

ゾスパタ[®]錠

[一般名:ギルテリチニブフマル酸塩]

一般使用成績調査(全例調査)

(集計対象期間:2018年12月3日~2022年1月31日)

抗悪性腫瘍剤(FLT3阻害剤)
(ギルテリチニブフマル酸塩錠)

薬価基準収載

ゾスパタ[®]錠 40mg

劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) XOSPATA[®]

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

はじめに

先生方には、平素より調査へのご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

抗悪性腫瘍剤 (FLT3阻害剤) 「ゾスパタ[®]錠」は2018年9月に「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」を効能又は効果として承認を取得し、2018年12月に販売を開始しました。

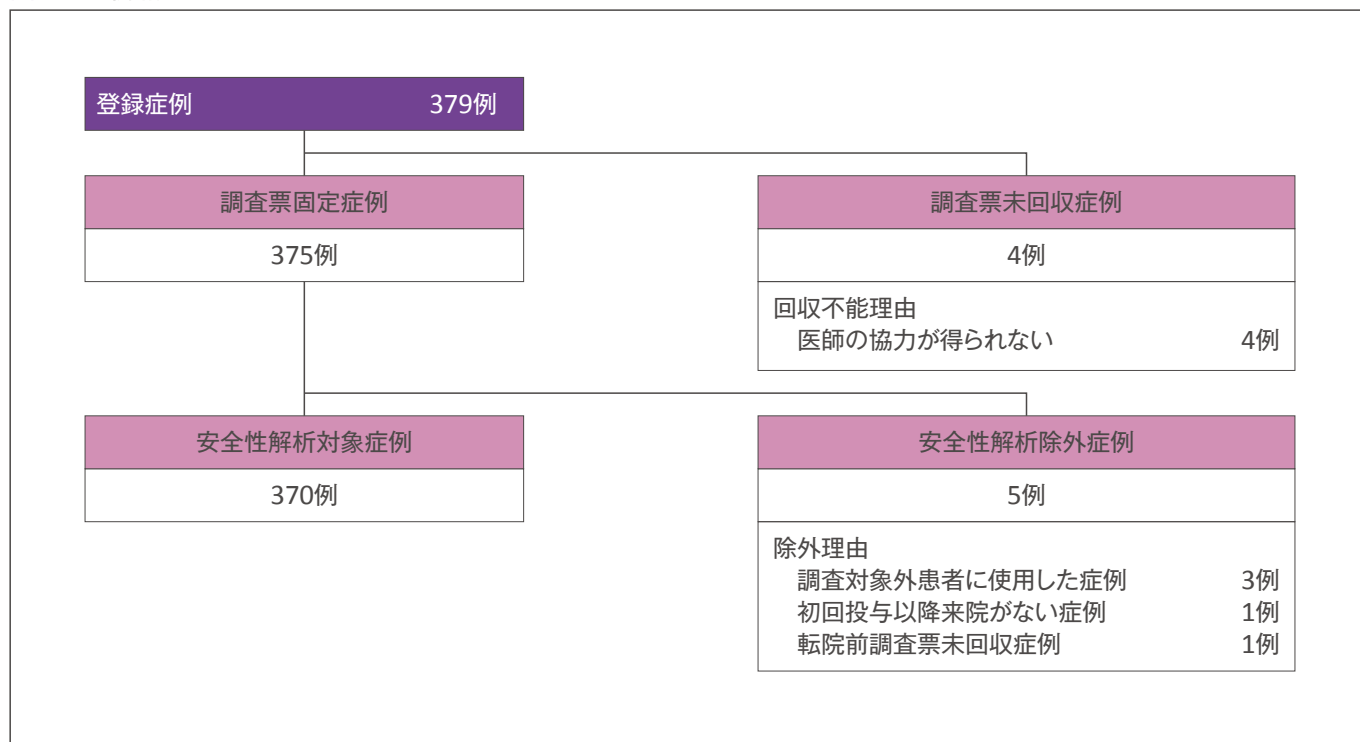
「ゾスパタ[®]錠」は販売開始以降、一般使用成績調査 (全例調査) を実施しておりましたが、調査の集計結果がまとまりましたのでお知らせいたします。なお、当調査は本剤の使用実態下における各安全性検討事項の発現状況を把握するために行われました。本剤の使用にあたっては電子化された添付文書をご確認いただきますようお願い申し上げます。

今後とも「ゾスパタ[®]錠」の適正使用情報の収集及び提供に努めてまいりますので、ひきつづきご協力を賜りますようお願い申し上げます。

表1 実施概要

調査目的	ゾスバタ錠(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	重要な特定されたリスク 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(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: PRES) 重要な潜在的リスク 膵炎
対象患者	使用実態下で本剤が投与されたすべての患者
観察期間(1症例あたり)	本剤投与開始日より6ヵ月間(観察期間中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した。)
集計対象期間	3年2ヵ月(2018年12月3日～2022年1月31日)

図1 症例構成



患者背景(表2)

表2 患者背景

患者背景		AML発症のタイプ		FAB分類		
	症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)	
対象症例	370	新規発症	294 (79.5)	M0	10 (2.7)	
性別		MDS続発性AML	68 (18.4)	M1	78 (21.1)	
男	203 (54.9)	二次性のAML	7 (1.9)	M2	105 (28.4)	
女	167 (45.1)	その他	1 (0.3)	M3	1 (0.3)	
年齢区分		中枢神経系白血病		M4	64 (17.3)	
15歳未満	10 (2.7)	無	339 (91.6)	M5	59 (15.9)	
15歳以上40歳未満	46 (12.4)	有・症候性	4 (1.1)	M6	2 (0.5)	
40歳以上65歳未満	107 (28.9)	有・無症候性	10 (2.7)	M7	0 (0.0)	
65歳以上	207 (55.9)	不明	17 (4.6)	不明	51 (13.8)	
年齢		本剤開始直前の治療への反応		合併症		
平均値±標準偏差	61.5±18.48	再発	162 (43.8)	無	123 (33.2)	
中央値	67.5	難治性	208 (56.2)	有	246 (66.5)	
最小値, 最大値	6, 91	本剤開始直前のAMLの治療歴/治療の種類		疾患名 (5%以上) (重複集計)	高血圧	91 (24.6)
本剤の使用理由		寛解導入療法	211 (57.0)		糖尿病	52 (14.1)
再発又は難治性の FLT3遺伝子変異陽性の AML	370 (100.0)	地固め療法	40 (10.8)		脂質異常症	40 (10.8)
身長 ^{*1} (cm)	360	救援療法	80 (21.6)		便秘	37 (10.0)
平均値±標準偏差	160.41±9.743	その他	35 (9.5)		高尿酸血症	27 (7.3)
中央値	161.50	不明	4 (1.1)		発熱性好中球 減少症	20 (5.4)
最小値, 最大値	112.2, 180.2	AMLの治療歴/レジメン (重複集計)		肺炎	19 (5.1)	
体重 ^{*2} (kg)	365	AraC+IDR	101 (27.3)	不明	1 (0.3)	
平均値±標準偏差	54.36±10.830	AraC+DNR	128 (34.6)	既往歴		
中央値	53.60	高用量AraC	52 (14.1)	無	181 (48.9)	
最小値, 最大値	18.3, 95.0	標準量AraC	13 (3.5)	有	182 (49.2)	
ECOG PS		低用量AraC	30 (8.1)	疾患名 (2%以上) (重複集計)	虫垂炎	12 (3.2)
0-1	271 (73.2)	AZA	69 (18.6)		高血圧	10 (2.7)
≥2	90 (24.3)	MEC	38 (10.3)		脳梗塞	8 (2.2)
未評価	9 (2.4)	FLAG-M	7 (1.9)		結腸癌	8 (2.2)
検査方法		CAG	75 (20.3)	子宮平滑筋腫	8 (2.2)	
LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay	347 (93.8)	その他	142 (38.4)	不明	7 (1.9)	
その他	23 (6.2)	実施しているが、詳細不明	3 (0.8)			
FLT3遺伝子変異タイプ		HSCT歴				
FLT3-ITD変異のみ	289 (78.1)	無	291 (78.6)			
FLT3-TKD変異のみ	30 (8.1)	有	79 (21.4)			
FLT3-ITD及びFLT3-TKD 変異	16 (4.3)	生着の有無 ^{*5}				
その他 ^{*3}	35 (9.5)	無	3 (0.8)			
AML罹病期間 ^{*4} (月)	364	有	76 (20.5)			
平均値±標準偏差	9.7±10.60	不明	0 (0.0)			
中央値	7.0	HSCT歴 (6ヵ月以内 ^{*6})				
最小値, 最大値	0, 85	無	325 (87.8)			
		有	45 (12.2)			
		生着の有無 ^{*5}				
		無	1 (0.3)			
		有	44 (11.9)			
		不明	0 (0.0)			

※1: 360例 ※2: 365例 ※3: すべて「FLT3-ITD変異ありFLT3-TKD変異不明」症例 ※4: 364例 ※5: 同一症例で有無が分かれた場合、有と集計した。

※6: -187<移植日-投与開始日<0とした。

AML: 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia)、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale、ITD: Internal Tandem Duplication、TKD: Tyrosine Kinase Domain、MDS: 骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndromes)、AraC: シタラビン、IDR: イダルビシン、DNR: ダウノルビシン、AZA: アザチジン、MEC: ミトキサントロン+エトポシド+AraC、FLAG-M: フルダラビン+AraC+G-CSF+ミトキサントロン、CAG: AraC+アクリラルビシン+G-CSF、HSCT: 造血幹細胞移植 (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

投与状況 (図2、表3)

安全性解析対象症例370例における初回1日投与量は、120mgで81.4% (301/370例)と最も多く、次いで80mgで10.3% (38/370例)であった。なお、200mgであった1例は治験薬から本剤への切り替え症例であった。平均1日投与量 (中央値)は120.0mgであった。

休薬期間も含む総投与期間 (中央値)は134.0日であり、投与期間別では1か月未満15.9% (59/370例)、1か月以上2か月未満14.3% (53/370例)、2か月以上3か月未満8.4% (31/370例)、3か月以上4か月未満8.4% (31/370例)、4か月以上5か月未満6.5% (24/370例)、5か月以上6か月未満7.3% (27/370例)、6か月以上 (観察期間終了時点で継続中) 39.2% (145/370例)であった。休薬有の症例は41.9% (155/370例)であり、実投与期間 (総投与期間 - 休薬期間、中央値)としては98.0日であった。

図2 投与状況

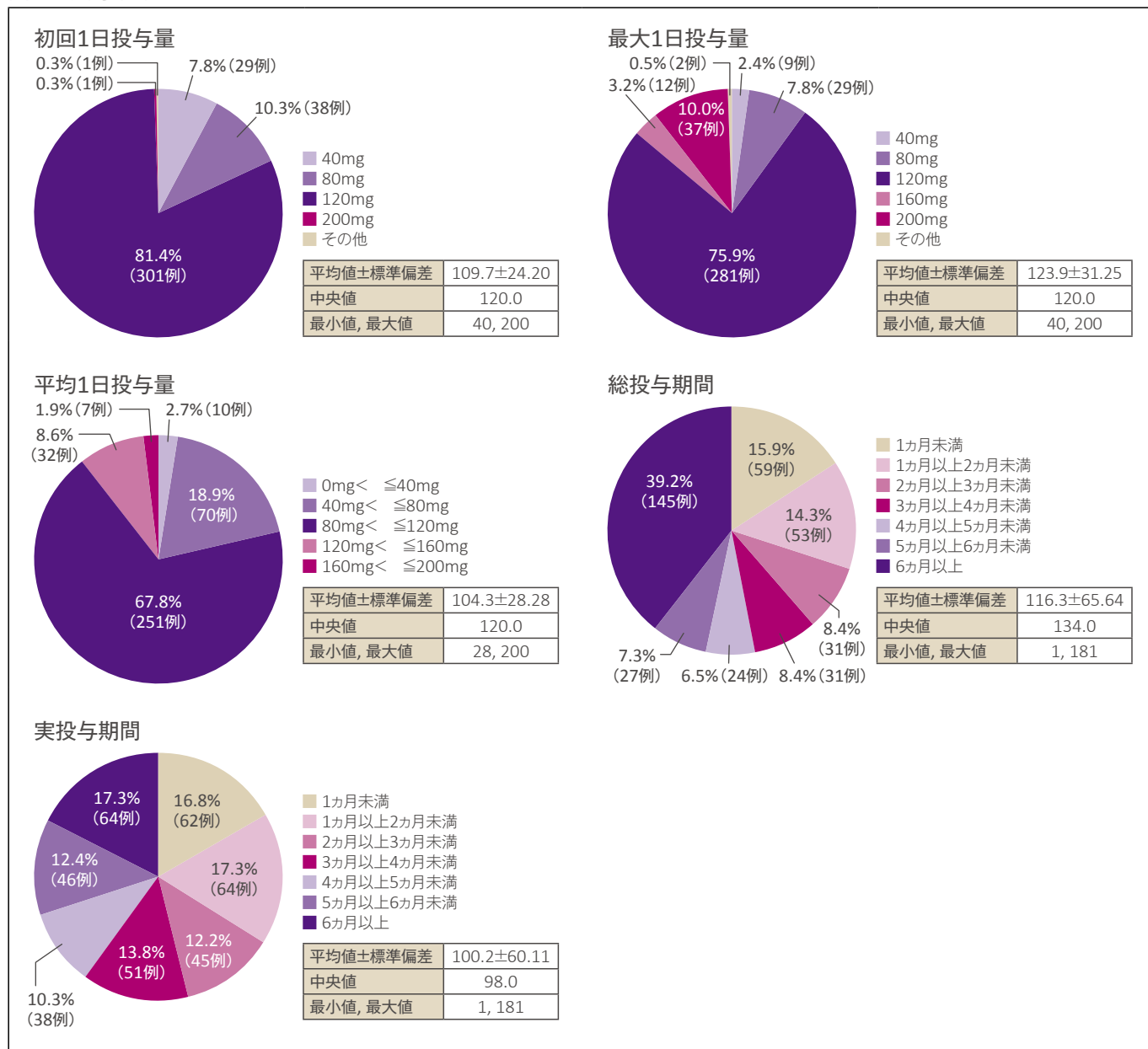


表3 本剤投与期間中に使用された本剤以外のAMLに対する治療薬

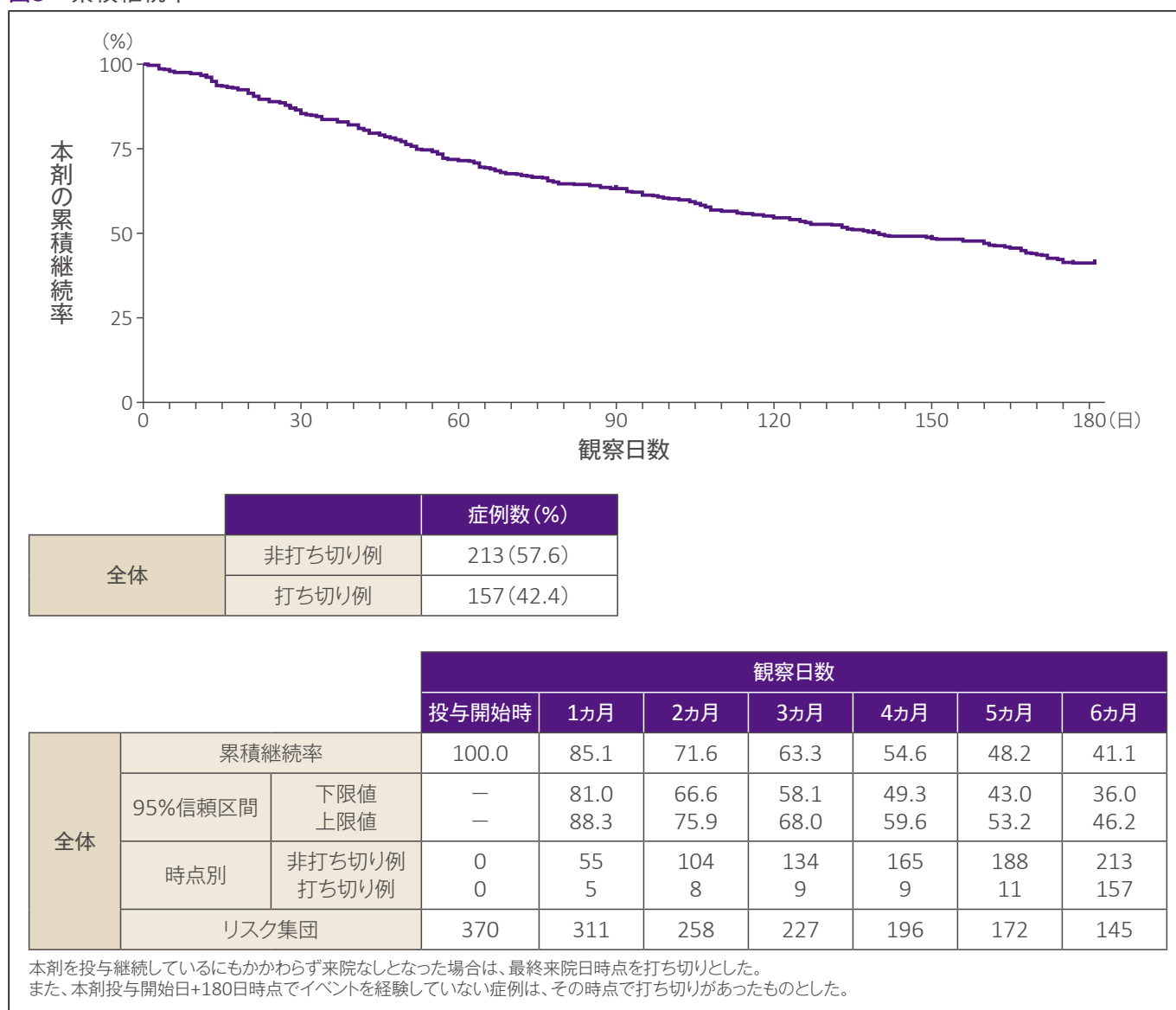
	症例数 (%)
対象症例	370
無	324 (87.6)
有	43 (11.6)
代謝拮抗剤	32 (8.6)
その他の腫瘍用薬	12 (3.2)
抗腫瘍性抗生物質製剤	10 (2.7)
アルキル化剤	9 (2.4)
抗腫瘍性植物成分製剤	8 (2.2)
不明	3 (0.8)

累積継続率(図3)

安全性解析対象症例370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。

本調査の観察期間である6か月時点における累積継続率(95%信頼区間)は、41.1%(36.0%~46.2%)であった。

図3 累積継続率



投与状況の変更とその理由

中止 (表4)

安全性解析対象症例370例のうち中止症例の割合は60.8% (225/370例) であり、主な中止理由 (上位3位、その他を除く) は病勢進行 (22.7% [84/370例])、有害事象発現 (14.9% [55/370例])、移植のため (10.3% [38/370例]) であった。

表4 中止症例数及び中止理由の内訳

	症例数 (%)
対象症例	370
投与中止の有無	
無	145 (39.2)
有	225 (60.8)
投与中止の理由 (重複集計)	
病勢進行	84 (22.7)
有害事象発現	55 (14.9)
移植のため	38 (10.3)
原疾患による死亡	23 (6.2)
転院	10 (2.7)
患者の希望	6 (1.6)
その他死亡	4 (1.1)
原疾患の再発	4 (1.1)
調査途中から来院なし	2 (0.5)
その他	15 (4.1)

減量 (表5)

安全性解析対象症例370例のうち減量症例の割合は23.2% (86/370例) であり、減量理由 (その他を除く) は有害事象発現 (20.3% [75/370例])、病勢進行 (0.5% [2/370例])、原疾患の再発 (0.3% [1/370例]) であった。

なお、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、0mgへの減少は減量に含めないこととした。

表5 減量症例数及び減量理由の内訳

	症例数 (%)
対象症例	370
減量の有無	
無	284 (76.8)
有	86 (23.2)
減量の理由 (重複集計)	
有害事象発現	75 (20.3)
病勢進行	2 (0.5)
原疾患の再発	1 (0.3)
その他	11 (3.0)

休薬(表6)

安全性解析対象症例370例のうち休薬症例の割合は41.9% (155/370例)であり、主な休薬理由(上位3位、その他を除く)は有害事象発現(28.6% [106/370例])、移植のため(10.5% [39/370例])、病勢進行(2.4% [9/370例])であった。

表6 休薬症例数及び休薬理由の内訳

	症例数(%)
対象症例	370
休薬の有無	
無	215(58.1)
有	155(41.9)
休薬の理由(重複集計)	
有害事象発現	106(28.6)
移植のため	39(10.5)
病勢進行	9(2.4)
患者の希望	1(0.3)
その他	24(6.5)

増量(表7)

安全性解析対象症例370例のうち増量症例の割合は30.3% (112/370例)であり、増量理由(その他を除く)は病勢進行(18.4% [68/370例])、患者の希望(1.4% [5/370例])、有害事象発現、移植のため及び原疾患の再発(各0.3% [1/370例])であった。なお、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。

表7 増量症例数及び増量理由の内訳

	症例数(%)
対象症例	370
増量の有無	
無	258(69.7)
有	112(30.3)
増量の理由(重複集計)	
病勢進行	68(18.4)
患者の希望	5(1.4)
有害事象発現	1(0.3)
移植のため	1(0.3)
原疾患の再発	1(0.3)
その他	49(13.2)

副作用発現状況 (表8)

安全性解析対象症例370例における副作用発現割合は81.08% (300/370例)であった。器官別大分類(SOC)別の主な副作用(10%以上)は、「臨床検査」(39.73% [147/370例])、「血液およびリンパ系障害」(33.78% [125/370例])、「肝胆道系障害」(29.19% [108/370例])、「感染症および寄生虫症」(23.24% [86/370例])、「腎および尿路障害」(10.81% [40/370例])、「胃腸障害」(10.54% [39/370例])であった。基本語(PT)別の主な副作用(10%以上)は、肝機能異常(20.00% [74/370例])、骨髄抑制(17.84% [66/370例])、血小板数減少(16.49% [61/370例])、発熱性好中球減少症(10.54% [39/370例])であった。

本調査における1症例あたりの観察期間は6ヵ月間であり、「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。

表8 副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	370
副作用等の発現症例数	300
副作用等の発現割合	81.08%

副作用等の種類	発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症	86 (23.24)
異型肺炎	1 (0.27)
菌血症	2 (0.54)
気管支炎	1 (0.27)
気管支肺アスペルギルス症	6 (1.62)
蜂巣炎	6 (1.62)
膀胱炎	1 (0.27)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.27)
真菌感染	2 (0.54)
带状疱疹	2 (0.54)
感染	16 (4.32)
肝膿瘍	1 (0.27)
真菌性角膜潰瘍	1 (0.27)
咽頭炎	1 (0.27)
肺炎	21 (5.68)
誤嚥性肺炎	1 (0.27)
偽膜性大腸炎	1 (0.27)
敗血症	13 (3.51)
敗血症性ショック	2 (0.54)
気管炎	1 (0.27)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.27)
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.27)
モルガネラ感染	1 (0.27)
ブドウ球菌感染	1 (0.27)
感染性腸炎	1 (0.27)
ウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.27)
細菌感染	1 (0.27)
細菌性肺炎	1 (0.27)
真菌性肺炎	7 (1.89)
感染性脊椎炎	1 (0.27)
真菌性眼内炎	1 (0.27)
医療機器関連感染	3 (0.81)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2 (0.54)
カンピロバクター大腸炎	1 (0.27)
血液およびリンパ系障害	125 (33.78)
貧血	20 (5.41)
播種性血管内凝固	5 (1.35)
好酸球増加症	1 (0.27)
赤血球減少症	1 (0.27)
発熱性好中球減少症	39 (10.54)
白血球減少症	1 (0.27)
骨髄抑制	66 (17.84)
好中球減少症	14 (3.78)

副作用等の種類	発現症例数 (%)
汎血球減少症	3 (0.81)
血小板減少症	5 (1.35)
血栓性微血管症	2 (0.54)
腎性貧血	1 (0.27)
出血性素因	1 (0.27)
血球減少症	5 (1.35)
免疫系障害	4 (1.08)
移植片対宿主病	2 (0.54)
皮膚移植片対宿主病	2 (0.54)
眼移植片対宿主病	1 (0.27)
消化管移植片対宿主病	1 (0.27)
内分泌障害	1 (0.27)
副腎出血	1 (0.27)
代謝および栄養障害	11 (2.97)
糖尿病	1 (0.27)
高カリウム血症	1 (0.27)
高尿酸血症	1 (0.27)
低カリウム血症	1 (0.27)
低マグネシウム血症	1 (0.27)
低ナトリウム血症	1 (0.27)
低リン血症	1 (0.27)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.81)
食欲減退	1 (0.27)
精神障害	1 (0.27)
不眠症	1 (0.27)
神経系障害	12 (3.24)
意識変容状態	1 (0.27)
脳出血	3 (0.81)
脳梗塞	1 (0.27)
浮動性めまい	1 (0.27)
頭痛	1 (0.27)
知覚過敏	1 (0.27)
神経痛	1 (0.27)
末梢性ニューロパチー	1 (0.27)
塞栓性脳梗塞	1 (0.27)
可逆性後白質脳症候群	1 (0.27)
耳および迷路障害	1 (0.27)
片耳難聴	1 (0.27)
心臓障害	19 (5.14)
不整脈	1 (0.27)
心房細動	1 (0.27)
右脚ブロック	1 (0.27)
心不全	8 (2.16)

副作用等の種類	発現症例数 (%)
急性心不全	2 (0.54)
心筋症	1 (0.27)
期外収縮	1 (0.27)
心筋炎	1 (0.27)
心嚢液貯留	3 (0.81)
洞性頻脈	1 (0.27)
左室機能不全	1 (0.27)
心機能障害	1 (0.27)
血管障害	6 (1.62)
高血圧	1 (0.27)
低血圧	1 (0.27)
出血	4 (1.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (5.68)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.27)
咳嗽	1 (0.27)
呼吸困難	1 (0.27)
鼻出血	5 (1.35)
低酸素症	1 (0.27)
間質性肺疾患	3 (0.81)
胸水	1 (0.27)
胸膜炎	1 (0.27)
肺泡出血	3 (0.81)
上気道の炎症	1 (0.27)
器質化肺炎	2 (0.54)
肺陰影	1 (0.27)
胃腸障害	39 (10.54)
腹痛	2 (0.54)
下腹部痛	1 (0.27)
腹水	2 (0.54)
便秘	4 (1.08)
下痢	4 (1.08)
十二指腸潰瘍	1 (0.27)
腸炎	2 (0.54)
出血性腸炎	1 (0.27)
胃腸出血	14 (3.78)
消化管穿孔	1 (0.27)
歯肉出血	1 (0.27)
イレウス	2 (0.54)
口腔内出血	1 (0.27)
悪心	4 (1.08)
膵炎	2 (0.54)
口内炎	1 (0.27)
上部消化管出血	1 (0.27)
嘔吐	2 (0.54)
下部消化管出血	3 (0.81)
壊死性大腸炎	1 (0.27)
肝胆道系障害	108 (29.19)
胆管炎	1 (0.27)
急性胆嚢炎	1 (0.27)
肝機能異常	74 (20.00)
脂肪肝	1 (0.27)
高ビリルビン血症	1 (0.27)
黄疸	1 (0.27)
肝障害	30 (8.11)
薬物性肝障害	1 (0.27)
皮膚および皮下組織障害	27 (7.30)
急性熱性好中球性皮膚症	2 (0.54)
薬疹	2 (0.54)
皮膚乾燥	1 (0.27)
湿疹	1 (0.27)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.27)

副作用等の種類	発現症例数 (%)
多形紅斑	2 (0.54)
結節性紅斑	1 (0.27)
皮下出血	1 (0.27)
そう痒症	3 (0.81)
発疹	14 (3.78)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.27)
中毒性皮疹	1 (0.27)
筋骨格系および結合組織障害	9 (2.43)
関節痛	1 (0.27)
背部痛	1 (0.27)
筋膜炎	1 (0.27)
筋肉痛	4 (1.08)
横紋筋融解症	1 (0.27)
筋肉内血腫	1 (0.27)
腎および尿路障害	40 (10.81)
血尿	2 (0.54)
腎障害	15 (4.05)
腎不全	1 (0.27)
尿細管間質性腎炎	1 (0.27)
腎機能障害	18 (4.86)
慢性腎臓病	1 (0.27)
急性腎障害	3 (0.81)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.86)
無力症	1 (0.27)
顔面浮腫	1 (0.27)
異常感	1 (0.27)
倦怠感	3 (0.81)
末梢性浮腫	2 (0.54)
発熱	12 (3.24)
粘膜出血	1 (0.27)
臨床検査	147 (39.73)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.27)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.24)
アマラーゼ増加	4 (1.08)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (4.05)
血中ビリルビン増加	2 (0.54)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (4.32)
血中クレアチニン増加	10 (2.70)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (2.43)
血圧上昇	1 (0.27)
血中尿素増加	1 (0.27)
C-反応性蛋白増加	1 (0.27)
心電図QT延長	30 (8.11)
好酸球数増加	2 (0.54)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.08)
ヘモグロビン減少	2 (0.54)
リパーゼ増加	1 (0.27)
リンパ球数増加	1 (0.27)
好中球数減少	31 (8.38)
血小板数減少	61 (16.49)
白血球数減少	24 (6.49)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.08)
肝酵素上昇	6 (1.62)
肝酵素異常	1 (0.27)
アスペルギルス検査陽性	1 (0.27)
肝機能検査値上昇	1 (0.27)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.81)
皮下血腫	1 (0.27)
硬膜下血腫	2 (0.54)

副作用発現に影響を及ぼす要因 (表9)

安全性解析対象症例370例について、以下の患者背景及び治療因子を要因項目として要因間の検定を行い、副作用発現に影響を及ぼす要因の検討を行った。

要因項目：性別、年齢、米国東海岸癌臨床試験グループ パフォーマンスステータス (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status : ECOG PS)、HSCT歴の有無、HSCT歴 (6ヵ月以内) の有無、合併症の有無、既往歴の有無

検討の結果、副作用発現において有意となった要因項目は「ECOG PS」、「合併症の有無」及び「既往歴の有無」であった (それぞれ $p=0.042$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.003$)。

表9 患者背景別の副作用発現状況

項目		症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)	F) Fisherの直接確率計算法 C) Cochran Armitage傾向検定	
対象症例		370	300 (81.08)	—	
性別	男	203 (54.9)	168 (82.76)	F) $p=0.424$	
	女	167 (45.1)	132 (79.04)		
年齢	15歳未満	10 (2.7)	9 (90.00)	C) $p=0.271$	
	15歳以上40歳未満	46 (12.4)	31 (67.39)		
	40歳以上65歳未満	107 (28.9)	90 (84.11)		
	65歳以上	207 (55.9)	170 (82.13)		
	65歳未満	163 (44.1)	130 (79.75)	F) $p=0.594$	
	65歳以上	207 (55.9)	170 (82.13)		
ECOG PS	0-1	271 (73.2)	215 (79.34)	F) $p=0.042$	
	≥ 2	90 (24.3)	80 (88.89)		
	未評価	9 (2.4)	5 (55.56)	—	
HSCT歴	無	291 (78.6)	239 (82.13)	F) $p=0.333$	
	有	79 (21.4)	61 (77.22)		
	生着の有無 ^{*1}	無	3 (0.8)	2 (66.67)	F) $p=0.545$
		有	76 (20.5)	59 (77.63)	
HSCT歴 (6ヵ月以内 ^{*2})	無	325 (87.8)	264 (81.23)	F) $p=0.840$	
	有	45 (12.2)	36 (80.00)		
	生着の有無 ^{*1}	無	1 (0.3)	1 (100.0)	F) $p=1.000$
		有	44 (11.9)	35 (79.55)	
合併症	無	123 (33.2)	86 (69.92)	F) $p<0.001$	
	有	246 (66.5)	214 (86.99)		
	疾患名 (5%以上) (重複集計)	高血圧	91 (24.6)	77 (84.62)	—
		糖尿病	52 (14.1)	47 (90.38)	
		脂質異常症	40 (10.8)	38 (95.00)	
		便秘	37 (10.0)	34 (91.89)	
		高尿酸血症	27 (7.3)	24 (88.89)	
		発熱性好中球減少症	20 (5.4)	17 (85.00)	
	肺炎	19 (5.1)	16 (84.21)		
不明	1 (0.3)	0 (0.00)	—		
既往歴	無	181 (48.9)	137 (75.69)	F) $p=0.003$	
	有	182 (49.2)	160 (87.91)		
	疾患名 (2%以上) (重複集計)	虫垂炎	12 (3.2)	11 (91.67)	—
		高血圧	10 (2.7)	9 (90.00)	
		脳梗塞	8 (2.2)	8 (100.0)	
		結腸癌	8 (2.2)	4 (50.00)	
		子宮平滑筋腫	8 (2.2)	8 (100.0)	
	不明	7 (1.9)	3 (42.86)	—	

※1：同一症例で有無が分かれた場合、有と集計した。 ※2：-187<移植日-投与開始日<0とした。

安全性検討事項 (表10)

医薬品リスク管理計画書 (Risk Management Plan : RMP) 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。

なお、安全性検討事項の各リスクについては、表10に示すRMP search strategyを用い集計した。

表10 RMP search strategy

安全性検討事項	定義 (MedDRA/J検索方法)
重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	造血障害による2種以上の血球減少症 (SMQ狭域)、造血障害による赤血球減少症 (SMQ狭域)、造血障害による白血球減少症 (SMQ狭域)、造血障害による血小板減少症 (SMQ狭域)、貧血 (PT: 基本語)
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC: 器官別大分類)
出血	消化管の出血 (SMQ広域)、出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ狭域)
QT間隔延長	トルサード ポアント / QT延長 (SMQ広域)
心不全	心不全 (SMQ狭域)
心膜炎	非感染性心膜炎 (HLT: 高位語)
心嚢液貯留	心嚢液貯留 (PT: 基本語)
肝機能障害	肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ狭域)
腎障害	急性腎不全 (SMQ広域)
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ狭域)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ広域及び狭域)
過敏症	過敏症 (SMQ狭域)
PRES	非感染性脳症 / 譫妄 (SMQ狭域)
重要な潜在的リスク	
膵炎	急性膵炎 (SMQ狭域)

安全性検討事項における副作用発現状況

集計にあたっては、同一症例に同一安全性検討事項が発現した場合、初発、重篤度(重篤>非重篤)、CTCAE グレード(グレード3以上>グレード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例採用した。

骨髄抑制(表11)

「骨髄抑制」に関連する副作用の発現割合は49.73%(184/370例)であり、このうち、重篤な副作用の発現割合は32.43%(120/370例)、グレード3以上が44.05%(163/370例)であった。当該関連副作用の発現までの日数(中央値、以下同様)は10.0日、転帰は回復77例、軽快37例、未回復65例、後遺症あり1例、死亡2例(骨髄抑制及び血小板減少症が各1例)であり、回復/軽快までの日数は31.0日であった。

主な副作用(上位3位)は骨髄抑制(17.84%[66/370例])、血小板数減少(16.49%[61/370例])、発熱性好中球減少症(10.54%[39/370例])であった。

当該関連副作用による本剤の処置は継続88例、減量27例、休薬48例、中止20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血小板数減少17例、骨髄抑制9例、白血球数減少8例、発熱性好中球減少症及び好中球数減少各7例、好中球減少症5例、血球減少症2例、貧血、白血球減少症及び血小板減少症各1例であった。また、本剤の中止に至った副作用は骨髄抑制7例、発熱性好中球減少症6例、血小板数減少5例、好中球数減少4例、貧血、好中球減少症及び白血球数減少各2例、血小板減少症1例であった。

表11-1 骨髄抑制発現状況(初発)

副作用の種類	発現症例数(%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値(最小, 最大)	症例数	中央値(最小, 最大)
骨髄抑制	184(49.73)	184	10.0(1, 155)	114	31.0(3, 374)
貧血	20(5.41)	20	4.0(1, 103)	10	132.5(6, 400)
赤血球減少症	1(0.27)	1	24.0(24, 24)	0	—
発熱性好中球減少症	39(10.54)	39	12.0(1, 161)	37	28.0(3, 251)
白血球減少症	1(0.27)	1	10.0(10, 10)	1	7.0(7, 7)
骨髄抑制	66(17.84)	66	13.0(1, 145)	36	24.0(4, 328)
好中球減少症	14(3.78)	14	7.5(1, 97)	11	20.0(4, 176)
好中球数減少	31(8.38)	31	19.0(1, 155)	25	74.0(3, 374)
汎血球減少症	3(0.81)	3	1.0(1, 3)	0	—
血小板数減少	61(16.49)	61	18.0(1, 93)	35	26.0(8, 272)
血小板減少症	5(1.35)	5	10.0(5, 79)	2	60.5(23, 98)
白血球数減少	24(6.49)	24	9.0(2, 100)	17	38.0(8, 172)
血球減少症	5(1.35)	5	35.0(1, 55)	2	25.5(15, 36)

MedDRA/J Version (24.1)

表11-2 骨髄抑制重篤度、グレード、転帰(初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数(%)		発現症例数(%)		発現症例数					
骨髄抑制	120(32.43)	64(17.30)	163(44.05)	21(5.68)	77	37	65	1	2	2
貧血	7(1.89)	13(3.51)	18(4.86)	2(0.54)	6	4	9	0	0	1
赤血球減少症	0(0.00)	1(0.27)	1(0.27)	0(0.00)	0	0	1	0	0	0
発熱性好中球減少症	31(8.38)	8(2.16)	35(9.46)	4(1.08)	25	12	2	0	0	0
白血球減少症	1(0.27)	0(0.00)	1(0.27)	0(0.00)	1	0	0	0	0	0
骨髄抑制	52(14.05)	14(3.78)	62(16.76)	4(1.08)	25	11	27	1	1	1
好中球減少症	13(3.51)	1(0.27)	14(3.78)	0(0.00)	8	3	3	0	0	0
好中球数減少	16(4.32)	15(4.05)	26(7.03)	5(1.35)	16	9	6	0	0	0
汎血球減少症	3(0.81)	0(0.00)	3(0.81)	0(0.00)	0	0	3	0	0	0
血小板数減少	31(8.38)	30(8.11)	51(13.78)	10(2.70)	28	7	24	0	0	2
血小板減少症	5(1.35)	0(0.00)	5(1.35)	0(0.00)	0	2	2	0	1	0
白血球数減少	14(3.78)	10(2.70)	23(6.22)	1(0.27)	15	2	6	0	0	1
血球減少症	1(0.27)	4(1.08)	3(0.81)	2(0.54)	0	2	3	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表11-3 骨髄抑制による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
骨髄抑制	88 (47.83)	27 (14.67)	48 (26.09)	20 (10.87)	1 (0.54)
貧血	17 (85.00)	0 (0.00)	1 (5.00)	2 (10.00)	0 (0.00)
赤血球減少症	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱性好中球減少症	24 (61.54)	1 (2.56)	7 (17.95)	6 (15.38)	1 (2.56)
白血球減少症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髄抑制	38 (57.58)	11 (16.67)	9 (13.64)	7 (10.61)	1 (1.52)
好中球減少症	5 (35.71)	2 (14.29)	5 (35.71)	2 (14.29)	0 (0.00)
好中球数減少	17 (54.84)	3 (9.68)	7 (22.58)	4 (12.90)	0 (0.00)
汎血球減少症	2 (66.67)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数減少	28 (45.90)	11 (18.03)	17 (27.87)	5 (8.20)	0 (0.00)
血小板減少症	1 (20.00)	2 (40.00)	1 (20.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
白血球数減少	11 (45.83)	3 (12.50)	8 (33.33)	2 (8.33)	0 (0.00)
血球減少症	2 (40.00)	1 (20.00)	2 (40.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

感染症 (表12)

「感染症」に関連する副作用の発現割合は23.24% (86/370例)であり、このうち、重篤な副作用の発現割合は18.11% (67/370例)、グレード3以上が19.73% (73/370例)であった。当該関連副作用の発現までの日数は31.5日、転帰は回復38例、軽快27例、未回復11例、死亡10例であり、回復/軽快までの日数は17.0日であった。死亡10例の内訳は肺炎6例、異型肺炎、気管支肺アスペルギルス症、感染、敗血症、レンサ球菌性敗血症及び真菌性肺炎各1例であった。

主な副作用 (上位3位) は肺炎 (5.68% [21/370例])、感染 (4.32% [16/370例])、敗血症 (3.51% [13/370例])であった。当該関連副作用による本剤の処置は継続49例、減量1例、休薬17例、中止14例、有害事象発現前に終了5例であった。本剤の休薬に至った副作用は敗血症5例、肺炎4例、感染及び真菌性肺炎各3例、菌血症及び蜂巣炎各1例であった。また、本剤の中止に至った副作用は肺炎及び敗血症各4例、蜂巣炎2例、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック、真菌性肺炎及び医療機器関連感染各1例であった。

表12-1 感染症発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
感染症	86 (23.24)	86	31.5 (1, 141)	65	17.0 (4, 134)
異型肺炎	1 (0.27)	1	34.0 (34, 34)	0	—
菌血症	2 (0.54)	2	126.5 (92, 161)	1	67.0 (67, 67)
気管支炎	1 (0.27)	1	31.0 (31, 31)	1	12.0 (12, 12)
気管支肺アスペルギルス症	6 (1.62)	6	27.0 (4, 81)	1	134.0 (134, 134)
蜂巣炎	6 (1.62)	6	35.5 (15, 124)	4	12.0 (9, 43)
膀胱炎	1 (0.27)	1	123.0 (123, 123)	1	14.0 (14, 14)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.27)	1	33.0 (33, 33)	1	14.0 (14, 14)
真菌感染	2 (0.54)	2	82.0 (17, 147)	2	21.0 (11, 31)
带状疱疹	2 (0.54)	2	67.0 (18, 116)	1	6.0 (6, 6)
感染	16 (4.32)	16	29.5 (1, 128)	14	14.0 (4, 63)
肝膿瘍	1 (0.27)	1	51.0 (51, 51)	1	27.0 (27, 27)
真菌性角膜潰瘍	1 (0.27)	1	121.0 (121, 121)	1	92.0 (92, 92)
咽頭炎	1 (0.27)	1	89.0 (89, 89)	1	26.0 (26, 26)
肺炎	21 (5.68)	21	37.0 (1, 142)	13	19.0 (7, 106)
誤嚥性肺炎	1 (0.27)	1	74.0 (74, 74)	0	—
偽膜性大腸炎	1 (0.27)	1	61.0 (61, 61)	1	8.0 (8, 8)
敗血症	13 (3.51)	13	25.0 (4, 138)	11	11.0 (7, 18)
敗血症性ショック	2 (0.54)	2	45.0 (33, 57)	2	15.5 (15, 16)
気管炎	1 (0.27)	1	46.0 (46, 46)	1	9.0 (9, 9)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.27)	1	10.0 (10, 10)	0	—
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.27)	1	21.0 (21, 21)	0	—
モルガネラ感染	1 (0.27)	1	180.0 (180, 180)	1	33.0 (33, 33)
ブドウ球菌感染	1 (0.27)	1	7.0 (7, 7)	1	36.0 (36, 36)
感染性腸炎	1 (0.27)	1	137.0 (137, 137)	0	—
ウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.27)	1	95.0 (95, 95)	1	8.0 (8, 8)
細菌感染	1 (0.27)	1	14.0 (14, 14)	1	38.0 (38, 38)
細菌性肺炎	1 (0.27)	1	13.0 (13, 13)	1	6.0 (6, 6)
真菌性肺炎	7 (1.89)	7	35.0 (14, 60)	6	33.5 (19, 97)
感染性脊椎炎	1 (0.27)	1	143.0 (143, 143)	1	39.0 (39, 39)
真菌性眼内炎	1 (0.27)	1	37.0 (37, 37)	1	19.0 (19, 19)
医療機器関連感染	3 (0.81)	3	24.0 (20, 35)	3	12.0 (9, 37)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2 (0.54)	2	33.5 (18, 49)	2	21.5 (20, 23)
カンピロバクター大腸炎	1 (0.27)	1	49.0 (49, 49)	1	9.0 (9, 9)

表12-2 感染症重篤度、グレード、転帰（初発）

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
感染症	67 (18.11)	19 (5.14)	73 (19.73)	13 (3.51)	38	27	11	0	10	0
異型肺炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	0	0	1	0
菌血症	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	1	0	1	0	0	0
気管支炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	6 (1.62)	0 (0.00)	6 (1.62)	0 (0.00)	1	0	3	0	1	1
蜂巣炎	5 (1.35)	1 (0.27)	5 (1.35)	1 (0.27)	0	4	2	0	0	0
膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	1	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
真菌感染	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	1	1	0	0	0	0
帯状疱疹	0 (0.00)	2 (0.54)	1 (0.27)	1 (0.27)	0	1	1	0	0	0
感染	10 (2.70)	6 (1.62)	12 (3.24)	4 (1.08)	11	3	1	0	1	0
肝膿瘍	0 (0.00)	1 (0.27)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
真菌性角膜潰瘍	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
肺炎	20 (5.41)	1 (0.27)	19 (5.14)	2 (0.54)	9	4	2	0	6	0
誤嚥性肺炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	1	0	0	0
偽膜性大腸炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
敗血症	12 (3.24)	1 (0.27)	13 (3.51)	0 (0.00)	4	7	1	0	1	0
敗血症性ショック	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2	0	0	0	0	0
気管炎	0 (0.00)	1 (0.27)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	0	0	1	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	1	0	0	0
モルガネラ感染	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	1	0	0	0
ウイルス性出血性膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	1	0	0	0	0	0
細菌感染	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
真菌性肺炎	6 (1.62)	1 (0.27)	6 (1.62)	1 (0.27)	1	5	0	0	1	0
感染性脊椎炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0
真菌性眼内炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0
医療機器関連感染	3 (0.81)	0 (0.00)	3 (0.81)	0 (0.00)	1	2	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	0 (0.00)	2 (0.54)	1 (0.27)	1 (0.27)	1	1	0	0	0	0
カンピロバクター大腸炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表12-3 感染症による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
感染症	49 (56.98)	1 (1.16)	17 (19.77)	14 (16.28)	5 (5.81)
異型肺炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
菌血症	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
気管支炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
気管支肺アスペルギルス症	5 (83.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (16.67)
蜂巣炎	3 (50.00)	0 (0.00)	1 (16.67)	2 (33.33)	0 (0.00)
膀胱炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
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)
真菌感染	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染	11 (68.75)	0 (0.00)	3 (18.75)	0 (0.00)	2 (12.50)
肝膿瘍	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性角膜潰瘍	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
咽頭炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	12 (57.14)	0 (0.00)	4 (19.05)	4 (19.05)	1 (4.76)
誤嚥性肺炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)
偽膜性大腸炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
敗血症	3 (23.08)	0 (0.00)	5 (38.46)	4 (30.77)	1 (7.69)
敗血症性ショック	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
気管炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (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)
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)
モルガネラ感染	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ブドウ球菌感染	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染性腸炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
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)
細菌感染	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
細菌性肺炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性肺炎	3 (42.86)	0 (0.00)	3 (42.86)	1 (14.29)	0 (0.00)
感染性脊椎炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性眼内炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
医療機器関連感染	2 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
カンピロバクター大腸炎	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

出血(表13)

「出血」に関連する副作用の発現割合は13.24%(49/370例)であり、このうち、重篤な副作用の発現割合は7.03%(26/370例)、グレード3以上が7.57%(28/370例)であった。当該関連副作用の発現までの日数は42.0日、転帰は回復22例、軽快11例、未回復10例、死亡6例であり、回復/軽快までの日数は16.0日であった。死亡6例の内訳は脳出血及び胃腸出血各2例、肺胞出血及び出血各1例であった。

主な副作用(上位3位)は胃腸出血(3.78%[14/370例])、播種性血管内凝固及び鼻出血(各1.35%[5/370例])であった。当該関連副作用による本剤の処置は継続27例、減量4例、休薬8例、中止7例、有害事象発現前に終了3例であった。本剤の休薬に至った副作用は胃腸出血4例、播種性血管内凝固、出血性腸炎、上部消化管出血及び筋肉内血腫各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各2例、播種性血管内凝固、肺胞出血及び硬膜下血腫各1例であった。

表13-1 出血発現状況(初発)

副作用の種類	発現症例数(%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値(最小, 最大)	症例数	中央値(最小, 最大)
出血	49(13.24)	49	42.0(1, 151)	33	16.0(2, 157)
副腎出血	1(0.27)	1	134.0(134, 134)	1	7.0(7, 7)
脳出血	3(0.81)	3	21.0(5, 44)	1	19.0(19, 19)
播種性血管内凝固	5(1.35)	5	11.0(9, 56)	3	9.0(5, 31)
出血性腸炎	1(0.27)	1	25.0(25, 25)	1	10.0(10, 10)
鼻出血	5(1.35)	5	121.0(22, 145)	5	15.0(2, 148)
胃腸出血	14(3.78)	14	47.0(16, 151)	10	16.5(3, 45)
歯肉出血	1(0.27)	1	149.0(149, 149)	1	10.0(10, 10)
血尿	2(0.54)	2	6.0(3, 9)	2	22.5(4, 41)
皮下出血	1(0.27)	1	19.0(19, 19)	1	16.0(16, 16)
口腔内出血	1(0.27)	1	100.0(100, 100)	0	—
肺胞出血	3(0.81)	3	77.0(66, 109)	2	28.0(13, 43)
皮下血腫	1(0.27)	1	80.0(80, 80)	1	22.0(22, 22)
硬膜下血腫	2(0.54)	2	18.5(12, 25)	1	11.0(11, 11)
上部消化管出血	1(0.27)	1	29.0(29, 29)	0	—
下部消化管出血	3(0.81)	3	35.0(17, 48)	1	2.0(2, 2)
出血	4(1.08)	4	33.0(1, 65)	3	9.0(5, 157)
筋肉内血腫	1(0.27)	1	19.0(19, 19)	1	17.0(17, 17)
粘膜出血	1(0.27)	1	85.0(85, 85)	1	56.0(56, 56)
出血性素因	1(0.27)	1	10.0(10, 10)	0	—

MedDRA/J Version (24.1)

表13-2 出血重篤度、グレード、転帰（初発）

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
出血	26 (7.03)	23 (6.22)	28 (7.57)	21 (5.68)	22	11	10	0	6	0
副腎出血	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
脳出血	3 (0.81)	0 (0.00)	3 (0.81)	0 (0.00)	1	0	0	0	2	0
播種性血管内凝固	3 (0.81)	2 (0.54)	2 (0.54)	3 (0.81)	3	0	2	0	0	0
出血性腸炎	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
鼻出血	0 (0.00)	5 (1.35)	1 (0.27)	4 (1.08)	4	1	0	0	0	0
胃腸出血	9 (2.43)	5 (1.35)	10 (2.70)	4 (1.08)	7	3	2	0	2	0
歯肉出血	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
血尿	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	2	0	0	0	0	0
皮下出血	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	1	0	0	0	0	0
口腔内出血	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	0	1	0	0	0
肺胞出血	3 (0.81)	0 (0.00)	3 (0.81)	0 (0.00)	1	1	0	0	1	0
皮下血腫	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	1	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.27)	1 (0.27)	1 (0.27)	1 (0.27)	0	1	1	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	1	0	0	0
下部消化管出血	3 (0.81)	0 (0.00)	3 (0.81)	0 (0.00)	1	0	2	0	0	0
出血	2 (0.54)	2 (0.54)	3 (0.81)	1 (0.27)	1	2	0	0	1	0
筋肉内血腫	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0
粘膜出血	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
出血性素因	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	0	1	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表13-3 出血による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
出血	27 (55.10)	4 (8.16)	8 (16.33)	7 (14.29)	3 (6.12)
副腎出血	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)	2 (66.67)	1 (33.33)
播種性血管内凝固	3 (60.00)	0 (0.00)	1 (20.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
出血性腸炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
鼻出血	5 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸出血	6 (42.86)	2 (14.29)	4 (28.57)	2 (14.29)	0 (0.00)
歯肉出血	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血尿	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮下出血	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口腔内出血	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺胞出血	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	1 (33.33)
皮下血腫	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
硬膜下血腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	1 (50.00)
上部消化管出血	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
下部消化管出血	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
出血	3 (75.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋肉内血腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
粘膜出血	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
出血性素因	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

QT間隔延長 (表14)

「QT間隔延長」に関連する副作用の発現割合は8.11% (30/370例)であった。当該副作用はいずれも心電図QT延長であり、このうち、重篤な副作用及びグレード3以上の副作用の発現割合は各2.16% (8/370例)であった。本事象の発現までの日数は21.5日、転帰は回復20例、軽快6例、未回復2例であり、回復/軽快までの日数は11.0日であった。

本事象による本剤の処置は継続12例、減量4例、休薬9例、中止3例、有害事象発現前に終了2例であった。

表14-1 QT間隔延長発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
QT間隔延長	30 (8.11)	30	21.5 (2, 122)	26	11.0 (1, 175)
心電図QT延長	30 (8.11)	30	21.5 (2, 122)	26	11.0 (1, 175)

MedDRA/J Version (24.1)

表14-2 QT間隔延長重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
QT間隔延長	8 (2.16)	22 (5.95)	8 (2.16)	22 (5.95)	20	6	2	0	0	2
心電図QT延長	8 (2.16)	22 (5.95)	8 (2.16)	22 (5.95)	20	6	2	0	0	2

MedDRA/J Version (24.1)

表14-3 QT間隔延長による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
QT間隔延長	12 (40.00)	4 (13.33)	9 (30.00)	3 (10.00)	2 (6.67)
心電図QT延長	12 (40.00)	4 (13.33)	9 (30.00)	3 (10.00)	2 (6.67)

心不全、心膜炎、心嚢液貯留 (表15)

「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「心不全」で2.70% (10/370例)、「心嚢液貯留」で0.81% (3/370例)であり、「心膜炎」は認められなかった。

「心不全」に関連する副作用のうち、重篤な副作用の発現割合は1.62% (6/370例)、グレード3以上が1.89% (7/370例)であった。副作用発現までの日数は32.5日、転帰は回復3例、軽快5例、死亡2例であり、回復/軽快までの日数は21.0日であった。

本剤の処置は継続及び休薬各3例、有害事象発現前に終了4例であり、本剤の中止に至った症例はなかった。

「心嚢液貯留」に関連する副作用のうち、重篤な副作用の発現割合は0.27% (1/370例)、グレード3以上が0.27% (1/370例)であった。副作用発現までの日数は82.0日、転帰は回復1例、未回復2例であり、回復までの日数は326.0日であった。本剤の処置は継続、休薬及び有害事象発現前に終了各1例であり、本剤の中止に至った症例はなかった。

表15-1 心不全、心膜炎、心嚢液貯留発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
心不全	10 (2.70)	10	32.5 (12, 159)	8	21.0 (11, 58)
心不全	8 (2.16)	8	21.0 (12, 159)	6	32.0 (14, 58)
急性心不全	2 (0.54)	2	65.0 (49, 81)	2	12.5 (11, 14)
心膜炎	0 (0.00)	0	—	0	—
心嚢液貯留	3 (0.81)	3	82.0 (9, 100)	1	326.0 (326, 326)
心嚢液貯留	3 (0.81)	3	82.0 (9, 100)	1	326.0 (326, 326)

MedDRA/J Version (24.1)

表15-2 心不全、心膜炎、心嚢液貯留重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
心不全	6 (1.62)	4 (1.08)	7 (1.89)	3 (0.81)	3	5	0	0	2	0
心不全	4 (1.08)	4 (1.08)	5 (1.35)	3 (0.81)	3	3	0	0	2	0
急性心不全	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	0	2	0	0	0	0
心膜炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.27)	2 (0.54)	1 (0.27)	2 (0.54)	1	0	2	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.27)	2 (0.54)	1 (0.27)	2 (0.54)	1	0	2	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表15-3 心不全、心膜炎、心嚢液貯留による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
心不全	3 (30.00)	0 (0.00)	3 (30.00)	0 (0.00)	4 (40.00)
心不全	2 (25.00)	0 (0.00)	3 (37.50)	0 (0.00)	3 (37.50)
急性心不全	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)
心膜炎	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)
心嚢液貯留	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)

肝機能障害 (表16)

「肝機能障害」に関連する副作用の発現割合は28.11% (104/370例)であり、このうち、重篤な副作用の発現割合は5.68% (21/370例)、グレード3以上が8.11% (30/370例)であった。当該関連副作用の発現までの日数は14.5日、転帰は回復46例、軽快29例、未回復26例であり、回復/軽快までの日数は27.0日であった。

主な副作用 (上位3位) は肝機能異常 (20.00% [74/370例])、AST増加 (4.05% [15/370例])、ALT増加 (3.24% [12/370例])であった。

当該関連副作用による本剤の処置は継続65例、減量13例、休薬17例、中止7例、有害事象発現前に終了2例であった。本剤の休薬に至った副作用は肝機能異常14例、肝酵素上昇2例、ALT増加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6例、腹水1例であった。

表16-1 肝機能障害発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
肝機能障害	104 (28.11)	104	14.5 (1, 178)	75	27.0 (3, 492)
ALT異常	1 (0.27)	1	5.0 (5, 5)	1	25.0 (25, 25)
ALT増加	12 (3.24)	12	23.0 (2, 154)	9	53.0 (8, 463)
腹水	2 (0.54)	2	94.5 (16, 173)	2	22.5 (16, 29)
AST異常	1 (0.27)	1	5.0 (5, 5)	1	25.0 (25, 25)
AST増加	15 (4.05)	15	13.0 (2, 154)	9	53.0 (7, 492)
血中ビリルビン増加	2 (0.54)	2	92.5 (7, 178)	2	9.5 (4, 15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.08)	4	3.5 (1, 31)	2	42.5 (29, 56)
肝機能異常	74 (20.00)	74	20.0 (1, 166)	53	26.0 (3, 225)
高ビリルビン血症	1 (0.27)	1	4.0 (4, 4)	0	—
肝酵素上昇	6 (1.62)	6	10.0 (1, 101)	5	77.0 (10, 239)
肝酵素異常	1 (0.27)	1	12.0 (12, 12)	1	19.0 (19, 19)
肝機能検査値上昇	1 (0.27)	1	13.0 (13, 13)	1	72.0 (72, 72)

MedDRA/J Version (24.1)

表16-2 肝機能障害重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
肝機能障害	21 (5.68)	83 (22.43)	30 (8.11)	74 (20.00)	46	29	26	0	0	3
ALT異常	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0
ALT増加	2 (0.54)	10 (2.70)	4 (1.08)	8 (2.16)	7	2	3	0	0	0
腹水	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	1	1	0	0	0	0
AST異常	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0
AST増加	3 (0.81)	12 (3.24)	3 (0.81)	12 (3.24)	8	1	6	0	0	0
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	1	1	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.27)	3 (0.81)	2 (0.54)	2 (0.54)	2	0	2	0	0	0
肝機能異常	15 (4.05)	59 (15.95)	21 (5.68)	53 (14.32)	30	23	18	0	0	3
高ビリルビン血症	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	0	1	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.27)	5 (1.35)	1 (0.27)	5 (1.35)	5	0	1	0	0	0
肝酵素異常	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	1	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表16-3 肝機能障害による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
肝機能障害	65 (62.50)	13 (12.50)	17 (16.35)	7 (6.73)	2 (1.92)
ALT異常	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ALT増加	8 (66.67)	2 (16.67)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (8.33)
腹水	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
AST異常	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
AST増加	11 (73.33)	2 (13.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (13.33)
血中ビリルビン増加	2 (100.00)	0 (0.00)	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	3 (75.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	44 (59.46)	10 (13.51)	14 (18.92)	6 (8.11)	0 (0.00)
高ビリルビン血症	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝酵素上昇	4 (66.67)	0 (0.00)	2 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝酵素異常	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能検査値上昇	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

ALT: アラニンアミトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ

腎障害 (表17)

「腎障害」に関連する副作用の発現割合は8.92% (33/370例)であり、このうち、重篤な副作用の発現割合は1.62% (6/370例)、グレード3以上が2.16% (8/370例)であった。当該関連副作用の発現までの日数は26.0日、転帰は回復13例、軽快6例、未回復13例であり、回復/軽快までの日数は26.0日であった。

主な副作用 (上位3位) は腎機能障害 (4.86% [18/370例])、血中クレアチニン増加 (2.70% [10/370例])、急性腎障害 (0.81% [3/370例])であった。

当該関連副作用による本剤の処置は継続17例、減量7例、休薬6例、中止2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血中クレアチニン増加及び腎機能障害各3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及び急性腎障害各1例であった。

表17-1 腎障害発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
腎障害	33 (8.92)	33	26.0 (2, 151)	19	26.0 (3, 373)
血中クレアチニン増加	10 (2.70)	10	44.0 (3, 115)	5	15.0 (3, 239)
血中尿素増加	1 (0.27)	1	37.0 (37, 37)	0	—
腎不全	1 (0.27)	1	83.0 (83, 83)	0	—
尿細管間質性腎炎	1 (0.27)	1	16.0 (16, 16)	1	30.0 (30, 30)
腎機能障害	18 (4.86)	18	16.5 (2, 151)	11	67.0 (5, 373)
急性腎障害	3 (0.81)	3	14.0 (14, 122)	2	13.5 (11, 16)

MedDRA/J Version (24.1)

表17-2 腎障害重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
腎障害	6 (1.62)	27 (7.30)	8 (2.16)	25 (6.76)	13	6	13	0	0	1
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	10 (2.70)	1 (0.27)	9 (2.43)	4	1	5	0	0	0
血中尿素増加	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	0	1	0	0	0
腎不全	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	1	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0 (0.00)	1 (0.27)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
腎機能障害	4 (1.08)	14 (3.78)	4 (1.08)	14 (3.78)	7	4	6	0	0	1
急性腎障害	1 (0.27)	2 (0.54)	1 (0.27)	2 (0.54)	1	1	1	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表17-3 腎障害による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
腎障害	17 (51.52)	7 (21.21)	6 (18.18)	2 (6.06)	1 (3.03)
血中クレアチニン増加	5 (50.00)	2 (20.00)	3 (30.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿素増加	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎不全	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿細管間質性腎炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)
腎機能障害	11 (61.11)	3 (16.67)	3 (16.67)	1 (5.56)	0 (0.00)
急性腎障害	0 (0.00)	2 (66.67)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)

消化管穿孔 (表18)

「消化管穿孔」に関連する副作用の発現割合は0.27% (1/370例)であった。当該副作用は消化管穿孔であり、重篤かつグレード3以上であった。本事象の発現までの日数は32.0日、転帰は死亡であった。また、本事象による本剤の処置は中止であった。

表18-1 消化管穿孔発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
消化管穿孔	1 (0.27)	1	32.0 (32, 32)	0	—
消化管穿孔	1 (0.27)	1	32.0 (32, 32)	0	—

MedDRA/J Version (24.1)

表18-2 消化管穿孔重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
消化管穿孔	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	0	0	1	0
消化管穿孔	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	0	0	1	0

MedDRA/J Version (24.1)

表18-3 消化管穿孔による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
消化管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)
消化管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)

間質性肺疾患 (表19)

「間質性肺疾患」に関連する副作用の発現割合は2.70% (10/370例) であり、このうち、重篤な副作用及びグレード3以上の副作用の発現割合は各2.43% (9/370例) であった。当該関連副作用の発現までの日数は43.5日、転帰は回復4例、軽快3例、未回復1例、死亡2例 (急性呼吸窮迫症候群及び肺胞出血が各1例) であり、回復/軽快までの日数は17.0日であった。

副作用の内訳は間質性肺疾患及び肺胞出血 (各0.81% [3/370例])、器質化肺炎 (0.54% [2/370例])、急性呼吸窮迫症候群及び肺陰影 (各0.27% [1/370例]) であった。

当該関連副作用による本剤の処置は継続4例、休薬2例、中止1例、有害事象発現前に終了3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各1例であった。また、本剤の中止に至った副作用は肺胞出血1例であった。

表19-1 間質性肺疾患発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
間質性肺疾患	10 (2.70)	10	43.5 (8, 141)	7	17.0 (10, 61)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.27)	1	12.0 (12, 12)	0	—
間質性肺疾患	3 (0.81)	3	20.0 (8, 58)	3	13.0 (10, 17)
肺胞出血	3 (0.81)	3	77.0 (66, 109)	2	28.0 (13, 43)
器質化肺炎	2 (0.54)	2	21.0 (13, 29)	1	61.0 (61, 61)
肺陰影	1 (0.27)	1	141.0 (141, 141)	1	24.0 (24, 24)

MedDRA/J Version (24.1)

表19-2 間質性肺疾患重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
間質性肺疾患	9 (2.43)	1 (0.27)	9 (2.43)	1 (0.27)	4	3	1	0	2	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	0	0	0	1	0
間質性肺疾患	3 (0.81)	0 (0.00)	3 (0.81)	0 (0.00)	2	1	0	0	0	0
肺胞出血	3 (0.81)	0 (0.00)	3 (0.81)	0 (0.00)	1	1	0	0	1	0
器質化肺炎	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	1	0	1	0	0	0
肺陰影	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表19-3 間質性肺疾患による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
間質性肺疾患	4 (40.00)	0 (0.00)	2 (20.00)	1 (10.00)	3 (30.00)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)
間質性肺疾患	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)
肺胞出血	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	1 (33.33)
器質化肺炎	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺陰影	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

過敏症 (表20)

「過敏症」に関連する副作用の発現割合は5.95% (22/370例)であり、このうち、重篤な副作用及びグレード3以上の副作用の発現割合は各1.35% (5/370例)であった。当該関連副作用の発現までの日数は24.0日、転帰は回復10例、軽快11例、未回復1例であり、回復/軽快までの日数は12.0日であった。

主な副作用 (上位3位) は発疹 (3.78% [14/370例])、薬疹及び多形紅斑 (各0.54% [2/370例]) であった。

当該関連副作用による本剤の処置は継続10例、減量3例、休薬5例、中止4例であった。本剤の休薬に至った副作用は発疹3例、多形紅斑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各1例であった。

表20-1 過敏症発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
過敏症	22 (5.95)	22	24.0 (1, 126)	21	12.0 (4, 100)
薬疹	2 (0.54)	2	21.5 (20, 23)	2	8.0 (4, 12)
湿疹	1 (0.27)	1	96.0 (96, 96)	1	14.0 (14, 14)
多形紅斑	2 (0.54)	2	41.0 (22, 60)	2	13.0 (11, 15)
結節性紅斑	1 (0.27)	1	23.0 (23, 23)	1	12.0 (12, 12)
顔面浮腫	1 (0.27)	1	8.0 (8, 8)	1	8.0 (8, 8)
発疹	14 (3.78)	14	26.5 (1, 126)	13	14.0 (4, 100)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.27)	1	23.0 (23, 23)	1	10.0 (10, 10)
中毒性皮疹	1 (0.27)	1	36.0 (36, 36)	1	68.0 (68, 68)

MedDRA/J Version (24.1)

表20-2 過敏症重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
過敏症	5 (1.35)	17 (4.59)	5 (1.35)	17 (4.59)	10	11	1	0	0	0
薬疹	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	0	2	0	0	0	0
湿疹	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
多形紅斑	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2	0	0	0	0	0
結節性紅斑	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0	1	0	0	0	0
発疹	1 (0.27)	13 (3.51)	1 (0.27)	13 (3.51)	7	6	1	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.27)	0 (0.00)	1 (0.27)	0 (0.00)	0	1	0	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表20-3 過敏症による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
過敏症	10 (45.45)	3 (13.64)	5 (22.73)	4 (18.18)	0 (0.00)
薬疹	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
湿疹	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
多形紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
結節性紅斑	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
顔面浮腫	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発疹	7 (50.00)	3 (21.43)	3 (21.43)	1 (7.14)	0 (0.00)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)
中毒性皮疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)

PRES (表21)

「PRES」に関連する副作用の発現割合は0.27% (1/370例)であった。当該副作用はPRESであり、非重篤かつグレード3以上であった。本事象の発現までの日数は25.0日、転帰は回復であり、回復までの日数は3.0日であった。また、本事象による本剤の処置は減量であった。

表21-1 PRES発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
可逆性後白質脳症候群(PRES)	1 (0.27)	1	25.0 (25, 25)	1	3.0 (3, 3)
可逆性後白質脳症候群	1 (0.27)	1	25.0 (25, 25)	1	3.0 (3, 3)

MedDRA/J Version (24.1)

表21-2 PRES重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
可逆性後白質脳症候群(PRES)	0 (0.00)	1 (0.27)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0
可逆性後白質脳症候群	0 (0.00)	1 (0.27)	1 (0.27)	0 (0.00)	1	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表21-3 PRESによる本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
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)
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)

肺炎 (表22)

「肺炎」に関連する副作用の発現割合は0.54% (2/370例)であった。当該副作用はいずれも肺炎であり、ともに非重篤かつグレード3未満であった。発現までの日数は37.0日、転帰は回復及び未回復各1例であり、回復までの日数は7.0日であった。本剤の休薬又は中止に至った症例はなく、本剤の処置はいずれも継続であった。これらの症例について検討した結果、患者素因や原疾患等本剤以外の要因による影響が考えられる症例であり、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

表22-1 肺炎発現状況 (初発)

副作用の種類	発現症例数 (%)	発現までの日数		回復/軽快までの日数	
		症例数	中央値 (最小, 最大)	症例数	中央値 (最小, 最大)
肺炎	2 (0.54)	2	37.0 (4, 70)	1	7.0 (7, 7)
肺炎	2 (0.54)	2	37.0 (4, 70)	1	7.0 (7, 7)

MedDRA/J Version (24.1)

表22-2 肺炎重篤度、グレード、転帰 (初発)

副作用の種類	重篤度		グレード		転帰					
	重篤	非重篤	グレード3以上	グレード3未満	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数					
肺炎	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	1	0	1	0	0	0
肺炎	0 (0.00)	2 (0.54)	0 (0.00)	2 (0.54)	1	0	1	0	0	0

MedDRA/J Version (24.1)

表22-3 肺炎による本剤の処置

副作用の種類	継続	減量	休薬	中止	有害事象発現前に終了
	発現症例数 (%)				
肺炎	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

重篤な有害事象発現状況(表23)

重篤な有害事象の発現割合は59.46%(220/370例)であった。

PT別の主な重篤有害事象(5%以上)は骨髄抑制(15.68%[58/370例])、発熱性好中球減少症(10.27%[38/370例])、血小板数減少(9.19%[34/370例])、肺炎(7.30%[27/370例])、好中球数減少(5.41%[20/370例])であった。

表23 重篤な有害事象の発現状況

安全性解析対象症例数	370
重篤な有害事象の発現症例数	220
重篤な有害事象の発現割合	59.46%

重篤な有害事象の種類	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	84(22.70)
異型肺炎	1(0.27)
菌血症	2(0.54)
気管支炎	1(0.27)
気管支肺アスペルギルス症	7(1.89)
蜂巣炎	5(1.35)
サイトメガロウイルス感染	1(0.27)
憩室炎	1(0.27)
帯状疱疹	2(0.54)
感染	11(2.97)
咽頭炎	1(0.27)
肺炎	27(7.30)
誤嚥性肺炎	1(0.27)
偽膜性大腸炎	1(0.27)
敗血症	15(4.05)
敗血症性ショック	3(0.81)
レンサ球菌性敗血症	1(0.27)
サイトメガロウイルス性腸炎	1(0.27)
大腸菌性菌血症	1(0.27)
ピフィドバクテリウム感染	1(0.27)
モルガネラ感染	1(0.27)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2(0.54)
ブドウ球菌感染	1(0.27)
感染性腸炎	1(0.27)
アデノウイルス感染	1(0.27)
細菌感染	1(0.27)
細菌性肺炎	1(0.27)
腸球菌感染	1(0.27)
真菌性肺炎	6(1.62)
感染性脊椎炎	1(0.27)
真菌性眼内炎	1(0.27)
医療機器関連感染	3(0.81)
真菌性腸炎	1(0.27)
アスペルギルス感染	1(0.27)
カンピロバクター大腸炎	1(0.27)
コリネバクテリウム性菌血症	1(0.27)
ヒトヘルペスウイルス6脳炎	1(0.27)

重篤な有害事象の種類	発現症例数(%)
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)	3(0.81)
小腸癌	1(0.27)
肺の悪性新生物	1(0.27)
中枢神経系転移	1(0.27)
血液およびリンパ系障害	109(29.46)
貧血	9(2.43)
播種性血管内凝固	6(1.62)
好酸球増加症	1(0.27)
発熱性好中球減少症	38(10.27)
白血球増加症	1(0.27)
白血球減少症	1(0.27)
骨髄抑制	58(15.68)
好中球減少症	14(3.78)
汎血球減少症	4(1.08)
血小板減少症	6(1.62)
血栓性微小血管症	1(0.27)
血球減少症	1(0.27)
免疫系障害	1(0.27)
消化管移植片対宿主病	1(0.27)
代謝および栄養障害	10(2.70)
脱水	2(0.54)
糖尿病	1(0.27)
高血糖	1(0.27)
高カリウム血症	1(0.27)
低カリウム血症	1(0.27)
低マグネシウム血症	1(0.27)
低ナトリウム血症	1(0.27)
腫瘍崩壊症候群	2(0.54)
鉄過剰	1(0.27)
神経系障害	12(3.24)
意識変容状態	1(0.27)
脳出血	4(1.08)
脳梗塞	2(0.54)
浮動性めまい	1(0.27)
神経痛	1(0.27)
失神	1(0.27)
脊髄硬膜下血腫	1(0.27)
塞栓性脳梗塞	1(0.27)

重篤な有害事象の種類	発現症例数(%)
心臓障害	12(3.24)
不整脈	1(0.27)
心房細動	1(0.27)
心不全	8(2.16)
急性心不全	2(0.54)
心筋炎	1(0.27)
心嚢液貯留	2(0.54)
血管障害	4(1.08)
低血圧	1(0.27)
出血	3(0.81)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15(4.05)
急性呼吸窮迫症候群	1(0.27)
喀血	1(0.27)
低酸素症	2(0.54)
間質性肺疾患	4(1.08)
胸膜炎	1(0.27)
肺胞出血	3(0.81)
肺水腫	1(0.27)
器質化肺炎	2(0.54)
胃腸障害	25(6.76)
虚血性大腸炎	1(0.27)
便秘	1(0.27)
腸炎	2(0.54)
出血性腸炎	1(0.27)
胃腸出血	11(2.97)
消化管壊死	1(0.27)
消化管穿孔	2(0.54)
イレウス	2(0.54)
腸管虚血	1(0.27)
悪心	1(0.27)
上部消化管出血	3(0.81)
下部消化管出血	3(0.81)
壊死性大腸炎	1(0.27)
肝胆道系障害	26(7.03)
胆管炎	1(0.27)
急性胆嚢炎	1(0.27)
肝機能異常	16(4.32)
黄疸	1(0.27)
肝障害	9(2.43)
皮膚および皮下組織障害	7(1.89)
急性熱性好中球性皮膚症	1(0.27)
多形紅斑	2(0.54)
発疹	2(0.54)
斑状丘疹状皮疹	1(0.27)
中毒性皮疹	1(0.27)

重篤な有害事象の種類	発現症例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	5(1.35)
関節痛	1(0.27)
背部痛	1(0.27)
筋膜炎	1(0.27)
横紋筋融解症	1(0.27)
筋肉内血腫	1(0.27)
腎および尿路障害	16(4.32)
神経因性膀胱	1(0.27)
腎障害	3(0.81)
腎不全	1(0.27)
膀胱出血	1(0.27)
腎機能障害	8(2.16)
慢性腎臓病	1(0.27)
急性腎障害	2(0.54)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(1.35)
発熱	5(1.35)
臨床検査	67(18.11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1(0.27)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.54)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1(0.27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.81)
血圧上昇	1(0.27)
C-反応性蛋白増加	1(0.27)
心電図QT延長	8(2.16)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.27)
ヘモグロビン減少	2(0.54)
リンパ球数減少	1(0.27)
好中球数減少	20(5.41)
血小板数減少	34(9.19)
白血球数減少	15(4.05)
肝酵素上昇	1(0.27)
アスペルギルス検査陽性	1(0.27)
肝機能検査値上昇	1(0.27)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.27)
硬膜下血腫	1(0.27)
外科および内科処置	1(0.27)
中心静脈カテーテル留置	1(0.27)

MedDRA/J Version (24.1)

造血幹細胞移植 (HSCT) の実施

HSCTの実施状況 (表24)

移植の種類では同種移植が100% (55/55例) であり、内訳は末梢血幹細胞 (Peripheral Blood stem cell : PB) 41.8% (23/55例)、臍帯血移植 (Cord Blood Transplantation : CBT) 36.4% (20/55例)、骨髄 (Bone Marrow : BM) 21.8% (12/55例) であった。生着が確認できた症例は96.4% (53/55例) であった。

表24 HSCTの実施状況

		症例数 (%)
対象症例		55
移植の種類		
同種移植		55 (100.0)
内訳	BM	12 (21.8)
	PB	23 (41.8)
	CBT	20 (36.4)
ドナー	血縁者	21 (38.2)
	非血縁者	34 (61.8)
HLAの一致度	完全一致	18 (32.7)
	部分的一致	37 (67.3)
自家移植		0 (0.0)
生着の有無		
無		2 (3.6)
有		53 (96.4)

HSCT前後における本剤の投与状況 (表25)

観察期間中にHSCTが実施された55例のうち、HSCT実施後に本剤を再開された36例におけるHSCT前後の本剤の投与状況を示した。

1日投与量 (中央値) はHSCT直前で120mg、HSCT直後で80mgであった。

表25 HSCT前後における本剤の投与状況

	HSCT直前 (%)	HSCT直後 (%)
対象症例	36	36
1日投与量区分		
40mg	1 (2.8)	13 (36.1)
80mg	5 (13.9)	7 (19.4)
120mg	25 (69.4)	14 (38.9)
160mg	1 (2.8)	0 (0.0)
200mg	3 (8.3)	0 (0.0)
その他	1 (2.8)	2 (5.6)
1日投与量		
例数	36	36
平均値±標準偏差	117.2±35.83	77.8±37.88
中央値	120.0	80.0
最小値, 最大値	20, 200	20, 120

造血幹細胞移植 (HSCT) の実施

HSCTまでの投与期間及びHSCT後本剤再開までの期間 (表26)

HSCTまでの投与期間(中央値)は65.0日であり、HSCT後本剤再開までの期間(中央値)は44.5日であった。

表26 HSCTまでの投与期間及びHSCT後本剤再開までの期間

	HSCT有症例
対象症例	55
移植までの投与期間(日)	
例数	55
平均値±標準偏差	74.7±43.47
中央値	65.0
最小値, 最大値	22, 241
移植後、本剤再開までの期間(日)	
例数	36
平均値±標準偏差	50.6±21.20
中央値	44.5
最小値, 最大値	24, 108



ゾスパタ錠 40mg

劇薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること) XOSPATA®

貯法：室温保存 有効期間：4年

販売名	ゾスパタ錠40mg
承認番号	23000AMX00824
薬価基準収載	2018年11月
販売開始	2018年12月

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)




本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1錠中)	添加剤
ギルテリチニブ フマル酸塩44.2mg (ギルテリチニブ として40mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルム コーティ ング錠	淡黄色				★235
		直径	厚さ	重量	
		約7.1mm	約3.5mm	約144mg	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17. 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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3

6. 用法及び用量

通常、成人にはギルテリチニブとして120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	120mg
1段階減量	80mg
2段階減量	40mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT間隔延長 [電子添文8.1, 9.1.1, 11.1.4 参照]	500msecを超える延長	480msec以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード3	グレード1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	グレード4	投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAEに準じる。

7.3 4週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1日1回200mgに増量することができる。なお、200mgから減量する場合は1日1回120mg以下の用量とすること。

8. 重要な基本的注意

- QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査 (カリウム、マグネシウム等) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正 (カリウム、マグネシウム等) を行うこと。[電子添文7.2, 9.1.1, 11.1.4 参照]
- 骨髓抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[電子添文11.1.1 参照]
- 出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[電子添文11.1.3 参照]
- 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[電子添文11.1.6 参照]
- 腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[電子添文11.1.7 参照]
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[電子添文11.1.9 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[電子添文7.2, 8.1, 11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[電子添文9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験 (ラット) において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。[電子添文9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ギルテリチニブは主としてCYP3A4により代謝される。また、P-糖蛋白質 (P-gp) の基質である。[電子添文16.4 参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等 [電子添文16.7.1 参照]	CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 [電子添文16.7.2 参照]	併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカイナムド オンダンセトロン 等	併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少(27.2%)、貧血(23.2%)、好中球減少(18.7%)、発熱性好中球減少症(15.9%)、白血球減少(12.6%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[電子添文8.2 参照]

11.1.2 感染症

肺炎(3.3%)、肺感染(0.8%)、敗血症(1.2%)等の重度の感染症があらわれることがある。

11.1.3 出血

脳出血(0.4%)、硬膜下血腫(0.4%)等の出血があらわれることがある。[電子添文8.3 参照]

11.1.4 QT間隔延長(5.7%)

[電子添文7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.5 心膜炎(1.2%)、心不全(0.8%)、心嚢液貯留(1.2%)

11.1.6 肝機能障害

ALT上昇(29.7%)、AST上昇(28.0%)、ビリルビン上昇(3.7%)、γ-GTP上昇(0.8%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[電子添文8.4 参照]

11.1.7 腎障害

急性腎障害(1.2%)等の腎障害があらわれることがある。[電子添文8.5 参照]

11.1.8 消化管穿孔(0.8%)

11.1.9 間質性肺疾患(0.4%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[電子添文8.6 参照]

11.1.10 過敏症

アナフィラキシー(0.4%)等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.11 可逆性後白質脳症候群(頻度不明)

可逆性後白質脳症候群が疑われる症状(痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等)が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、結膜出血、網膜出血、眼乾燥、眼窩周囲浮腫、羞明、視力低下	
胃腸障害	悪心、下痢	便秘、嘔吐	腹痛、口内炎、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、口腔内出血、消化不良、大腸炎、口腔粘膜水疱形成	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、顔面浮腫、疼痛、末梢腫脹	
肝胆道系障害			肝機能異常、高ビリルビン血症	
感染症及び寄生虫症			上気道感染、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり、胸水	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症、薬疹、皮膚疼痛、点状出血、皮膚色素過剰、蕁麻疹、皮膚炎、丘疹性皮膚疹、紫斑、斑状皮膚疹	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙攣	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、高血糖、脱水、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー、異常感覚、末梢性感覚ニューロパチー、知覚過敏、感覚鈍麻、神経痛、痙攣発作、傾眠	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			膣出血	
臨床検査	ALP増加、CK増加		LDH増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、アルドラーゼ増加、体重減少、アミラーゼ増加、リンパ球数減少、体重増加、血中リン減少、駆出率減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、1日1回200mgを超える用量で本剤を反復投与した際に、肝機能検査値異常(AST増加、ALT増加)、CK増加及びQT間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第I/II相試験において、本剤投与後に白血病細胞の分化を伴い、発熱、低血圧等が認められた症例が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響(眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化)が認められている。

* 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

42錠(21錠×2)

(*2023年5月改訂)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

製造販売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371
[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>



専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を開覧できます。

XSP02-D01-01-N

製造販売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371

[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>



00114987233105821

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(2023年6月作成) INF-KA

XSP34003Z04