

ゾスパタ[®]錠 一般使用成績調査

[一般名：ギルテリチニブフマル酸塩]

中間集計結果

(集計対象期間：2018年12月3日~2020年9月20日)

2020年12月作成

アステラス製薬株式会社

調査の要約

調査の名称	ゾスパタ [®] 錠 一般使用成績調査
背景	ゾスパタ錠（以下、本剤）は、2018年9月21日に再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者を効能・効果として承認を取得した。承認条件として、「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」が付与されたことから、2018年12月3日より本調査を開始した。
調査目的	本剤が投与された再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者における使用実態下での各安全性検討事項の発現状況を把握する。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症、出血、QT間隔延長、心不全、心膜炎、心嚢液貯留、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患（ILD）、過敏症及び可逆性後白質脳症症候群（PRES）、膵炎
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	本調査は、比較対照群を設定しない多施設共同の観察研究（非介入）であり、本剤販売開始日以降に使用実態下で本剤が投与された全症例を対象とし中央登録方式で実施する。なお、調査開始は本調査の契約締結日以降とするが、契約締結前に本剤の投与が開始された症例についても調査対象とする。
観察期間 （1症例あたり）	本剤投与開始日より6カ月間 なお、観察期間終了前に転院もしくは死亡した場合は、その時点までを観察期間とする。
対象患者	使用実態下で本剤が投与された全ての患者
主な調査項目	患者背景、AMLの病歴、AMLの病型分類、本剤の投与状況、本剤以外のAMLに対する治療薬の投与状況、有害事象、治療効果判定、HSCTの実施状況
結果	<p>【概要】</p> <p>本調査単位期間満了日（2020年9月20日）までに338例の症例が登録され、その後、転院前後で重複登録された症例を統合した登録症例数は328例であった。調査票を固定した症例204例のうち、安全性解析除外症例3例（理由：調査対象外患者に使用した症例2例、初回投与以降来院がない症例1例）を除いた201例を安全性解析対象症例とした。</p> <p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象症例201例の各安全性検討事項に関連する副作用の発現割合は、骨髄抑制45.77%（92/201例）、感染症24.38%（49/201例）、出血10.95%（22/201例）、QT間隔延長7.46%（15/201例）、心不全・心膜炎・心嚢液貯留3.48%（7/201例）、肝機能障害24.38%（49/201例）、腎障害8.46%（17/201例）、消化管穿孔0.50%（1/201例）、ILD2.99%（6/201例）、過敏症6.47%（13/201例）、PRES0.50%（1/201例）、膵炎0.50%（1/201例）であった。</p> <p>【有効性】</p> <p>再審査結果通知受領後の報告書に記載する。</p>
考察	本報告書は中間集計であることから記載しない。最終報告書の作成時に考察する。

目次

1	症例構成	1
2	患者背景及び投与状況	2
2.1	患者背景	2
2.2	本剤の投与状況	7
2.2.1	本剤の累積継続率	12
2.2.2	本剤投与状況変更理由の内訳	13
2.2.2.1	減量	13
2.2.2.2	休薬	13
2.2.2.3	中止	14
2.2.2.4	増量	15
2.3	本剤投与期間中に使用された本剤以外の AML に対する治療薬	17
2.4	造血幹細胞移植 (HSCT) の実施状況	18
2.4.1	HSCT 前後における本剤の投与状況	19
2.4.2	HSCT までの投与期間及び HSCT 後本剤再開までの期間	20
3	安全性	21
3.1	副作用発現状況	21
3.2	安全性検討事項	26
3.2.1	安全性検討事項における副作用発現状況	26
3.2.2	重要な特定されたリスク	33
3.2.2.1	骨髄抑制	33
3.2.2.2	感染症	33
3.2.2.3	出血	33
3.2.2.4	QT 間隔延長	34
3.2.2.5	心不全, 心膜炎, 心嚢液貯留	34
3.2.2.6	肝機能障害	34
3.2.2.7	腎障害	35
3.2.2.8	消化管穿孔	35
3.2.2.9	間質性肺疾患	35
3.2.2.10	過敏症	35

3.2.2.11	可逆性後白質脳症症候群（PRES）	36
3.2.3	重要な潜在的リスク	36
3.2.3.1	脾炎	36
3.3	重篤な有害事象発現状況	36
4	特別な背景を有する患者	40
4.1	小児（15歳未満）	40
4.2	高齢者（65歳以上）	43
4.3	本剤投与開始6カ月以内に造血幹細胞移植（HSCT）歴を有する症例	46
5	調査結果に対する見解及び対応	48

表一覧

表 2-1	患者背景	4
表 2-2	本剤の投与状況	8
表 2-3	減量症例数及び減量理由の内訳	13
表 2-4	休薬症例数及び休薬理由の内訳	14
表 2-5	中止症例数及び中止理由の内訳	15
表 2-6	増量症例数及び増量理由の内訳	16
表 2-7	本剤投与期間中に使用された本剤以外の AML に対する治療薬	17
表 2-8	HSCT の実施状況	18
表 2-9	HSCT 前後における本剤の投与状況	19
表 2-10	HSCT までの投与期間及び HSCT 後本剤再開までの期間	20
表 3-1	副作用の発現状況	22
表 3-2	安全性検討事項における副作用発現状況（初発）	27
表 3-3	副作用発現による本剤の処置	30
表 3-4	重篤な有害事象の発現状況	37
表 4-1	安全性検討事項における年齢別（15 歳未満，15 歳以上）の副作用発現状況	41
表 4-2	安全性検討事項における年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の副作用発現状況	44
表 4-3	安全性検討事項における本剤投与開始 6 カ月以内の HSCT 歴の有無別の副作用 発現状況	47

図一覧

図 1-1	症例構成	2
図 2-1	本剤の累積継続率	12

一般使用成績調査

ゾスパタ錠（以下、本剤）が投与された再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者における使用実態下での安全性検討事項の発現状況を把握するため、2018年12月3日より本剤が投与された全症例を対象とした承認条件による本調査を開始し、実施中である。

調査開始時より2020年9月20日（第4回安全性定期報告の調査単位期間満了日）までに得られたデータに基づき集計結果を報告する。

1 症例構成

症例構成を図1-1に示す。

338例の症例が登録され、その後、転院前後で重複登録された症例を統合した登録症例数は328例であった。調査票を固定した症例204例のうち、安全性解析除外症例3例（理由：調査対象外患者に使用した症例2例*、初回投与以降来院がない症例1例）を除いた201例を安全性解析対象症例とした。

* 調査対象外患者の内訳は以下のとおり。

- ・初診時 *FLT3* 変異陽性であり、移植後再発したため投与を開始したが、再発時の検査の結果、陰性であることが判明し投与中止した症例が1例。
- ・アザシチジン使用中に進展した骨髄異形成症候群（Myelodysplastic Syndromes : MDS）続発性 AML 症例（*FLT3* TKD 陽性）が1例。

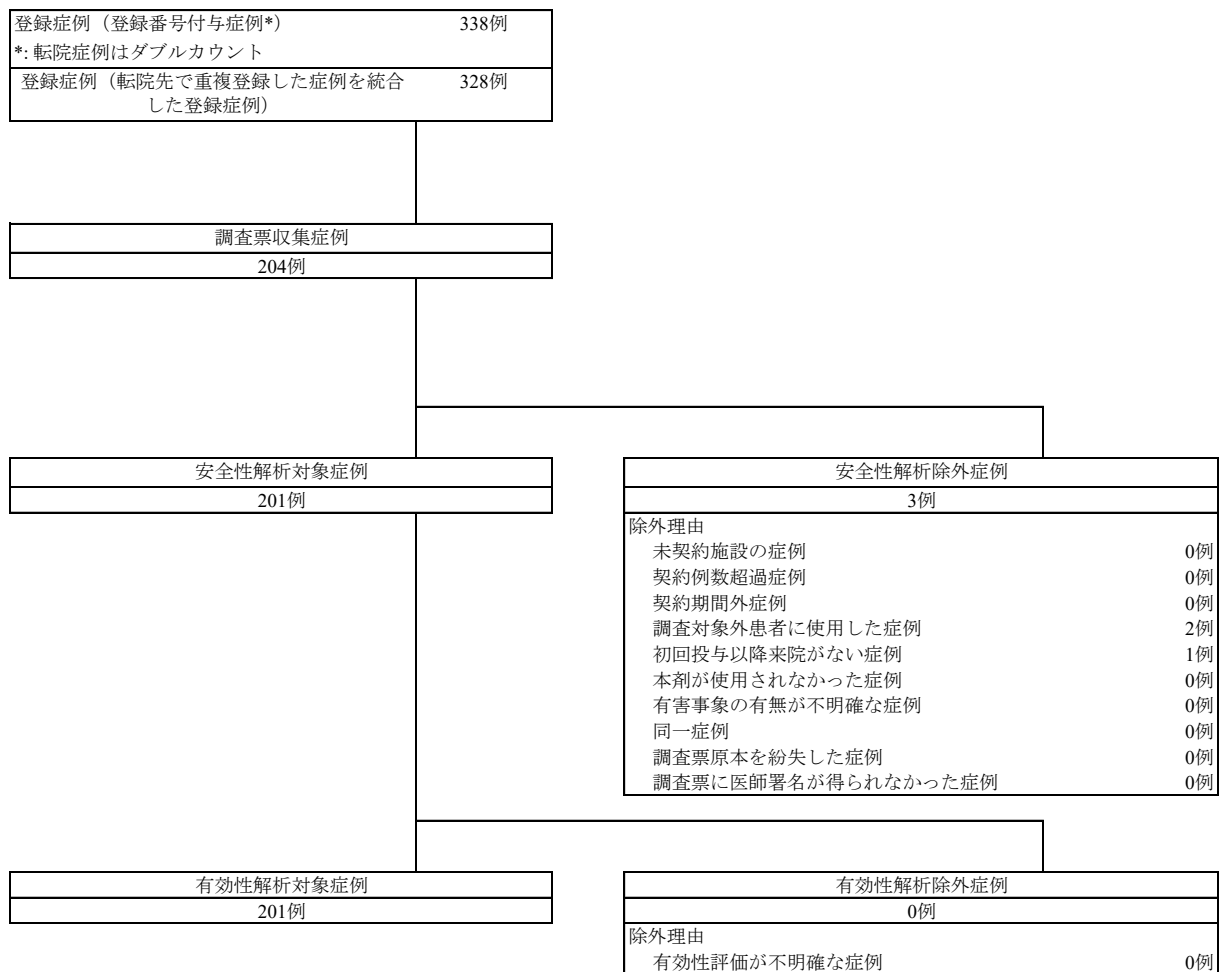


図 1- 1 症例構成

2 患者背景及び投与状況

2.1 患者背景

安全性解析対象症例 201 例における患者背景を表 2- 1 に示す。

性別は男性が 54.2%（109 例）、女性が 45.8%（92 例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 62.3 ± 18.22 歳（範囲：11～90 歳）であり，65 歳以上の割合は 59.7%（120/201 例），15 歳未満の割合は 3.5%（7/201 例）であった。

FLT3 遺伝子変異タイプの内訳は，*FLT3*-Internal Tandem Duplication（ITD）変異のみが 78.1%（157/201 例），*FLT3*-Tyrosine Kinase Domain（TKD）変異のみが 6.5%（13/201 例），*FLT3*-ITD 及び *FLT3*-TKD 変異が 4.5%（9/201 例），その他が 10.9%（22/201 例）であった。

AML 罹病期間は 9.8 ± 10.75 カ月（範囲：0～72 カ月）であり、AML 発症のタイプは新規発症が 80.1%（161/201 例）、MDS 続発性 AML が 17.9%（36/201 例）、二次性の AML が 2.0%（4/201 例）であった。

本剤開始直前の AML 治療歴／治療の種類は、寛解導入療法が最も多く 58.2%（117/201 例）、次いで救援療法が 23.9%（48/201 例）、地固め療法が 8.5%（17/201 例）であった。

AML 治療歴／レジメンのうち主なレジメン（上位 3 位）は、「シタラビン（Ara-C）+ダウノルビシン（DNR）」が 32.3%（65/201 例）、「Ara-C+イダルビシン（IDR）」が 25.9%（52/201 例）、「Ara-C+アクリルビシン+G-CSF 併用療法（CAG 療法）」が 21.9%（44/201 例）であった（複数選択可）。

造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）歴を有する症例は 20.4%（41/201 例）であり、HSCT 歴有症例全例で生着が有であった。

既往歴を有する症例は 53.2%（107/201 例）、合併症を有する症例は 76.1%（153/201 例）であり、主な合併症（上位 3 位）は、高血圧が 28.9%（58/201 例）、糖尿病が 12.9%（26/201 例）、便秘が 10.9%（22/201 例）であった。

表 2-1 患者背景 (1/3)

項目		安全性解析対象症例(%)	
対象症例		201	-
性別	男	109	(54.2)
	女	92	(45.8)
年齢	15歳未満	7	(3.5)
	15歳以上40歳未満	22	(10.9)
	40歳以上65歳未満	52	(25.9)
	65歳以上	120	(59.7)
	65歳未満	81	(40.3)
	65歳以上	120	(59.7)
	例数	201	
	平均値	62.3	
	標準偏差	18.22	
	第1四分位	54.0	
中央値	69.0		
第3四分位	75.0		
最小値	11		
最大値	90		
本剤の使用理由	再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病	201	(100.0)
	その他	0	(0.0)
身長 (cm)	例数	197	
	平均値	160.09	
	標準偏差	9.431	
	第1四分位	153.00	
	中央値	161.50	
	第3四分位	167.00	
	最小値	133.6	
	最大値	178.0	
	例数	200	
平均値	54.76		
標準偏差	11.015		
第1四分位	47.85		
中央値	53.70		
第3四分位	60.95		
最小値	25.7		
最大値	95.0		
ECOG PS	0-1	146	(72.6)
	≥2	52	(25.9)
	未評価	3	(1.5)
検査方法	LeukoStrat(R) CDx FLT3 Mutation Assay	188	(93.5)
	その他	13	(6.5)
FLT3 遺伝子変異タイプ	FLT3 -ITD変異のみ	157	(78.1)
	FLT3 -TKD変異のみ	13	(6.5)
	FLT3 -ITD及びFLT3 -TKD変異	9	(4.5)
	その他	22	(10.9)
AML罹病期間 (月)	例数	199	
	平均値	9.8	
	標準偏差	10.75	
	第1四分位	3.0	
	中央値	6.0	
	第3四分位	14.0	
	最小値	0	
	最大値	72	
AML発症のタイプ	新規発症	161	(80.1)
	MDS続発性AML	36	(17.9)
	二次性のAML	4	(2.0)
	その他	0	(0.0)

表 2-1 患者背景 (2/3)

項目		安全性解析対象症例(%)		
対象症例		201	-	
中枢神経系白血病	無	178	(88.6)	
	有・症候性	4	(2.0)	
	有・無症候性	5	(2.5)	
	不明	14	(7.0)	
本剤開始直前の治療への反応	再発	88	(43.8)	
	難治性	113	(56.2)	
	不明	0	(0.0)	
本剤開始直前のAMLの治療歴/治療の種類	寛解導入療法	117	(58.2)	
	地固め療法	17	(8.5)	
	救援療法	48	(23.9)	
	その他	17	(8.5)	
	不明	2	(1.0)	
AMLの治療歴/レジメン (複数選択)	Ara-C+IDR	52	(25.9)	
	Ara-C+DNR	65	(32.3)	
	高用量Ara-C	30	(14.9)	
	標準量Ara-C	6	(3.0)	
	低用量Ara-C	13	(6.5)	
	AZA	36	(17.9)	
	MEC	23	(11.4)	
	FLAG-M	5	(2.5)	
	CAG	44	(21.9)	
	その他	73	(36.3)	
実施しているが、詳細不明		2	(1.0)	
HSCT歴 ^{*1}	無	160	(79.6)	
	有	41	(20.4)	
	生着の有無 ^{*2}	無	0	(0.0)
	有	41	(20.4)	
不明		0	(0.0)	
HSCT歴 ^{*3} (6カ月以内)	無	181	(90.0)	
	有	20	(10.0)	
	生着の有無 ^{*2}	無	0	(0.0)
	有	20	(10.0)	
不明		0	(0.0)	
FAB分類	M0	8	(4.0)	
	M1	44	(21.9)	
	M2	55	(27.4)	
	M3	1	(0.5)	
	M4	36	(17.9)	
	M5	35	(17.4)	
	M6	1	(0.5)	
	M7	0	(0.0)	
不明		21	(10.4)	

表 2-1 患者背景 (3/3)

項目		安全性解析対象症例(%)	
対象症例		201	-
合併症 ^{*4}	無	48	(23.9)
	有	153	(76.1)
疾患名	高血圧	58	(28.9)
	糖尿病	26	(12.9)
	便秘	22	(10.9)
	高尿酸血症	19	(9.5)
	脂質異常症	19	(9.5)
	発熱性好中球減少症	14	(7.0)
	肺炎	13	(6.5)
	不眠症	10	(5.0)
	慢性腎臓病	9	(4.5)
	播種性血管内凝固	8	(4.0)
	低カリウム血症	8	(4.0)
	胃食道逆流性疾患	7	(3.5)
	良性前立腺肥大症	6	(3.0)
	心不全	6	(3.0)
	脳梗塞	6	(3.0)
	慢性移植片対宿主病	6	(3.0)
	貧血	5	(2.5)
	心房細動	5	(2.5)
	甲状腺機能低下症	5	(2.5)
	高脂血症	5	(2.5)
骨髄機能不全	5	(2.5)	
器質化肺炎	5	(2.5)	
2型糖尿病	5	(2.5)	
不明		0	(0.0)
既往歴 ^{*5}	無	92	(45.8)
	有	107	(53.2)
疾患名	虫垂炎	7	(3.5)
	結腸癌	6	(3.0)
	高血圧	6	(3.0)
	子宮平滑筋腫	6	(3.0)
	脳梗塞	4	(2.0)
	播種性血管内凝固	4	(2.0)
	胃癌	4	(2.0)
	脊柱管狭窄症	4	(2.0)
	喘息	3	(1.5)
	良性前立腺肥大症	3	(1.5)
	乳癌	3	(1.5)
	気管支肺アスペルギルス症	3	(1.5)
	胆石症	3	(1.5)
	十二指腸潰瘍	3	(1.5)
	発熱性好中球減少症	3	(1.5)
	胃潰瘍	3	(1.5)
	痔核	3	(1.5)
脊椎圧迫骨折	3	(1.5)	
不明		2	(1.0)

*1: HSCT 歴の有無、生着の有無に同一症例で有無が分かれた場合、有と集計する。

*2: 移植を複数回実施し、生着の有無の両方を有する症例は0例であった。

*3: HSCT 歴 (6 カ月以内) の有無、生着の有無に同一症例で有無が分かれた場合、有と集計する。

*4: 合併例が5例以上の疾患を主な合併症とした。

*5: 既往例が3例以上の疾患を主な既往歴とした。

2.2 本剤の投与状況

本剤の投与状況を表 2-2 に示す。

安全性解析対象症例 201 例における初回 1 日投与量は、120 mg が 82.1% (165/201 例) と最も多く、次いで 80 mg が 10.0% (20/201 例) であった。なお、200 mg であった 1 例は治験薬 (ASP2215) から本剤への切り替え症例であった。平均 1 日投与量は 105.2 ± 29.93 mg であった。

総投与期間は 109.7 ± 65.76 日であり、1 カ月未満が 17.9% (36/201 例)、1 カ月以上 2 カ月未満が 14.9% (30/201 例)、2 カ月以上 3 カ月未満が 9.0% (18/201 例)、3 カ月以上 4 カ月未満が 10.0% (20/201 例)、4 カ月以上 5 カ月未満が 6.5% (13/201 例)、5 カ月以上 6 カ月未満が 10.0% (20/201 例)、6 カ月以上が 31.8% (64/201 例) であった。休薬有の症例は 38.8% (78/201 例) であり、実投与期間 [総投与期間 (日) - 休薬期間 (日)] としては 96.5 ± 61.08 日であった。

投与量変更有症例 (休薬, 中止を除く) は 49.3% (99/201 例) であり、初回投与量からの減量が有の症例は 34.8% (70/201 例)、増量が有の症例は 18.4% (37/201 例) であった。

表 2-2 本剤の投与状況 (1/4)

項目		安全性解析対象症例(%)	
対象症例		201	-
初回1日投与量	40mg	14	(7.0)
	80mg	20	(10.0)
	120mg	165	(82.1)
	160mg	0	(0.0)
	200mg	1	(0.5)
	その他	1	(0.5)
	例数	201	
	平均値	110.6	
	標準偏差	23.74	
	第1四分位	120.0	
	中央値	120.0	
	第3四分位	120.0	
	最小値	40	
	最大値	200	
初回1日投与回数	1回/日	201	(100.0)
	その他	0	(0.0)
最大1日投与量	40mg	5	(2.5)
	80mg	17	(8.5)
	120mg	155	(77.1)
	160mg	5	(2.5)
	200mg	18	(9.0)
	その他	1	(0.5)
	例数	201	
	平均値	122.5	
	標準偏差	30.30	
	第1四分位	120.0	
	中央値	120.0	
	第3四分位	120.0	
	最小値	40	
	最大値	200	
総投与期間	1カ月未満	36	(17.9)
	1カ月以上2カ月未満	30	(14.9)
	2カ月以上3カ月未満	18	(9.0)
	3カ月以上4カ月未満	20	(10.0)
	4カ月以上5カ月未満	13	(6.5)
	5カ月以上6カ月未満	20	(10.0)
	6カ月以上	64	(31.8)
	不明	0	(0.0)
	例数	201	
	平均値	109.7	
	標準偏差	65.76	
	第1四分位	43.0	
	中央値	108.0	
	第3四分位	181.0	
最小値	1		
最大値	181		

表 2-2 本剤の投与状況 (2/4)

項目		安全性解析対象症例(%)		
対象症例		201	-	
実投与期間	1カ月未満	38	(18.9)	
	1カ月以上2カ月未満	34	(16.9)	
	2カ月以上3カ月未満	26	(12.9)	
	3カ月以上4カ月未満	26	(12.9)	
	4カ月以上5カ月未満	18	(9.0)	
	5カ月以上6カ月未満	31	(15.4)	
	6カ月以上	28	(13.9)	
	不明	0	(0.0)	
	例数	201		
	平均値	96.5		
	標準偏差	61.08		
	第1四分位	38.0		
中央値	92.0			
第3四分位	156.0			
最小値	1			
最大値	181			
平均1日投与量	0mg< ≤40mg	5	(2.5)	
	40mg< ≤80mg	41	(20.4)	
	80mg< ≤120mg	136	(67.7)	
	120mg< ≤160mg	13	(6.5)	
	160mg< ≤200mg	6	(3.0)	
	200mg<	0	(0.0)	
	その他	0	(0.0)	
	不明	0	(0.0)	
	例数	201		
	平均値	105.2		
	標準偏差	29.93		
	第1四分位	82.9		
中央値	120.0			
第3四分位	120.0			
最小値	40			
最大値	200			
休薬	無	123	(61.2)	
	有	78	(38.8)	
	初回休薬までの期間	1カ月未満	41	(20.4)
		1カ月以上2カ月未満	24	(11.9)
		2カ月以上3カ月未満	9	(4.5)
		3カ月以上4カ月未満	3	(1.5)
		4カ月以上5カ月未満	1	(0.5)
		5カ月以上6カ月未満	0	(0.0)
		6カ月以上	0	(0.0)
	不明	0	(0.0)	
	例数	78		
	平均値	35.3		
標準偏差	27.00			
第1四分位	12.0			
中央値	29.5			
第3四分位	49.0			
最小値	3			
最大値	128			

表 2-2 本剤の投与状況 (3/4)

項目		安全性解析対象症例(%)		
対象症例		201	-	
投与量変更 ^{*1}	無	102	(50.7)	
	有	99	(49.3)	
	初回投与から投与量変更までの期間	1カ月未満	44	(21.9)
		1カ月以上2カ月未満	29	(14.4)
		2カ月以上3カ月未満	8	(4.0)
		3カ月以上4カ月未満	6	(3.0)
		4カ月以上5カ月未満	6	(3.0)
		5カ月以上6カ月未満	6	(3.0)
		6カ月以上	0	(0.0)
		不明	0	(0.0)
	例数	99		
平均値	50.8			
標準偏差	45.09			
第1四分位	21.0			
中央値	35.0			
第3四分位	68.0			
最小値	2			
最大値	165			
初回投与量からの減量 ^{*2}	無	131	(65.2)	
	有	70	(34.8)	
	変更詳細 ^{*3}	120→80	31	(15.4)
		120→40	23	(11.4)
		80→40	7	(3.5)
		120→40隔日	3	(1.5)
		120→40/3日	2	(1.0)
		80→40隔日	2	(1.0)
		40→40/3日	1	(0.5)
		70→35	1	(0.5)
	初回投与から減量までの期間 ^{*3}	1カ月未満	28	(13.9)
		1カ月以上2カ月未満	24	(11.9)
		2カ月以上3カ月未満	6	(3.0)
		3カ月以上4カ月未満	2	(1.0)
		4カ月以上5カ月未満	5	(2.5)
		5カ月以上6カ月未満	5	(2.5)
6カ月以上		0	(0.0)	
不明		0	(0.0)	
例数		70		
平均値		52.4		
標準偏差	44.93			
第1四分位	22.0			
中央値	36.0			
第3四分位	61.0			
最小値	2			
最大値	164			

表 2-2 本剤の投与状況 (4/4)

項目		安全性解析対象症例(%)	
対象症例		201	-
初回投与量からの増量 ^{*4}	無		164 (81.6)
	有		37 (18.4)
	変更詳細 ^{*5}	120→200	17 (8.5)
		80→120	7 (3.5)
		40→80	5 (2.5)
		40→120	4 (2.0)
		120→160	3 (1.5)
		80→160	1 (0.5)
	初回投与から増量までの期間 ^{*5}	1カ月未満	17 (8.5)
		1カ月以上2カ月未満	6 (3.0)
		2カ月以上3カ月未満	2 (1.0)
		3カ月以上4カ月未満	6 (3.0)
		4カ月以上5カ月未満	3 (1.5)
5カ月以上6カ月未満		2 (1.0)	
6カ月以上		1 (0.5)	
不明		0 (0.0)	
例数		37	
平均値		61.0	
標準偏差		54.18	
第1四分位		17.0	
中央値		38.0	
第3四分位		103.0	
最小値		4	
最大値		181	

*1：初回投与量を維持したまま中止した症例（投与 0 mg への変更）は投与量変更としなかった。投与量 0 mg の投与量変更は、投与量変更ではなく休薬とした。

*2：初回投与量からの減量有は、初回 1 日投与量未満の投与量が入力された症例とした。

*3：減量した投与量の最小値を取得し、最小の投与量までの期間を取得した。

*4：初回投与量からの増量有は、初回 1 日投与量超の投与量が入力された症例とした。

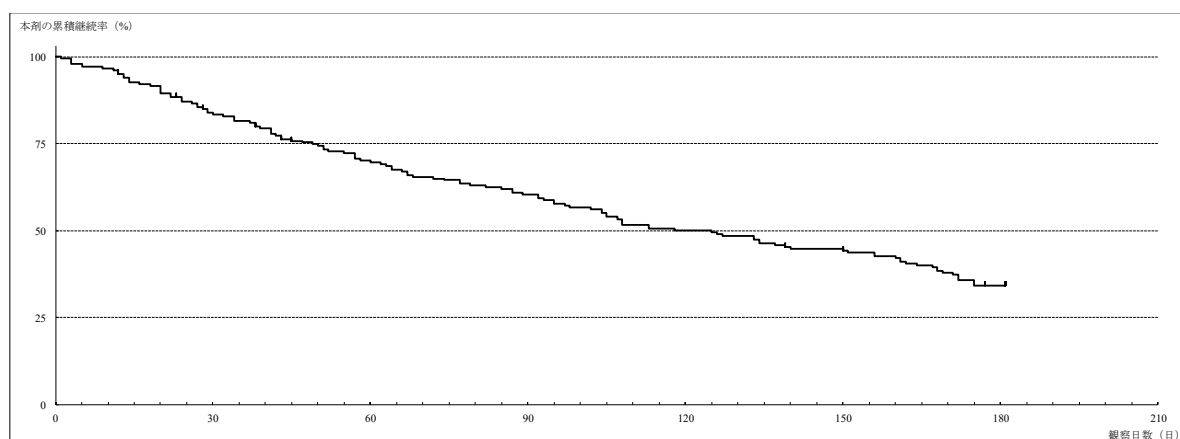
*5：増量した投与量の最大値を取得し、最大の投与量までの期間を取得した。

2.2.1 本剤の累積継続率

本剤の累積継続率を図 2-1 に示す。

安全性解析対象症例 201 例における，最終の投与終了・中止（投与再開なし）をイベントとした累積継続率の Kaplan-Meier 曲線を示した。また，本剤投与後 1 カ月，2 カ月，3 カ月，4 カ月，5 カ月，6 カ月時点における累積継続率及び 95%信頼区間を示した。本剤を投与継続しているにもかかわらず来院なしとなった場合は，最終来院日時点を打ち切りとした。また，本剤投与開始日+180 日時点をイベントを経験していない症例は，その時点で打ち切りがあったものとした。

本調査の観察期間である 6 カ月時点における累積継続率（95%信頼区間）は，34.3%（27.7%～41.0%）であった。



全体	症例数(%)	
	非打ち切り例	128 (63.7)
打ち切り例	73 (36.3)	

全体	累積継続率	95%信頼区間	観察日数						
			投与開始時	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月
				100.0	83.5	69.7	60.4	50.1	43.8
			-	77.6	62.7	53.2	42.9	36.8	27.7
			-	88.0	75.6	66.8	56.8	50.7	41.0
	時点別	非打ち切り例	0	33	60	78	98	110	128
		打ち切り例	0	3	6	6	6	8	73
		リスク集団	201	165	135	117	97	84	64

図 2-1 本剤の累積継続率

2.2.2 本剤投与状況変更理由の内訳

2.2.2.1 減量

減量症例数及び減量理由の内訳を表 2-3 に示す。

直前の投与量より減少した場合を減量と定義し、一度でも減量された症例を減量症例と定義した。ただし、0 mg への減少は減量に含めないこととした。

安全性解析対象症例 201 例のうち減量症例は 20.4% (41/201 例) であり、減量理由は有害事象発現が 17.9% (36/201 例)、病勢進行が 0.5% (1/201 例)、その他が 2.0% (4/201 例) であった。

また、本剤を 3 カ月以上継続していた症例（以下、本剤 3 カ月以上継続症例）117 例における減量症例及び減量理由も、安全性解析対象症例と同様の傾向であり、特筆すべき項目はなかった。

表 2-3 減量症例数及び減量理由の内訳

		症例(%)		本剤3カ月以上継続症例(%) ^{*1}	
対象症例		201	-	117	-
減量の有無	無	160	(79.6)	86	(73.5)
	有	41	(20.4)	31	(26.5)
減量の理由 (複数選択)	有害事象発現	36	(17.9)	29	(24.8)
	移植のため	0	(0.0)	0	(0.0)
	原疾患による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
	病勢進行	1	(0.5)	1	(0.9)
	原疾患の再発	0	(0.0)	0	(0.0)
	患者の希望	0	(0.0)	0	(0.0)
	妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他	4	(2.0)	1	(0.9)

*1：総投与期間が 91 日以上の症例。

2.2.2.2 休薬

休薬症例数及び休薬理由の内訳を表 2-4 に示す。

安全性解析対象症例 201 例のうち休薬症例は 38.8% (78/201 例) であり、主な休薬理由（上位 3 位、その他は除く）は有害事象発現が 27.9% (56/201 例)、移植のためが 6.5% (13/201 例)、病勢進行が 2.5% (5/201 例) であった。

また、本剤 3 カ月以上継続症例 117 例における増量症例及び増量理由も、安全性解析対象症例と同様の傾向であり、特筆すべき項目はなかった。

表 2-4 休薬症例数及び休薬理由の内訳

		症例(%)		本剤3カ月以上継続症例(%)* ¹	
対象症例		201	-	117	-
休薬の有無	無	123	(61.2)	57	(48.7)
	有	78	(38.8)	60	(51.3)
休薬の理由 (複数選択)	有害事象発現	56	(27.9)	39	(33.3)
	移植のため	13	(6.5)	13	(11.1)
	原疾患による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
	病勢進行	5	(2.5)	4	(3.4)
	原疾患の再発	0	(0.0)	0	(0.0)
	患者の希望	1	(0.5)	1	(0.9)
	妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他	13	(6.5)	12	(10.3)

*1：総投与期間が91日以上の症例。

2.2.2.3 中止

中止症例数及び中止理由の内訳を表 2-5 に示す。

安全性解析対象症例 201 例のうち中止症例は 68.2% (137/201 例) であり、主な中止理由（上位 3 位）は病勢進行が 23.9% (48/201 例)、有害事象発現が 16.4% (33/201 例)、移植のためが 13.9% (28/201 例) であった。

また、本剤 3 カ月以上継続症例 117 例における増量症例及び増量理由も、安全性解析対象症例と同様の傾向であり、特筆すべき項目はなかった。

表 2-5 中止症例数及び中止理由の内訳

		症例(%)		本剤3カ月以上継続症例(%)* ¹	
対象症例		201	-	117	-
投与中止の有無	無	64	(31.8)	64	(54.7)
	有	137	(68.2)	53	(45.3)
投与中止の理由 (複数選択)	本剤投与開始日以降、再来院なし	0	(0.0)	0	(0.0)
	調査途中から来院なし	1	(0.5)	0	(0.0)
	転院	8	(4.0)	3	(2.6)
	有害事象発現	33	(16.4)	9	(7.7)
	移植のため	28	(13.9)	7	(6.0)
	原疾患による死亡	11	(5.5)	2	(1.7)
	その他死亡	1	(0.5)	0	(0.0)
	病勢進行	48	(23.9)	28	(23.9)
	原疾患の再発	2	(1.0)	2	(1.7)
	患者の希望	4	(2.0)	0	(0.0)
	妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他	10	(5.0)	5	(4.3)

*1：総投与期間が91日以上の症例。

2.2.2.4 増量

増量症例数及び増量理由の内訳を表 2-6 に示す。

直前の投与量より増加した場合を増量と定義し、一度でも増量された症例を増量症例と定義した。ただし、0mgからの増加は増量に含めないこととした。

安全性解析対象症例 201 例のうち増量症例は 29.9% (60/201 例) であり、主な増量理由は病勢進行が 17.9% (36/201 例) であった。

また、本剤 3 カ月以上継続症例 117 例における増量症例及び増量理由も、安全性解析対象症例と同様の傾向であり、特筆すべき項目はなかった。

表 2-6 増量症例数及び増量理由の内訳

		症例(%)		本剤3カ月以上継続症例(%) ^{*1}	
対象症例		201	-	117	-
増量の有無	無	141	(70.1)	72	(61.5)
	有	60	(29.9)	45	(38.5)
増量の理由 (複数選択)	有害事象発現	1	(0.5)	1	(0.9)
	移植のため	0	(0.0)	0	(0.0)
	原疾患による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
	病勢進行	36	(17.9)	25	(21.4)
	原疾患の再発	1	(0.5)	1	(0.9)
	患者の希望	2	(1.0)	2	(1.7)
	妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他	27	(13.4)	23	(19.7)

*1：総投与期間が91日以上の症例。

2.3 本剤投与期間中に使用された本剤以外の AML に対する治療薬

本剤投与期間中に使用された本剤以外の AML 治療薬を表 2-7 に示す。

安全性解析対象症例 201 例のうち，本剤投与期間中（本剤休薬期間中も含む）に本剤以外の AML 治療薬を使用した症例は 10.0%（20/201 例）であり，主な薬剤（上位 3 位）は代謝拮抗剤が 7.0%（14/201 例），抗腫瘍性抗生物質製剤が 3.0%（6/201 例），抗腫瘍性植物成分製剤が 2.5%（5/201 例）であった。

また，本剤と投与日が 1 日以上重複している場合（本剤との切り替えは除く）を併用と定義し，本剤以外の AML 治療薬を併用していた症例は 6.0%（12/201 例）であった。主な薬剤（上位 3 位）は代謝拮抗剤が 3.5%（7/201 例），その他の腫瘍用薬が 1.5%（3/201 例）抗腫瘍性抗生物質製剤及び抗腫瘍性植物成分製剤が各 1.0%（2/201 例）であった。

表 2-7 本剤投与期間中に使用された本剤以外の AML に対する治療薬

項目		安全性解析対象症例(%)		
対象症例		201	-	
本剤投与期間中に使用された本剤以外の AML に対する治療薬	無	181	(90.0)	
	有	20	(10.0)	
	詳細	代謝拮抗剤	14	(7.0)
		抗腫瘍性抗生物質製剤	6	(3.0)
		抗腫瘍性植物成分製剤	5	(2.5)
		その他の腫瘍用薬	4	(2.0)
		アルキル化剤	3	(1.5)
	不明	0	(0.0)	
本剤以外の AML に対する併用薬	無	189	(94.0)	
	有	12	(6.0)	
	詳細	代謝拮抗剤	7	(3.5)
		その他の腫瘍用薬	3	(1.5)
		抗腫瘍性抗生物質製剤	2	(1.0)
		抗腫瘍性植物成分製剤	2	(1.0)
		アルキル化剤	1	(0.5)
	不明	0	(0.0)	

2.4 造血幹細胞移植（HSCT）の実施状況

観察期間中の HSCT の実施状況を表 2-8 に示す。

移植の種類は同種移植が 100%（20/20 例）であり、内訳は末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell：PB）が 55.0%（11/20 例）、骨髄（bone marrow：BM）が 25.0%（5/20 例）臍帯血移植（cord blood transplantation：CBT）が 20.0%（4/20 例）であった。生着が有であった症例は 85.0%（17/20 例）であった。

表 2-8 HSCT の実施状況

項目		症例(%)	
対象症例		20	-
移植の種類	同種移植		20 (100.0)
	内訳	BM	5 (25.0)
		PB	11 (55.0)
		CBT	4 (20.0)
	ドナー	血縁者	10 (50.0)
		非血縁者	10 (50.0)
	HLAの一致度	完全一致	8 (40.0)
部分的一致		12 (60.0)	
自家移植		0 (0.0)	
生着の有無	無	3 (15.0)	
	有	17 (85.0)	

2.4.1 HSCT 前後における本剤の投与状況

HSCT の実施状況で集積した症例 20 例のうち、HSCT 実施後に本剤を再開した 10 例を対象とし、HSCT 前後の本剤の投与状況を表 2-9 に示す。

HSCT 直前の一日投与量の内訳は 120 mg が 6 例、80 mg 及び 200 mg が各 2 例であり、HSCT 直後は 80 mg が 4 例、40 mg 及び 120 mg が各 3 例であった。

表 2-9 HSCT 前後における本剤の投与状況

項目		HSCT直前(%)		HSCT直後(%)	
対象症例		10	-	10	-
1日投与量	40mg	0	(0.0)	3	(30.0)
	80mg	2	(20.0)	4	(40.0)
	120mg	6	(60.0)	3	(30.0)
	160mg	0	(0.0)	0	(0.0)
	200mg	2	(20.0)	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)	0	(0.0)
	例数	10		10	
	平均値	128.0		80.0	
	標準偏差	41.31		32.66	
	第1四分位	120.0		40.0	
	中央値	120.0		80.0	
	第3四分位	120.0		120.0	
	最小値	80		40	
	最大値	200		120	

2.4.2 HSCT までの投与期間及び HSCT 後本剤再開までの期間

HSCT の実施状況で集積した症例 20 例における HSCT までの投与期間及び、HSCT 後に本剤を再開した 10 例における本剤再開までの期間を表 2-10 に示す。

HSCT までの投与期間は 81.4 ± 47.03 日であり、HSCT 後本剤再開までの期間は、 47.8 ± 22.78 日であった。

表 2-10 HSCT までの投与期間及び HSCT 後本剤再開までの期間

項目		HSCT有症例
対象症例		20
移植までの投与期間 (日)	例数	20
	平均値	81.4
	標準偏差	47.03
	第1四分位	28.0
	中央値	83.5
	第3四分位	108.0
	最小値	23
	最大値	176
移植後、本剤再開までの期間 (日)	例数	10
	平均値	47.8
	標準偏差	22.78
	第1四分位	33.0
	中央値	42.5
	第3四分位	57.0
	最小値	24
	最大値	102

3 安全性

3.1 副作用発現状況

有害事象のコード化は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.23.0 を用いて行った。安全性解析対象症例の副作用発現状況を表 3-1 に示す。

本調査における 1 症例あたりの観察期間は 6 カ月間であり、「投与開始日+180 日」までに発現した事象を集計対象とし、観察期間終了前に投与終了した場合は、最終投与後 30 日までを集計対象とした。なお、「原疾患の悪化」は有害事象として取り扱わないこととした。

安全性解析対象症例 201 例の副作用発現割合は 78.11% (157/201 例) であった。SOC (System Organ Class : 器官別大分類) 別の主な副作用 (10%以上) は、「臨床検査」が 80 例 (39.80%)、「血液およびリンパ系障害」が 55 例 (27.36%)、「感染症および寄生虫症」が 49 例 (24.38%)、「肝胆道系障害」が 54 例 (26.87%)、「胃腸障害」が 26 例 (12.94%)、「腎および尿路障害」が 21 例 (10.45%) であった。PT (Preferred Term : 基本語) 別の主な副作用 (10 例以上) は、肝機能異常が 32 例 (15.92%)、血小板数減少が 31 例 (15.42%)、骨髄機能不全が 29 例 (14.43%)、発熱性好中球減少症が 20 例 (9.95%)、肝障害が 19 例 (9.45%)、心電図 QT 延長及び好中球数減少が各 15 例 (7.46%)、白血球数減少が 13 例 (6.47%)、肺炎が 12 例 (5.97%)、腎機能障害及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 10 例 (4.98%) であった。

表 3-1 副作用の発現状況 (1/4)

ゾスパタ[®]錠一般使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
副作用等の発現症例数	157	
副作用等の発現割合	78.11%	
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	49	(24.38%)
菌血症	1	(0.50%)
気管支炎	1	(0.50%)
気管支肺アスペルギルス症	4	(1.99%)
蜂巣炎	5	(2.49%)
膀胱炎	1	(0.50%)
サイトメガロウイルス感染	1	(0.50%)
真菌感染	2	(1.00%)
带状疱疹	1	(0.50%)
感染	6	(2.99%)
真菌性角膜潰瘍	1	(0.50%)
咽頭炎	1	(0.50%)
肺炎	12	(5.97%)
肺真菌症	1	(0.50%)
敗血症	7	(3.48%)
敗血症性ショック	2	(1.00%)
レンサ球菌性敗血症	1	(0.50%)
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(0.50%)
カンジダ性敗血症	1	(0.50%)
ブドウ球菌感染	1	(0.50%)
ウイルス性出血性膀胱炎	1	(0.50%)
細菌感染	1	(0.50%)
細菌性肺炎	1	(0.50%)
真菌性肺炎	1	(0.50%)
感染性脊椎炎	1	(0.50%)
真菌性眼内炎	1	(0.50%)
医療機器関連感染	1	(0.50%)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	(0.50%)
カンピロバクター大腸炎	1	(0.50%)
血液およびリンパ系障害	55	(27.36%)
貧血	9	(4.48%)
播種性血管内凝固	1	(0.50%)
好酸球増加症	1	(0.50%)
発熱性好中球減少症	20	(9.95%)
白血球減少症	1	(0.50%)
好中球減少症	7	(3.48%)
汎血球減少症	3	(1.49%)
血小板減少症	4	(1.99%)
腎性貧血	1	(0.50%)
骨髓機能不全	29	(14.43%)
血球減少症	1	(0.50%)
免疫系障害	1	(0.50%)
消化管移植片対宿主病	1	(0.50%)
内分泌障害	1	(0.50%)
副腎出血	1	(0.50%)

表 3-1 副作用の発現状況 (2/4)

ゾスパタ[®]錠一般使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
副作用等の発現症例数	157	
副作用等の発現割合	78.11%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
代謝および栄養障害	4	(1.99%)
糖尿病	1	(0.50%)
低リン酸血症	1	(0.50%)
腫瘍崩壊症候群	2	(1.00%)
精神障害	1	(0.50%)
不眠症	1	(0.50%)
神経系障害	6	(2.99%)
意識変容状態	1	(0.50%)
脳出血	2	(1.00%)
浮動性めまい	1	(0.50%)
塞栓性脳梗塞	1	(0.50%)
可逆性後白質脳症症候群	1	(0.50%)
耳および迷路障害	1	(0.50%)
片耳難聴	1	(0.50%)
心臓障害	10	(4.98%)
心房細動	1	(0.50%)
心不全	6	(2.99%)
急性心不全	1	(0.50%)
心筋症	1	(0.50%)
期外収縮	1	(0.50%)
左室機能不全	1	(0.50%)
心機能障害	1	(0.50%)
血管障害	3	(1.49%)
高血圧	1	(0.50%)
出血	2	(1.00%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(5.97%)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.50%)
咳嗽	1	(0.50%)
呼吸困難	1	(0.50%)
低酸素症	1	(0.50%)
間質性肺疾患	2	(1.00%)
胸膜炎	1	(0.50%)
誤嚥性肺炎	1	(0.50%)
肺胞出血	1	(0.50%)
上気道の炎症	1	(0.50%)
器質化肺炎	1	(0.50%)
肺陰影	1	(0.50%)

表 3-1 副作用の発現状況 (3/4)

ゾスパタ[®]錠一般使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
副作用等の発現症例数	157	
副作用等の発現割合	78.11%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
胃腸障害	26	(12.94%)
腹痛	2	(1.00%)
下腹部痛	1	(0.50%)
腹水	1	(0.50%)
便秘	3	(1.49%)
下痢	3	(1.49%)
十二指腸潰瘍	1	(0.50%)
腸炎	1	(0.50%)
胃腸出血	6	(2.99%)
消化管穿孔	1	(0.50%)
イレウス	2	(1.00%)
メレナ	1	(0.50%)
口腔内出血	1	(0.50%)
悪心	4	(1.99%)
膵炎	1	(0.50%)
口内炎	1	(0.50%)
上部消化管出血	1	(0.50%)
嘔吐	2	(1.00%)
下部消化管出血	2	(1.00%)
壊死性大腸炎	1	(0.50%)
肝胆道系障害	54	(26.87%)
胆管炎	1	(0.50%)
肝機能異常	32	(15.92%)
脂肪肝	1	(0.50%)
高ビリルビン血症	1	(0.50%)
黄疸	1	(0.50%)
肝障害	19	(9.45%)
薬物性肝障害	1	(0.50%)
皮膚および皮下組織障害	15	(7.46%)
急性熱性好中球性皮膚症	1	(0.50%)
薬疹	1	(0.50%)
皮膚乾燥	1	(0.50%)
湿疹	1	(0.50%)
多形紅斑	2	(1.00%)
皮下出血	1	(0.50%)
そう痒症	2	(1.00%)
発疹	6	(2.99%)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.50%)
中毒性皮疹	1	(0.50%)
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.99%)
筋膜炎	1	(0.50%)
筋肉痛	3	(1.49%)

表 3-1 副作用の発現状況 (4/4)

ゾスパタ[®]錠一般使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
副作用等の発現症例数	157	
副作用等の発現割合	78.11%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
腎および尿路障害	21	(10.45%)
血尿	1	(0.50%)
腎障害	7	(3.48%)
腎不全	1	(0.50%)
腎機能障害	10	(4.98%)
慢性腎臓病	1	(0.50%)
急性腎障害	2	(1.00%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(5.47%)
顔面浮腫	1	(0.50%)
異常感	1	(0.50%)
倦怠感	1	(0.50%)
末梢性浮腫	1	(0.50%)
発熱	7	(3.48%)
粘膜出血	1	(0.50%)
臨床検査	80	(39.80%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.50%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.49%)
アミラーゼ増加	4	(1.99%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.50%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(3.48%)
血中ビリルビン増加	1	(0.50%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	(4.98%)
血中クレアチニン増加	4	(1.99%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7	(3.48%)
C-反応性蛋白増加	1	(0.50%)
心電図QT延長	15	(7.46%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.50%)
ヘモグロビン減少	2	(1.00%)
リパーゼ増加	1	(0.50%)
リンパ球数増加	1	(0.50%)
好中球数減少	15	(7.46%)
血小板数減少	31	(15.42%)
白血球数減少	13	(6.47%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.49%)
肝酵素上昇	5	(2.49%)
肝酵素異常	1	(0.50%)
アスペルギルス検査陽性	1	(0.50%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.50%)
皮下血腫	1	(0.50%)

MedDRA/J Version (23.0)

3.2 安全性検討事項

医薬品リスク管理計画書で重要な特定されたリスクに設定した「骨髄抑制」、「感染症」、「出血」、「QT 間隔延長」、「心不全、心膜炎、心嚢液貯留」、「肝機能障害」、「腎障害」、「消化管穿孔」、「間質性肺疾患」、「過敏症」及び「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」並びに重要な潜在的リスクに設定した「膵炎」の副作用の発現状況を検討した。

3.2.1 安全性検討事項における副作用発現状況

安全性解析対象症例 201 例の安全性検討事項における副作用発現状況（初発）を表 3-2 に、副作用発現による本剤の処置を表 3-3 に示し、安全性検討事項ごとの検討結果を 3.2.2 項以降に記載する。

表 3-2 安全性検討事項における副作用発現状況（初発）（1/3）

安全性検討事項	安全性解析対象 N=201例		発現までの日数		回復/軽快までの日数		グレード		転帰					
	発現症例数(%)		症 例 数	中央値[最小～最大]	症 例 数	中央値[最小～最大]	Grade 3 以上	Grade 3 未満	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明・ 未記載
重要な特定されたリスク														
骨髄抑制	92	(45.77%)	92	9.5 [1~127]	55	26.0 [3~328]	83	9	37	18	34	0	2	1
貧血	9	(4.48%)	9	5.0 [1~103]	3	139.0 [32~400]	9	0	1	2	6	0	0	0
発熱性好中球減少症	20	(9.95%)	20	10.0 [1~113]	19	27.0 [4~144]	18	2	10	9	1	0	0	0
白血球減少症	1	(0.50%)	1	10.0 [10~10]	1	7.0 [7~7]	1	0	1	0	0	0	0	0
好中球減少症	7	(3.48%)	7	8.0 [1~97]	6	20.0 [8~83]	7	0	3	3	1	0	0	0
好中球数減少	15	(7.46%)	15	19.0 [2~127]	10	55.5 [3~141]	13	2	5	5	5	0	0	0
汎血球減少症	3	(1.49%)	3	1.0 [1~3]	0	-	3	0	0	0	3	0	0	0
血小板数減少	31	(15.42%)	31	24.0 [2~87]	18	26.5 [8~211]	24	7	17	1	13	0	0	0
血小板減少症	4	(1.99%)	4	9.0 [5~20]	2	60.5 [23~98]	4	0	0	2	1	0	1	0
白血球数減少	13	(6.47%)	13	11.0 [5~97]	9	32.0 [9~64]	13	0	8	1	3	0	0	1
骨髄機能不全	29	(14.43%)	29	7.0 [1~113]	16	24.0 [8~328]	28	1	10	6	12	0	1	0
血球減少症	1	(0.50%)	1	5.0 [5~5]	0	-	1	0	0	0	1	0	0	0
感染症	49	(24.38%)	49	31.0 [1~128]	35	17.0 [6~92]	41	8	17	18	5	0	9	0
菌血症	1	(0.50%)	1	161.0 [161~161]	1	67.0 [67~67]	1	0	1	0	0	0	0	0
気管支炎	1	(0.50%)	1	31.0 [31~31]	1	12.0 [12~12]	1	0	1	0	0	0	0	0
気管支肺炎	4	(1.99%)	4	18.5 [4~58]	0	-	4	0	0	0	2	0	1	1
蜂巣炎	5	(2.49%)	5	46.0 [15~124]	3	11.0 [9~13]	4	1	0	3	2	0	0	0
膀胱炎	1	(0.50%)	1	123.0 [123~123]	1	14.0 [14~14]	0	1	1	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1	(0.50%)	1	33.0 [33~33]	1	14.0 [14~14]	1	0	1	0	0	0	0	0
真菌感染	2	(1.00%)	2	82.0 [17~147]	2	21.0 [11~31]	0	2	1	1	0	0	0	0
帯状疱疹	1	(0.50%)	1	116.0 [116~116]	1	6.0 [6~6]	0	1	0	1	0	0	0	0
感染	6	(2.99%)	6	44.5 [14~128]	6	9.0 [8~57]	5	1	3	3	0	0	0	0
真菌性角膜潰瘍	1	(0.50%)	1	121.0 [121~121]	1	92.0 [92~92]	0	1	0	1	0	0	0	0
咽頭炎	1	(0.50%)	1	89.0 [89~89]	1	26.0 [26~26]	1	0	1	0	0	0	0	0
肺炎	12	(5.97%)	12	22.0 [1~118]	6	32.5 [15~50]	10	2	3	3	1	0	5	0
肺真菌症	1	(0.50%)	1	35.0 [35~35]	1	19.0 [19~19]	1	0	0	1	0	0	0	0
敗血症	7	(3.48%)	7	25.0 [4~85]	6	15.0 [10~18]	7	0	2	4	1	0	0	0
敗血症性ショック	2	(1.00%)	2	45.0 [33~57]	2	15.5 [15~16]	2	0	2	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	1	(0.50%)	1	10.0 [10~10]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(0.50%)	1	21.0 [21~21]	0	-	1	0	0	0	1	0	0	0
カンジダ性敗血症	1	(0.50%)	1	35.0 [35~35]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
ブドウ球菌感染	1	(0.50%)	1	7.0 [7~7]	1	36.0 [36~36]	1	0	1	0	0	0	0	0
ウイルス性出血性膀胱炎	1	(0.50%)	1	95.0 [95~95]	1	8.0 [8~8]	0	1	1	0	0	0	0	0
細菌感染	1	(0.50%)	1	14.0 [14~14]	1	38.0 [38~38]	0	1	0	1	0	0	0	0
細菌性肺炎	1	(0.50%)	1	13.0 [13~13]	1	6.0 [6~6]	1	0	1	0	0	0	0	0
真菌性肺炎	1	(0.50%)	1	60.0 [60~60]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
感染性脊椎炎	1	(0.50%)	1	143.0 [143~143]	1	39.0 [39~39]	1	0	0	1	0	0	0	0
真菌性眼内炎	1	(0.50%)	1	37.0 [37~37]	1	19.0 [19~19]	1	0	0	1	0	0	0	0
医療機器関連感染	1	(0.50%)	1	35.0 [35~35]	1	37.0 [37~37]	1	0	0	1	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	(0.50%)	1	49.0 [49~49]	1	23.0 [23~23]	1	0	1	0	0	0	0	0
カンビロバクター大腸炎	1	(0.50%)	1	49.0 [49~49]	1	9.0 [9~9]	1	0	1	0	0	0	0	0

表 3-2 安全性検討事項における副作用発現状況（初発）（2/3）

安全性検討事項	安全性解析対象 N=201例		発現までの日数		回復/軽快までの日数		グレード		転帰					
	発現症例数(%)		症 例 数	中央値[最小～最大]	症 例 数	中央値[最小～最大]	Grade 3 以上	Grade 3 未満	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明・ 未記載
重要な特定されたリスク														
出血	22	(10.95%)	22	32.0 [1～134]	11	22.0 [3～157]	13	9	7	4	6	0	5	0
副腎出血	1	(0.50%)	1	134.0 [134～134]	1	7.0 [7～7]	0	1	0	1	0	0	0	0
脳出血	2	(1.00%)	2	24.5 [5～44]	0	-	2	0	0	0	0	0	2	0
播種性血管内凝固	1	(0.50%)	1	10.0 [10～10]	0	-	0	1	0	0	1	0	0	0
胃腸出血	6	(2.99%)	6	43.0 [20～107]	4	26.5 [3～43]	5	1	3	1	1	0	1	0
血尿	1	(0.50%)	1	3.0 [3～3]	1	41.0 [41～41]	0	1	1	0	0	0	0	0
皮下出血	1	(0.50%)	1	19.0 [19～19]	1	16.0 [16～16]	0	1	1	0	0	0	0	0
メレナ	1	(0.50%)	1	30.0 [30～30]	1	4.0 [4～4]	0	1	1	0	0	0	0	0
口腔内出血	1	(0.50%)	1	100.0 [100～100]	0	-	0	1	0	0	1	0	0	0
肺胞出血	1	(0.50%)	1	109.0 [109～109]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
皮下血腫	1	(0.50%)	1	80.0 [80～80]	1	22.0 [22～22]	0	1	1	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1	(0.50%)	1	29.0 [29～29]	0	-	1	0	0	0	1	0	0	0
下部消化管出血	2	(1.00%)	2	32.5 [17～48]	0	-	2	0	0	0	2	0	0	0
出血	2	(1.00%)	2	13.0 [1～25]	1	157.0 [157～157]	2	0	0	1	0	0	1	0
粘膜出血	1	(0.50%)	1	85.0 [85～85]	1	56.0 [56～56]	0	1	0	1	0	0	0	0
QT間隔延長	15	(7.46%)	15	18.0 [4～122]	14	7.5 [2～129]	5	10	12	2	1	0	0	0
心電図QT延長	15	(7.46%)	15	18.0 [4～122]	14	7.5 [2～129]	5	10	12	2	1	0	0	0
心不全、心膜炎、心嚢液貯留	7	(3.48%)	7	26.0 [12～81]	5	26.0 [11～58]	5	2	2	3	0	0	2	0
心不全	6	(2.99%)	6	21.0 [12～59]	4	34.5 [16～58]	4	2	2	2	0	0	2	0
急性心不全	1	(0.50%)	1	81.0 [81～81]	1	11.0 [11～11]	1	0	0	1	0	0	0	0
肝機能障害	49	(24.38%)	49	12.0 [3～173]	37	29.0 [6～225]	18	31	22	15	11	0	0	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.50%)	1	5.0 [5～5]	1	25.0 [25～25]	1	0	0	1	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.49%)	5	15.0 [3～25]	4	44.5 [8～78]	3	2	3	1	1	0	0	0
腹水	1	(0.50%)	1	173.0 [173～173]	1	16.0 [16～16]	0	1	0	1	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.50%)	1	5.0 [5～5]	1	25.0 [25～25]	1	0	0	1	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(3.48%)	7	8.0 [3～46]	4	43.5 [8～87]	3	4	4	0	3	0	0	0
血中ビリルビン増加	1	(0.50%)	1	7.0 [7～7]	1	15.0 [15～15]	0	1	0	1	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.50%)	1	31.0 [31～31]	1	29.0 [29～29]	0	1	1	0	0	0	0	0
肝機能異常	32	(15.92%)	32	20.5 [3～166]	24	30.5 [6～225]	12	20	13	11	7	0	0	1
高ビリルビン血症	1	(0.50%)	1	4.0 [4～4]	0	-	0	1	0	0	1	0	0	0
肝酵素上昇	5	(2.49%)	5	12.0 [7～101]	5	77.0 [10～239]	1	4	5	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1	(0.50%)	1	12.0 [12～12]	1	19.0 [19～19]	0	1	1	0	0	0	0	0
腎障害	17	(8.46%)	17	35.0 [2～151]	8	72.0 [7～239]	4	13	6	2	9	0	0	0
血中クレアチニン増加	4	(1.99%)	4	76.0 [4～115]	2	127.0 [15～239]	0	4	2	0	2	0	0	0
腎不全	1	(0.50%)	1	83.0 [83～83]	0	-	1	0	0	0	1	0	0	0
腎機能障害	10	(4.98%)	10	26.5 [2～151]	5	77.0 [7～124]	2	8	4	1	5	0	0	0
急性腎障害	2	(1.00%)	2	68.0 [14～122]	1	11.0 [11～11]	1	1	0	1	1	0	0	0

表 3-2 安全性検討事項における副作用発現状況（初発）（3/3）

安全性検討事項	安全性解析対象 N=201例		発現までの日数		回復/軽快までの日数		グレード		転帰					
	発現症例数(%)		症 例 数	中央値[最小～最大]	症 例 数	中央値[最小～最大]	Grade 3 以上	Grade 3 未満	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明・ 未記載
重要な特定されたリスク														
消化管穿孔	1	(0.50%)	1	32.0 [32～32]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
消化管穿孔	1	(0.50%)	1	32.0 [32～32]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
間質性肺疾患	6	(2.99%)	6	43.5 [12～141]	4	18.5 [10～61]	5	1	2	2	0	0	2	0
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.50%)	1	12.0 [12～12]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
間質性肺疾患	2	(1.00%)	2	39.0 [20～58]	2	11.5 [10～13]	2	0	1	1	0	0	0	0
肺胞出血	1	(0.50%)	1	109.0 [109～109]	0	-	1	0	0	0	0	0	1	0
器質化肺炎	1	(0.50%)	1	29.0 [29～29]	1	61.0 [61～61]	1	0	1	0	0	0	0	0
肺陰影	1	(0.50%)	1	141.0 [141～141]	1	24.0 [24～24]	0	1	0	1	0	0	0	0
過敏症	13	(6.47%)	13	36.0 [1～126]	12	10.5 [4～68]	4	9	5	7	1	0	0	0
薬疹	1	(0.50%)	1	20.0 [20～20]	1	4.0 [4～4]	0	1	0	1	0	0	0	0
湿疹	1	(0.50%)	1	96.0 [96～96]	1	14.0 [14～14]	0	1	0	1	0	0	0	0
多形紅斑	2	(1.00%)	2	41.0 [22～60]	2	13.0 [11～15]	2	0	2	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1	(0.50%)	1	8.0 [8～8]	1	8.0 [8～8]	0	1	0	1	0	0	0	0
発疹	6	(2.99%)	6	41.0 [1～126]	5	10.0 [8～41]	0	6	2	3	1	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1	(0.50%)	1	23.0 [23～23]	1	10.0 [10～10]	1	0	1	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1	(0.50%)	1	36.0 [36～36]	1	68.0 [68～68]	1	0	0	1	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	1	(0.50%)	1	25.0 [25～25]	1	3.0 [3～3]	1	0	1	0	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1	(0.50%)	1	25.0 [25～25]	1	3.0 [3～3]	1	0	1	0	0	0	0	0
重要な潜在的リスク														
肺炎	1	(0.50%)	1	70.0 [70～70]	0	-	0	1	0	0	1	0	0	0
肺炎	1	(0.50%)	1	70.0 [70～70]	0	-	0	1	0	0	1	0	0	0

MedDRA/J Version (23.0)

同一症例に同一副作用（SOC, PT）が複数発現した場合、初発を集計対象とした。初発の副作用が複数ある場合は、CTCAE グレード（Grade 3 以上>Grade 3 未満）、転帰（本事象による死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復>不明）順で1件採用した。

表 3-3 副作用発現による本剤の処置 (1/3)

安全性検討事項	本剤の処置													
	継続		減量		休薬		中止		有害事象発現前に終了		不明	合計		
重要な特定されたリスク	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)													
骨髄抑制	47	(51.09%)	12	(13.04%)	24	(26.09%)	9	(9.78%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	92	(100.00%)
貧血	8	(88.89%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(11.11%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	9	(100.00%)
発熱性好中球減少症	14	(70.00%)	0	(0.00%)	3	(15.00%)	3	(15.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	20	(100.00%)
白血球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
好中球減少症	3	(42.86%)	1	(14.29%)	1	(14.29%)	2	(28.57%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(100.00%)
好中球数減少	10	(66.67%)	1	(6.67%)	2	(13.33%)	2	(13.33%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	15	(100.00%)
汎血球減少症	2	(66.67%)	1	(33.33%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3	(100.00%)
血小板数減少	15	(48.39%)	6	(19.35%)	9	(29.03%)	1	(3.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	31	(100.00%)
血小板減少症	1	(25.00%)	1	(25.00%)	1	(25.00%)	1	(25.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(100.00%)
白血球数減少	6	(46.15%)	2	(15.38%)	4	(30.77%)	1	(7.69%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	13	(100.00%)
骨髄機能不全	18	(62.07%)	4	(13.79%)	5	(17.24%)	2	(6.90%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	29	(100.00%)
血球減少症	0	(0.00%)	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
感染症	27	(55.10%)	1	(2.04%)	8	(16.33%)	11	(22.45%)	2	(4.08%)	0	(0.00%)	49	(100.00%)
菌血症	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
気管支炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
気管支肺炎アスペルギルス症	3	(75.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(25.00%)	0	(0.00%)	4	(100.00%)
蜂巣炎	2	(40.00%)	0	(0.00%)	1	(20.00%)	2	(40.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	5	(100.00%)
膀胱炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
サイトメガロウイルス感染	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
真菌感染	2	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(100.00%)
帯状疱疹	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
感染	6	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(100.00%)
真菌性角膜潰瘍	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
咽頭炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
肺炎	5	(41.67%)	0	(0.00%)	3	(25.00%)	4	(33.33%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	12	(100.00%)
肺真菌症	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(57.14%)	3	(42.86%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(100.00%)
敗血症性ショック	1	(50.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(50.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(100.00%)
レンサ球菌性敗血症	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
カンジダ性敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
ブドウ球菌感染	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
ウイルス性出血性膀胱炎	0	(0.00%)	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
細菌感染	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
細菌性肺炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
真菌性肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
感染性脊椎炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
真菌性眼内炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
医療機器関連感染	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)
カンビロバクター大腸炎	1	(100.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(100.00%)

表 3-3 副作用発現による本剤の処置 (2/3)

安全性検討事項	本剤の処置											
	継続		減量		休薬		中止		有害事象発現前に終了		不明	合計
重要な特定されたリスク	副作用の種類別発症例数 (発現割合)											
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
出血	10 (45.45%)	2 (9.09%)	4 (18.18%)	2 (9.09%)	4 (18.18%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	22 (100.00%)	
副腎出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
脳出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	
播種性血管内凝固	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
胃腸出血	1 (16.67%)	1 (16.67%)	3 (50.00%)	1 (16.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
血尿	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
皮下出血	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
メレナ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
口腔内出血	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
肺胞出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
皮下血腫	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
上部消化管出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
下部消化管出血	2 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	
出血	1 (50.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	
粘膜出血	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
QT間隔延長	2 (13.33%)	3 (20.00%)	8 (53.33%)	2 (13.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	15 (100.00%)	
心電図QT延長	2 (13.33%)	3 (20.00%)	8 (53.33%)	2 (13.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	15 (100.00%)	
心不全、心膜炎、心嚢液貯留	2 (28.57%)	0 (0.00%)	2 (28.57%)	0 (0.00%)	3 (42.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (100.00%)	
心不全	1 (16.67%)	0 (0.00%)	2 (33.33%)	0 (0.00%)	3 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
急性心不全	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
肝機能障害	29 (59.18%)	5 (10.20%)	9 (18.37%)	5 (10.20%)	1 (2.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	49 (100.00%)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (40.00%)	1 (20.00%)	1 (20.00%)	0 (0.00%)	1 (20.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (100.00%)	
腹水	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (71.43%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (100.00%)	
血中ビリルビン増加	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
肝機能異常	18 (56.25%)	4 (12.50%)	6 (18.75%)	4 (12.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	32 (100.00%)	
高ビリルビン血症	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
肝酵素上昇	3 (60.00%)	0 (0.00%)	2 (40.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (100.00%)	
肝酵素異常	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
腎障害	7 (41.18%)	4 (23.53%)	4 (23.53%)	1 (5.88%)	1 (5.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	17 (100.00%)	
血中クレアチニン増加	2 (50.00%)	0 (0.00%)	2 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (100.00%)	
腎不全	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
腎機能障害	4 (40.00%)	2 (20.00%)	2 (20.00%)	1 (10.00%)	1 (10.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (100.00%)	
急性腎障害	0 (0.00%)	2 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	

表 3-3 副作用発現による本剤の処置 (3/3)

安全性検討事項	本剤の処置							合計
	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了	不明		
重要な特定されたリスク	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)							-
消化管穿孔	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
消化管穿孔	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
間質性肺疾患	2 (33.33%)	0 (0.00%)	2 (33.33%)	0 (0.00%)	2 (33.33%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
間質性肺疾患	1 (50.00%)	0 (0.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	
肺出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
器質性肺炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
肺陰影	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
過敏症	7 (53.85%)	0 (0.00%)	2 (15.38%)	4 (30.77%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	13 (100.00%)	
薬疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
湿疹	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
多形紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	
顔面浮腫	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
発疹	5 (83.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (16.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
斑状丘疹状皮疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
中毒性皮疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
可逆性後白質脳症候群 (PRES)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
可逆性後白質脳症候群	0 (0.00%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
重要な潜在的リスク	-	-	-	-	-	-	-	
肺炎	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
肺炎	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	

MedDRA/J Version (23.0)

同一症例に同一副作用 (SOC, PT) が複数発現した場合、処置 (中止>休薬>減量>継続>有害事象発現前に終了>不明) 順で1件採用した。

3.2.2 重要な特定されたリスク

3.2.2.1 骨髄抑制

「骨髄抑制」に関連する副作用の発現割合は45.77% (92/201例)であり、このうち、Grade 3以上が83例であった。当該関連事象の発現までの日数 [中央値 (最小値～最大値), 以下同様] は9.5 (1～127)日, 転帰は, 回復37例, 軽快18例, 未回復34例及び死亡2例 (血小板減少症及び骨髄機能不全が各1例)であり, 回復/軽快までの日数は26.0 (3～328)日であった。

主な副作用 (上位3位) は, 血小板数減少が15.42% (31/201例), 骨髄機能不全が14.43% (29/201例), 発熱性好中球減少症が9.95% (20/201例)であった。

当該関連事象による本剤の処置は, 継続47例, 減量12例, 休薬24例, 中止9例であった。本剤の休薬に至った副作用は, 血小板数減少が9例, 骨髄機能不全が5例, 白血球数減少が4例, 発熱性好中球減少症が3例, 好中球数減少2例, 白血球減少症, 好中球減少症及び血小板減少症が各1例であった。また, 本剤の中止に至った副作用は発熱性好中球減少症が3例, 好中球減少症, 好中球数減少及び骨髄機能不全が各2例, 貧血, 血小板数減少, 血小板減少症及び白血球数減少が各1例であった。

3.2.2.2 感染症

「感染症」に関連する副作用の発現割合は24.38% (49/201例)であり、このうち、Grade 3以上が41例であった。当該関連事象の発現までの日数は31.0 (1～128)日, 転帰は, 回復17例, 軽快18例, 未回復5例及び死亡9例であり, 回復/軽快までの日数は17.0 (6～92)日であった。死亡9例の内訳は, 肺炎が5例, 気管支肺アスペルギルス症, レンサ球菌性敗血症, カンジダ性敗血症, 真菌性肺炎が各1例であった。

主な副作用 (上位3位) は, 肺炎が5.97% (12/201例), 敗血症が3.48% (7/201例), 感染が2.99% (6/201例)であった。

当該関連事象による本剤の処置は, 継続27例, 減量1例, 休薬8例, 中止11例, 有害事象の発現前に終了2例であった。本剤の休薬に至った副作用は, 敗血症が4例, 肺炎が3例, 蜂巣炎が1例であった。また, 本剤の中止に至った副作用は肺炎が4例, 敗血症が3例, 蜂巣炎が2例, 敗血症性ショック及び真菌性肺炎が各1例であった。

3.2.2.3 出血

「出血」に関連する副作用の発現割合は10.95% (22/201例)であり、このうち、Grade 3以上が13例であった。当該関連事象の発現までの日数は32.0 (1～134)日, 転帰は, 回復7例, 軽快4例, 未回復6例及び死亡5例であり, 回復/軽快までの日数は22.0 (3～157)日であった。死亡5例の内訳は, 脳出血が2例, 胃腸出血, 肺胞出血及び出血が各1例であった。

複数例で認められた副作用は、胃腸出血が 2.99% (6/201 例)、脳出血、下部消化管出血及び出血が 1.00% (2/201 例) であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続 10 例、減量 2 例、休薬 4 例、中止 2 例及び有害事象発現前に終了 4 例であった。本剤の休薬に至った副作用は、胃腸出血が 3 例、上部消化管出血が 1 例であった。また、本剤の中止に至った副作用は脳出血及び胃腸出血が各 1 例であった。

3.2.2.4 QT 間隔延長

「QT 間隔延長」に関連する副作用の発現割合は 7.46% (15/201 例) であり (いずれも心電図 QT 延長)、このうち、Grade 3 以上が 5 例であった。本事象の発現までの日数は 18.0 (4~122) 日、転帰は、回復 12 例、軽快 2 例及び未回復 1 例であり、回復/軽快までの日数は 7.5 (2~129) 日であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続 2 例、減量 3 例、休薬 8 例及び中止 2 例であった。

3.2.2.5 心不全、心膜炎、心嚢液貯留

「心不全、心膜炎、心嚢液貯留」に関連する副作用の発現割合は 3.48% (7/201 例) であり、このうち、Grade 3 以上が 5 例であった。当該関連事象の発現までの日数は 26.0 (12~81) 日、転帰は、回復 2 例、軽快 3 例、死亡 2 例であり、回復/軽快までの日数は 26.0 (11~58) 日であった。死亡 2 例はいずれも心不全であった。複数例で認められた副作用は、心不全が 6 例であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続及び休薬各 2 例、有害事象発現前に終了 3 例、であった。

3.2.2.6 肝機能障害

「肝機能障害」に関連する副作用の発現割合は 24.38% (49/201 例) であり、このうち、Grade 3 以上が 18 例であった。当該関連事象の発現までの日数は 12.0 (3~173) 日、転帰は、回復 22 例、軽快 15 例、未回復 11 例及び不明・未記載 1 例であり、回復/軽快までの日数は 29.0 (6~225) 日であった。

主な副作用 (上位 3 位) は、肝機能異常が 15.92% (32/201 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3.48% (7/201 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各 2.49% (5/201 例) であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続 29 例、減量 5 例、休薬 9 例、中止 5 例、有害事象発現前に終了 1 例であった。本剤の休薬に至った副作用は、肝機能異常が 6 例、肝酵素上昇が 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例であった。また、本剤の中止に至った副作用は肝機能異常が 4 例、腹水が 1 例であった。

3.2.2.7 腎障害

「腎障害」に関連する副作用の発現割合は 8.46% (17/201 例) であり、このうち、Grade 3 以上が 4 例であった。当該関連事象の発現までの日数は 35.0 (2~151) 日、転帰は、回復 6 例、軽快 2 例及び未回復 9 例であり、回復/軽快までの日数は 72.0 (7~239) 日であった。

副作用の内訳は、腎機能障害が 4.98% (10/201 例)、血中クレアチニン増加が 1.99% (4/201 例)、急性腎障害が 1.00% (2/201 例)、腎不全が 0.50% (1/201 例) であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続 7 例、減量及び休薬各 4 例、中止及び有害事象発現前に終了各 1 例であった。本剤の休薬に至った副作用は、血中クレアチニン増加及び腎機能障害が各 2 例であった。また、本剤の中止に至った副作用は腎機能障害が 1 例であった。

3.2.2.8 消化管穿孔

「消化管穿孔」に関連する副作用の発現割合は 0.50% (1/201 例) であり、消化管穿孔 (Grade 3 以上) であった。当該関連事象の発現までの日数は 32.0 日、転帰は死亡であった (本剤の処置：中止)。

3.2.2.9 間質性肺疾患

「間質性肺疾患」に関連する副作用の発現割合は 2.99% (6/201 例) であり、このうち Grade 3 以上が 5 例であった。

副作用の内訳は、間質性肺疾患が 1.00% (2/201 例)、急性呼吸窮迫症候群、肺胞出血、器質化肺炎及び肺陰影が各 0.50% (1/201 例) であった。間質性肺疾患の発現までの日数は 43.5 日 (12~141) 日、転帰は、回復、軽快及び死亡各 2 例であり、回復/軽快までの日数は 18.5 (10~61) 日であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続、休薬及び有害事象発現前に終了各 2 例であった。本剤の休薬に至った副作用は間質性肺疾患及び器質化肺炎が各 1 例であった。また、本剤の中止に至った副作用はなかった。

3.2.2.10 過敏症

「過敏症」に関連する副作用の発現割合は 6.47% (13/201 例) であり、このうち、Grade 3 以上が 4 例であった。当該関連事象の発現までの日数は 36.0 (1~126) 日、転帰は、回復 5 例、軽快 7 例及び未回復 1 例であり、回復/軽快までの日数は 10.5 (4~68) 日であった。

複数例で認められた副作用は発疹 2.99% (6/201 例)、多形紅斑 1.00% (2/201 例) であった。

当該関連事象による本剤の処置は、継続 7 例、休薬 2 例及び中止 4 例であった。本剤の休薬に至った副作用は、多形紅斑が 2 例であった。また、本剤の中止に至った副作用は薬疹、発疹、斑状丘疹状皮疹及び中毒性皮疹が各 1 例であった。

3.2.2.11 可逆性後白質脳症症候群 (PRES)

「可逆性後白質脳症症候群 (PRES)」に関連する副作用の発現割合は 0.50% (1/201 例) であり、可逆性後白質脳症症候群 (Grade 3 以上) であった。発現までの日数は 25.0 日、回復までの日数は 3.0 日であった (本剤の処置：減量)。

3.2.3 重要な潜在的リスク

3.2.3.1 膵炎

「膵炎」に関連する副作用の発現割合は 0.50% (1/201 例) であり、膵炎 (Grade 3 未満) であった。発現までの日数は 70.0 日で転帰は未回復であった (本剤の処置：継続)。

3.3 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な有害事象の発現状況を表 3-4 に示す。

安全性解析対象症例の重篤な有害事象の発現割合は 56.22% (113/201 例) であった。

PT 別の主な重篤有害事象 (10 例以上) は、骨髄機能不全が 26 例 (12.94%)、発熱性好中球減少症が 22 例 (10.95%)、肺炎が 15 例 (7.46%)、血小板数減少が 14 例 (6.97%)、肝機能異常が 10 例 (4.98%) であった。

表 3-4 重篤な有害事象の発現状況 (1/3)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
重篤な有害事象の発現症例数	113	
重篤な有害事象の発現割合	56.22%	
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	48	(23.88%)
菌血症	1	(0.50%)
気管支炎	1	(0.50%)
気管支肺アスペルギルス症	4	(1.99%)
蜂巣炎	4	(1.99%)
サイトメガロウイルス感染	1	(0.50%)
帯状疱疹	2	(1.00%)
感染	4	(1.99%)
咽頭炎	1	(0.50%)
肺炎	15	(7.46%)
肺真菌症	1	(0.50%)
敗血症	7	(3.48%)
敗血症性ショック	2	(1.00%)
レンサ球菌性敗血症	1	(0.50%)
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(0.50%)
カンジダ性敗血症	1	(0.50%)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2	(1.00%)
ブドウ球菌感染	1	(0.50%)
アデノウイルス感染	1	(0.50%)
細菌感染	1	(0.50%)
細菌性肺炎	1	(0.50%)
真菌性肺炎	1	(0.50%)
感染性脊椎炎	1	(0.50%)
真菌性眼内炎	1	(0.50%)
医療機器関連感染	1	(0.50%)
真菌性腸炎	1	(0.50%)
アスペルギルス感染	1	(0.50%)
カンピロバクター大腸炎	1	(0.50%)
コリネバクテリウム性菌血症	1	(0.50%)
血液およびリンパ系障害	53	(26.37%)
貧血	7	(3.48%)
播種性血管内凝固	2	(1.00%)
好酸球増加症	1	(0.50%)
発熱性好中球減少症	22	(10.95%)
白血球増加症	1	(0.50%)
白血球減少症	1	(0.50%)
好中球減少症	7	(3.48%)
汎血球減少症	3	(1.49%)
血小板減少症	5	(2.49%)
骨髄機能不全	26	(12.94%)
免疫系障害	1	(0.50%)
消化管移植片対宿主病	1	(0.50%)

表 3-4 重篤な有害事象の発現状況 (2/3)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
重篤な有害事象の発現症例数	113	
重篤な有害事象の発現割合	56.22%	
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例数 (発現割合)	
代謝および栄養障害	4	(1.99%)
糖尿病	1	(0.50%)
高血糖	1	(0.50%)
低カリウム血症	1	(0.50%)
腫瘍崩壊症候群	1	(0.50%)
鉄過剰	1	(0.50%)
神経系障害	7	(3.48%)
意識変容状態	1	(0.50%)
脳出血	2	(1.00%)
脳梗塞	1	(0.50%)
浮動性めまい	1	(0.50%)
脊髄硬膜下血腫	1	(0.50%)
塞栓性脳梗塞	1	(0.50%)
心臓障害	6	(2.99%)
心房細動	1	(0.50%)
心不全	5	(2.49%)
急性心不全	1	(0.50%)
血管障害	1	(0.50%)
出血	1	(0.50%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(5.97%)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.50%)
喀血	1	(0.50%)
低酸素症	2	(1.00%)
間質性肺疾患	3	(1.49%)
胸膜炎	1	(0.50%)
誤嚥性肺炎	1	(0.50%)
肺胞出血	1	(0.50%)
肺水腫	1	(0.50%)
器質化肺炎	1	(0.50%)
胃腸障害	15	(7.46%)
腸炎	1	(0.50%)
胃腸出血	5	(2.49%)
消化管穿孔	1	(0.50%)
イレウス	2	(1.00%)
悪心	1	(0.50%)
上部消化管出血	3	(1.49%)
下部消化管出血	2	(1.00%)
壊死性大腸炎	1	(0.50%)
肝胆道系障害	15	(7.46%)
胆管炎	1	(0.50%)
肝機能異常	10	(4.98%)
黄疸	1	(0.50%)
肝障害	5	(2.49%)

表 3-4 重篤な有害事象の発現状況 (3/3)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	201	
重篤な有害事象の発現症例数	113	
重篤な有害事象の発現割合	56.22%	
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例数 (発現割合)	
皮膚および皮下組織障害	5	(2.49%)
急性熱性好中球性皮膚症	1	(0.50%)
多形紅斑	2	(1.00%)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.50%)
中毒性皮疹	1	(0.50%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.00%)
関節痛	1	(0.50%)
筋膜炎	1	(0.50%)
腎および尿路障害	9	(4.48%)
神経因性膀胱	1	(0.50%)
腎障害	2	(1.00%)
腎不全	1	(0.50%)
膀胱出血	1	(0.50%)
腎機能障害	3	(1.49%)
慢性腎臓病	1	(0.50%)
急性腎障害	1	(0.50%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.00%)
発熱	2	(1.00%)
臨床検査	33	(16.42%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.50%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.50%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.49%)
C-反応性蛋白増加	1	(0.50%)
心電図QT延長	4	(1.99%)
ヘモグロビン減少	2	(1.00%)
好中球数減少	9	(4.48%)
血小板数減少	14	(6.97%)
白血球数減少	7	(3.48%)
肝酵素上昇	1	(0.50%)
アスペルギルス検査陽性	1	(0.50%)
外科および内科処置	1	(0.50%)
中心静脈カテーテル留置	1	(0.50%)

MedDRA/J Version (23.0)

4 特別な背景を有する患者

4.1 小児（15 歳未満）

安全性解析対象症例 201 例のうち、小児は 7 例であった。

安全性検討事項における年齢別（15 歳未満，15 歳以上）の副作用発現状況を表 4-1 に示す。

15 歳未満では、「感染症」及び「肝機能障害」各 3 例、「骨髄抑制」及び「過敏症」各 2 例、「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」1 例のそれぞれ関連する副作用が認められた。「過敏症」の 2 例及び「肝機能障害」の 1 例を除き、いずれも **Grade 3** 以上であった。15 歳未満の集積例数は少なく，PT 別の副作用はいずれも 1 例であった。

表 4-1 安全性検討事項における年齢別（15 歳未満，15 歳以上）の副作用発現状況（1/2）

安全性解析対象症例数	年齢：<15				年齢：15≦			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-		-		-		-	
骨髄抑制	2	(28.57%)	2	(28.57%)	90	(46.39%)	83	(42.78%)
貧血	1	(14.29%)	1	(14.29%)	8	(4.12%)	8	(4.12%)
発熱性好中球減少症	1	(14.29%)	1	(14.29%)	19	(9.79%)	17	(8.76%)
白血球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
好中球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(3.61%)	7	(3.61%)
好中球数減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	15	(7.73%)	13	(6.70%)
汎血球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3	(1.55%)	3	(1.55%)
血小板数減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	31	(15.98%)	24	(12.37%)
血小板減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(2.06%)	4	(2.06%)
白血球数減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	13	(6.70%)	13	(6.70%)
骨髄機能不全	1	(14.29%)	1	(14.29%)	28	(14.43%)	28	(14.43%)
血球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
感染症	3	(42.86%)	3	(42.86%)	46	(23.71%)	40	(20.62%)
菌血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
気管支炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
気管支肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(2.06%)	4	(2.06%)
蜂巣炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	5	(2.58%)	4	(2.06%)
膀胱炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
サイトメガロウイルス感染	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
真菌感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	0	(0.00%)
帯状疱疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(3.09%)	5	(2.58%)
真菌性角膜潰瘍	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
咽頭炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	12	(6.19%)	10	(5.15%)
肺真菌症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(3.61%)	7	(3.61%)
敗血症性ショック	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	2	(1.03%)
レンサ球菌性敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
カンジダ性敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
ブドウ球菌感染	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ウイルス性出血性膀胱炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
細菌感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
細菌性肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
真菌性肺炎	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
感染性脊椎炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
真菌性眼内炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
医療機器関連感染	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
カンピロバクター大腸炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	22	(11.34%)	13	(6.70%)
副腎出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
脳出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	2	(1.03%)
播種性血管内凝固	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
胃腸出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(3.09%)	5	(2.58%)
血尿	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
皮下出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
メレナ	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
口腔内出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
肺胞出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
皮下血腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
上部消化管出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
下部消化管出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	2	(1.03%)
出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	2	(1.03%)
粘膜出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
QT間隔延長	0	(0.00%)	0	(0.00%)	15	(7.73%)	5	(2.58%)
心電図QT延長	0	(0.00%)	0	(0.00%)	15	(7.73%)	5	(2.58%)
心不全、心膜炎、心嚢液貯留	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(3.61%)	5	(2.58%)
心不全	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(3.09%)	4	(2.06%)
急性心不全	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)

表 4-1 安全性検討事項における年齢別（15 歳未満，15 歳以上）の副作用発現状況（2/2）

安全性解析対象症例数	年齢：<15				年齢：15≦			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能障害	3	(42.86%)	2	(28.57%)	46	(23.71%)	16	(8.25%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.29%)	1	(14.29%)	4	(2.06%)	2	(1.03%)
腹水	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.29%)	1	(14.29%)	6	(3.09%)	2	(1.03%)
血中ビリルビン増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
肝機能異常	1	(14.29%)	0	(0.00%)	31	(15.98%)	12	(6.19%)
高ビリルビン血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
肝酵素上昇	0	(0.00%)	0	(0.00%)	5	(2.58%)	1	(0.52%)
肝酵素異常	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
腎障害	0	(0.00%)	0	(0.00%)	17	(8.76%)	4	(2.06%)
血中クレアチニン増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(2.06%)	0	(0.00%)
腎不全	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
腎機能障害	0	(0.00%)	0	(0.00%)	10	(5.15%)	2	(1.03%)
急性腎障害	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	1	(0.52%)
消化管穿孔	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
消化管穿孔	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
間質性肺疾患	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(3.09%)	5	(2.58%)
急性呼吸窮迫症候群	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
間質性肺疾患	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	2	(1.03%)
肺出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
器質性肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
肺陰影	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
過敏症	2	(28.57%)	0	(0.00%)	11	(5.67%)	4	(2.06%)
薬疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
湿疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
多形紅斑	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.03%)	2	(1.03%)
顔面浮腫	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
発疹	1	(14.29%)	0	(0.00%)	5	(2.58%)	0	(0.00%)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
中毒性皮疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	1	(0.52%)
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
可逆性後白質脳症症候群	1	(14.29%)	1	(14.29%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
重要な潜在的リスク	-	-	-	-	-	-	-	-
肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)
肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.52%)	0	(0.00%)

MedDRA/J Version (23.0)

4.2 高齢者（65 歳以上）

安全性解析対象症例 201 例のうち、高齢者は 120 例であった。

安全性検討事項における年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の副作用発現状況を表 4-2 に示す。

65 歳以上では、「骨髄抑制」45.83%（55 例）、「感染症」24.17%（29 例）、「肝機能障害」23.33%（28 例）、「出血」10.83%（13 例）、「腎障害」10.00%（12 例）、「過敏症」9.17%（11 例）、「QT 間隔延長」8.33%（10 例）、「心不全，心膜炎，心嚢液貯留」5.00%（6 例）、「間質性肺疾患」3.33%（4 例）、「膵炎」及び「消化管穿孔」各 0.83%（1 例）のそれぞれ関連する副作用が認められた。また，65 歳以上の PT 別の主な副作用（上位 3 位）は，血小板数減少が 20 例，肝機能異常が 19 例，骨髄機能不全が 15 例であった。このうち，Grade 3 以上の副作用は，血小板数減少 14 例，骨髄機能不全が 15 例，肝機能異常が 7 例であった。高齢者，非高齢者で安全性検討事項における副作用発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 4-2 安全性検討事項における年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の副作用発現状況（1/2）

安全性解析対象症例数	年齢：<65				年齢：65≦			
	81例				120例			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
安全性検討事項	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-		-		-		-	
骨髄抑制	37	(45.68%)	37	(45.68%)	55	(45.83%)	48	(40.00%)
貧血	4	(4.94%)	4	(4.94%)	5	(4.17%)	5	(4.17%)
発熱性好中球減少症	10	(12.35%)	9	(11.11%)	10	(8.33%)	9	(7.50%)
白血球減少症	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
好中球減少症	2	(2.47%)	2	(2.47%)	5	(4.17%)	5	(4.17%)
好中球数減少	7	(8.64%)	7	(8.64%)	8	(6.67%)	6	(5.00%)
汎血球減少症	2	(2.47%)	2	(2.47%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
血小板減少症	11	(13.58%)	10	(12.35%)	20	(16.67%)	14	(11.67%)
血小板減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(3.33%)	4	(3.33%)
白血球数減少	4	(4.94%)	4	(4.94%)	9	(7.50%)	9	(7.50%)
骨髄機能不全	14	(17.28%)	14	(17.28%)	15	(12.50%)	15	(12.50%)
血球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
感染症	20	(24.69%)	18	(22.22%)	29	(24.17%)	25	(20.83%)
菌血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
気管支炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
気管支肺炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	3	(2.50%)	3	(2.50%)
蜂巣炎	3	(3.70%)	2	(2.47%)	2	(1.67%)	2	(1.67%)
膀胱炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
サイトメガロウイルス感染	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
真菌感染	1	(1.23%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
帯状疱疹	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
感染	2	(2.47%)	2	(2.47%)	4	(3.33%)	3	(2.50%)
真菌性角膜潰瘍	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
咽頭炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肺炎	2	(2.47%)	2	(2.47%)	10	(8.33%)	8	(6.67%)
肺真菌症	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
敗血症	2	(2.47%)	2	(2.47%)	5	(4.17%)	5	(4.17%)
敗血症性ショック	1	(1.23%)	1	(1.23%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
レンサ球菌性敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
カンジダ性敗血症	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ブドウ球菌感染	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ウイルス性出血性膀胱炎	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
細菌感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
細菌性肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
真菌性肺炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
感染性脊椎炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
真菌性眼内炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
医療機器関連感染	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
カンピロバクター大腸炎	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
出血	9	(11.11%)	5	(6.17%)	13	(10.83%)	8	(6.67%)
副腎出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
脳出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.67%)	2	(1.67%)
播種性血管内凝固	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
胃腸出血	3	(3.70%)	3	(3.70%)	3	(2.50%)	2	(1.67%)
血尿	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
皮下出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
メレナ	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
口腔内出血	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肺胞出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
皮下血腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
上部消化管出血	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
下部消化管出血	1	(1.23%)	1	(1.23%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.67%)	2	(1.67%)
粘膜出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
QT間隔延長	5	(6.17%)	1	(1.23%)	10	(8.33%)	4	(3.33%)
心電図QT延長	5	(6.17%)	1	(1.23%)	10	(8.33%)	4	(3.33%)
心不全、心膜炎、心嚢液貯留	1	(1.23%)	1	(1.23%)	6	(5.00%)	4	(3.33%)
心不全	1	(1.23%)	1	(1.23%)	5	(4.17%)	3	(2.50%)
急性心不全	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)

表 4-2 安全性検討事項における年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の副作用発現状況（2/2）

安全性解析対象症例数	年齢：<65				年齢：65≦			
	81例				120例			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
安全性検討事項	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-		-		-		-	
肝機能障害	21	(25.93%)	9	(11.11%)	28	(23.33%)	9	(7.50%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.23%)	1	(1.23%)	4	(3.33%)	2	(1.67%)
腹水	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.47%)	2	(2.47%)	5	(4.17%)	1	(0.83%)
血中ビリルビン増加	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
肝機能異常	13	(16.05%)	5	(6.17%)	19	(15.83%)	7	(5.83%)
高ビリルビン血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
肝酵素上昇	3	(3.70%)	1	(1.23%)	2	(1.67%)	0	(0.00%)
肝酵素異常	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
腎障害	5	(6.17%)	1	(1.23%)	12	(10.00%)	3	(2.50%)
血中クレアチニン増加	1	(1.23%)	0	(0.00%)	3	(2.50%)	0	(0.00%)
腎不全	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
腎機能障害	4	(4.94%)	1	(1.23%)	6	(5.00%)	1	(0.83%)
急性腎障害	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.67%)	1	(0.83%)
消化管穿孔	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
消化管穿孔	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
間質性肺疾患	2	(2.47%)	1	(1.23%)	4	(3.33%)	4	(3.33%)
急性呼吸窮迫症候群	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
間質性肺疾患	1	(1.23%)	1	(1.23%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
肺泡出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
器質性肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
肺陰影	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
過敏症	2	(2.47%)	0	(0.00%)	11	(9.17%)	4	(3.33%)
薬疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
湿疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
多形紅斑	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(1.67%)	2	(1.67%)
顔面浮腫	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
発疹	1	(1.23%)	0	(0.00%)	5	(4.17%)	0	(0.00%)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
中毒性皮疹	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	1	(0.83%)
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
可逆性後白質脳症症候群	1	(1.23%)	1	(1.23%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
重要な潜在的リスク	-		-		-		-	
肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)
肺炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.83%)	0	(0.00%)

MedDRA/J Version (23.0)

4.3 本剤投与開始 6 カ月以内に造血幹細胞移植 (HSCT) 歴を有する症例

安全性解析対象症例 201 例のうち、本剤投与開始 6 カ月以内に HSCT 歴を有する症例は 20 例であった。

安全性検討事項における本剤投与開始 6 カ月以内の HSCT 歴の有無別の副作用発現状況を表 4-3 に示す。HSCT 歴を有する症例では、「骨髄抑制」13 例、「感染症」6 例、「肝機能障害」5 例、「出血」4 例、「QT 間隔延長」、「腎障害」及び「可逆性後白質脳症症候群 (PRES)」各 1 例のそれぞれ関連する副作用が認められた。3 例以上の副作用が認められた「骨髄抑制」、「感染症」、「肝機能障害」及び「出血」について PT 別でみると、「骨髄抑制」に関連する、骨髄機能不全 9 例、発熱性好中球減少症、好中球数減少及び血小板数減少の各 3 例、「肝機能障害」に関連する肝機能異常の 2 例を除き、いずれも 1 例であった。このうち、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症及び肝酵素上昇の各 1 例を除き、いずれも Grade 3 以上であった。

表 4-3 安全性検討事項における本剤投与開始 6 カ月以内の
HSCT 歴の有無別の副作用発現状況 (1/2)

安全性解析対象症例数	HSCT歴別：無				HSCT歴別：有			
	181例				20例			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
安全性検討事項	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄抑制	79	(43.65%)	72	(39.78%)	13	(65.00%)	13	(65.00%)
貧血	8	(4.42%)	8	(4.42%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
発熱性好中球減少症	17	(9.39%)	16	(8.84%)	3	(15.00%)	2	(10.00%)
白血球減少症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
好中球減少症	7	(3.87%)	7	(3.87%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
好中球数減少	12	(6.63%)	10	(5.52%)	3	(15.00%)	3	(15.00%)
汎血球減少症	3	(1.66%)	3	(1.66%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
血小板数減少	28	(15.47%)	21	(11.60%)	3	(15.00%)	3	(15.00%)
血小板減少症	4	(2.21%)	4	(2.21%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
白血球数減少	13	(7.18%)	13	(7.18%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
骨髄機能不全	20	(11.05%)	20	(11.05%)	9	(45.00%)	9	(45.00%)
血球減少症	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
感染症	43	(23.76%)	37	(20.44%)	6	(30.00%)	6	(30.00%)
菌血症	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
気管支炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
気管支肺炎	3	(1.66%)	3	(1.66%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
蜂巣炎	4	(2.21%)	3	(1.66%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
膀胱炎	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
サイトメガロウイルス感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
真菌感染	2	(1.10%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
帯状疱疹	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
感染	5	(2.76%)	4	(2.21%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
真菌性角膜潰瘍	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
咽頭炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
肺炎	11	(6.08%)	9	(4.97%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
肺真菌症	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
敗血症	7	(3.87%)	7	(3.87%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
敗血症性ショック	1	(0.55%)	1	(0.55%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
レンサ球菌性敗血症	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
カンジダ性敗血症	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ブドウ球菌感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
ウイルス性出血性膀胱炎	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
細菌感染	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
細菌性肺炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
真菌性肺炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
感染性脊椎炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
真菌性眼内炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
医療機器関連感染	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
カンピロバクター大腸炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
出血	18	(9.94%)	10	(5.52%)	4	(20.00%)	3	(15.00%)
副腎出血	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
脳出血	2	(1.10%)	2	(1.10%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
播種性血管内凝固	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	0	(0.00%)
胃腸出血	5	(2.76%)	4	(2.21%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
血尿	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
皮下出血	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
メレナ	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
口腔内出血	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肺胞出血	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
皮下血腫	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
上部消化管出血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
下部消化管出血	1	(0.55%)	1	(0.55%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
出血	2	(1.10%)	2	(1.10%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
粘膜出血	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
QT間隔延長	14	(7.73%)	4	(2.21%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
心電図QT延長	14	(7.73%)	4	(2.21%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
心不全、心膜炎、心嚢液貯留	7	(3.87%)	5	(2.76%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
心不全	6	(3.31%)	4	(2.21%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
急性心不全	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)

表 4-3 安全性検討事項における本剤投与開始 6 カ月以内の
HSCT 歴の有無別の副作用発現状況 (2/2)

安全性解析対象症例数	HSCT歴別：無				HSCT歴別：有			
	181例				20例			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
安全性検討事項	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-		-		-		-	
肝機能障害	44	(24.31%)	17	(9.39%)	5	(25.00%)	1	(5.00%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.76%)	3	(1.66%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
腹水	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(3.87%)	3	(1.66%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
血中ビリルビン増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	0	(0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肝機能異常	30	(16.57%)	11	(6.08%)	2	(10.00%)	1	(5.00%)
高ビリルビン血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	0	(0.00%)
肝酵素上昇	4	(2.21%)	1	(0.55%)	1	(5.00%)	0	(0.00%)
肝酵素異常	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
腎障害	16	(8.84%)	3	(1.66%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
血中クレアチニン増加	4	(2.21%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
腎不全	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
腎機能障害	9	(4.97%)	1	(0.55%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
急性腎障害	2	(1.10%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
消化管穿孔	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
消化管穿孔	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
間質性肺疾患	6	(3.31%)	5	(2.76%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
間質性肺疾患	2	(1.10%)	2	(1.10%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肺胞出血	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
器質性肺炎	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肺陰影	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
過敏症	13	(7.18%)	4	(2.21%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
薬疹	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
湿疹	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
多形紅斑	2	(1.10%)	2	(1.10%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
顔面浮腫	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
発疹	6	(3.31%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
中毒性皮疹	1	(0.55%)	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
可逆性後白質脳症症候群	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(5.00%)	1	(5.00%)
重要な潜在的リスク	-		-		-		-	
肺炎	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)
肺炎	1	(0.55%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)

MedDRA/J Version (23.0)

5 調査結果に対する見解及び対応

当該調査単位期間満了時点までに本調査で収集された本剤の安全性に関して、新たな措置の検討を要する事項は認められなかった。今後とも引き続き症例登録及び症例情報の収集に努める。