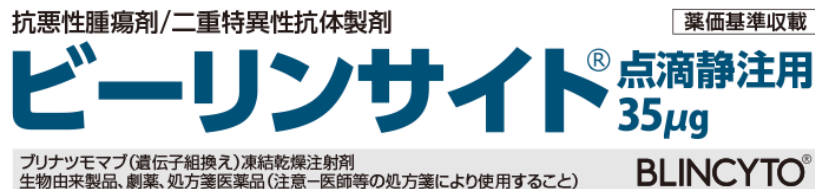


2019年7月

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社

アステラス製薬株式会社



「市販直後調査」結果のお知らせ

市販直後調査実施期間：2018年11月27日～2019年5月26日

謹啓 益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、ビーリンサイト®点滴静注用35µgは2018年11月27日の発売開始より、本剤の適正な使用を促すために「市販直後調査」を実施してまいりましたが、2019年5月26日をもって終了いたしました。

このたび、市販直後調査期間中に収集されました「ビーリンサイト®点滴静注用35µg」の副作用情報をまとめましたので、お知らせいたします。

市販直後調査の実施にあたりましては、多くの先生方および関係の方々の多大なるご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。

今後とも、本製品のご使用にあたりましては、適正にご使用いただきますとともに、副作用などの好ましくない事象をご経験の際には、医薬情報担当者までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

今後も本剤の適正使用のための安全管理情報収集及び提供に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻賜りますよう、よろしくようお願い申し上げます

謹白

【副作用の概要をご参照される際にご留意いただきたいこと】

- 本お知らせは、ご報告いただいた情報を速やかにお伝えすることを目的としており、今後の追加情報、詳細情報の検討等により、本市販直後調査終了後も副作用名や因果関係等が変更となる場合がありますので、ご了承賜りますようお願い申し上げます。
- 副作用名は、ご報告いただいた副作用名をICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 22.0）の基本語（PT：Preferred Terms）に読替えて集計しております。

1. 市販直後調査実施期間並びに対象医療機関数

市販直後調査実施期間：2018年11月27日～2019年5月26日

市販直後調査対象医療機関数：病院 114 施設

2. 市販直後調査実施期間に報告された副作用の概要

2.1. 国内副作用報告件数

市販直後調査実施期間に報告された副作用は 170 例 477 件、そのうち重篤な副作用は 22 例 37 件でした。表 1 に市販直後調査実施期間に報告された国内副作用報告件数をお示しします。

表 1. 国内副作用報告件数

器官別大分類 (SOC)	予測性	副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
感染症および寄生虫症		サイトメガロウイルス感染	0	1	1
		ブドウ球菌感染	0	1	1
		感染	0	4	4
		菌血症	1	0	1
		带状疱疹	0	2	2
		敗血症	0	1	1
	*1	敗血症性ショック	1	0	1
		肺炎	0	3	3
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)	*	再発急性リンパ性白血病	0	1	1
		中枢神経系白血病	1	1	2
	*	白血病再発	0	1	1
	*	白血病浸潤	1	0	1
血液およびリンパ系障害	*	リンパ節症	0	1	1
		血小板減少症	1	2	3
		好中球減少症	2	4	6
		骨髄機能不全	2	1	3
	*	播種性血管内凝固	1	2	3
		白血球減少症	0	2	2
		発熱性好中球減少症	1	3	4
		汎血球減少症	1	0	1
		貧血	0	2	2
免疫系障害		サイトカイン放出症候群	2	16	18
		過敏症	0	1	1
		急性移植片対宿主病	0	1	1
		消化管移植片対宿主病	1	0	1
		低γグロブリン血症	0	1	1
代謝および栄養障害	*1	高カリウム血症	1	0	1
		高血糖	0	1	1

器官別大分類 (SOC)	予測性	副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
	* 1	高尿酸血症	1	0	1
		腫瘍崩壊症候群	0	2	2
	* 1	腫瘍崩壊症候群	1	0	1
		食欲減退	0	2	2
		低カリウム血症	0	1	1
精神障害		異常行動	0	1	1
		幻覚	0	1	1
		失見当識	0	1	1
		不眠症	0	2	2
神経系障害		意識レベルの低下	0	1	1
		意識消失	0	2	2
		意識変容状態	0	2	2
		運動障害	0	1	1
		会話障害	0	2	2
		感覚鈍麻	0	4	4
		顔面麻痺	0	1	1
		顔面痙攣	0	1	1
		記憶障害	0	1	1
		強直性痙攣	0	1	1
		傾眠	0	5	5
		構音障害	0	1	1
		構語障害	1	1	2
		失語症	0	4	4
		振戦	0	14	14
		神経系障害	1	3	4
		大脳萎縮	0	1	1
		中枢神経系病変	0	1	1
		頭蓋内腫瘍	0	1	1
		頭痛	0	20	20
		頭部不快感	0	1	1
		脳症	1	0	1
		浮動性めまい	0	1	1
		末梢性ニューロパチー	0	2	2
		痙攣発作	0	3	3
眼障害	*	異常3色覚	0	1	1
	*	眼の異常感	0	1	1
		霧視	0	1	1

器官別大分類 (SOC)	予測性	副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
心臓障害	*	網膜出血	0	1	1
		徐脈	0	1	1
	* 1	心停止	1	0	1
	*	不整脈	1	0	1
血管障害	*	ショック	1	0	1
		ほてり	0	4	4
		高血圧	0	1	1
	*	充血	0	1	1
	*	静脈炎	0	1	1
		潮紅	0	3	3
	*	低血圧	0	2	2
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	0	1
		胸水	0	1	1
		呼吸困難	0	1	1
		低酸素症	0	3	3
* 1		肺障害	1	0	1
		肺水腫	0	1	1
		鼻出血	0	2	2
胃腸障害	*	メレナ	0	1	1
	*	悪心	0	4	4
		下痢	0	1	1
	*	口腔粘膜紅斑	0	1	1
		軟便	0	1	1
		腹水	0	1	1
		腹痛	1	3	4
	* 1	腹痛	1	0	1
	*	腹部不快感	0	2	2
		腹部膨満	0	1	1
		便秘	0	1	1
		嘔吐	0	1	1
	肝胆道系障害		肝機能異常	0	3
		肝障害	0	1	1
皮膚および皮下組織障害		ざ瘡様皮膚炎	0	1	1
		紅斑	0	1	1
	*	脂肪織炎	1	0	1
	*	脂漏性皮膚炎	0	1	1
		多汗症	0	1	1

器官別大分類 (SOC)	予測性	副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
		発疹	0	8	8
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	0	7	7
		筋緊張	0	1	1
	*	筋骨格硬直	0	1	1
		筋力低下	0	1	1
		骨痛	0	3	3
		四肢痛	0	1	1
		背部痛	0	1	1
腎および尿路障害		急性腎障害	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		インフルエンザ様疾患	0	1	1
	*	カテーテル留置部位出血	0	1	1
	*	異常感	0	1	1
	*	医療機器関連合併症	0	1	1
		倦怠感	0	8	8
		高熱	0	1	1
	*	死亡	1	0	1
	*	疾患進行	0	1	1
	*	腫瘍	0	1	1
	*	注射部位出血	0	8	8
	*	注入部位出血	0	3	3
		発熱	0	94	94
		浮腫	0	2	2
		疼痛	0	1	1
	臨床検査	*	Bリンパ球数異常	0	1
		Bリンパ球数減少	0	1	1
		CSF蛋白増加	0	1	1
		C-反応性蛋白増加	0	9	9
		PO2低下	0	1	1
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3	3
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3	3
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8	8
		グロブリン減少	0	2	2
		リンパ球数減少	0	7	7

器官別大分類 (SOC)	予測性	副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
	*	芽球細胞数増加	0	3	3
		肝機能検査値上昇	2	1	3
		肝酵素上昇	0	2	2
	*	血圧低下	0	3	3
		血球数異常	1	1	2
		血小板数減少	0	14	14
		血清フェリチン増加	0	1	1
		血中クレアチニン増加	0	1	1
		血中ビリルビン増加	0	2	2
		血中乳酸脱水素酵素増加	0	4	4
	*	呼吸数増加	0	1	1
		好酸球数増加	0	1	1
		好中球数減少	2	10	12
	*	好中球数増加	0	1	1
	*	骨髄芽球数増加	0	1	1
		心拍数増加	0	1	1
		赤血球数減少	0	1	1
		体温低下	0	1	1
		白血球数減少	2	13	15
	*	白血球数増加	0	2	2
		抱合ビリルビン増加	0	1	1
		免疫グロブリン減少	0	2	2
	傷害、中毒および処置合併症	*	大腿骨頸部骨折	0	1
		転倒	0	1	1
製品の問題	*	医療機器閉塞	0	2	2
総計			37	440	477

* : 添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用

* 1 : 添付文書に記載はあるが、致命的な転帰あるいは致命的な転帰となるおそれがあると報告されたため、「使用上の注意」から予測できない副作用

2.2. 国内重篤副作用症例の一覧

市販直後調査実施期間に報告された重篤な副作用症例は22例であり、そのうち特に注意を要する副作用である神経学的事象は3例、サイトカイン放出症候群は2例でした。表2に国内重篤副作用症例一覧をお示しします。神経学的事象^{*3}に該当する副作用は赤字、サイトカイン放出症候群^{*4}に該当する副作用は青字にて記載しております。

表2. 国内重篤副作用症例一覧

No.	性別	年齢	使用理由	病歴	併用薬	副作用名 (PT)	投与開始日から発現までの期間 (日)	転帰
1	女性	17才	再発急性リンパ性白血病	再発急性リンパ性白血病, 感覚鈍麻	—	脂肪織炎	3	不明
						腹痛	2	不明
2	男性	72才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	治療抵抗性急性リンパ性白血病, 筋膿瘍, 心房細動, 末梢性ニューロパチー, 脊椎骨折, 神経因性膀胱, 脂質異常, 白血球減少症, 貧血, 血小板減少症	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, 塩酸グラニセトロン	白血球数減少	2	回復
						血小板減少症	23	軽快
						サイトカイン放出症候群	0	回復
3	女性	50才	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	—	好中球減少症	不明	回復
4	女性	15才	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	サイトカイン放出症候群	1	回復
5	男性	55才	再発急性リンパ性白血病	再発急性リンパ性白血病, 細菌感染, 骨髄移植, 急性腎障害, 透析	デキサメタゾン, タクロリムス水和物	急性腎障害	6	軽快
6	男性	40歳代	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	—	死亡	不明	死亡

No.	性別	年齢	使用理由	病歴	併用薬	副作用名 (PT)	投与開始日から発現までの期間 (日)	転帰
7	女性	80才	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	—	好中球数減少	不明	回復
						発熱性好中球減少症	不明	回復
8	男性	34才	再発急性リンパ性白血病	再発急性リンパ性白血病, 同種骨髄移植療法, 幹細胞移植, リンパ球養子免疫療法, 化学療法	—	神経系障害	不明	軽快
9	女性	70才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	治療抵抗性急性リンパ性白血病, 全身性カンジダ	フィルグラスチム (遺伝子組換え), デキサメタゾン リン酸エステルナトリウム	敗血症性ショック	9	死亡
						播種性血管内凝固	10	未回復
						骨髄機能不全	1	未回復
10	男性	49才	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	—	ショック	不明	回復
						菌血症	不明	回復
11	女性	73才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	治療抵抗性急性リンパ性白血病	デキサメタゾン, ウルソデオキシコール酸	肝機能検査値上昇	不明	回復
12	女性	20歳代	再発急性リンパ性白血病	再発急性リンパ性白血病	デキサメタゾン, アセトアミノフェン	好中球数減少	105	未回復
13	女性	10才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	治療抵抗性急性リンパ性白血病, ムンプス, 非タバコ使用者	ピコスルファートナトリウム水和物, オロパタジン塩酸塩, レベチラセタム, フルコナゾール, オメプラゾールナトリウム, メトクロプラミド, ブチルスコボラ	高カリウム血症	49	死亡
						高尿酸血症	49	死亡
						腹痛	49	死亡
						不整脈	50	死亡
						心停止	50	死亡
						腫瘍崩壊症候群	49	死亡

No.	性別	年齢	使用理由	病歴	併用薬	副作用名 (PT)	投与開始日から発現までの期間 (日)	転帰
					ミン臭化物, アセトアミノフェン, バラシクロビル塩酸塩, スルファメトキサゾール・トリメトプリム	脳症	24	軽快
14	女性	70歳代	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	デキサメタゾン	中枢神経系白血病	不明	不明
						血球数異常	不明	不明
15	女性	80才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	播種性血管内凝固, 治療抵抗性急性リンパ性白血病	トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)	白血球数減少	2	回復
16	男性	40才	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病, 肝機能異常, 悪性新生物, 移植	デキサメタゾン	肝機能検査値上昇	1	軽快
17	女性	18才	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	—	白血病浸潤	不明	未回復
18	男性	30歳代	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病	—	汎血球減少症	不明	未回復
19	女性	59才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	治療抵抗性急性リンパ性白血病, 移植, 化学療法	—	肺障害	25	軽快
						好中球減少症	17	回復
20	男性	70才	急性リンパ性白血病, フィラデルフィア染色体陰性	急性リンパ性白血病, フィラデルフィア染色体陰性	—	構語障害	16	回復

No.	性別	年齢	使用理由	病歴	併用薬	副作用名 (PT)	投与開始日から発現までの期間 (日)	転帰
21	—	50歳代	急性リンパ性白血病	急性リンパ性白血病, 気管支肺炎, スペルギルス症, 腎障害	—	骨髄機能不全	不明	不明
22	女性	59才	再発急性リンパ性白血病	再発急性リンパ性白血病, HLA型不適合骨髄移植療法, 幹細胞移植	ラベプラゾールナトリウム, アシクロビル, ウルソデオキシコール酸, プレドニゾロン酢酸エステル, エルデカルシトール, アレンドロン酸ナトリウム水和物, アムロジピンベシル酸塩, オランザピン, レボフロキサシン水和物, アモキシシリン水和物, プロチゾラム	消化管移植片対宿主病	17	軽快

*3: MedDRA/Jの器官別大分類 (SOC) 「精神障害」並びに高位グループ語 (HLGT) として「運動障害 (パーキンソニズムを含む)」、「神経学的障害 NEC」、「睡眠障害 (亜型を含む)」、「精神的機能障害」、「脱髄疾患」、「頭蓋内圧亢進および水頭症」、「頭痛」、「脳器質性疾患」、「脳症」、「脳神経障害 (新生物を除く)」及び「発作 (亜型を含む)」に含まれる PT を神経学的事象とした。なお、これらの SOC、HLGT を用いた検索時には、プライマリーSOC に配置されている PT を神経学的事象とした。

*4: MedDRA/J PT の「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」、「サイトカイン放出症候群 (CRS)」、「サイトカインストーム」、「サイトカイン検査」、及び「血球貪食性リンパ組織球症」を CRS とした。

2.3. 国内死亡症例の一覧

市販直後調査実施期間に報告された死亡症例は3例でした。表3に国内死亡症例一覧をお示しします。

表3. 国内死亡症例一覧

No. (表2. 重篤症例 一覧のNo.)	性別	年齢	使用理由	副作用名 (PT)	投与開始日から発現ま での期間 (日)	最終投与から死亡まで の期間 (日)
1 (6)	男性	40歳代	急性リンパ性白血病	死亡	不明	不明
				末梢性ニューロパチー	17	
				傾眠	37	
				意識変容状態	10	
2 (9)	女性	70才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	敗血症性ショック	9	不明
				播種性血管内凝固	10	
				骨髄機能不全	1	
3 (13)	女性	10才	治療抵抗性急性リンパ性白血病	高カリウム血症	49	0
				高尿酸血症	49	
				腹痛	49	
				不整脈	50	
				心停止	50	
				腫瘍崩壊症候群	49	
				脳症	24	
				低酸素症	1	
				末梢性ニューロパチー	17	
				サイトカイン放出症候群	0	
感染	11					

2.4. 神経学的事象に関連する副作用

市販直後調査実施期間に報告された神経学的事象に関連する副作用は80件であり、そのうち重篤な副作用は3件でした。その内訳は、構語障害、神経系障害及び脳症が各1件でした。表4に神経学的事象に関連する副作用の内訳をお示しします。

表4. 神経学的事象に関連する副作用の内訳

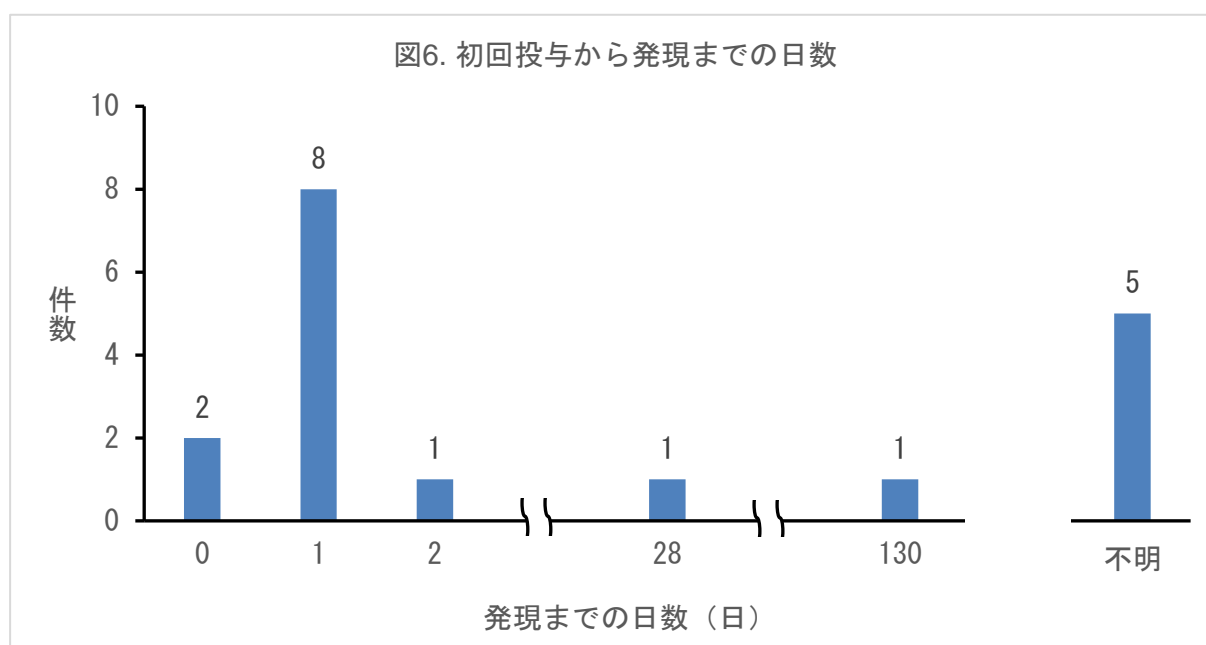
副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
意識レベルの低下	0	1	1
意識消失	0	2	2
意識変容状態	0	2	2
異常行動	0	1	1
運動障害	0	1	1
会話障害	0	2	2
感覚鈍麻	0	4	4
顔面麻痺	0	1	1
顔面痙攣	0	1	1
記憶障害	0	1	1
強直性痙攣	0	1	1
傾眠	0	5	5
幻覚	0	1	1
構音障害	0	1	1
構語障害	1	1	2
失見当識	0	1	1
失語症	0	4	4
振戦	0	14	14
神経系障害	1	3	4
大脳萎縮	0	1	1
中枢神経系病変	0	1	1
頭蓋内腫瘍	0	1	1
頭痛	0	20	20
頭部不快感	0	1	1
脳症	1	0	1
不眠症	0	2	2
浮動性めまい	0	1	1
痙攣発作	0	3	3
総計	3	77	80

2.5. サイトカイン放出症候群に関連する副作用

市販直後調査実施期間に報告されたサイトカイン放出症候群に関連する副作用は 18 件であり、そのうち重篤な副作用は 2 件でした。表 5 にサイトカイン放出症候群に関連する副作用の内訳をお示しします。また、本剤の初回投与から発現までの日数は、最短で投与開始日に発現しており、最長では 130 日後に発現が認められました。初回投与から 1 日後に発現が認められた症例が最も多く、18 件中 8 件でした。図 6 にお示しします。

表 5. サイトカイン放出症候群に関連する副作用の内訳

副作用名 (PT)	重篤	非重篤	総計
サイトカイン放出症候群	2	16	18
総計	2	16	18



3. まとめ

市販直後調査実施期間に報告された副作用情報からは、添付文書の使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置を必要とするものではありませんでした。

引き続き、本剤の最新の添付文書、適正使用ガイド、インタビューフォーム等で、本剤の副作用ならびに適正使用に関する情報をご参照いただき、本剤の適正使用へのご協力をよろしくお願いたします。