG-14001122 (7-14001122)	1. ジーラスタ（Pegfilgrastim）と同一成分の外国医薬品である Neulasta の SmPC 第 4.4 項及び第 4.8 項への「毛細血管漏出症候群」追記に伴うマレーシア添付文書（2014年9月）及びタイ添付文書（2015年2月）への「毛細血管漏出症候群」追記。 2. Neupogen および Neulasta SmPC 4.4 の項および 4.8 の項への「毛細血管漏出症候群」追記に伴う米国添付文書改訂（v16 2015年9月）	特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。

表 1.4.3.2-1 外国措置報告の一覧（続き）

PMDA 識別番号	外国措置報告の概要	国内の対応
AG-14001175 (7-14001175)	ドイツにて Neulasta (pegfilgrastim) 偽造品が流通している疑いがあるとの情報を入手した (2015年3月6日付 BfArM 掲載)	特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。
AG-17000901 (7-17000901)	<p>1. ■■■■■ 社の最新 CDS(ver.18)の 4.4 項及び 4.8 項に大動脈炎が追記された。</p> <p>2. ■■■■■ 社は、PRAC 会議 (2017年9月) から「フィルグラスチム及びペグフィルグラスチムの MAH は大動脈炎とのシグナル評価を実施すること」の指示に基づき、2017年9月に安全性評価を実施、ペグフィルグラスチム投与と大動脈炎との間に明確な関連性を示すエビデンスがあると判断し、CDS に大動脈炎を追記すること決定した。</p>	2018年6月に添付文書に追記済みである。
AG-17000975 (7-17000975)	■■■■■ 社が、米国の最新 Prescribing Information (2017年12月) 禁忌の項の「重篤なアレルギー反応の既往」に関して、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。	特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。
AG-18500082	<p>1. PRAC が Pegfilgrastim の MAH に対し、SmPC 4.8 Undesirable effects の項及び Package leaflet 4 Possible side effects の項に喀血及び肺出血を追記するよう勧告した。</p> <p>2. ■■■■■ 社より、PRAC シグナル評価報告書及び PRAC の勧告に基づき、喀血及び肺出血を SmPC 及び Package leaflet に追記するが、CDS には追記しないとの情報を入手した。</p> <p>3. ■■■■■ 社よりマレーシア当局への回答書を入手し、オーストラリアの Package insert の警告及び副作用の項を改訂予定であるとの情報を確認した。</p> <p>4. PRAC 勧告に基づいた改訂 SmPC 及び PL を入手した (2018年10月)。</p>	特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。
AG-18500409	韓国添付文書の使用上の注意の項に、糸球体腎炎及び大動脈炎が追記された (2018年12月)。	いずれも添付文書に記載済みの事象であることから、特に対応は行わない。
AG-17001218 (7-17001218)	PRAC が G-CSF 投与と大動脈炎発現との間に因果関係があると結論づけ、G-CSF 製剤の MAH に 2 ヶ月以内に PRAC の提示する文案にて SmPC の 4.4 項及び 4.8 項の改訂を申請する様に勧告した (最新の情報入手日: 2018年3月)。	2018年7月に医薬品リスク管理計画書を改訂済みである。また、2018年6月に添付文書に追記済みである。
AG-19100044	ジーラスタ (Pegfilgrastim) と同一成分の外国医薬品である FULPHILA (pegfilgrastim-jmdb) の最新の PRESCRIBING INFORMATION (2019年3月改訂) を入手した。「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」、 「6 ADVERSE REACTIONS」、及び「17 PATIENT COUNSELING INFORMATION」の項に、大動脈炎が追記された。	2018年6月に添付文書に追記済みである。

表 1.4.3.2-1 外国措置報告の一覧（続き）

PMDA 識別番号	外国措置報告の概要	国内の対応
AG-19101154	<p>1. CHMP9 月会合（2019 年 9 月 16 日-19 日開催）の議事録を入手し、pegfilgrastim に対する製造承認条件の変更の勧告を確認した。内容としては、SmPC4.4 項及び 4.8 項にスティーヴンス・ジョンソン症候群に関する注意喚起の追加、副作用（頻度：稀）として同事象の追加、これに応じたパッケージリーフレットの更新であった。</p> <p>2. Pegfilgrastim の最新 SmPC（2019 年 11 月 22 日改訂）を入手。4.4 項の Special Warnings and Precautions 及び 4.8 項の Undesirable Effects にスティーヴンス・ジョンソン症候群が追記された。</p>	<p>特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。</p>
AG-19101176	<p>社より、Pegfilgrastim の最新 EU-RMP（2019 年 3 月 7 日改訂）を受領した。</p> <p>は、PRAC からの指示「急性呼吸窮迫症候群の症状を呈する患者に対して、特定の臨床処置がとれる様に、重要な特定されたリスクに再分類すること」に合意し、急性呼吸窮迫症候群を、重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに再分類した。</p>	<p>特に対応は行わず、今後も情報の収集に努める。</p>
AG-20000101	<p>社より、Pegfilgrastim の最新 core-RMP（2018 年 6 月 7 日改訂）を受領した。</p> <p>は、core-RMP の定期見直し時に、「糸球体腎炎」を特定されたリスクから重要な特定されたリスクに再分類し、「毛細血管症候群」を重要な潜在的リスクに追加した。</p>	<p>今後も引き続き情報の収集に努める。「糸球体腎炎」について J-RMP の改訂要否を検討する。</p>
AG-20000437	<p>社より、Pegfilgrastim の CDS 改訂情報を入手した。</p> <p>4.4 Special Warnings & Precautions for Use 乳癌患者における MDS/ AML および血小板減少に関する警告が追記された。</p>	<p>今後も情報の収集に努める。なお、「血小板減少」については、2020 年 3 月に添付文書のその他の注意に「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がある」ことを追記済みである。また、乳癌患者における MDS 及び AML については、添付文書への追記を総合機構と相談中である。</p>
AG-20000841	<p>社より、Pegfilgrastim の CDS 改訂情報を入手した。</p> <p>本改訂で、MDS/AML に関する記載の対象に肺癌患者が追加された。</p>	<p>今後も情報の収集に努める。なお、乳癌及び肺癌患者における MDS 及び AML については、添付文書への追記を総合機構と相談中である。</p>
AG-20001323	<p>より最新の SmPC（2020 年 11 月）及び患者用リーフレット（2020 年 11 月）を入手した。</p> <p>SmPC は 4.4 項及び 4.8 項に、乳癌及び肺癌患者における骨髓異形成症候群及び急性骨髄性白血病のリスクが追記され、また、4.4 項に Quality Review of Documents（QRD）書式に基づき添加剤が追記された。</p>	<p>今後も情報の収集に努める。また、治験実施医療機関及び治験責任医師らに今回の SmPC 改訂情報を伝達した。</p> <p>また、乳癌及び肺癌患者における「骨髓異形成症候群」及び「急性骨髄性白血病」については、添付文書への追記を総合機構と相談中である。</p>

表 1.4.3.2-1 外国措置報告の一覧（続き）

PMDA 識別番号	外国措置報告の概要	国内の対応
AG-20001322	最新の USPI（2021年1月）を入手した。 5項、6項及び17項に、血小板減少、乳癌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のリスクが追記された。	今後も情報の収集に努める。なお、「血小板減少」については、2020年3月に添付文書のその他の注意に「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がある」ことを追記済みである。また、乳癌及び肺癌患者における MDS 及び AML については、添付文書への追記を総合機構と相談中である
AG-21000040	MFDS が承認した Pegfilgrastim の PI 改訂案を入手した。 4. 副作用 20) 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：市販後観察研究において、乳癌患者及び肺癌患者において化学療法かつ（もしくは）放射線療法に本剤を併用した場合に骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の関連性が報告された。これらと同条件で投与する場合は、骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の兆候及び症状について患者をモニタリングすること。	今後も情報の収集に努める。また、治験実施医療機関及び治験責任医師らに今回の韓国 PI 改訂情報を伝達した。
AG-21000592	カタールの PI 改訂情報を入手した。 4.4 Special warnings and precautions for use Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in breast and lung cancer patients Stevens-Johnson syndrome Sorbitol	今後も情報の収集に努める。また、治験実施医療機関及び治験責任医師らに今回のカタールの PI 改訂情報を伝達した。
AG-21000782	オマーンの SmPC 及び PIL の改訂情報を入手した。 ・ SJS ・ 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病 ・ EU の賦形剤ガイドライン	今後も情報の収集に努める。また、乳癌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」について添付文書への追記を総合機構と相談中である。
AG-21000781 AG-21000914	1. サウジアラビアの SmPC 及び PIL の改訂情報を入手した。 ・ 大動脈炎 ・ 肺出血 ・ SJS ・ 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病 ・ EU の賦形剤ガイドライン 2. サウジアラビアの改訂版の SmPC 及び PIL を入手した。	今後も情報の収集に努める。また、乳癌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」について添付文書への追記を総合機構と相談中である。
AG-21001545 AG-21001680	クウェートの SmPC 及び PL の改訂情報を入手した。 ・ SJS ・ 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病 ・ EU の賦形剤ガイドライン 2. バーレーンの SmPC 及び PL が同内容にて改訂された。	今後も情報の収集に努める。また、治験実施医療機関及び治験責任医師らに今回のクウェート及びバーレーンの SmPC 及び PL の改訂情報を伝達した。 乳癌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」については、添付文書への追記を総合機構と相談中である。

表 1.4.3.2-1 外国措置報告の一覧（続き）

PMDA 識別番号	外国措置報告の概要	国内の対応
AG-22000505	海外子会社より台湾における Nuelasta (Pegfilgrastim) の添付文書ならびに患者向け添付文書改訂情報を入手した。改訂点としては、血小板減少症、乳癌患者および肺癌患者における MDS/AML が、添付文書の「5. 警告および注意事項」および「6. 副作用」の項ならびに患者向け添付文書の「Nuelasta で起こりうる副作用」の項へ追加された。	今後も情報の収集に努める。また、乳癌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」について添付文書への追記を総合機構と相談中である。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構へ報告した研究報告は別紙様式 14 に示す 4 件であった。概要及び国内の対応を表 1.4.4-1 に示した。

表 1.4.4-1 研究報告の一覧

PMDA 識別番号	研究報告の概要	国内の対応
AF-17000441 (6-17000441)	B 細胞性リンパ腫患者に対する R-CHOP 療法後の PEG-G-CSF 投与群において、重篤な血小板減少症の発現頻度が非 PEG-G-CSF 投与群と比較して高かった。	現時点では特に対応は行わず、今後も引き続き情報の収集に努める。
AF-18500469	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 をメタ解析した結果、G-CSF の一次予防投与を受けた患者における二次性悪性腫瘍の発症リスクが、コントロールと比較して有意に高かった。	現時点では特に対応は行わず、今後も引き続き情報の収集に努める。
AF-19100345	早期乳癌患者を対象に、Pegfilgrastim 併用以前と、併用開始後の FEC100 療法における血小板減少の頻度を比較したところ、併用群で Grade3/4 の血小板減少が有意に増加していた。	現時点では特に対応は行わず、今後も引き続き情報の収集に努める。
AF-19100686	G-CSF 投与により、健常マウスにて血小板減少が発現し、骨髄移植を受けたマウスにて血小板減少が悪化認められた。また、G-CSF 投与による、骨髄前駆細胞及び巨核球の分化への影響ならびに血小板及び内皮細胞の活性化への影響を分析した結果、G-CSF 投与による血小板減少の要因として、G-CSF が CMP 及び MEP の巨核球及び血小板形成への分化を抑制すること、また、血小板または内皮細胞の活性化に伴う血小板消費によるものではないことが示唆された。	現時点では特に対応は行わず、今後も引き続き情報の収集に努める。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1. 小児（15 歳未満）

再審査期間中に収集したすべての安全性情報において、小児（15 歳未満）症例は 26 例であった。副作用の詳細は 1.4.1.4.3.1 項に記載したとおりである。

いずれの事象においても小児患者への本剤投与による特徴的なリスクの発現傾向は見られなかった。

再審査期間中に実施した一般使用成績調査において、安全性解析対象症例 1531 例中、小児（15 歳未満）への投与は 1 例であった。

本症例は、1 歳の男性で、原疾患は骨肉腫であった。発熱性好中球減少症（本剤との関連なし）がサイクル 1 で認められ、転帰は「軽快」であった。

なお、低出生体重児、新生児、乳児及び幼児を含めた小児への投与は、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「小児等」の項に「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、医療現場に対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、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

1.4.5.2. 高齢者（65 歳以上）

再審査期間中に収集したすべての安全性情報において、高齢者（65 歳以上）症例は 1189 例であった。副作用は 769 例 1175 件（重篤 363 例 496 件、非重篤 441 例 679 件）であり、このうち転帰死亡の副作用は 28 例 33 件であった。

PT 別の主な副作用は、「発熱」98 例 103 件（重篤 28 件、非重篤 75 件）、「大動脈炎」89 例 90 件（すべて重篤）、「血小板数減少」48 例 56 件（重篤 18 件、非重篤 38 件）、「白血球数増加」50 例 55 件（重篤 4 件、非重篤 51 件）、「背部痛」46 例 49 件（重篤 4 件、非重篤 45 件）、「間質性肺疾患」46 例 47 件（すべて重篤）、「発熱性好中球減少症」45 例 47 件（重篤 43 件、非重篤 4 件）、「骨痛」37 例 37 件（重篤 3 件、非重篤 34 件）、「倦怠感」30 例 35 件（重篤 2 件、非重篤 33 件）及び「C－反応性蛋白増加」28 例 30 件（重篤 9 件、非重篤 21 件）であった。

転帰死亡の副作用の内訳は、「間質性肺疾患」6 例 6 件、「毛細血管漏出症候群」及び「死亡」各 3 例 3 件、「発熱性好中球減少症」、「肺炎」及び「多臓器機能不全症候群」各 2 例 2 件、「急性白血病」、「急性心不全」、「心肺停止」、「フルニユー壊疽」、「真菌性心内膜炎」、「肺臓炎」、「進行性多巣性白質脳症」、「呼吸停止」、「呼吸不全」、「敗血症性ショック」、「くも膜下出血」、「心障害」、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」、「アスペルギルス感染」及び「全身性感染」各 1 例 1 件であった。

いずれの事象においても高齢患者における本剤のリスクを示唆する特徴的な傾向は見られなかった。

再審査期間中に実施した一般使用成績調査では、安全性解析対象症例 1531 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 711 例（46.44%）、非高齢者（65 歳未満：小児を除く）は 819 例（53.49%）であった。高齢者における副作用発現症例割合は 15.47%（110/711 例）であり、非高齢者における副作用発現症例割合 21.86%（179/819 例）と比較し低値であった。また、高齢者及び非高齢者の副作用発現症例割合に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.001$ ）。

高齢者における PT 別の主な副作用発現症例割合（1.00%以上）は、「背部痛」2.39%（17/711 例）、「発熱」1.83%（13/711 例）、「血小板数減少」1.41%（10/711 例）、「関節痛」1.13%（8/711 例）であった。

一方、非高齢者における PT 別の主な副作用発現症例割合（1.00%以上）は、「背部痛」4.64%（38/819 例）、「発熱」4.27%（35/819 例）、「関節痛」3.05%（25/819 例）、「筋肉痛」2.20%（18/819 例）、「肝機能異常」2.08%（17/819 例）、「骨痛」1.83%（15/819 例）、「毒

麻疹」1.47%（12/819 例）、「倦怠感」1.22%（10/819 例）「貧血」及び「便秘」各 1.10%（9/819 例）であった。

以上、高齢者における副作用発現症例割合は非高齢者より低かった。一方、高齢者で 1.00 % 以上に認められた副作用のうち非高齢者を上回る副作用発現症例割合であった事象は認められなかったことから、高齢者において、注目すべき事象の発現はなかったと考えられる。

なお、高齢者への投与は、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「高齢者」の項に「患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全対策は不要と考える。

1.4.5.3. 妊婦・授乳婦

再審査期間中に収集したすべての安全性情報において、妊婦症例 7 例及び授乳婦症例 1 例に本剤が投与された。妊婦症例における副作用は 1 例 3 件（重篤 1 件、非重篤 2 件）であり、転帰死亡の副作用はなかった。授乳婦症例において副作用は発現しなかった。

PT 別の副作用の内訳は、「帝王切開」1 件（重篤）、「発熱」及び「妊娠時の子宮収縮」各 1 件（すべて非重篤）であった。

いずれの事象においても妊婦及び授乳婦への本剤投与における特徴的なリスクの発現傾向は見られなかった。

再審査期間中に実施した一般使用成績調査において、妊婦及び授乳婦への投与はなかった。

なお、妊産婦・授乳婦への投与は、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「妊婦」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。」、「授乳婦」の項に「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。」と記載し、医療現場に対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、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

1.4.5.4. 腎機能障害を有する患者

再審査期間中に収集したすべての安全性情報において、腎機能障害を有する症例は 25 例であった。副作用は 19 例 59 件（重篤 12 例 33 件、非重篤 13 例 26 件）であり、このうち転帰死亡の副作用は 1 例 1 件であった。

PT 別の主な副作用は、「発熱」8 例 11 件（重篤 8 件、非重篤 3 件）、「C-反応性蛋白増加」4 例 6 件（重篤 4 件、非重篤 2 件）、「大動脈炎」5 例 5 件（すべて重篤）、「動脈炎」2 例 4 件（重篤 3 件、非重篤 1 件）、「背部痛」2 例 3 件（すべて非重篤）、「倦怠感」2 例 2 件（すべて非重篤）、「脾腫」2 例 2 件（重篤 1 件、非重篤 1 件）、「白血球数増加」2 例 2 件（重篤 1 件、非重篤 1 件）及び「関節痛」1 例 2 件（すべて非重篤）であった。

転帰死亡の副作用は、「心肺停止」1 例 1 件であった。

いずれの事象においても腎機能障害を有する患者における本剤のリスクを示唆する特徴的な傾向は見られなかった。

再審査期間中に実施した一般使用成績調査では、本剤の消失経路（好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介して本剤が細胞内へ取り込まれ、細胞内分解を受ける経

路が寄与していると推察されている) から、患者の腎機能が本剤に与える影響は少ないと考え、本調査では腎機能障害患者における安全性及び有効性の解析は行わなかった。

1.4.5.5. 肝機能障害を有する患者

再審査期間中に収集したすべての安全性情報において、肝機能障害を有する症例は 56 例であった。副作用は 37 例 59 件 (重篤 19 例 22 件、非重篤 22 例 37 件) であり、このうち転帰死亡の副作用は 2 例 2 件であった。

PT 別の主な副作用は、「発熱」4 例 4 件 (重篤 1 件、非重篤 3 件)、「血小板数減少」1 例 4 件 (すべて非重篤)、「大動脈炎」3 例 3 件 (すべて重篤)、「動脈炎」3 例 3 件 (重篤 2 件、非重篤 1 件)、「背部痛」3 例 3 件 (すべて非重篤)、「リンパ球数減少」1 例 3 件 (すべて非重篤)、「好中球減少症」2 例 2 件 (すべて重篤) 及び「口内炎」2 例 2 件 (すべて非重篤) であった。

転帰死亡の副作用の内訳は、「毛細血管漏出症候群」及び「間質性肺疾患」各 1 例 1 件であった。

いずれの事象においても肝機能障害を有する患者における本剤のリスクを示唆する特徴的な傾向は見られなかった。

再審査期間中に実施した一般使用成績調査では、本剤の消失経路 (好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介して本剤が細胞内へ取り込まれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察されている) から、患者の肝機能が本剤に与える影響は少ないと考え、本調査では肝機能障害患者における安全性及び有効性の解析は行わなかった。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動及び実施結果を表 1.4.6-1 に示した。

表 1.4.6-1 追加のリスク最小化活動及び実施結果

追加のリスク最小化活動の名称	目的	節目となった時期	実施結果
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	販売開始から 6 ヶ月間、診療において、医薬品の適正な使用を促し、重篤な副作用などの症例などの発生の迅速な把握のための情報収集。	販売開始から 6 か月間	<p>市販直後調査の結果から、医薬品リスク管理計画の追加・変更が必要となる重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に関連する報告はなかった。</p> <p>重篤な副作用として、重要な特定されたリスクである「間質性肺疾患」が 3 件、「脾腫」及び「急性呼吸窮迫症候群」が各 1 件に報告された。現時点で既存の安全性プロファイルに新たな影響を及ぼす事項はなく、安全性監視活動及びリスク最小化策の追加は不要と考えた。</p> <p>なお、重要な不足情報の「小児への使用」については、市販直後調査中に収集した自発報告において、小児に対する本剤投与の報告はなかった。</p> <p>以上より、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると判断しており、引き続き、現行の安全性監視活動およびリスク最小化策を確実に実施する。</p>

1.4.7. その他の安全性に関する事項

1.4.7.1. 審議結果報告書にて要求された事項

1.4.7.1.1. 本剤投与後に他の G-CSF 製剤が併用された患者における安全性情報

再審査期間中に、本剤投与後に他の G-CSF 製剤が併用された症例を 109 例、本剤を同一サイクル内で再投与した症例を 9 例集積した。

本剤投与後に他の G-CSF 製剤が併用された症例における副作用は 48 例 103 件（重篤 35 例 53 件、非重篤 20 例 50 件）であり、そのうち転帰死亡の副作用は 3 例 3 件であった。

PT 別の主な副作用は、「発熱性好中球減少症」19 例 20 件（重篤 19 件、非重篤 1 件）、「好中球数減少」6 例 7 件（重篤 2 件、非重篤 5 件）、「倦怠感」3 例 7 件（重篤 1 件、非重篤 6 件）、「血小板数減少」5 例 6 件（重篤 3 件、非重篤 3 件）、「発熱」5 例 6 件（重篤 2 件、非重篤 4 件）、「好中球減少症」5 例 5 件（すべて重篤）、「白血球数減少」3 例 4 件（重篤 2 件、非重篤 2 件）であった。転帰死亡の副作用の内訳は、「呼吸不全」、「心肺停止」、「肺炎」各 1 例 1 件であった。

本剤を同一サイクル内で再投与した症例における副作用は 4 例 6 件（すべて非重篤）であり、転帰死亡の副作用は発現しなかった。

PT 別の副作用の内訳は、「骨痛」2 例 2 件、「C－反応性蛋白増加」、「胸痛」、「発熱」及び「血管炎」各 1 例 1 件であった。

1.4.7.1.2. 本剤の投与間隔と安全性等の関連、本剤投与から化学療法剤投与までの間隔と安全性等の観点について

再審査期間中に、がん化学療法剤の投与開始前 14 日以内での本剤投与例を 125 例、がん化学療法剤投与終了後 24 時間以内での本剤投与例を 42 例、がん化学療法剤の投与開始前 14 日以内かつがん化学療法剤投与終了後 24 時間以内での本剤投与例を 23 例集積した。

がん化学療法剤の投与開始前 14 日以内での本剤投与例における副作用は 56 例 85 件（重篤 26 例 29 件、非重篤 32 例 56 件）であり、転帰死亡の副作用は発現しなかった。

PT 別の主な副作用は、「間質性肺疾患」7 例 7 件（すべて重篤）、「背部痛」7 例 7 件（すべて非重篤）、「骨痛」6 例 6 件（重篤 1 件、非重篤 5 件）、「肺炎」5 例 5 件（すべて重篤）、「白血球数増加」5 例 5 件（すべて非重篤）、「倦怠感」3 例 4 件（すべて非重篤）、「大動脈炎」3 例 3 件（すべて重篤）、「貧血」3 例 3 件（すべて非重篤）、「振戦」2 例 3 件（すべて非重篤）であった。

がん化学療法剤投与終了後 24 時間以内での本剤投与例における副作用は 18 例 30 件（重篤 7 例 9 件、非重篤 12 例 21 件）であり、そのうち転帰死亡の副作用は 1 例 1 件であった。

PT 別の主な副作用は、「発熱」4 例 4 件（すべて非重篤）、「白血球数減少」2 例 2 件（重篤 1 件、非重篤 1 件）、「発疹」及び「蕁麻疹」各 2 例 2 件（いずれも重篤 1 件、非重篤 1 件）、「関節痛」及び「筋肉痛」各 2 例 2 件（すべて非重篤）、「発熱性好中球減少症」1 例 2 件（すべて重篤）であった。転帰死亡の副作用は、「肺炎」1 例 1 件であった。

がん化学療法剤の投与開始前 14 日以内かつがん化学療法剤投与終了後 24 時間以内での本剤投与例における副作用は 7 例 7 件（すべて重篤）であり、転帰死亡の副作用は発現しなかった。

PT 別の副作用の内訳は、「好中球減少症」7 例 7 件であった。

1.4.7.2. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用として 2 例集積した。

1 例は、本剤とシクロホスファミド水和物が併用され、本剤最終投与翌日に「間質性肺疾患」（重篤）を発現したが、発現 20 日後に回復した。

「間質性肺疾患」は添付文書の重篤な副作用に記載済みの事象であり、本剤との相互作用を示唆する情報はなかった。

1 例は、リポソーマルドキソルビシン・カルボプラチン併用療法施行時の血管外漏出のため、本剤とデクスラゾキササンが併用されたが、副作用は認められず、本剤との相互作用を示唆する情報はなかった。

1.4.7.3. 過量投与、薬物乱用

再審査期間中に、過量投与として 4 例、投与過誤として 32 例を集積した。薬物乱用の症例は集積されなかった。

過量投与の症例において副作用は認められなかった。

投与過誤の症例において副作用は8例14件（重篤4例8件、非重篤5例6件）認められ、そのうち転帰死亡の副作用は「死亡」1例1件であった。

未知重篤副作用は4件（転帰死亡が1件、転帰死亡以外が3件）であり、PT別の内訳は、「死亡」、「敗血症性ショック」、「血小板減少症」及び「肝障害」各1件であった。

「血小板減少症」が発現した1例は、化学療法による骨髄抑制の影響も考えられるが、本剤投与のないサイクルでは顕著な血小板減少は認めていないことから、本剤との関連性は否定できない。また、化学療法終了後24時間以内に本剤が投与されたことが可能性も考えられる。なお、いずれも「使用上の注意」で注意喚起している内容であり、さらなる注意喚起が必要となる報告は認められなかった。

その他、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例は認められなかった。

1.4.7.4. 適応外使用（用法用量等の逸脱含む）

再審査期間中に、適応外使用（用法用量等の逸脱含む）症例として127例が集積された。

副作用は44例69件（重篤24例32件、非重篤21例37件）認められ、そのうち転帰死亡の副作用は3例7件であった。

転帰死亡の副作用の内訳は、「毛細血管漏出症候群」、「肝障害」、「血中尿酸増加」、「好中球数増加」、「死亡」、「腎障害」及び「肺炎」各1例1件であった。

未知重篤副作用は10件（転帰死亡が7件、転帰死亡以外が3件）あった。7件（転帰死亡が6件、転帰死亡以外が1件）は本剤を治療的投与、残る3件（転帰死亡が1件、転帰死亡以外が2件）は化学療法剤投与後の本剤投与までの期間が24時間以内（用法用量の逸脱）の症例であるが、いずれも本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例は認められなかった。

1.4.7.5. 薬効欠如関連事象

再審査期間中に、薬効欠如症例として20例が集積された。

副作用は7例8件（重篤6例7件、非重篤1例1件）認められ、転帰死亡の副作用はなかった。

PT別の副作用の内訳は、「発熱性好中球減少症」4例5件（すべて重篤）、「好中球減少症」2例2件（すべて重篤）及び「骨痛」1例1件（非重篤）であった。なお、抗体測定が実施された症例はなかった。

「発熱性好中球減少症」及び「好中球減少症」を認めた症例では、いずれも化学療法の影響が考えられた。「骨痛」が報告された1例は、治療用製品効果不十分を認めたものの、それによる有害事象は報告されなかった。

1.4.7.6. 乳がん患者及び肺がん患者におけるMDS/AML発現

再審査期間中に、乳がん患者及び肺がん患者において副作用は5例5件（すべて重篤）認められ、そのうち転帰死亡の副作用は「急性白血病」1例1件であった。

再審査期間中の集積情報より、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される未知重篤副作用を認めたものの、いずれも放射線療法や化学療法の影響が考えられ、本剤との明確な関連性は示唆されなかった。

1.4.7.7. 安全性検討事項又は注目事象に該当しない未知重篤副作用

安全性検討事項又は注目事象に該当しない未知重篤副作用のうち、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される事象は「インターロイキン濃度増加」、「全身性炎症反応症候群」、「ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症」及び「骨髄過形成」各1例1件であった。

いずれも、本剤との因果関係の合理的な可能性は否定できないものの、それぞれ1件のみの集積であり、現時点で本剤のリスクと判断することはできなかった。

1.4.7.8. 定期的ベネフィット・リスク評価報告又は定期的安全性最新報告

再審査期間中に作成された定期的ベネフィット・リスク評価報告において、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、また、有効性を否定する報告もないことから、リスク・ベネフィットの評価に変更はなかった。

以上より現時点で使用上の注意等の改訂は不要と判断した。

1.4.7.9. 機械器具部分に係る不具合・感染症症例報告

本剤はコンビネーション製品であるため、機械器具部分に係る不具合報告を行っている。再審査期間中に不具合報告はなかった。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1. 安全性検討事項

1.4.8.1.1. 重要な特定されたリスク

1.4.1.4.1 項及び 1.4.2.1.11.1 項より、「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」、「Sweet 症候群」及び「皮膚血管炎」の発現傾向に変化は認められず、現在の添付文書の記載にて十分な注意喚起が行っていると判断した。

「骨痛・背部痛等の関連事象」については、重篤な「背部痛」の一過的な増加が認められた。「背部痛」については、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」で注意喚起しており、発現した事象の重篤性や転帰から鑑みて、現在の注意喚起の範囲を超える新たな情報は集積されなかった。

「大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）」については、再審査期間中に副作用発現の増加傾向が認められたものの、2018年6月に使用上の注意の重大な副作用に「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、注意喚起を開始したことによる影響と考えられる。集積した事象の重篤性や転帰から鑑みて、現在の注意喚起の範囲を超える新たな情報は集積されなかった。

以上より、現時点で新たな医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。

1.4.8.1.2. 重要な潜在的リスク

1.4.1.4.2 項及び 1.4.2.1.11.2 項より、重要な潜在的リスクである「二次性悪性腫瘍」及び「重篤な血小板減少症」の発現傾向に変化は認められず、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例が複数集積している事象も認められていないことから、現在の添付文書の記載にて十分な注意喚起が行っていると判断した。

以上より、現時点で新たな医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。

1.4.8.1.3. 重要な不足情報

1.4.1.4.3 項及び 1.4.2.1.11.3 項より、重要な不足情報である「小児への使用」における副作用発現状況から、安全性に関する新たな懸念は見いだされなかったため、現時点で更なる注意喚起は不要と考えた。

以上より、現時点で新たな医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。

1.4.8.2. その他の安全性及びリスク最小化活動

1.4.8.2.1. 安全性に関する措置

1.4.8.2.1.1. 国内措置

再審査期間中に、国内において本剤の安全性に関する重大な措置は講じなかった（1.4.3）。

1.4.8.2.1.2. 海外措置

再審査期間中に PMDA へ報告した国外における措置報告は 25 件であり、概要と国内の対応は別紙様式 13 及び 1.4.3 項に示したとおりである。

いずれの報告も、適宜、添付文書への反映を検討し、必要に応じて改訂し、使用上の注意にて注意喚起しているため、現時点では新たな対応は不要と判断した。

1.4.8.2.2. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に PMDA へ報告した国内外における研究報告は 4 件であり、概要と国内の対応は別紙様式 14 及び 1.4.4 項に示したとおりである。

いずれの報告も、適宜、添付文書への反映など必要な対策を検討したが、現時点では新たな対応は不要と判断した。

1.4.8.2.3. 特定の背景を有する患者への投与

1.4.8.2.3.1. 小児

1.4.5.1 項で述べたとおり、再審査期間中に収集した小児症例について検討した結果、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される症例は認められなかったことから、新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.8.2.3.2. 高齢者

1.4.5.2 項で述べたとおり、再審査期間中に収集した高齢者症例について検討した結果、高齢者において特に問題となるような新たな知見はなく、既に注意喚起済みの内容以外に新たに注意喚起が必要と考えられる事項はないと考えられたことから、追加の注意喚起は不要と考え、新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.8.2.3.3. 妊婦

1.4.5.3 項で述べたとおり、再審査期間中に収集した妊婦・授乳婦症例について検討した結果、妊婦・授乳婦において特に問題となるような新たな知見はなく、既に注意喚起済みの内容以外に新たに注意喚起が必要と考えられる事項はないと考えられたことから、追加の注意喚起は不要と考え、新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.8.2.3.4. 腎機能障害患者

1.4.5.4 項で述べたとおり、本剤の消失経路から、患者の腎機能が本剤に与える影響は少ないと考え、本調査では腎機能障害患者における安全性及び有効性の解析は行わなかった。

1.4.8.2.3.5. 肝機能障害患者

1.4.5.5 項で述べたとおり、本剤の消失経路から、患者の肝機能が本剤に与える影響は少ないと考え、本調査では肝機能障害患者における安全性及び有効性の解析は行わなかった。

1.4.8.2.4. 追加のリスク最小化計画

1.4.8.2.4.1. 市販直後調査

1.4.6 項の追加のリスク最小化計画の実施結果の結果より、医薬品リスク管理計画の追加・変更が必要となる重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に関連する報告はなかった。本剤のベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると判断しており、新たな対策は不要と評価した。

1.4.8.2.4.2. 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症抑制

1.4.6 項の追加のリスク最小化計画の実施結果より、本剤の使用実態下における本剤投与の安全性及び有効性を評価するため、製造販売後調査を実施した結果、本剤の安全性及び有効性について特に問題点は認められなかった。

本調査で収集された副作用については、最新の添付文書等を用いて既に十分な注意喚起がなされており、本調査の結果からも有効割合の大幅な低下や副作用発現割合の大幅な上昇等は認められなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

以上のことから、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、本剤のリスク・ベネフィット評価に変更はないと考えた。

1.4.8.2.5. 重点調査項目以外の注目すべき事象

1.4.1.5 項より、「発熱性好中球減少症」、「二次性悪性腫瘍」及び「抗体発現」の発現傾向に変化は認められず、現在の添付文書の記載にて十分な注意喚起が行えていると判断した。

「大型血管炎」については、再審査期間中に副作用発現の増加傾向が認められたものの、2018年6月に使用上の注意の重大な副作用に「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、注意喚起を開始したことによる影響と考えられる。集積した事象の重篤性や転帰から鑑みて、現在の注意喚起の範囲を超える新たな情報は集積されなかった。

以上より、現時点で新たな医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。

1.4.8.2.6. 審議結果報告書にて要求された事項

1.4.8.2.6.1. 本剤投与後に他の G-CSF 製剤が併用された患者における安全性情報

1.4.7.1.1 項より、本剤投与後に他の G-CSF 製剤が併用された症例において、未知重篤事象が認められたものの、いずれも本剤との因果関係の合理的な可能性は示唆されず、問題となる新たな知見はなかった。

また、本剤を同一サイクル内で再投与した症例においては、未知重篤事象の発現は認められなかった。

以上より、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

1.4.8.2.6.2. 本剤の投与間隔と安全性等の関連、本剤投与から化学療法剤投与までの間隔と安全性等の観点について

1.4.7.1.2 項より、本剤の投与間隔と安全性については、添付文書の【7.用法及び用量に関連する注意】の〈がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制〉において「7.1 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。」と記載している。

がん化学療法剤の投与開始前 14 日以内での本剤投与例において、未知重篤事象が認められたものの、いずれも本剤との因果関係の合理的な可能性は示唆されず、問題となる新たな知見はなかった。また、がん化学療法剤投与終了後 24 時間以内での本剤投与例において、死亡事象及び未知重篤事象が認められたものの、いずれも本剤との因果関係の合理的な可能性は示唆されず、問題となる新たな知見はなかった。

がん化学療法剤の投与開始前 14 日以内、且つがん化学療法剤投与終了後 24 時間以内での本剤投与例では未知重篤事象の発現は認められなかった。

以上の結果に加え、1.4.2.1.7.及び 1.4.2.1.8.の項に示す調査結果を踏まえ、総合的に判断した結果、懸念されている造血系への影響を示唆する関連事象の発現や発現割合の増加は認められなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考えるが、引き続き医療現場に対しては注意喚起していくこととする。

1.4.8.2.7. 薬物相互作用

1.4.7.2 項の結果より、現在の添付文書の記載で十分な注意喚起ができており、現時点で使用上の注意への追加記載は不要と判断した。

1.4.8.2.8. 過量投与、薬物乱用

1.4.7.3 項の結果より、現在の添付文書の記載で十分な注意喚起ができており、現時点で使用上の注意への追加記載は不要と判断した。

1.4.8.2.9. 適応外使用（用法用量等の逸脱含む）

1.4.7.4 項の結果より、現在の添付文書の記載で十分な注意喚起ができており、現時点で使用上の注意への追加記載は不要と判断した。

1.4.8.2.10. 薬効欠如関連事象

1.4.7.5 項の結果より、薬効欠如により重大な転帰に至る事象は認められておらず、安全性上新たな懸念となる情報はなく、本剤の安全性プロファイルの変更に影響するような情報が得られていないことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

1.4.8.2.11. 乳がん患者及び肺がん患者における MDS/AML 発現

1.4.7.6 項の結果より、本剤との因果関係の合理的な可能性が示唆される未知重篤副作用を認めたものの、いずれも放射線療法や化学療法の影響が考えられ、本剤との明確な関連性は示唆されなかったが、本剤の有効成分「ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）」の CCDS に「乳がん患者及び肺がん患者における MDS/AML 発現」が追記されたことを受け、添付文書への追記を総合機構と相談中である。

1.4.8.2.12. 安全性検討事項又は注目事象に該当しない未知重篤副作用

1.4.7.7 項の結果より、本剤との因果関係の合理的な可能性が否定できない事象として「インターロイキン濃度増加」、「全身性炎症反応症候群」、「ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症」及び「骨髄過形成」各 1 件が認められたが、事象ごとの集積数が少ないことから、現時点で使用上の注意への追加記載は不要と判断した。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1. ジーラスタ皮下注 3.6mg 使用成績調査

本調査では、本剤の有効性を「発熱性好中球減少症の発現の有無」及び「好中球数の推移」により評価した。

本調査では、がん化学療法のサイクルのうち、本剤が投与されたサイクルを「本剤投与サイクル」とし、本剤の初回投与が行われたサイクルを「サイクル 1」と定義した。なお、観察期間は、最大 6 サイクルとした。

有効性解析対象症例は、サイクル 1 のがん化学療法レジメンからレジメン変更があった場合、変更前までのサイクルのデータを採用して集計した。

本調査では、安全性解析対象症例 1531 例のうち、有効性解析対象除外症例 8 例を除いた 1523 例を有効性解析対象症例とした。

1.5.1.1.1. 発熱性好中球減少症の発現割合

がん化学療法による発熱性好中球減少症の発現割合を図 1.5.1.1.1-1 及び表 1.5.1.1.1-1 に示した。

本剤初回投与直近 3 ヶ月以内にかん化学療法（本剤投与時と別レジメンを含む）を行った患者の 36.37%（319 例/877 例）に発熱性好中球減少症が認められていたが、本剤投与後の発熱性好中球減少症の発現割合は、全体で 4.99%（76 例/1523 例）であった。

本剤使用理由が「一次予防的投与」のうち、本剤初回投与直近 3 ヶ月以内にかん化学療法（本剤投与時と別レジメンを含む）を行った患者の 13.85%（18 例/130 例）に本剤投与前に発熱性好中球減少症が認められていたが、本剤投与後の発熱性好中球減少症の発現割合は全体で 5.67%（44 例/776 例）であった。また、本剤使用理由が「二次予防的投与」のうち、本剤初回投与直近 3 ヶ月以内にかん化学療法（本剤投与時と別レジメンを含む）を行った患者の 40.29%（301 例/747 例）に発熱性好中球減少症が認められていたが、本剤投与後の発熱性好中球減少症の発現割合は全体で 4.28%（32 例/747 例）であった。

また、本調査で得られた結果を治験時と検討するため、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したところ、治験時 87.03%（550 例/632 例）に対し、本調査 95.01%（1447 例/1523 例）であり、本剤の使用実態下においても十分な効果が期待できると考える。

以上、本剤投与後のがん化学療法による発熱性好中球減少症の発現割合について、サイクル 1（本剤初回投与時）から「一次予防的投与」及び「二次予防的投与」ともに、発熱性好中球減少症の発現割合を抑えることができ、本剤を繰り返し投与した場合もがん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制が期待できることから、計画通りのがん化学療法が実施できると考える。

図 1.5.1.1.1-1 発熱性好中球減少症の発現割合

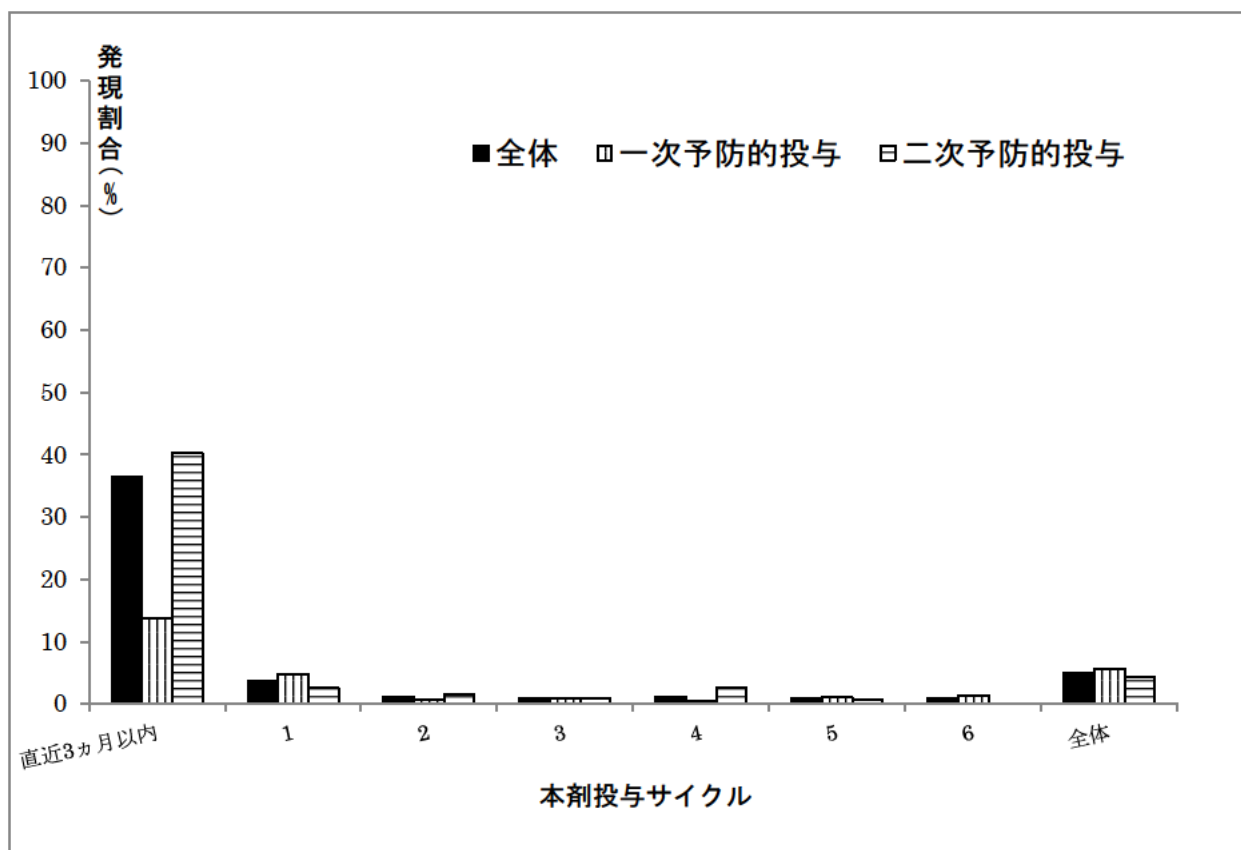


表 1.5.1.1.1-1 発熱性好中球減少症の発現割合

本剤使用理由 (企業評価)	発熱性好中球 減少症の発現 有無	本剤初回 投与直近 3ヵ月以内 症例数 (%)	本剤投与サイクル						全体 症例数 (%)
			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	
			症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
一次予防的 投与		130	776	649	575	493	92	73	776
	有	18 (13.85)	37 (4.77)	5 (0.77)	6 (1.04)	3 (0.61)	1 (1.09)	1 (1.37)	44 (5.67)
	無	111 (85.38)	739 (95.23)	644 (99.23)	569 (98.96)	490 (99.39)	91 (98.91)	72 (98.63)	732 (94.33)
	不明	1 (0.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
二次予防的 投与		747	747	542	412	195	137	46	747
	有	301 (40.29)	19 (2.54)	9 (1.66)	4 (0.97)	5 (2.56)	1 (0.73)	0 (0.00)	32 (4.28)
	無	444 (59.44)	728 (97.46)	533 (98.34)	408 (99.03)	190 (97.44)	136 (99.27)	46 (100.00)	715 (95.72)
	不明	2 (0.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全体		877	1523	1191	987	688	229	119	1523
	有	319 (36.37)	56 (3.68)	14 (1.18)	10 (1.01)	8 (1.16)	2 (0.87)	1 (0.84)	76 (4.99)
	無	555 (63.28)	1467 (96.32)	1177 (98.82)	977 (98.99)	680 (98.84)	227 (99.13)	118 (99.16)	1447 (95.01)
	不明	3 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

一次予防的投与：化学療法の1コース目から本剤を投与開始した場合

二次予防的投与：化学療法の2コース目以降、本剤を投与開始した場合

1.5.1.1.2. 好中球数の推移

サイクル 1 のがん化学療法開始前の好中球数は、全体で $3498.1 \pm 2143.3/\text{mm}^3$ (平均±標準偏差、以下同様) であり、全サイクルを通じて化学療法開始前の好中球数の平均値は、投与前を下回ることなく回復しており、最終観察時は $4431.3 \pm 3350.2/\text{mm}^3$ であった。

本剤使用理由別におけるサイクル 1 のがん化学療法開始前の好中球数は、本剤を「一次予防的投与」(776例) 及び「二次予防的投与(747例)」した患者集団において、それぞれ $3680.5 \pm 2133.9/\text{mm}^3$ 及び $3311.5 \pm 2139.1/\text{mm}^3$ であった。本剤投与後、全サイクルを通じて化学療法開始前の好中球数の平均値は回復しており、最終観察時の好中球数は、それぞれ $4688.8 \pm 3001.8/\text{mm}^3$ 及び $4209.0 \pm 3617.5/\text{mm}^3$ であった。

本剤をサイクル毎に投与することで、がん化学療法レジメンの実施間隔が延長されることはなく、また、次の化学療法までに好中球数の回復が認められていることから、計画通りのがん化学療法が実施できると考える。

1.5.1.1.3. 有効性に影響を及ぼす要因

患者背景別の発熱性好中球減少症非発現割合を表 1.5.1.1.3-1 に示した。発熱性好中球減少症の非発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景項目は、原疾患名(がんの診断名)($p=0.004$ 、 χ^2 検定)、「全身状態(PS)」($p<0.001$ 、Cochran-Armitage の傾向性検定)、「既往歴」($p=0.001$ 、 χ^2 検定)、「合併症」($p=0.022$ 、 χ^2 検定)、「直近 3 ヶ月以内の発熱性好中球減少症」($p=0.001$ 、 χ^2 検定) であった。

統計学的有意差が認められた患者背景の項目のうち、「原疾患名(がんの診断名)」における発熱性好中球減少症の非発現割合は、乳がん 96.25% (769例/779例)、非ホジキンリンパ腫 92.13% (351例/381例) 及び肺がん 97.63% (165例/169例) であった。

非ホジキンリンパ腫における発熱性好中球減少症の非発現割合が最も低かったが、いずれの原疾患においても発熱性好中球減少症の非発現割合は 90% を超えていた。非ホジキンリンパ腫において、発熱性好中球減少症の非発現割合が低かったが、全身状態(PS) の PS2 以上の患者割合が非ホジキンリンパ腫 16.58% (64例/386例)、乳がん 1.38% (11例/800例) 及び肺がん 6.51% (11例/169例) と、非ホジキンリンパ腫で高いことが結果に影響している可能性があると考えられた。患者背景項目「全身状態(PS)」における発熱性好中球減少症の非発現割合は、「PS 0」96.39% (1016例/1054例)、「PS 1」93.48% (344例/368例)、「PS 2」92.65% (63例/68例)、「PS 3」70.59% (12例/17例)、「PS 4」66.67% (6例/9例) と「PS 0」～「PS 2」で発熱性好中球減少症の非発現割合が 90% を超えていたが、全身状態(PS) が悪くなるにつれ、発熱性好中球減少症の非発現割合は低下した。G-CSF 適正使用ガイドラインでは、「PS が悪い」ことが発熱性好中球減少症発症に関するリスク因子の 1 つ²⁾ とされており、本調査においてもガイドラインで示されているとおりの傾向が認められた。

患者背景項目「既往歴」における発熱性好中球減少症の非発現割合は、既往歴「無」96.34% (922例/957例)、既往歴「有」92.76% (525例/566例) であり、いずれも 90% を超えていた。また、既往歴「有」のうち「発熱性好中球減少症」を発症していた患者における発熱性好中球減少症の非発現割合は 91.69% (320例/349例)、「発熱性好中球減少症以外」の既往のある患者における発熱性好中球減少症の非発現割合は 93.65% (280例/299例) であり、いずれも 90% を超えていた。

患者背景項目「合併症」における発熱性好中球減少症の非発現割合は、合併症「有」93.71% (700例/747例)、「無」96.26% (747例/776例) であり、いずれも 90% を超えていた。

「既往歴」及び「合併症」の有無による発熱性好中球減少症の非発現割合について共に「無」で高く、統計学的な有意差が認められたものの、その差は僅かであった。

患者背景項目「直近3ヵ月以内の発熱性好中球減少症」における発熱性好中球減少症の非発現割合は、直近3ヵ月以内の発熱性好中球減少症の発症「無」96.94%（538例/555例）、「有」92.16%（294例/319例）であり、直近3ヵ月以内の発熱性好中球減少症の発症「有」で発熱性好中球減少症の非発現割合が低かった。

以上、原疾患名（がんの診断名）、全身状態（「PS0」～「PS2」）、既往歴、合併症、直近3ヵ月以内の発熱性好中球減少症の各患者背景区分における発熱性好中球減少症の非発現割合はいずれも90%を超えていることから、これら患者背景の違いによらず、本剤投与による治療効果は期待できると考える。

全身状態（「PS3」～「PS4」）の区分において、発熱性好中球減少症の非発現割合は「PS3」70.59%（12例/17例）、「PS4」66.67%（6例/9例）と低く、全身状態（PS）の悪い患者においては、本剤の治療効果に影響が出る可能性も考えられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが好ましいと考える。なお、本剤を使用するにあたっては、添付文書「効能又は効果に関する注意」に「国内外の最新のガイドライン等を参考にすること」と記載し、医療現場に対し注意喚起を行っていることから、安全性同様、新たな対策は不要と考える。

表 1.5.1.1.3-1 患者背景別の発熱性好中球減少症非発現症例割合（有効性解析対象症例）

項目	区分	症例数(%)	FN非発現症例数(%)	検定 ^d	
有効性解析対象症例		1523	1447		
性別	男	453 (29.74)	424 (93.60)	X) P=0.099	
	女	1070 (70.26)	1023 (95.61)		
妊娠・授乳 (女性の場合のみ)	無	1070 (100.00)	1023 (95.61)	X) -	
	有	0 (0.00)	0 -		
投与開始時年齢(歳)	0～14歳	1 (0.07)	0 (0.00)	C) P=0.111	
	15～64歳	815 (53.51)	783 (96.07)		
	65歳～	707 (46.42)	664 (93.92)		
原疾患名(がんの診断名)	乳がん	799 (52.46)	769 (96.25)	X) P=0.004	
	非ホジキンリンパ腫	381 (25.02)	351 (92.13)		
	肺がん	169 (11.10)	165 (97.63)		
	その他	174 (11.42)	162 (93.10)		
全身状態(PS)	0	1054 (69.21)	1016 (96.39)	C) P<0.001	
	1	368 (24.16)	344 (93.48)		
	2	68 (4.46)	63 (92.65)		
	3	17 (1.12)	12 (70.59)		
	4	9 (0.59)	6 (66.67)		
	不明	7 (0.46)	6 (85.71)		
アレルギー歴・薬物過敏症歴	無	1305 (85.69)	1240 (95.02)	X) P=0.547	
	有 ^a	アレルギー 食物・花粉・ハウスダスト 薬剤 その他・不明	200 (13.13)		192 (96.00)
			101 (50.50)		93 (92.08)
			101 (50.50)		100 (99.01)
			21 (10.50)		20 (95.24)
	不明	18 (1.18)	15 (83.33)		
既往歴	無	957 (62.84)	922 (96.34)	X) P=0.001	
	有 ^a	発熱性好中球減少症	566 (37.16)		525 (92.76)
		発熱性好中球減少症以外	349 (61.66)		320 (91.69)
		発熱性好中球減少症以外	299 (52.83)		280 (93.65)

表 1.5.1.1.3-1 患者背景別の発熱性好中球減少症非発現症例割合（有効性解析対象症例）
（続き）

項目	区分	症例数(%)	FN 非発現 症例数(%)	検定 ^d
有効性解析対象症例		1523	1447	
合併症	無	776 (50.95)	747 (96.26)	X) P=0.022
	有 ^a	747 (49.05)	700 (93.71)	
	発熱性好中球減少症 以外	747 (100.00)	700 (93.71)	
本剤使用理由 ^a (医師評価)	がん化学療法による発熱性好中球 減少症の発症抑制	1523 (100.00)	1447 (95.01)	X) P=0.202
	一次予防的投与	783 (51.41)	738 (94.25)	
	二次予防的投与	712 (46.75)	682 (95.79)	
	一次及び二次予防的投与に 該当せず	25 (1.64)	25 (100.00)	
	不明	3 (0.20)	2 (66.67)	
	その他	2 (0.13)	2 (100.00)	
本剤使用理由 (企業評価)	がん化学療法による発熱性好中球 減少症の発症抑制	1523 (100.00)	1447 (95.01)	X) P=0.214
	一次予防的投与	776 (50.95)	732 (94.33)	
	二次予防的投与	747 (49.05)	715 (95.72)	
原疾患に対する前治 療実施	無	405 (26.59)	380 (93.83)	X) P=0.202
	有 ^a	1118 (73.41)	1067 (95.44)	
	がん化学療法(直近 3 ヵ月以内 ^b)	877 (78.44)	835 (95.21)	
	放射線療法	88 (7.87)	83 (94.32)	
	手術	332 (29.70)	318 (95.78)	
	その他	35 (3.13)	35 (100.00)	
がん化学療法(直近 3 ヵ月以内 ^{b)ac})	ジーラスタ投与時と同レジメン	747 (85.18)	715 (95.72)	
	その他	180 (20.52)	166 (92.22)	
直近 3 ヶ月以内 ^b の 発熱性好中球減少症 ^c	無	555 (63.28)	538 (96.94)	X) P=0.001
	有	319 (36.37)	294 (92.16)	
	不明	3 (0.34)	3 (100.00)	

a: 重複集計

b: 初回本剤投与開始 3 ヶ月以内

c: 直近 3 ヶ月以内にがん化学療法を実施した症例に対する割合

d: X) χ^2 乗検定、C) Cochran-Armitage の傾向性検定

1.5.1.1.4. 特定の背景を有する患者

1.5.1.1.4.1. 小児における有効性

本調査において、小児（15 歳未満）1 例に本剤が投与された。発熱性好中球減少症（本剤との関連なし）はサイクル 1 において認められ、本症例の発熱性好中球減少症の発生を抑制することはできなかった。

小児への投与例が少なく、小児における本剤の有効性を評価することは困難であった。

1.5.1.1.4.2. 高齢者における有効性

有効性解析対象症例 1523 例のうち高齢者（65 歳以上）は 707 例（46.42%）、非高齢者（65 歳未満：小児を除く）は 815 例（53.51%）であった。高齢者における発熱性好中球減少症の非発現割合は 93.92%（664 例/707 例）、非高齢者における発熱性好中球減少症の非発現割合は 96.07%（783 例/815 例）であり、統計学的な有意差は認められなかった。

1.5.1.1.4.3. 妊産婦・授乳婦

本調査において、妊産婦・授乳婦への本剤の投与はなかった。

1.5.1.1.4.4. 肝機能障害患者、腎機能障害患者

本剤の消失は、好中球及び好中球前駆細胞に発現している G-CSF 受容体を介して本剤が細胞内へ取り込まれ、細胞内分解を受ける経路が寄与していると推察されている。

本剤の消失経路から、患者の肝機能及び腎機能が本剤に与える影響は少ないと考え、本調査では肝機能障害患者及び腎機能障害患者における有効性の解析は行わなかった。

1.5.2. 有効性に関する措置

1.5.2.1. 国内における有効性に関する措置報告

特定使用成績調査等の集計、解析の結果から、有効性に影響を及ぼすと考えられる重大な要因は認められなかった。

また、再審査期間中に、国内において本剤の有効性に関する重大な措置はなかった。

1.5.2.2. 外国における有効性に関する措置報告

再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示した。再審査期間中、外国における有効性に関する措置報告はなかった。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した研究報告の状況を別紙様式 14 に示した。再審査期間中、有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

本剤の有効性に関し、再期間中に発生した報告すべき特記事項はなかった。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1.5.5.1. ジーラスタ皮下注 3.6mg 使用成績調査

本剤をサイクル毎に投与することで、がん化学療法レジメンの実施間隔が延長されることはなく、また、次の化学療法までに好中球数の回復が認められていることから、計画通りのがん化学療法が実施できると考える。

また、本調査において、特定の背景を有する患者として、小児（15歳未満）及び高齢者（65歳以上）の有効性について検討したが、新たな安全確保措置を講じる必要性や有効性に影響を及ぼす要因は認められなかった。また、妊産婦・授乳婦に対する投与はなかった。なお、本剤の消失経路から、患者の肝機能及び腎機能が本剤に与える影響は少ないと考え、本調査では肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性の解析は行わなかった。

1.5.5.2. 措置報告

再審査期間中、本剤の有効性に関する措置の実施はなかった。

1.5.5.3. 研究報告

再審査期間中、本剤の有効性に関する研究報告はなかった。

1.6. 総合評価

再審査期間中に行った使用成績調査、副作用・感染症報告等に基づき、安全性及び有効性について検討した結果、承認された「用法及び用量」、「効能又は効果」に対する問題点は認められず、本剤は市販後においても有用な薬剤であると考えられた。詳細を以下に示した。

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に「用法及び用量」及び今回の再審査申請の対象となる「効能又は効果」の変更はなかった。

通常的安全性監視活動及び追加の安全性活動の結果、現在の添付文書の記載にて十分な注意喚起が行えていると考えられる。

以上、再審査期間中に行った安全性及び有効性に関する検討結果から、本剤の「用法及び用量」、「効能又は効果」については変更の必要はなく、現行のとおりとした。

1.6.2. 承認条件の見直し要否

初回承認時（2014年9月26日）の効能又は効果「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」においては、承認条件は設定されなかった。その後、効能又は効果の追加「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（今回の再審査申請の対象外）」に係る承認事項の一部変更承認時（2022年2月25日）に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付され、剤形追加に係る医薬品「ジーラスタ皮下注 3.6mg ボディーポッド」の承認時（2022年7月28日）においても同様の指示が維持されている。

通常的安全性監視活動、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を行った結果、現時点で新たな医薬品安全性監視活動またはリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。

以上再審査期間中に行った安全性及び有効性に関する検討結果から、本剤の「承認条件」である「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」については変更の必要はなく、現行のとおりとした。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中の添付文書の使用上の注意の改訂の経緯は別紙様式3に示したとおりである。

通常的安全性監視活動及び追加の安全性活動の結果、乳がん患者及び肺がん患者におけるMDS/AML発現リスクについては現在改訂相談を行っている。その他のリスクについては、現在の添付文書の記載にて十分な注意喚起が行えていると考えられる。

以上再審査期間中に行った安全性及び有効性に関する検討結果から、本剤の「用法及び用量」、「効能又は効果」については変更の必要はなく、現行のとおりとした。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

再審査期間中に行った安全性及び有効性に関する検討結果から、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす情報は収集されず、本剤の「医薬品リスク管理計画」の変更及び追加は必要ないと判断した。また、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動についても、再審査期間中に新たな安全性及び有効性に関する懸念は認められず、使用上の注意、適正使用ガイド等による情報提供によりリスクは最小化されていると考えられた。なお、本剤の医薬品リスク管理計画は、少なくとも再審査期間中の効能又は効果「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末

「血中への動員」の再審査期間が終了するまで継続し、当該再審査期間満了時点での状況を考慮して継続要否を判断する予定である。

1.7 引用文献の一覧

- 1) 社内資料：薬理試験（顆粒球・マクロファージ系コロニー形成試験）
- 2) 社内資料：薬理試験（抗がん剤に起因する好中球減少改善試験）
- 3) 社内資料：CTD 2.5 臨床に関する概括評価（2014年9月26日承認）
- 4) Yang BB, Kido A, Salfi M, Swan S, Sullivan JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(9):1025-31.

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	19 (3.01%)
結膜炎	1 (0.16%)
膀胱炎	2 (0.32%)
毛包炎	2 (0.32%)
歯肉炎	1 (0.16%)
麦粒腫	3 (0.47%)
上咽頭炎	3 (0.47%)
咽頭炎	3 (0.47%)
肺炎	2 (0.32%)
鼻炎	1 (0.16%)
上気道感染	2 (0.32%)
歯肉膿瘍	1 (0.16%)
腹部膿瘍	1 (0.16%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.32%)
骨髄異形成症候群	2 (0.32%)
血液およびリンパ系障害	8 (1.27%)
貧血	3 (0.47%)
発熱性好中球減少症	2 (0.32%)
リンパ節症	1 (0.16%)
脾腫	2 (0.32%)
代謝および栄養障害	23 (3.64%)
痛風	1 (0.16%)
高血糖	6 (0.95%)
高尿酸血症	1 (0.16%)
低カルシウム血症	1 (0.16%)
低血糖	4 (0.63%)
低カリウム血症	1 (0.16%)
低ナトリウム血症	5 (0.79%)
低リン酸血症	1 (0.16%)
食欲亢進	1 (0.16%)
食欲減退	8 (1.27%)
精神障害	5 (0.79%)
不眠症	5 (0.79%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	76 (12.03%)
味覚消失	1 (0.16%)
頰腕症候群	1 (0.16%)
浮動性めまい	5 (0.79%)
労作性めまい	1 (0.16%)
体位性めまい	3 (0.47%)
異常感覚	5 (0.79%)
味覚不全	1 (0.16%)
頭痛	53 (8.39%)
感覚鈍麻	5 (0.79%)
意識消失	1 (0.16%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.16%)
錯感覚	3 (0.47%)
失神寸前の状態	1 (0.16%)
顔面痙攣	1 (0.16%)
味覚障害	12 (1.90%)
眼障害	13 (2.06%)
眼瞼炎	1 (0.16%)
結膜出血	1 (0.16%)
角膜浸潤	1 (0.16%)
ドライアイ	2 (0.32%)
流涙増加	3 (0.47%)
眼充血	1 (0.16%)
硝子体浮遊物	1 (0.16%)
眼部不快感	1 (0.16%)
注視麻痺	1 (0.16%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.16%)
耳および迷路障害	2 (0.32%)
耳鳴	1 (0.16%)
片耳難聴	1 (0.16%)
心臓障害	6 (0.95%)
右脚ブロック	1 (0.16%)
動悸	2 (0.32%)
洞性頻脈	2 (0.32%)
上室性頻脈	1 (0.16%)
血管障害	18 (2.85%)
潮紅	11 (1.74%)
高血圧	1 (0.16%)
低血圧	1 (0.16%)
血栓性静脈炎	1 (0.16%)
深部静脈血栓症	1 (0.16%)
ほてり	3 (0.47%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (3.96%)
喘息	1 (0.16%)
咳嗽	5 (0.79%)
発声障害	2 (0.32%)
呼吸困難	5 (0.79%)
鼻出血	4 (0.63%)
肺臓炎	3 (0.47%)
鼻漏	1 (0.16%)
口腔咽頭不快感	1 (0.16%)
口腔咽頭痛	6 (0.95%)
胃腸障害	65 (10.28%)
腹部不快感	4 (0.63%)
腹部膨満	1 (0.16%)
腹痛	6 (0.95%)
上腹部痛	10 (1.58%)
口角口唇炎	1 (0.16%)
肛門直腸障害	1 (0.16%)
便秘	19 (3.01%)
下痢	21 (3.32%)
消化不良	4 (0.63%)
腸炎	1 (0.16%)
排便回数増加	1 (0.16%)
胃炎	1 (0.16%)
歯肉出血	1 (0.16%)
歯肉腫脹	1 (0.16%)
血便排泄	1 (0.16%)
イレウス	1 (0.16%)
口腔内出血	1 (0.16%)
悪心	13 (2.06%)
食道痛	1 (0.16%)
口腔内不快感	1 (0.16%)
口内炎	8 (1.27%)
歯痛	2 (0.32%)
嘔吐	7 (1.11%)
口腔粘膜紅斑	1 (0.16%)
肝胆道系障害	6 (0.95%)
肝機能異常	6 (0.95%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
皮膚および皮下組織障害	112 (17.72%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.16%)
接触皮膚炎	1 (0.16%)
薬疹	5 (0.79%)
皮膚乾燥	2 (0.32%)
異汗性湿疹	1 (0.16%)
湿疹	9 (1.42%)
紅斑	14 (2.22%)
多形紅斑	3 (0.47%)
多汗症	2 (0.32%)
爪変色	2 (0.32%)
爪の障害	1 (0.16%)
皮膚疼痛	2 (0.32%)
そう痒症	10 (1.58%)
紫斑	2 (0.32%)
発疹	40 (6.33%)
紅斑性皮疹	3 (0.47%)
斑状皮疹	1 (0.16%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.16%)
丘疹性皮疹	2 (0.32%)
そう痒性皮疹	1 (0.16%)
皮膚剥脱	3 (0.47%)
皮膚亀裂	1 (0.16%)
蕁麻疹	28 (4.43%)
黄色板腫	1 (0.16%)
中毒性皮疹	1 (0.16%)
色素沈着障害	3 (0.47%)
筋骨格系および結合組織障害	233 (36.87%)
関節痛	90 (14.24%)
背部痛	121 (19.15%)
骨痛	29 (4.59%)
尾骨痛	2 (0.32%)
単径部痛	1 (0.16%)
筋骨格痛	6 (0.95%)
筋肉痛	51 (8.07%)
頸部痛	2 (0.32%)
四肢痛	12 (1.90%)
顎痛	1 (0.16%)
筋骨格系胸痛	1 (0.16%)
筋骨格不快感	1 (0.16%)
腎および尿路障害	3 (0.47%)
排尿困難	1 (0.16%)
頻尿	1 (0.16%)
尿閉	1 (0.16%)
腎機能障害	1 (0.16%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
生殖系および乳房障害	2 (0.32%)
月経障害	1 (0.16%)
性器出血	1 (0.16%)
一般・全身障害および投与部位の状態	173 (27.37%)
無力症	2 (0.32%)
胸部不快感	3 (0.47%)
胸痛	7 (1.11%)
顔面浮腫	2 (0.32%)
顔面痛	1 (0.16%)
疲労	13 (2.06%)
異常感	2 (0.32%)
熱感	1 (0.16%)
全身性浮腫	1 (0.16%)
注射部位反応	1 (0.16%)
倦怠感	65 (10.28%)
浮腫	2 (0.32%)
末梢性浮腫	5 (0.79%)
疼痛	6 (0.95%)
発熱	91 (14.40%)
口渇	1 (0.16%)
末梢腫脹	1 (0.16%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.16%)
カテーテル留置部位分泌物	1 (0.16%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
臨床検査	264 (41.77%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	61 (9.65%)
アミラーゼ増加	1 (0.16%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45 (7.12%)
血中アルブミン減少	6 (0.95%)
血中ビリルビン増加	14 (2.22%)
血中カルシウム減少	7 (1.11%)
血中クロール減少	4 (0.63%)
血中クロール増加	2 (0.32%)
血中クレアチニン増加	1 (0.16%)
血中ブドウ糖増加	4 (0.63%)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.16%)
血中乳酸脱水素酵素増加	162 (25.63%)
血中カリウム減少	1 (0.16%)
血中カリウム増加	6 (0.95%)
血圧低下	1 (0.16%)
血中ナトリウム減少	5 (0.79%)
血中ナトリウム増加	2 (0.32%)
血中尿素減少	1 (0.16%)
血中尿素増加	2 (0.32%)
血中尿酸増加	4 (0.63%)
C-反応性蛋白増加	9 (1.42%)
好酸球数増加	1 (0.16%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (2.06%)
尿中血陽性	2 (0.32%)
ヘモグロビン減少	17 (2.69%)
肝機能検査異常	9 (1.42%)
リンパ球数減少	35 (5.54%)
リンパ球数増加	2 (0.32%)
単球数増加	5 (0.79%)
好中球数減少	1 (0.16%)
好中球数増加	41 (6.49%)
血小板数減少	15 (2.37%)
総蛋白減少	1 (0.16%)
体重減少	1 (0.16%)
白血球数減少	7 (1.11%)
白血球数増加	45 (7.12%)
血中リン減少	9 (1.42%)
血中リン増加	2 (0.32%)
血小板数増加	2 (0.32%)
尿中蛋白陽性	1 (0.16%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.16%)
トランスアミンナーゼ上昇	1 (0.16%)
血中アルカリホスファターゼ増加	61 (9.65%)
肝酵素上昇	2 (0.32%)
腎機能検査異常	1 (0.16%)
肝酵素異常	1 (0.16%)
肝機能検査値上昇	5 (0.79%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：

KRN125/04-A02、KRN125/05-A04、KRN125-005、KRN125-006、KRN125-007、KRN125-008、KRN125-009

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	632
副作用等の発現症例数	474
副作用等の発現割合	75.00%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.63%)
転倒	2 (0.32%)
創合併症	1 (0.16%)
処置後炎症	1 (0.16%)

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計

MedDRA/J (22.1)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2016年2月	「その他の副作用」の項に「糸球体腎炎」を追記	自主改訂
2016年9月	「重要な基本的注意」の項に記載の皮膚反応試験の実施に関する記載を削除	2016年9月13日付 薬生安発 0913 第1号
2018年6月	「重大な副作用」の項に「大型血管炎」を追記	2018年6月5日付 薬生安発 0605 第1号
2020年3月	「その他の注意」の項に「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がある」旨を追記	2020年3月31日付 薬生安発 0331 第1号
2022年2月	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「使用上の注意」の追記等	製造販売承認事項の一部変更承認

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
<u>間質性肺疾患</u> <u>脾腫・脾破裂</u> <u>ショック、アナフィラキシー</u> <u>急性呼吸窮迫症候群</u> <u>芽球の増加（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合）</u> <u>毛細血管漏出症候群</u> <u>骨痛・背部痛等の関連事象</u> <u>Sweet 症候群</u> <u>皮膚血管炎</u> <u>大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）</u>	<u>二次性悪性腫瘍（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合）</u> <u>重篤な血小板減少</u>	<u>小児への使用（発熱性好中球減少症の発症抑制の場合）</u> 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		
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）		

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
<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生抑制</u> 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 <u>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</u> 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	<u>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</u>	<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生抑制</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

使用成績調査の概要

調査の名称：ジーラスタ皮下注 3.6mg 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した。
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症例
実施期間	2015年6月15日～2020年8月25日
目標症例数	1500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ヵ月間とした。
実施施設数	300施設
収集症例数	1568例
安全性解析対象症例数	1531例
有効性解析対象症例数	1523例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5 実施計画書の変更： ・2015年6月10日（第1版→第1.1版） 主な理由：委託先と契約締結したため ・2016年10月7日（第1.1版→第2版） 主な理由：調査項目追加のため ・2019年1月28日（第2版→第3版） 主な理由：調査期間延長のため

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査における情報提供	
目的	本剤の販売開始直後の 6 ヶ月間、医療機関に対して確実な情報提供、注意喚起等を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症（以下「副作用等」という）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすること。
安全性検討事項	—
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤納入前に医療機関に対して、本剤の説明を行うとともに適正使用情報の提供、注意喚起及び協力依頼（下記参照）を実施した。 【説明及び協力依頼の内容】 ① 本剤の概要 ② 本剤が「市販直後調査」の対象であり、その期間中であること。 ③ 本剤を慎重に使用するとともに、因果関係が否定できない重篤な副作用等が発現した場合には速やかに報告されたいこと。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤納入後、2 ヶ月間は概ね 2 週間に 1 回の頻度で、その後も期間中は適切な頻度（概ね 1 ヶ月に 1 回程度）で医療機関を訪問し、注意喚起したうえで安全管理情報の収集に努めた。
実施期間	2014 年 11 月 28 日～2015 年 5 月 27 日
備考	添付資料 2.4.2.

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	547	715	343	448	221	267
感染症および寄生虫症	108	118	82	90	27	28
膿瘍	1	1	1	1	0	0
虫垂炎	1	1	1	1	0	0
菌血症	3	3	3	3	0	0
気管支炎	1	1	0	0	1	1
蜂巣炎	1	1	1	1	0	0
膀胱炎	3	3	0	0	3	3
毛包炎	1	1	0	0	1	1
フルニエー壊疽	1	1	1	1	0	0
真菌性心内膜炎	1	1	1	1	0	0
胃腸炎	1	1	0	0	1	1
歯肉炎	1	1	0	0	1	1
ヘルペスウイルス感染	1	1	0	0	1	1
帯状疱疹	1	1	0	0	1	1
感染	4	4	3	3	1	1
乳腺炎	1	1	0	0	1	1
ムコール症	1	1	1	1	0	0
上咽頭炎	2	2	0	0	2	2
口腔カンジダ症	3	3	0	0	3	3
歯周炎	1	1	0	0	1	1
腹膜炎	1	1	1	1	0	0
咽頭炎	1	1	0	0	1	1
肺炎	37	37	37	37	0	0
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	1	1	0	0
術後創感染	1	1	1	1	0	0
進行性多巣性白質脳症	1	1	1	1	0	0
敗血症	5	5	5	5	0	0
敗血症性ショック	3	3	3	3	0	0
皮下組織膿瘍	1	1	0	0	1	1
尿路感染	2	2	2	2	0	0
創傷感染	2	2	1	1	1	1
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	1	1	1	0	0
肛門膿瘍	1	1	0	0	1	1
四肢膿瘍	1	1	1	1	0	0
顎膿瘍	1	1	0	0	1	1
ヘリコバクター感染	1	1	0	0	1	1
注入部位感染	1	1	0	0	1	1
コリネバクテリウム性敗血症	1	1	1	1	0	0
ブドウ球菌感染	1	1	1	1	0	0
アデノウイルス感染	1	1	0	0	1	1
感染性皮膚嚢腫	1	1	0	0	1	1
感染性胸水	1	1	1	1	0	0
播種性ムコール症	2	2	2	2	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	13	13	13	13	0	0
カンジダ感染	2	2	0	0	2	2
アスペルギルス感染	1	1	1	1	0	0
感染性大動脈炎	2	2	2	2	0	0
全身性感染	1	1	1	1	0	0
細菌性腎炎	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18	18	18	18	0	0
急性白血病	1	1	1	1	0	0
血管中心性リンパ腫	1	1	1	1	0	0
乳癌	1	1	1	1	0	0
再発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	2	2	2	2	0	0
白血病	1	1	1	1	0	0
リンパ腫	4	4	4	4	0	0
骨髄過形成	1	1	1	1	0	0
骨髄異形成症候群	3	3	3	3	0	0
再発前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1	1	1	1	0	0
芽球発症	1	1	1	1	0	0
非小細胞肺癌	1	1	1	1	0	0
白血病再発	1	1	1	1	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	547	715	343	448	221	267
血液およびリンパ系障害	127	140	113	126	14	14
無顆粒球症	1	1	1	1	0	0
凝血異常	1	1	1	1	0	0
播種性血管内凝固	1	1	1	1	0	0
好酸球増加症	1	1	0	0	1	1
発熱性好中球減少症	102	112	96	106	6	6
溶血性尿毒症症候群	1	1	1	1	0	0
鉄欠乏性貧血	1	1	0	0	1	1
リンパ節痛	1	1	1	1	0	0
リンパ節症	2	2	0	0	2	2
骨髄抑制	2	2	2	2	0	0
好中球減少症	2	2	2	2	0	0
汎血球減少症	7	7	7	7	0	0
血小板減少症	1	1	1	1	0	0
血小板増加症	3	3	0	0	3	3
血栓性微小血管症	1	1	1	1	0	0
血球減少症	1	1	1	1	0	0
赤血球破碎症候群	1	1	0	0	1	1
免疫性血小板減少症	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	20	26	20	26	0	0
サイトカインストーム	2	2	2	2	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	1	1	1	0	0
急性移植片対宿主病	12	12	12	12	0	0
急性皮膚移植片対宿主病	2	2	2	2	0	0
急性肝移植片対宿主病	2	2	2	2	0	0
急性腸管移植片対宿主病	3	3	3	3	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	4	4	4	4	0	0
内分泌障害	1	1	1	1	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	8	8	4	4	4	4
脱水	2	2	2	2	0	0
痛風	2	2	0	0	2	2
低血糖	1	1	0	0	1	1
腫瘍崩壊症候群	1	1	1	1	0	0
体重増加不良	1	1	0	0	1	1
高フェリチン血症	1	1	1	1	0	0
精神障害	3	3	1	1	2	2
無感情	1	1	1	1	0	0
多幸気分	1	1	0	0	1	1
幻視	1	1	0	0	1	1
神経系障害	36	44	19	25	18	19
意識変容状態	2	2	2	2	0	0
脳出血	1	1	1	1	0	0
脳梗塞	6	7	6	7	0	0
構語障害	2	2	1	1	1	1
頭部不快感	2	2	0	0	2	2
片麻痺	1	1	1	1	0	0
知覚過敏	2	2	0	0	2	2
白質脳症	1	1	1	1	0	0
意識消失	4	5	3	3	2	2
神経痛	1	1	0	0	1	1
末梢性ニューロパチー	6	6	2	2	4	4
神経毒性	1	1	0	0	1	1
失神寸前の状態	1	1	0	0	1	1
くも膜下出血	2	2	2	2	0	0
失神	3	3	2	2	1	1
振戦	3	4	0	0	3	4
脳浮腫	1	1	1	1	0	0
脳血管収縮	1	1	1	1	0	0
低酸素性虚血性脳症	1	1	1	1	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	547	715	343	448	221	267
眼障害	9	10	1	1	8	9
アレルギー性結膜炎	1	1	0	0	1	1
ドライアイ	1	1	0	0	1	1
眼脂	2	2	0	0	2	2
流涙増加	1	1	0	0	1	1
羞明	1	1	0	0	1	1
光視症	2	2	0	0	2	2
網膜出血	1	1	1	1	0	0
眼瞼腫脹	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
耳部腫脹	1	1	0	0	1	1
心臓障害	23	23	10	10	13	13
心房細動	1	1	1	1	0	0
心不全	2	2	2	2	0	0
急性心不全	1	1	1	1	0	0
心肺停止	1	1	1	1	0	0
心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
心筋炎	1	1	1	1	0	0
動悸	9	9	0	0	9	9
プリンツメタル狭心症	1	1	1	1	0	0
上室性期外収縮	1	1	0	0	1	1
頻脈	2	2	0	0	2	2
徐脈性不整脈	1	1	0	0	1	1
心障害	1	1	1	1	0	0
脂肪塞栓症候群	1	1	1	1	0	0
血管障害	33	33	21	21	12	12
大動脈解離	4	4	4	4	0	0
毛細血管漏出症候群	3	3	3	3	0	0
高血圧	1	1	1	1	0	0
低血圧	1	1	0	0	1	1
末梢血管障害	1	1	0	0	1	1
ショック	1	1	1	1	0	0
血栓症	1	1	1	1	0	0
血管炎	19	19	9	9	10	10
鎖骨下静脈血栓症	1	1	1	1	0	0
静脈閉塞性疾患	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55	59	32	34	23	25
喘息	1	1	0	0	1	1
無気肺	1	1	0	0	1	1
発声障害	3	3	0	0	3	3
鼻出血	3	3	0	0	3	3
しゃっくり	2	2	0	0	2	2
過換気	1	1	0	0	1	1
低酸素症	3	3	3	3	0	0
間質性肺疾患	6	6	6	6	0	0
肺浸潤	1	1	1	1	0	0
咽頭浮腫	1	1	0	0	1	1
胸水	9	9	5	5	4	4
胸膜炎	1	1	1	1	0	0
肺臓炎	1	1	1	1	0	0
肺胞出血	3	3	3	3	0	0
肺塞栓症	1	1	1	1	0	0
肺出血	1	1	1	1	0	0
呼吸停止	1	1	1	1	0	0
呼吸障害	1	1	0	0	1	1
呼吸不全	3	3	3	3	0	0
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
鼻漏	2	2	0	0	2	2
上気道の炎症	2	2	0	0	2	2
肺毒性	7	7	7	7	0	0
口腔咽頭不快感	2	2	0	0	2	2
肺陰影	2	2	1	1	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	547	715	343	448	221	267
胃腸障害	29	30	12	12	17	18
口角口唇炎	1	1	0	0	1	1
肛門直腸障害	1	1	0	0	1	1
腹水	1	1	0	0	1	1
虚血性大腸炎	1	1	0	0	1	1
十二指腸潰瘍	1	1	1	1	0	0
嚥下障害	2	2	0	0	2	2
腸炎	1	1	1	1	0	0
胃穿孔	1	1	1	1	0	0
胃炎	1	1	0	0	1	1
胃食道逆流性疾患	1	1	0	0	1	1
消化管壊死	1	1	1	1	0	0
消化管穿孔	2	2	2	2	0	0
歯肉痛	1	1	0	0	1	1
血便排泄	1	1	1	1	0	0
痔核	2	2	0	0	2	2
イレウス	1	1	1	1	0	0
口唇腫脹	1	1	0	0	1	1
消化性潰瘍	2	2	2	2	0	0
歯周病	1	1	0	0	1	1
直腸炎	1	1	0	0	1	1
舌苔	1	1	0	0	1	1
上部消化管出血	1	1	1	1	0	0
痔出血	1	1	0	0	1	1
歯肉紅斑	1	1	0	0	1	1
口腔腫脹	1	1	0	0	1	1
下部消化管穿孔	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	7	7	6	6	1	1
胆管炎	2	2	2	2	0	0
肝脾腫大	1	1	0	0	1	1
肝毒性	1	1	1	1	0	0
肝障害	2	2	2	2	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	24	26	6	8	18	18
ざ瘡	1	1	0	0	1	1
皮脂欠乏性湿疹	1	1	0	0	1	1
多形紅斑	1	1	1	1	0	0
多汗症	1	1	1	1	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	10	0	0	10	10
そう痒症	1	1	0	0	1	1
壊疽性膿皮症	1	2	1	2	0	0
皮膚変色	2	2	1	1	1	1
皮膚潰瘍	1	1	1	1	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	1	1	0	0
好中球性皮膚症	3	3	0	0	3	3
皮膚症状	2	2	1	1	1	1
筋骨格系および結合組織障害	21	22	4	5	17	17
関節炎	3	3	2	2	1	1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	1	1	0	0
関節腫脹	1	1	0	0	1	1
筋力低下	3	3	1	1	2	2
筋炎	1	1	1	1	0	0
骨粗鬆症	1	1	0	0	1	1
筋骨格系胸痛	1	1	0	0	1	1
筋骨格硬直	1	1	0	0	1	1
筋骨格不快感	9	9	0	0	9	9
四肢不快感	1	1	0	0	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	547	715	343	448	221	267
腎および尿路障害	20	23	12	15	8	8
高窒素血症	1	1	1	1	0	0
出血性膀胱炎	1	1	0	0	1	1
排尿困難	2	2	0	0	2	2
血尿	2	2	1	1	1	1
腎炎	1	1	1	1	0	0
中毒性腎症	1	1	0	0	1	1
蛋白尿	1	1	1	1	0	0
腎障害	3	3	1	1	2	2
腎不全	2	2	2	2	0	0
腎出血	1	1	1	1	0	0
尿閉	1	1	1	1	0	0
腎後性腎不全	1	1	1	1	0	0
膀胱障害	1	1	0	0	1	1
腎機能障害	4	4	4	4	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	0	0	1	1
妊娠時の子宮収縮	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
外陰部びらん	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	40	43	17	17	25	26
無力症	4	4	1	1	3	3
状態悪化	1	1	1	1	0	0
死亡	6	6	6	6	0	0
薬物相互作用	2	2	0	0	2	2
治癒不良	1	1	1	1	0	0
注射部位漏出	1	1	0	0	1	1
注射部位硬結	1	1	0	0	1	1
壊死	1	1	0	0	1	1
疼痛	10	10	0	0	10	10
発熱	4	4	0	0	4	4
全身健康状態悪化	1	1	0	0	1	1
全身性炎症反応症候群	1	1	1	1	0	0
体調不良	1	1	1	1	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1	1	1	1	0	0
炎症	1	1	0	0	1	1
体温調節障害	1	1	0	0	1	1
投与部位浮腫	1	1	0	0	1	1
投与部位血管炎	1	1	1	1	0	0
穿孔	1	1	1	1	0	0
多臓器機能不全症候群	3	3	3	3	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	547	715	343	448	221	267
臨床検査	58	73	20	24	38	49
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3	0	0	3	3
血中クレアチニン増加	1	1	1	1	0	0
血中フィブリノゲン増加	1	1	0	0	1	1
血中ブドウ糖減少	1	1	0	0	1	1
血中乳酸脱水素酵素異常	1	1	0	0	1	1
血圧低下	3	3	1	1	2	2
血中トリグリセリド増加	1	1	0	0	1	1
血中尿酸増加	1	1	1	1	0	0
心電図QT延長	1	1	1	1	0	0
好酸球数増加	1	1	0	0	1	1
フィブリンDダイマー増加	1	1	0	0	1	1
フィブリン分解産物増加	1	1	0	0	1	1
国際標準比増加	1	1	0	0	1	1
臨床検査干渉	1	1	0	0	1	1
好中球数減少	3	3	3	3	0	0
好中球数増加	1	1	1	1	0	0
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
陽電子放出断層撮影異常	2	2	0	0	2	2
白血球数増加	2	2	0	0	2	2
後骨髄球数増加	1	1	0	0	1	1
糖鎖抗原19-9増加	1	1	0	0	1	1
血小板数増加	10	11	1	1	9	10
左方移動	1	1	0	0	1	1
芽球細胞陽性	3	3	0	0	3	3
赤芽球数	1	1	0	0	1	1
赤芽球数異常	2	2	0	0	2	2
血中アルカリホスファターゼ異常	1	1	0	0	1	1
リンパ球形態異常	1	1	0	0	1	1
赤血球形態異常	1	1	0	0	1	1
芽球細胞数増加	7	7	7	7	0	0
骨髄球存在	1	1	0	0	1	1
インターロイキン濃度増加	1	1	1	1	0	0
プロカルシトニン増加	1	1	0	0	1	1
変形赤血球	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	4	4	3	3	1	1
脊椎圧迫骨折	1	1	1	1	0	0
血液幹細胞移植生着不全	2	2	2	2	0	0
各種物質毒性	1	1	0	0	1	1
外科および内科処置	1	1	1	1	0	0
帝王切開	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version(25.0)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、同一症例において、SOC又はPTが同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合は、1例として計算。
異なる重篤性の場合は、それぞれカウント。(重篤1例、非重篤1例)

注2) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「件数」については、同一症例において、SOC又はPTが同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合でも発現回数にて計算。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	感染症および寄生虫症	46	5	7	6	6	3	
膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	1
虫垂炎	1	0	0	0	0	0	0	1
菌血症	1	0	1	0	1	0	0	3
蜂巣炎	1	0	0	0	0	0	0	1
フルニエー壊疽	0	0	1	0	0	0	0	1
真菌性心内膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1
感染	2	0	0	0	1	0	0	3
ムコール症	1	0	0	0	0	0	0	1
腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1
肺炎	17	2	3	2	3	3	7	37
誤嚥性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	1
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	1
術後創感染	0	0	0	0	1	0	0	1
進行性多巣性白質脳症	1	0	0	0	0	0	0	1
敗血症	2	0	1	1	1	0	0	5
敗血症性ショック	1	1	1	0	0	0	0	3
尿路感染	2	0	0	0	0	0	0	2
創傷感染	1	0	0	0	0	0	0	1
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1
四肢膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	1
コリネバクテリウム性敗血症	1	0	0	0	0	0	0	1
ブドウ球菌感染	1	0	0	0	0	0	0	1
感染性胸水	1	0	0	0	0	0	0	1
播種性ムコール症	1	0	0	1	0	0	0	2
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	7	2	1	1	0	0	2	13
アスペルギルス感染	1	0	0	0	0	0	0	1
感染性大動脈炎	0	0	0	1	1	0	0	2
全身性感染	1	0	0	0	0	0	0	1
細菌性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9	0	5	2	1	0	1	18
急性白血病	0	0	1	0	0	0	0	1
血管中心性リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	1
乳癌	1	0	0	0	0	0	0	1
再発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	2	0	0	0	0	0	0	2
白血病	1	0	0	0	0	0	0	1
リンパ腫	1	0	1	2	0	0	0	4
骨髄過形成	0	0	0	0	0	0	1	1
骨髄異形成症候群	1	0	1	0	1	0	0	3
再発前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1	0	0	0	0	0	0	1
芽球発症	0	0	1	0	0	0	0	1
非小細胞肺癌	0	0	1	0	0	0	0	1
白血病再発	1	0	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	血液およびリンパ系障害	100	6	38	19	17	4	
無顆粒球症	0	0	1	0	0	0	0	1
貧血	1	0	1	0	0	0	0	2
凝血異常	0	0	1	0	0	0	0	1
播種性血管内凝固	1	0	0	0	0	0	0	1
発熱性好中球減少症	47	4	20	10	12	1	2	96
溶血性尿毒症症候群	1	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節痛	1	0	0	0	0	0	0	1
骨髄抑制	1	0	0	1	0	0	0	2
好中球減少症	23	0	11	5	5	2	0	46
好中球増加症	1	0	0	0	0	0	0	1
汎血球減少症	4	1	0	2	0	0	0	7
脾腫	5	0	5	1	0	0	0	11
血小板減少症	21	1	3	0	0	0	0	25
血栓性微小血管症	1	0	0	0	0	0	0	1
血球減少症	0	0	0	0	0	1	0	1
免疫性血小板減少症	1	0	0	0	0	0	0	1
免疫系障害	20	2	4	6	2	2	0	36
アナフィラキシー反応	1	0	1	1	1	2	0	6
アナフィラキシーショック	2	1	2	3	0	0	0	8
アナフィラキシー様反応	1	0	0	0	0	0	0	1
過敏症	1	0	0	0	0	0	0	1
サイトカインストーム	0	1	0	1	0	0	0	2
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	0	0	0	0	1	0	0	1
急性移植片対宿主病	12	0	0	0	0	0	0	12
急性皮膚移植片対宿主病	1	0	0	1	0	0	0	2
急性肝移植片対宿主病	2	0	0	0	0	0	0	2
急性腸管移植片対宿主病	2	0	0	1	0	0	0	3
血球貪食性リンパ組織球症	3	0	1	0	0	0	0	4
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1	1
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	0	1	1
代謝および栄養障害	9	0	4	2	0	0	0	15
脱水	1	0	0	1	0	0	0	2
低アルブミン血症	1	0	0	0	0	0	0	1
低カルシウム血症	0	0	1	0	0	0	0	1
低カリウム血症	2	0	0	1	0	0	0	3
低ナトリウム血症	0	0	1	0	0	0	0	1
腫瘍崩壊症候群	1	0	0	0	0	0	0	1
食欲減退	4	0	1	1	0	0	0	6
高フェリチン血症	0	0	1	0	0	0	0	1
精神障害	1	0	0	0	0	0	0	1
無感情	1	0	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	神経系障害	8	5	4	1	3	0	
意識変容状態	0	0	1	0	1	0	0	2
脳出血	1	0	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	1	2	1	0	2	0	0	6
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0	0	1
構語障害	0	0	0	0	1	0	0	1
頭痛	1	0	0	0	0	0	0	1
片麻痺	0	0	1	0	0	0	0	1
感覚鈍麻	0	1	0	0	0	0	0	1
白質脳症	1	0	0	0	0	0	0	1
意識消失	2	0	1	0	0	0	0	3
末梢性ニューロパチー	0	1	0	1	0	0	0	2
くも膜下出血	1	0	0	0	0	0	1	2
失神	0	1	1	0	0	0	0	2
脳浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1
脳血管収縮	0	0	0	0	1	0	0	1
低酸素性虚血性脳症	1	0	0	0	0	0	0	1
眼障害	1	0	0	0	0	0	0	1
網膜出血	1	0	0	0	0	0	0	1
心臓障害	6	0	3	1	0	0	0	10
心房細動	1	0	0	0	0	0	0	1
心不全	1	0	1	0	0	0	0	2
急性心不全	1	0	0	0	0	0	0	1
心肺停止	1	0	0	0	0	0	0	1
心筋梗塞	0	0	1	0	0	0	0	1
心筋炎	1	0	0	0	0	0	0	1
ブリッツメタル狭心症	0	0	0	1	0	0	0	1
心障害	1	0	0	0	0	0	0	1
脂肪塞栓症候群	0	0	1	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	血管障害	24	12	27	30	57	40	
大動脈解離	1	0	0	1	1	1	0	4
大動脈炎	9	11	25	28	40	30	26	169
動脈炎	2	0	1	0	9	5	16	33
毛細血管漏出症候群	6	0	0	0	1	0	0	7
巨細胞性動脈炎	2	0	0	0	0	1	0	3
高血圧	0	0	0	0	1	0	0	1
ショック	0	0	0	0	1	0	0	1
高安動脈炎	2	0	1	1	5	2	1	12
血栓症	1	0	0	0	0	0	0	1
血管炎	1	1	1	0	2	3	1	9
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	1	0	0	1
静脈閉塞性疾患	1	0	0	0	0	0	0	1
大動脈壁肥厚	1	0	0	0	1	1	0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69	7	20	9	8	14	2	129
急性呼吸窮迫症候群	2	0	1	0	0	0	0	3
咳嗽	0	0	0	2	0	0	0	2
呼吸困難	3	0	0	2	0	0	0	5
低酸素症	2	1	0	0	0	0	0	3
間質性肺疾患	45	2	17	4	5	7	1	81
喉頭浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1
肺障害	2	0	0	1	1	0	0	4
肺浸潤	1	0	0	0	0	0	0	1
胸水	2	1	1	0	1	0	0	5
胸膜炎	0	0	0	1	0	0	0	1
肺臓炎	4	3	0	0	0	2	0	9
肺胞出血	3	0	0	0	0	0	0	3
肺塞栓症	1	0	0	0	0	0	0	1
肺出血	1	0	0	0	0	0	0	1
肺水腫	0	0	0	0	0	0	1	1
呼吸停止	1	0	0	0	0	0	0	1
呼吸不全	3	0	0	0	0	0	0	3
肺毒性	0	0	0	1	1	5	0	7
口腔咽頭痛	1	0	1	1	0	0	0	3
肺陰影	0	1	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	胃腸障害	14	0	2	4	0	1	
腹痛	1	0	0	0	0	0	0	1
上腹部痛	1	0	0	1	0	0	0	2
下痢	1	0	2	0	0	0	0	3
十二指腸潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	1
腸炎	0	0	0	1	0	0	0	1
胃穿孔	1	0	0	0	0	0	0	1
消化管壊死	1	0	0	0	0	0	0	1
消化管穿孔	2	0	0	0	0	0	0	2
血便排泄	1	0	0	0	0	0	0	1
イレウス	1	0	0	0	0	0	0	1
悪心	2	0	1	2	0	0	0	5
消化性潰瘍	2	0	0	0	0	0	0	2
口内炎	2	0	0	0	0	0	0	2
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1	0	1
嘔吐	2	0	1	0	0	0	0	3
下部消化管穿孔	1	0	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	8	1	1	3	1	0	1	15
胆管炎	0	0	0	1	0	0	1	2
肝機能異常	4	0	0	1	1	0	0	6
肝毒性	0	0	0	1	0	0	0	1
肝障害	3	0	1	0	0	0	0	4
静脈閉塞性肝疾患	1	0	0	0	0	0	0	1
薬物性肝障害	0	1	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	19	6	12	3	4	2	1	47
急性熱性好中球性皮膚症	6	0	2	0	2	0	0	10
薬疹	1	1	1	0	0	1	0	4
紅斑	2	0	0	0	0	0	0	2
多形紅斑	2	0	6	1	0	0	0	9
多汗症	0	0	1	0	0	0	0	1
そう痒症	2	0	0	0	0	0	0	2
壞疽性膿皮症	0	0	0	0	1	0	0	1
発疹	2	0	1	0	1	0	0	4
皮膚変色	1	0	0	0	0	0	0	1
皮膚剥脱	1	0	0	0	0	0	0	1
皮膚潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	1
ステイヤーヴンス・ジョンソン症候群	1	0	0	0	0	0	0	1
蕁麻疹	6	2	0	2	0	1	1	12
蕁麻疹様血管炎	0	3	0	0	0	0	0	3
皮膚症状	0	0	1	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	筋骨格系および結合組織障害	7	4	6	5	2	0	
関節痛	1	1	0	0	0	0	0	2
関節炎	1	0	0	1	0	0	0	2
背部痛	2	1	3	2	2	0	0	10
骨痛	4	0	2	1	0	0	0	7
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	0	0	0	0	0	0	1
筋力低下	0	1	0	0	0	0	0	1
筋肉痛	2	0	1	1	0	0	0	4
筋炎	1	0	0	0	0	0	0	1
四肢痛	0	1	0	0	0	0	1	2
腎および尿路障害	7	2	2	1	1	0	0	13
高窒素血症	0	1	0	0	0	0	0	1
糸球体腎炎	1	0	0	0	0	0	0	1
血尿	1	0	0	0	0	0	0	1
腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1
蛋白尿	1	0	0	0	0	0	0	1
腎障害	1	0	0	0	0	0	0	1
腎不全	1	0	0	0	1	0	0	2
腎出血	1	0	0	0	0	0	0	1
尿閉	0	0	1	0	0	0	0	1
腎後性腎不全	1	0	0	0	0	0	0	1
腎機能障害	2	1	1	0	0	0	0	4
急性腎障害	1	0	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	51	7	13	9	6	2	1	89
無力症	0	0	0	0	1	0	0	1
胸痛	1	1	0	0	0	0	0	2
悪寒	0	0	1	0	0	0	0	1
状態悪化	0	0	0	0	0	1	0	1
死亡	5	0	0	0	0	1	0	6
全身性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1
高体温症	1	1	0	0	0	0	0	2
治癒不良	1	0	0	0	0	0	0	1
倦怠感	4	1	3	2	1	0	0	11
浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1
末梢性浮腫	0	1	0	0	0	0	0	1
疼痛	1	0	0	0	0	0	0	1
発熱	31	5	12	8	5	0	1	62
全身性炎症反応症候群	1	0	0	0	0	0	0	1
体調不良	0	0	0	1	0	0	0	1
カテーテル留置部位紅斑	0	1	0	0	0	0	0	1
投与部位血管炎	1	0	0	0	0	0	0	1
穿孔	1	0	0	0	0	0	0	1
多臓器機能不全症候群	3	0	0	0	0	0	0	3

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							再審査期間中の 合計
	2014/9/26 ～ 2018/7/30	2018/7/31 ～ 2019/1/31	2019/2/1 ～ 2020/1/31	2020/2/1 ～ 2021/1/31	2021/2/1 ～ 2022/1/31	2022/2/1 ～ 2022/7/31	2022/8/1 ～ 2022/9/25	
	臨床検査	40	5	11	6	7	1	
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	0	0	0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0	1	0	0	0	0	4
血圧低下	0	0	1	0	0	0	0	1
血中尿酸増加	2	0	0	0	0	0	0	2
C-反応性蛋白増加	8	2	0	1	3	0	0	14
心電図QT延長	1	0	0	0	0	0	0	1
ヘモグロビン減少	1	0	0	0	0	0	0	1
好中球数減少	4	0	2	1	2	1	0	10
好中球数増加	4	0	0	2	0	0	0	6
血小板数減少	16	2	4	3	1	0	0	26
赤血球数減少	0	0	1	0	0	0	0	1
白血球数減少	3	0	1	0	0	0	0	4
白血球数増加	7	0	0	1	0	0	0	8
血小板数増加	0	0	1	0	0	0	0	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0	0	0	0	0	0	2
芽球細胞数増加	3	1	2	0	1	0	0	7
インターロイキン濃度増加	1	0	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	1	0	1	1	0	0	0	3
脊椎圧迫骨折	0	0	1	0	0	0	0	1
血液幹細胞移植生着不全	1	0	0	1	0	0	0	2
外科および内科処置	1	0	0	0	0	0	0	1
帝王切開	1	0	0	0	0	0	0	1
出荷数量	■■■■本	■■■■本	■■■■本	■■■■本	■■■■本	■■■■本	■■■■本	

MedDRA/J version(25.0)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

ジーラスタ皮下注3.6mg 使用成績調査

安全性解析対象症例数	1531	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	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 ^{※1}	6 (0.39%)	0 (0.00%)
脾腫・脾破裂 ^{※2}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ショック、アナフィラキシー ^{※3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
急性呼吸窮迫症候群 ^{※4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
芽球の増加 ^{※5}	4 (0.26%)	0 (0.00%)
毛細血管漏出症候群 ^{※6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
骨痛・背部痛等の関連事象 ^{※7}	0 (0.00%)	65 (4.25%)
Sweet症候群 ^{※8}	1 (0.07%)	0 (0.00%)
皮膚血管炎 ^{※9}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
大型血管炎(大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症) ^{※10}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重要な潜在的リスク	-	-
二次性悪性腫瘍 ^{※11}	1 (0.07%)	0 (0.00%)
重篤な血小板減少症 ^{※12}	4 (0.26%)	該当せず

MedDRA/J (22.1)

※1～※12： 以下に示す事象（PT）を該当事象として集計した。

- ※1： 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
- ※2： 脾腫、肝脾腫大
- ※3： 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
- ※4： 急性呼吸窮迫症候群
- ※5： 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
- ※6： 毛細血管漏出症候群
- ※7： 背部痛、骨痛
- ※8： 急性熱性好中球性皮膚症、好中球性皮膚症
- ※9： 皮膚血管炎、蕁麻疹様血管炎
- ※10： 大動脈炎、動脈炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、大動脈壁肥厚
- ※11： 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
- ※12： 血小板減少症、血小板数減少

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	概要
■■■■社 CDS PRECAUTIONS の項に「糸球体腎炎」が追記予定との情報を入手した。	アメリカ	■■■■社 CDS 12 版 (2014/2 月 21 日)	AG-14000842 (7-14000842)	安全性
■■■■社 Pegfilgrastim SmPC (August 2014) の 4.4 "Special warnings and precautions for use" の項に、CCDS 改訂に伴う「鎌状赤血球素因」及び「アナフィラキシーを含む過敏症」に関する記載の追記、また、同項に「免疫原性」及び「トレーサビリティ」に関する記載の追加がなされた。	イギリス	■■■■社 SmPC (2014 年 8 月)	AG-14000870 (7-14000870)	安全性
1. ■■■■社 CDS Version 13 (05-Dec-2014) Section 4.4 "Special Warnings and Precautions for Use" の項及び 4.8.2 "Adverse Reactions, Postmarketing Experience" に「糸球体腎炎」が追記された。 2. ■■■■社 CDS への「糸球体腎炎」追記に伴い、UK SmPC が改訂された。(2015 年 5 月) 3. ■■■■社 CDS への「糸球体腎炎」追記に伴い、EU SmPC が改訂された。(2015 年 5 月) 4. ■■■■社 CDS への「糸球体腎炎」追記に伴い、米国の添付文書が改訂 (v16 2015 年 9 月) された。	アメリカ	1. ■■■■社 CDS 13 版 (2014 年 12 月 5 日) 2. ■■■■社 UK Neulasta SmPC (2015 年 5 月) 3. ■■■■社 UK Neulasta SmPC (2015 年 5 月) 4. ■■■■社 USPI 16 版 (2015 年 9 月)	AG-14000891 (7-14000891)	安全性
PRAC が G-CSF 投与と大動脈炎発現との間に因果関係があると結論づけ、G-CSF 製剤の MAH に 2 ヶ月以内に PRAC の提示する文案にて SmPC の 4.4 項及び 4.8 項の改訂を申請する様に勧告した。	アメリカ	■■■■社 USPI 15 版 (2014 年 12 月)	AG-14001018 (7-14001018)	安全性
1. ジーラスタ (Pegfilgrastim) と同一成分の外国医薬品である Neulasta の SmPC 第 4.4 項及び第 4.8 項への「毛細血管漏出症候群」追記に伴うマレーシア添付文書 (2014 年 9 月) 及びタイ添付文書 (2015 年 2 月) への「毛細血管漏出症候群」追記。 2. Neupogen および Neulasta SmPC 4.4 の項および 4.8 の項への「毛細血管漏出症候群」追記に伴う米国添付文書改訂 (v16 2015 年 9 月)	1. マレーシア 2. アメリカ	1. ■■■■社 マレーシア添付文書 (2014 年 9 月) タイ添付文書 (2015 年 2 月) 2. ■■■■社 USPI 16 版 (2015 年 9 月)	AG-14001122 (7-14001122)	安全性
ドイツにて Neulasta (pegfilgrastim) 偽造品が流通している疑いがあるとの情報を入手した (2015 年 3 月 6 日付 BfArM 掲載)	ドイツ	ドイツ BfArM の通知 2015 年 3 月 6 日付 Neulasta®: Possibility of counterfeits being on the market	AG-14001175 (7-14001175)	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	概要
<p>1. ■■■■■ 社の最新 CDS(ver.18)の 4.4 項及び 4.8 項に大動脈炎が追記された。</p> <p>2. ■■■■■ 社は、PRAC 会議（2017 年 9 月）から「フィルグラスチム及びペグフィルグラスチムの MAH は大動脈炎とのシグナル評価を実施すること」の指示に基づき、2017 年 9 月に安全性評価を実施、ペグフィルグラスチム投与と大動脈炎との間に明確な関連性を示すエビデンスがあると判断し、CDS に大動脈炎を追記すること決定した。</p>	<p>1. アメリカ</p> <p>2. アメリカ</p>	<p>1. ■■■■■ 社 CDS 18 版（2017 年 11 月 21 日）</p> <p>2. ■■■■■ 社 SIMS Signal Summary（2017 年 12 月 6 日）</p>	AG-17000901 (7-17000901)	安全性
■■■■■ 社が、米国の最新 Prescribing Information（2017 年 12 月）禁忌の項の「重篤なアレルギー反応の既往」に関して、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。	アメリカ	■■■■■ 社 USPI 21 版（2017 年 12 月）	AG-17000975 (7-17000975)	安全性
<p>1. PRAC が Pegfilgrastim の MAH に対し、SmPC 4.8 Undesirable effects の項及び Package leaflet 4 Possible side effects の項に喀血及び肺出血を追記するよう勧告した。</p> <p>2. ■■■■■ 社より、PRAC シグナル評価報告書及び PRAC の勧告に基づき、喀血及び肺出血を SmPC 及び Package leaflet に追記するが、CDS には追記しないとの情報を入手した。</p> <p>3. ■■■■■ 社よりマレーシア当局への回答書を入手し、オーストラリアの Package insert の警告及び副作用の項を改訂予定であるとの情報を確認した。</p> <p>4. PRAC 勧告に基づいた改訂 SmPC 及び PL を入手した。</p>	<p>1. イギリス</p> <p>2. アメリカ</p> <p>3. アメリカ</p> <p>4. イギリス</p>	<p>1. PRAC recommendations on signals Adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting 2018 年 6 月 11 日</p> <p>2. PRAC signal Pulmonary Haemorrhage - MAH Response to Preliminary Report</p> <p>3. ■■■■■ 社 Neupogen (Filgrastim) and Neulastim (Pegfilgrastim) Response to Questions -Haemoptysis and Pulmonary Haemorrhage risk</p> <p>4. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（2018 年 9 月 13 日）</p>	AG-18500082	安全性
使用上の注意の項に、糸球体腎炎及び大動脈炎が追記された。	韓国	韓国添付文書 2018 年 11 月 23 日	AG-18500409	安全性
PRAC が G-CSF 投与と大動脈炎発現との間に因果関係があると結論づけ、G-CSF 製剤の MAH に 2 ヶ月以内に PRAC の提示する文案にて SmPC の 4.4 項及び 4.8 項の改訂を申請する様に勧告した。	イギリス	PRAC Sigbal assesment report updated on aortitis with granulocyte colony-stimulating factor EPITT no:18940 2018 年 2 月 15 日	AG-17001218 (7-17001218)	安全性
ジールスタ (Pegfilgrastim) と同一成分の外国医薬品である FULPHILA (pegfilgrastim-jmdb) の最新の PRESCRIBING INFORMATION (2019 年 3 月改訂) を入手した。「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」、 「6 ADVERSE REACTIONS」、及び「17 PATIENT COUNSELING INFORMATION」の項に、大動脈炎が追記された。	アメリカ	FULPHILA (pegfilgrastim-jmdb) PRESCRIBING INFORMATION (2019 年 3 月 21 日)	AG-19100044	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	概要
<p>1. CHMP9 月会合 (2019 年 9 月 16 日-19 日開催) の議事録を入手し、pegfilgrastim に対する製造承認条件の変更の勧告を確認した。内容としては、SmPC4.4 項及び 4.8 項にステイーヴンス・ジョンソン症候群に関する注意喚起の追加、副作用 (頻度: 稀) として同事象の追加、これに応じたパッケージリーフレットの更新であった。</p> <p>2. Pegfilgrastim の最新 SmPC (2019 年 11 月 22 日改訂) を入手。4.4 項の Special Warnings and Precautions 及び 4.8 項の Undesirable Effects にステイーヴンス・ジョンソン症候群が追記された。</p>	<p>1. イギリス</p> <p>2. イギリス</p>	<p>1. PRAC CHMP Final Minutes for the meeting on 16-19 September 2019 2019 年 11 月 19 日</p> <p>2. █████ 社 SmPC (2019 年 11 月 22 日)</p>	AG-19101154	安全性
<p>█████ 社より、Pegfilgrastim の最新 EU-RMP (2019 年 3 月 7 日改訂) を受領した。█████ は、PRAC からの指示「急性呼吸窮迫症候群の症状を呈する患者に対して、特定の臨床処置がとれる様に、重要な特定されたリスクに再分類すること」に合意し、急性呼吸窮迫症候群を、重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに再分類した。</p>	イギリス	<p>█████ 社 EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN 6.2 版 (2019 年 3 月 7 日)</p>	AG-19101176	安全性
<p>█████ 社より、Pegfilgrastim の最新 core-RMP (2018 年 6 月 7 日改訂) を受領した。█████ は、core-RMP の定期見直し時に、「糸球体腎炎」を特定されたリスクから重要な特定されたリスクに再分類し、「毛細血管症候群」を重要な潜在的リスクに追加した。</p>	アメリカ	<p>█████ 社 CORE RISK MANAGEMENT PLAN 5 版 (2018 年 6 月 7 日)</p>	AG-20000101	安全性
<p>█████ 社より、Pegfilgrastim の CDS 改訂情報を入手した。 4.4 Special Warnings & Precautions for Use 乳癌患者における MDS/ AML および血小板減少に関する警告が追記された。</p>	アメリカ	<p>█████ 社 CDS 19 版 (2020 年 6 月 30 日)</p>	AG-20000437	安全性
<p>█████ 社より、Pegfilgrastim の CDS 改訂情報を入手した。 本改訂で、MDS/ AML に関する記載の対象に肺癌患者が追加された。</p>	アメリカ	<p>█████ 社 CDS 20 版 (2020 年 10 月 7 日)</p>	AG-20000841	安全性
<p>█████ より最新の SmPC (2020 年 11 月) 及び患者用リーフレット (2020 年 11 月) を入手した。 SmPC は 4.4 項及び 4.8 項に、乳癌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のリスクが追記され、また、4.4 項に Quality Review of Documents (QRD) 書式に基づき添加剤が追記された。</p>	オランダ	<p>█████ 社 SmPC (2020 年 11 月) Package leaflet: Information for the user (2020 年 11 月)</p>	AG-20001323	安全性
<p>最新の USPI (2021 年 1 月) を入手した。 5 項、6 項及び 17 項に、血小板減少、乳癌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のリスクが追記された。</p>	アメリカ	<p>█████ 社 USPI (2021 年 1 月)</p>	AG-20001322	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	概要
MFDS が承認した Pegfilgrastim の PI 改訂案を入手した。 4. 副作用 20) 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：市販後観察研究において、乳癌患者及び肺癌患者において化学療法かつ（もしくは）放射線療法に本剤を併用した場合に骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の関連性が報告された。これらと同条件で投与する場合は、骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病の兆候及び症状について患者をモニタリングすること。	韓国	韓国添付文書の医薬品等事前検討結果通知書 (2021年3月30日)	AG-21000040	安全性
カタールの PI 改訂情報を入手した。 4.4 Special warnings and precautions for use Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in breast and lung cancer patients Stevens-Johnson syndrome Sorbitol	カタール	カタールの添付文書 (2020年11月)	AG-21000592	安全性
オマーンの SmPC 及び PIL の改訂情報を入手した。 ・ SJS ・ 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病 ・ EU の賦形剤ガイドライン	オマーン	社 オマーン SmPC (2020年11月) Package leaflet: Information for the user (2020年11月)	AG-21000782	安全性
1. サウジアラビアの SmPC 及び PIL の改訂情報を入手した。 ・ 大動脈炎 ・ 肺出血 ・ SJS ・ 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病 ・ EU の賦形剤ガイドライン 2. サウジアラビアの改訂版の SmPC 及び PIL を入手した。	1. サウジアラビア 2. サウジアラビア	社内メール (2021年9月15日) Notification of Regulatory Approval (NORA) 2. サウジアラビア SmPC (2020年11月) 及び PIL (2020年11月)	AG-21000781 AG-21000914	安全性
クウェートの SmPC 及び PL の改訂情報を入手した。 ・ SJS ・ 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病 ・ EU の賦形剤ガイドライン 2. バーレーンの SmPC 及び PL が同内容にて改訂された。	1. クウェート 2. バーレーン	1. クウェート SmPC (2020年11月) Package leaflet: Information for the user (2020年11月) 2. バーレーン SmPC (2022年2月) Package leaflet: Information for the user (2022年2月)	AG-21001545 AG-21001680	安全性
海外子会社より台湾における Nuclasta (Pegfilgrastim) の添付文書ならびに患者向け添付文書改訂情報を入手した。改訂点としては、血小板減少症、乳癌患者および肺癌患者における MDS/AML が、添付文書の「5. 警告および注意事項」および「6. 副作用」の項ならびに患者向け添付文書の「Nuclasta で起こりうる副作用」の項へ追加された。	台湾	台湾添付文書 (2020年12月) 患者向け添付文書改訂情報 (2020年12月)	AG-22000505	安全性

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
B 細胞性リンパ腫患者に対する R-CHOP 療法後の PEG-G-CSF 投与群において、重篤な血小板減少症の発現頻度が非 PEG-G-CSF 投与群と比較して高かった。	高橋杏奈ほか、B 細胞性リンパ腫における R-CHOP 後のペグフィルグラスチム投与群とペグフィルグラスチム非投与群の血小板減少頻度の後方視的解析、第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会、1-259 (2017)	AF-17000441 (6-17000441)	安全性
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 をメタ解析した結果、G-CSF の一次予防投与を受けた患者における二次性悪性腫瘍の発症リスクが、コントロールと比較して有意に高かった。	G.H. Lyman, et al., REVIEW Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support, Annals of Oncology, 29(9), 1903-1910 (2018)	AF-18500469	安全性
早期乳癌患者を対象に、Peg-filgrastim 併用以前と、併用開始後の FEC100 療法における血小板減少の頻度を比較したところ、併用群で Grade3/4 の血小板減少が有意に増加していた。	小林心ほか、DP-1-46-10 早期乳癌化学療法時におけるペグフィルグラスチム使用に伴う血小板減少について、第 27 回日本乳癌学会学術総会(2019.7.11,12,13), 456 (2019)	AF-19100345	安全性
G-CSF 投与により、健常マウスにて血小板減少が発現し、骨髄移植を受けたマウスにて血小板減少が悪化認められた。また、G-CSF 投与による、骨髄前駆細胞及び巨核球の分化への影響ならびに血小板及び内皮細胞の活性化への影響を分析した結果、G-CSF 投与による血小板減少の要因として、G-CSF が CMC 及び MEP の巨核球及び血小板形成への分化を抑制すること、また、血小板または内皮細胞の活性化に伴う血小板消費によるものではないことが示唆された。	Yunqian Li, et al., G-CSF administration results in thrombocytopenia by inhibiting the differentiation of hematopoietic progenitors into megakaryocytes, Biochemical Pharmacology, 169, 1-10 (2019)	AF-19100686	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

ジーラスタ皮下注3.6mg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1531
副作用等の発現症例数	289
副作用等の発現割合	18.88%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	9 (0.59%)
虫垂炎	1 (0.07%)
膀胱炎	3 (0.20%)
带状疱疹	1 (0.07%)
口腔カンジダ症	2 (0.13%)
顎膿瘍	1 (0.07%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.07%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.07%)
リンパ腫	1 (0.07%)
血液およびリンパ系障害	29 (1.89%)
貧血	13 (0.85%)
発熱性好中球減少症	12 (0.78%)
リンパ節症	1 (0.07%)
好中球増加症	1 (0.07%)
汎血球減少症	1 (0.07%)
血小板減少症	2 (0.13%)
代謝および栄養障害	15 (0.98%)
高尿酸血症	1 (0.07%)
低カルシウム血症	1 (0.07%)
低クロール血症	1 (0.07%)
低カリウム血症	1 (0.07%)
低ナトリウム血症	2 (0.13%)
高アルカリホスファターゼ血症	4 (0.26%)
食欲減退	6 (0.39%)
精神障害	4 (0.26%)
不眠症	4 (0.26%)
神経系障害	24 (1.57%)
脳梗塞	1 (0.07%)
浮動性めまい	1 (0.07%)
頭痛	5 (0.33%)
感覚鈍麻	4 (0.26%)
神経痛	1 (0.07%)
末梢性ニューロパチー	4 (0.26%)
味覚障害	9 (0.59%)
眼障害	4 (0.26%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.07%)
ドライアイ	1 (0.07%)
眼脂	2 (0.13%)
流涙増加	1 (0.07%)
心臓障害	5 (0.33%)
心房細動	1 (0.07%)
心不全	1 (0.07%)
動悸	2 (0.13%)
徐脈性不整脈	1 (0.07%)
血管障害	1 (0.07%)
ほてり	1 (0.07%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

ジーラスタ皮下注3.6mg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1531
副作用等の発現症例数	289
副作用等の発現割合	18.88%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (1.11%)
咳嗽	2 (0.13%)
鼻出血	1 (0.07%)
しゃっくり	1 (0.07%)
間質性肺疾患	6 (0.39%)
呼吸停止	1 (0.07%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.07%)
鼻漏	1 (0.07%)
上気道の炎症	2 (0.13%)
口腔咽頭不快感	1 (0.07%)
口腔咽頭痛	2 (0.13%)
胃腸障害	40 (2.61%)
腹部不快感	3 (0.20%)
腹痛	3 (0.20%)
上腹部痛	2 (0.13%)
口角口唇炎	1 (0.07%)
便秘	12 (0.78%)
下痢	5 (0.33%)
消化不良	2 (0.13%)
胃炎	1 (0.07%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.07%)
歯肉痛	1 (0.07%)
痔核	2 (0.13%)
イレウス	1 (0.07%)
悪心	10 (0.65%)
消化性潰瘍	2 (0.13%)
歯周病	1 (0.07%)
口内炎	6 (0.39%)
舌苔	1 (0.07%)
嘔吐	1 (0.07%)
歯肉紅斑	1 (0.07%)
下部消化管穿孔	1 (0.07%)
肝胆道系障害	24 (1.57%)
肝機能異常	23 (1.50%)
肝障害	1 (0.07%)
皮膚および皮下組織障害	32 (2.09%)
急性熱性好中球性皮膚症	1 (0.07%)
薬疹	1 (0.07%)
湿疹	4 (0.26%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.07%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.07%)
そう痒症	2 (0.13%)
発疹	7 (0.46%)
そう痒性皮膚	1 (0.07%)
皮膚びらん	2 (0.13%)
皮膚剥脱	1 (0.07%)
蕁麻疹	12 (0.78%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

ジーラスタ皮下注3.6mg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1531
副作用等の発現症例数	289
副作用等の発現割合	18.88%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
筋骨格系および結合組織障害	109 (7.12%)
関節痛	33 (2.16%)
背部痛	55 (3.59%)
骨痛	18 (1.18%)
筋力低下	1 (0.07%)
筋骨格痛	1 (0.07%)
筋肉痛	20 (1.31%)
頸部痛	2 (0.13%)
骨粗鬆症	1 (0.07%)
四肢痛	1 (0.07%)
四肢不快感	1 (0.07%)
腎および尿路障害	8 (0.52%)
高窒素血症	1 (0.07%)
排尿困難	2 (0.13%)
血尿	2 (0.13%)
蛋白尿	1 (0.07%)
腎機能障害	3 (0.20%)
急性腎障害	1 (0.07%)
生殖系および乳房障害	3 (0.20%)
骨盤痛	1 (0.07%)
陰部そう痒症	1 (0.07%)
外陰部びらん	1 (0.07%)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (4.51%)
無力症	1 (0.07%)
胸痛	2 (0.13%)
疲労	1 (0.07%)
異常感	1 (0.07%)
倦怠感	13 (0.85%)
浮腫	7 (0.46%)
末梢性浮腫	2 (0.13%)
発熱	48 (3.14%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

ジーラスタ皮下注3.6mg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1531
副作用等の発現症例数	289
副作用等の発現割合	18.88%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
臨床検査	68 (4.44%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.46%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.46%)
血中ビリルビン増加	1 (0.07%)
血中クロール減少	1 (0.07%)
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.07%)
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (0.65%)
血中カリウム減少	1 (0.07%)
血中ナトリウム減少	1 (0.07%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.07%)
C-反応性蛋白増加	7 (0.46%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.46%)
ヘマトクリット減少	1 (0.07%)
ヘモグロビン減少	2 (0.13%)
リンパ球数減少	3 (0.20%)
好中球数減少	3 (0.20%)
好中球数増加	5 (0.33%)
血小板数減少	13 (0.85%)
白血球数減少	8 (0.52%)
白血球数増加	11 (0.72%)
血小板数増加	3 (0.20%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.07%)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (0.72%)
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.07%)
芽球細胞数増加	4 (0.26%)

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計

MedDRA/J (22.1)