

**タシグナカプセル特定使用成績調査
(CAMN107A1402, 小児の慢性骨髄性白血病) の最終集計結果
(再審査結果通知書受領後)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、タシグナカプセル特定使用成績調査（CAMN107A1402, 小児の慢性骨髄性白血病）の最終集計結果（再審査結果通知書受領後）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（DR's Net）に掲載致しました。

＜留意点＞

- 2018 年 1 月～2021 年 11 月の間で収集された情報です
- 薬機法 14 条の 4 に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2020 年 12 月改訂（第 2 版）※ 抜粋

【効能又は効果】

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

【用法及び用量】

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして 1 回約 230mg/m²）を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回投与量
0.32m ² 以下	50mg
0.33～0.54m ²	100mg
0.55～0.76m ²	150mg
0.77～0.97m ²	200mg
0.98～1.19m ²	250mg
1.20～1.41m ²	300mg
1.42～1.63m ²	350mg
1.64m ² 以上	400mg

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
1 調査の要約	4
2 略号一覧	7
3 結果	8
3.1 対象患者及び施設数	8
3.2 症例構成	8
3.3 患者背景	8
3.4 本剤の投与状況	9
3.4.1 本調査の中止状況	11
3.5 安全性	11
3.5.1 有害事象発現状況	11
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	12
3.5.3 副作用発現状況	13
3.5.4 重篤な副作用発現状況	13
3.5.5 投与中止に至った事象	14
3.5.6 死亡	14
3.5.7 安全性検討事項	14
3.5.8 患者要因別安全性解析	17
3.5.9 特別な背景を有する患者	17
3.6 有効性	17
3.6.1 全有効性解析対象症例での有効性	18
3.6.2 患者要因別有効性解析	18
3.6.3 特別な背景を有する患者	18
4 考察	19
4.1 調査結果の概要	19
4.1.1 安全性	19
4.1.2 有効性	21
4.2 調査方法等の限界	21
4.3 結果の解釈	21
4.4 一般化可能性	21
5 結論	22
6 付録	22
6.1 安全性検討事項	22

表 一 覧

Table 3-1	症例構成	8
Table 3-2	身長・体重測定時点の一日投与量（安全性解析対象症例）	10
Table 3-3	Grade 別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） ...	11
Table 3-4	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	12
Table 3-5	Grade 別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	13
Table 3-6	重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	14
Table 3-7	Grade 別の安全性検討事項の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	14
Table 6-1	安全性検討事項の定義	22

1 調査の要約

製造販売後調査の標題	タシグナカプセル特定使用成績調査（小児の慢性骨髄性白血病）
キーワード	日本, ニロチニブ塩酸塩水和物, 小児, 慢性骨髄性白血病, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	承認時の慢性骨髄性白血病（Chronic Myelogenous Leukaemia, CML）の小児患者を対象とした臨床試験の国内症例数（9例）は極めて限られていた。そのため、特定使用成績調査を実施することにより、使用実態下で小児 CML 患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性を検討することとした。
調査の課題及び目的	小児の CML 患者を対象にタシグナカプセルを使用実態下で投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	本調査は、小児の CML の効能・効果において本剤を使用した患者を対象とした、多施設共同、中央登録方式、非対照、非盲検の特定使用成績調査である。
調査の要件	該当なし
対象患者	本調査の対象は、以下のすべての選択基準を満たす患者とする。 <ul style="list-style-type: none"> 慢性期又は移行期 CML の診断を受けた患者 小児での適応承認取得以降にタシグナカプセルを初めて投与された 18 歳未満（投与開始時）の患者
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、身長／体重、Tanner 分類スコア、併用薬剤、併用療法、妊娠の有無、有効性、臨床検査、有害事象、剖検の有無、中止・脱落
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2018 年 1 月 22 日に本調査を開始し、調査終了日（2021 年 11 月 30 日）までに 10 例が登録され、10 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例はともに 10 例で、男性 6 例、女性 4 例であった。安全性解析対象症例 10 例の投与状況は、投与後 1 年間の観察終了時点で、7 例で継続して投与、3 例で有害事象により一時的な休薬があったものの、その後に再開しており、投与中止に至った症例はいなかった。本剤が継続投与された 7 例の 1 日平均投与量は、400 mg が 1 例、500 mg が 2 例、600 mg が 3 例、及び 700 mg が 1 例であった。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象症例 10 例中、副作用は 5 例（50.00%）に認められた。副作用の内訳は血中ビリルビン増加が 2 例、骨髄抑制、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝障害、湿疹、筋肉痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び血中非結合ビリルビン増加が各 1 例であった。重篤度は 1 例の高ビリルビン血症が重篤、それ以外は非重篤であり、Grade 3 以上の事象はなかった。報告された副作用はいずれも、本剤の休薬、減量、並びに薬物治療によりコントロール可能であり、本剤の投与中止に至らなかった。また、死亡した症例はなかった。小児 CML を対象とした国際共同

	<p>第II相試験（A2203試験）では、初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者58例（日本人9例を含む）中50例（86.2%）に副作用が認められており、A2203試験と比較して高い傾向は認められなかった。本調査で発現した副作用は、A2203試験及び成人使用成績調査の小児症例でも発現した副作用で、本剤の添付文書でも注意喚起しているものであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項の骨髄抑制の副作用は、安全性解析対象症例10例のうち1例（10.00%）に発現し、骨髄抑制であった。本事象は非重篤、Gradeは1で、本剤を休業し軽快した。 安全性検討事項の肝毒性の副作用は、安全性解析対象症例10例のうち4例（40.00%）に発現した。その内訳は血中ビリルビン増加が1例、血中非結合ビリルビン増加及び肝障害が1例、肝機能異常及び高ビリルビン血症が1例、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が1例であった。高ビリルビン血症の1例が重篤、Grade2であり、他の事象はいずれも非重篤、Grade1であった。 安全性検討事項以外の重要な安全性では、成長障害について検討し、Tanner分類スコアの情報を入手した7例では、投与開始前から、発育の段階及び陰毛発生の段階ともに変化なしは5例、陰毛発生の段階が1段階以上増加した症例は2例であった。また、安全性解析対象症例10例の、個々の症例における身長0ヵ月時点及び12ヵ月後の測定値、並びに12ヵ月後の0ヵ月時点からの変化量を、暦年齢での平均値及び平均変化量と比較検討したところ、男性2例及び女性の1例は、暦年齢及び暦年齢から1年後のそれぞれの身長の平均値及び変化量に比べ、いずれも低かったが、そのうち男性の1例は合併症に低身長を有しており、他の7例では、暦年齢での平均値及び平均変化量と比較して基準値を逸脱した症例はなかった。A2203試験では、58例中3例に成長遅延に関する副作用が発現したが、本調査では成長障害に関する有害事象及び明確な懸念事項は確認されなかった。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性解析対象症例10例のうち投与開始時に血液学的完全奏効（Complete Hematologic Response, CHR）、細胞遺伝学的完全奏効（Complete Cytogenetic Response, CCyR）、及び分子遺伝学的大奏効（Major Molecular Response, MMR）を達成していた患者は、それぞれ4例、2例、2例で、本調査で有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとしてCHR：10例、CCyR：10例及びMMR：7例であった。2009年2月16日～2019年1月18日まで実施した本剤の成人CMLを対象とした使用成績調査（A1401調査）では、7例の小児（18歳未満）慢性期CML症例が報告され、最長3年間と定めた観察期間でのベストレスポンスとして、CHRは100%、Major CyRは100.0% [Complete 85.71%（6/7例）、Partial 14.29%（1/7例）]であった。本調査で認められた有効性は、本剤のA2203試験、及びA1401調査での小児症例に認められた有効性と大きな違いは認められなかった。
結論	本調査の結果から、臨床試験時の副作用の発現割合及び種類と大きな違い

	は認められなかった。その他、小児 CML 患者に対する安全性及び有効性に新たな懸念事項は認められなかったことから、追加の措置を講じる必要はないと考える。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ALT(GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST(GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
CCyR	complete cytogenetic response	細胞遺伝学的完全奏効
CHR	complete hematologic response	血液学的完全奏効
CML	chronic myelogenous leukaemia	慢性骨髄性白血病
D-Bil	direct bilirubin	直接ビリルビン
I-Bil	indirect bilirubin	間接ビリルビン
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LLT	lowest level term	下層語
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMR	major molecular response	分子遺伝学的大奏効
PT	preferred term	基本語
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン

3 結果

調査開始日（2018年1月22日）から調査終了日（2021年11月30日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、8施設から10例が登録され、全例が固定された。

3.2 症例構成

症例構成を Table 3-1 に示す。10例が登録及び調査票固定症例であり、全例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例	10
調査票未収集症例	0
収集不能*	0
調査票収集中（再調査中を含む）	0
調査票固定症例	10
安全性解析対象除外症例	0
安全性解析対象症例	10
有効性解析対象除外症例	0
有効性解析対象症例	10

Source : Table AS_T001

* 収集できなかった症例

3.3 患者背景

調査票固定症例10例の患者背景の概要を以下に示す。

- 性別は、男性6例、女性4例であった。
- 年齢は12歳未満2例、12歳以上18歳未満8例であった（年齢範囲：9～17歳）。
- 身長は114.9～168.2 cm、体重は21.5～60.6 kgであった。
- 合併症は2例に認められ、低身長及び網膜出血が各1例であった。
- 本剤開始時のCMLの病期は慢性期が10例であり、移行期の患者はいなかった。
- 原疾患に対して前治療薬を使用していた症例は5例であった。ハイドレア、イマチニブ、及びダサチニブの治療歴がある1例、イマチニブ及びダサチニブの治療歴がある1例は、いずれも治療抵抗性を示し本剤に切り替えていた。イマチニブ単剤の治療歴がある2例のうち1

例は発熱及び白血球数（好中球数）減少で、もう1例は筋肉痛による不耐容で本剤に切り替えていた。イマチニブ及びハイドレアの治療歴がある1例は、治療抵抗性及び発熱と頭痛による不耐容で本剤に切り替えていた。

3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例10例の身長・体重測定時点の一日投与量を Table 3-2 に示す。

安全性解析対象症例10例の投与状況は、3例で有害事象による休薬があった。本剤が継続投与された7例の1日投与量は、400 mg が1例、500 mg が2例、600 mg が3例、及び700 mg が1例であった。これらの症例のうち5例はいずれの時点でも、添付文書に記載の体表面積に合わせた用量が投与された。添付文書に記載の体表面積に合わせた用量以外で投与された症例は2例おり、14歳男性は、本剤投与113日目の体表面積が1.42 m²（体表面積に合わせた1日投与量は700 mg）で、15歳男性は、投与開始時の体表面積が1.46 m²（体表面積に合わせた1日投与量は700 mg）であったが、観察期間終了まで1日投与量600 mg で投与された。（Table 3-2）。なお、いずれの患者についても、添付文書に記載の体表面積に合わせた用量より減量した用量で投与された理由は収集していない。

継続投与されなかった（休薬した）3例の休薬理由はいずれも有害事象であった。各症例の投与、休薬及び再開の経緯を以下に示す。

- 本剤投与開始日及び投与90日目の体表面積に合わせた1日投与量はそれぞれ700 mg 及び800 mg であるものの、600 mg が投与され、Day 146、有害事象である血中ビリルビン増加が発現し休薬、Day 174に600 mg で再開され、観察期間を終了した。
- 投与開始時には体表面積に合わせた1日投与量700 mg が投与されたが、Day 34、有害事象である骨髄抑制が発現し休薬、Day 48に300 mg で再開以降、体表面積に合わせた投与量より低い用量（300 mg～500 mg）で投与され、観察期間を終了した。
- 本剤投与開始時から7日間は、体表面積に合わせた1日投与量の半量である300 mg が投与され、その後体表面積に合わせた1日投与量である600 mg に増量したところ、Day 11、有害事象である高ビリルビン血症及び肝機能異常が発現し休薬、Day 16に300 mg で再開以降、体表面積に合わせた1日投与量より低い用量（300 mg～450 mg）で投与され、観察期間を終了した。

なお、本剤の添付文書（2020年12月改訂、第2版）及びインタビューフォーム（2020年12月改訂、第20版）に記載されている小児の用法及び用量は以下のとおりである。

【用法及び用量】

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230 mg/m²）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積に合わせた本剤の1日投与量

体表面積	1回投与量	1日投与量
0.32 m ² 以下	50 mg	100 mg
0.33～0.54 m ²	100 mg	200 mg
0.55～0.76 m ²	150 mg	300 mg
0.77～0.97 m ²	200 mg	400 mg
0.98～1.19 m ²	250 mg	500 mg
1.20～1.41 m ²	300 mg	600 mg
1.42～1.63 m ²	350 mg	700 mg
1.64 m ² 以上	400 mg	800 mg

Table 3-2 身長・体重測定時点の一日投与量（安全性解析対象症例）

性別	年齢 (歳)	本剤投与開始日 からの日数	体表面積 (m ²)	1日投与量 (mg) *
男性	14	-	1.26	-
		113	1.42	600
男性	12	-	1.09	-
		111	1.13	500
		209	1.15	500
		370	1.18	500
男性	17	-	1.62	-
		90	1.67	600
女性	10	-	1.14	-
		92	1.17	500
		169	1.18	500
		278	1.19	500
		362	1.18	500
女性	14	-	1.51	-
		48	1.52	300
		55	1.52	500
		69	1.54	400
		76	1.54	300
		90	1.54	300
		178	1.54	300
		248	1.53	300
370	1.53	300		
女性	9	-	0.82	-
		116	0.82	400
		179	0.82	400
		284	0.83	400
		368	0.84	400
女性	14	-	1.29	-

性別	年齢 (歳)	本剤投与開始日 からの日数	体表面積 (m ²)	1日投与量 (mg) *
		13	1.28	-
		91	1.30	300
		189	1.32	300
		245	1.32	450
		359	1.31	400
男性	12	-	1.24	-
		85	1.29	600
		190	1.30	600
		253	1.31	600
		358	1.37	600
男性	12	-	1.58	-
		64	1.56	700
		193	1.53	700
		264	1.51	700
		384	1.55	700
男性	15	-	1.46	-
		203	1.52	600
		273	1.54	600

Source : Listing VS_L001 から抜粋

- : 非該当

*身長・体重測定時点の一日投与量

3.4.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 10 例で本調査を中止した症例はいなかった。

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例 10 例の Grade 別の有害事象発現状況を Table 3-3 に示す。

有害事象は 6 例 (60.00%) に発現した。血中ビリルビン増加が 2 例に発現し、それ以外は各 1 例で発現した。Grade 3 以上の事象はなかった。本剤との因果関係は、悪心及び発疹以外はすべて「関連あり」であった。

Table 3-3 Grade 別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	6 (60.00)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	1 (10.00)	0 (0.00)
骨髄抑制	1 (10.00)	0 (0.00)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
胃腸障害	1 (10.00)	0 (0.00)
悪心	1 (10.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (20.00)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (10.00)	0 (0.00)
高ビリルビン血症	1 (10.00)	0 (0.00)
肝障害	1 (10.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (20.00)	0 (0.00)
湿疹	1 (10.00)	0 (0.00)
発疹	1 (10.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.00)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (10.00)	0 (0.00)
臨床検査	3 (30.00)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	2 (20.00)	0 (0.00)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (10.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T001

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTはGrade >= 3の列での発現割合の降順 -> PTコード順に表示
MedDRA/J version 24.0

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 10例の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-4](#) に示す。重篤な有害事象は 1例 (10.00%) に発現し、高ビリルビン血症であった。本剤との因果関係は「関連あり」、転帰は軽快であった。本事象の詳細は [3.5.4](#) 項に示す。

Table 3-4 重篤な有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
合計	1 (10.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	1 (10.00)	0 (0.00)
高ビリルビン血症	1 (10.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T003

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTはGrade >= 3の列での発現割合の降順 -> PTコード順に表示
MedDRA/J version 24.0

3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例 10 例の Grade 別の副作用発現状況を Table 3-5 に示す。

副作用は 5 例 (50.00%) に発現した。副作用の内訳は血中ビリルビン増加が 2 例, それ以外は各 1 例であった。Grade 3 以上の事象はなかった。

Table 3-5 Grade 別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
合計	5 (50.00)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害		
骨髄抑制	1 (10.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (20.00)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (10.00)	0 (0.00)
高ビリルビン血症	1 (10.00)	0 (0.00)
肝障害	1 (10.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.00)	0 (0.00)
湿疹	1 (10.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.00)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (10.00)	0 (0.00)
臨床検査	3 (30.00)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.00)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	2 (20.00)	0 (0.00)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (10.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T005

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は Grade >= 3 の列での発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例 10 例の重篤な副作用発現状況を Table 3-6 に示す。重篤な副作用は 1 例 (10.00%) に認められ, 高ビリルビン血症であった。その詳細を以下に示す。

- 本事象は 14 歳の女性に発現した。本剤投与開始時の T-Bil 及び直接ビリルビン (D-Bil) は, それぞれ 0.6 mg/dL 及び 0.2 mg/dL であった。本剤投与開始時から 7 日間は, 体表面積に合わせた 1 日投与量の半量である 300 mg が投与され, その後体表面積に合わせた 1 日投与量である 600 mg に増量したところ, Day 11, 高ビリルビン血症が発現 (T-Bil : 3.0 mg/dL, D-Bil : 1.0 mg/dL) し, 本剤を休薬し, 治療薬としてウルソの投与を開始した。Day 16, 軽快し (T-Bil : 1.3 mg/dL, D-Bil : 0.6 mg/dL), 体表面積に合わせた 1 日投与量 (600 mg) より低い用量 (300 mg) で投与を再開した。Day 18, 治療薬としてグリチロンの投与を開始した。Day

23, 450 mg に増量した。Day 38, 高ビリルビン血症が再発した (T-Bil : 2.4 mg/dL, D-Bil : 0.8 mg/dL)。Day 39, 本剤の 1 日投与量を 300 mg に減量し, Day 42, 軽快した (T-Bil : 1.2 mg/dL, D-Bil は報告なし)。2 回の高ビリルビン血症は, いずれも重篤と判断された。本事象の治療薬のウルソ及びグリチロンは継続された。

Table 3-6 重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	1 (10.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	1 (10.00)	0 (0.00)
高ビリルビン血症	1 (10.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T007

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は Grade \geq 3 の列での発現割合の降順 -> PT コード順に表示
MedDRA/J version 24.0

3.5.5 投与中止に至った事象

安全性解析対象症例 10 例で投与中止に至った事象は発現しなかった。

3.5.6 死亡

安全性解析対象症例 10 例で死亡した症例はなかった。

3.5.7 安全性検討事項

安全性解析対象症例 10 例で Grade 別の安全性検討事項の副作用の発現状況を Table 3-7 に示す。

安全性検討事項の副作用は 5 例 (50.00%) に発現した。発現した安全性検討事項の副作用は, 肝毒性が 4 例 (40.00%) 及び骨髄抑制が 1 例 (10.00%) であった。

Table 3-7 Grade 別の安全性検討事項の副作用の発現状況 (安全性解析対象症例)

安全性検討事項	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	5 (50.00)	0 (0.00)
QT 間隔延長	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髄抑制	1 (10.00)	0 (0.00)
動脈閉塞性事象	0 (0.00)	0 (0.00)
出血 (頭蓋内出血, 消化管出血, 後腹膜出血)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症	0 (0.00)	0 (0.00)
肝毒性	4 (40.00)	0 (0.00)
膵炎	0 (0.00)	0 (0.00)

安全性検討事項	安全性解析対象症例 N=10	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
体液貯留	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	0 (0.00)	0 (0.00)
心不全	0 (0.00)	0 (0.00)
心膜炎	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
消化管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)
脳浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.00)	0 (0.00)

Source : Table AE_T010

同一症例に同一の安全性検討事項が複数回発現した場合、1例としてカウント

3.5.7.1 骨髄抑制

安全性検討事項の骨髄抑制の副作用は、安全性解析対象症例 10 例のうち 1 例 (10.00%) に発現し、骨髄抑制であった。本事象は非重篤、Grade は 1 で、本剤を休薬し軽快した。以下に詳細な経過を示す。

- 骨髄抑制を発現した 1 例の白血球数及び血小板数は、投与開始前がそれぞれ 42,200 / μ L 及び 5,469,000 / μ L であった。投与開始時には体表面積に合わせた 1 日投与量 700 mg が投与されたが Day 34、骨髄抑制が発現し (白血球数 : 2,600 / μ L, 血小板数 : 190,000 / μ L), 本剤を休薬した。Day 48、軽快 (白血球数 : 2,300 / μ L, 血小板数 : 200,000 / μ L) と判定されたため、本剤の投与を再開したが、体表面積に合わせた投与量より低い用量 (300 mg~500 mg) に減量し、観察期間を終了した。

3.5.7.2 肝毒性

安全性検討事項の肝毒性の副作用は、安全性解析対象症例 10 例のうち 4 例 (40.00%) に発現した。その内訳は血中ビリルビン増加が 1 例、血中非抱合ビリルビン増加及び肝障害が 1 例、肝機能異常及び高ビリルビン血症が 1 例、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が 1 例であった。肝毒性の Grade は高ビリルビン血症の 1 例が Grade 2 であり、他の事象はいずれも Grade 1 であった。以下に各症例の詳細な経過を示す。

- 血中ビリルビン増加を発現した 1 例の T-Bil は、投与開始前が 0.40 mg/dL であった。Day 146、血中ビリルビン増加が発現し (T-Bil : 2.15 mg/dL), 本剤を休薬した。Day 174、回復し (T-Bil : 0.55 mg/dL), 本剤を再開した。
- 肝障害及び血中非抱合ビリルビン増加を発現した 1 例の投与開始前の検査値は、間接ビリルビン (I-Bil) : 0.9 mg/dL, AST (GOT) : 24 U/L, 及び ALT (GPT) : 11 U/L であった。Day 57、肝障害及び血中非抱合ビリルビン増加が発現したが [I-Bil : 1.8 mg/dL, AST

(GOT) : 37 U/L, ALT (GPT) : 52 U/L] , 本剤は継続された。Day 362, 肝障害は軽快したが [AST (GOT) : 38 U/L, ALT (GPT) : 41 U/L] , 血中非結合ビリルビン増加は未回復であった (I-Bil : 2.0 mg/dL) 。

- 肝機能異常及び高ビリルビン血症を発現した 1 例の投与開始前の検査値は, T-Bil : 0.6 mg/dL, D-Bil : 0.2 mg/dL, AST (GOT) : 19 U/L, ALT (GPT) : 10 U/L, 及び γ -GTP : 16 U/L であった。Day 11, 肝機能異常及び高ビリルビン血症が発現し [T-Bil : 3.0 mg/dL, D-Bil : 1.0 mg/dL, AST (GOT) : 49 U/L, ALT (GPT) : 59 U/L, γ -GTP : 41 U/L] , 本剤を休薬した。Day 16, 高ビリルビン血症が軽快し (T-Bil : 1.3 mg/dL, D-Bil : 0.6 mg/dL) , 体表面積に合わせた 1 日投与量 (600 mg) より低い用量 (300 mg) で投与を再開した。Day 23, 450 mg に増量した。Day 38, 高ビリルビン血症が再発した (T-Bil : 2.4 mg/dL, D-Bil : 0.8 mg/dL) 。Day 39, 本剤の 1 日投与量を 300 mg に減量し, Day 42, 高ビリルビン血症が軽快した (T-Bil : 1.2 mg/dL, D-Bil は報告なし) 。Day 245, 肝機能異常が軽快した [AST (GOT) : 20 U/L, ALT (GPT) : 14 U/L] 。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加を発現した 1 例の投与開始前の検査値は, T-Bil : 0.4 mg/dL 及び ALT (GPT) : 16 U/L であった。Day 4, 血中ビリルビン増加を発現し (T-Bil : 1.2 mg/dL) , Day 22, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現したが [ALT (GPT) : 34 U/L] , 本剤は継続された。Day 411, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (転帰時の検査値未報告) は未回復, Day 608, 血中ビリルビン増加 (T-Bil : 1.3 mg/dL) も未回復であった。

3.5.7.3 安全性検討事項以外の重要な安全性

本項では, 医薬品リスク管理計画で規定した安全性検討事項以外の重要な安全性について述べる。

3.5.7.3.1 成長障害

安全性解析対象症例 10 例のうち 7 例で Tanner 分類スコアの情報を入手した。

Tanner 分類スコアについて, 投与開始前から, 発育の段階及び陰毛発生の段階ともに変化なしは 5 例, 陰毛発生の段階が 1 段階以上増加した症例は 2 例であった。

安全性解析対象症例 10 例の, 個々の症例における身長 の 0 ヶ月時点及び 12 ヶ月後の測定値, 並びに 12 ヶ月後の 0 ヶ月時点からの変化量を, 暦年齢での平均値及び平均変化量と比較検討した。男性 2 例及び女性の 1 例は, 暦年齢及び暦年齢から 1 年後のそれぞれの身長の平均値及び変化量*に比べ, いずれも低かったが, そのうち男性の 1 例は合併症に低身長を有していた。他の 7 例では, 暦年齢での平均値及び平均変化量と比較し基準値を逸脱した患者はいなかった。よって, 本調査では成長障害に関する明確な懸念事項は確認されなかった。

*一般社団法人日本小児内分泌学会，学会員および医療従事者の方へ，日本人小児の体格の評価，1. 身長と体重の標準値，1) 平均身長・平均体重およびその標準偏差と，横断的成長曲線（身長・体重 SD 曲線）（附表 1）（<http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo1.pdf>）

3.5.8 患者要因別安全性解析

本調査では患者要因別安全性解析は計画していない。

3.5.9 特別な背景を有する患者

3.5.9.1 小児（15 歳未満）

安全性解析対象症例 10 例のうち 8 例が 15 歳未満であった。副作用は 4 例に発現し，発現した事象は骨髄抑制，肝機能異常，高ビリルビン血症，肝障害，湿疹，筋肉痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，及び血中非結合ビリルビン増加が各 1 例であった。重篤度は 高ビリルビン血症が重篤，それ以外は非重篤であった。Grade 3 以上の事象はなかった。

3.5.9.2 小児（18 歳未満）

本調査は 18 歳未満を対象とした。安全性解析対象症例 10 例における副作用の発現状況を 3.5.3 項に示した。

3.5.9.3 高齢者

本調査の対象は 18 歳未満であり，高齢者は登録されなかった。

3.5.9.4 妊婦

安全性解析対象症例の女性 4 例で該当する症例はなかった。

3.5.9.5 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 10 例で該当する症例はなかった。

3.5.9.6 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 10 例で該当する症例はなかった。

3.6 有効性

本調査の有効性評価は，調査責任／分担医師が投与開始時（投与開始前 1 ヶ月以内），本剤投与開始 3 ヶ月後，本剤投与開始 6 ヶ月後，投与開始 1 年後又は中止時に CHR，CCyR，及び MMR の達成の有無を確認した。投与開始時点の状態にかかわらず，各調査単位期間の間に少なくとも 1 回 CHR，CCyR，及び MMR の基準を満たした場合，各項目を達成した患者とした。

3.6.1 全有効性解析対象症例での有効性

有効性解析対象症例 10 例のうち、投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例であった。

投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後、及び投与 1 年後における CHR を達成した症例は、いずれも 10 例であった。CCyR を達成した症例は、それぞれ 3 例, 9 例, 及び 9 例であった。MMR を達成した症例は、それぞれ 3 例, 5 例, 及び 7 例であった。

3.6.1.1 初発患者

有効性解析対象症例 10 例のうち初発 CML5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、いずれも 0 例であった。

投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後、及び投与 1 年後に CHR を達成した症例は、いずれも 5 例であった。CCyR を達成した症例は、それぞれ 1 例, 5 例, 及び 5 例であった。MMR を達成した症例は、それぞれ 1 例, 2 例, 及び 3 例であった。

3.6.1.2 抵抗性／不耐容患者

有効性解析対象症例 10 例のうち抵抗性又は不耐容の CML5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例であった。

投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後、及び投与 1 年後に CHR を達成した症例は、いずれも 5 例であった。CCyR を達成した症例は、それぞれ 2 例, 4 例, 及び 4 例であった。MMR を達成した症例は、それぞれ 2 例, 3 例, 及び 4 例であった。

3.6.2 患者要因別有効性解析

本調査では患者要因別安全性解析は実施していない。

3.6.3 特別な背景を有する患者

3.6.3.1 小児（15 歳未満）

有効性解析対象症例 10 例のうち 8 例が 15 歳未満であった。投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 3 例, 2 例, 2 例であった。

8 例のうち投与 1 年後までに、CHR 及び CCyR を達成した症例は 8 例, MMR を達成した症例は 6 例であった。

3.6.3.2 小児（18 歳未満）

本調査は 18 歳未満の小児を対象とした。有効性解析対象症例 10 例の有効性を 3.6 項に示した。

3.6.3.3 高齢者

本調査の対象は 18 歳未満の小児であり、該当する症例はなかった。

3.6.3.4 妊婦

有効性解析対象症例の女性 4 例で該当する症例はなかった。

3.6.3.5 腎機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 10 例で該当する症例はなかった。

3.6.3.6 肝機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 10 例で該当する症例はなかった。

4 考察

4.1 調査結果の概要

現時点までに集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 調査開始日（2018年1月22日）から調査終了日（2021年11月30日）までに10例が登録され、全例が固定された。いずれも慢性期 CML 患者であった。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例はともに10例であった。
- 安全性解析対象症例10例の性別は、男性6例、女性4例であった。
- 安全性解析対象症例10例の投与状況は、7例で継続して投与、3例で有害事象により一時的な休薬があったものの、その後再開しており、投与中止に至った症例はいなかった。本剤が継続投与された7例の1日平均投与量は、400 mg が1例、500 mg が2例、600 mg が3例、及び700 mg が1例であった。

4.1.1 安全性

- 安全性解析対象症例10例中、副作用は5例（50.00%）に発現した。副作用の内訳は血中ビリルビン増加が2例、骨髄抑制、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝障害、湿疹、筋肉痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び血中非抱合ビリルビン増加が各1例であった。重篤度は高ビリルビン血症の1例が重篤、それ以外は非重篤であり、Grade 3以上の事象はなかった。報告された事象はいずれも、本剤の休薬、減量、並びに薬物治療によりコントロール可能であり、本剤の投与中止に至らなかった。また、死亡した症例はなかった。小児 CML を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験）では、初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者 58 例（日本人 9 例を含む）中 50 例（86.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、血中ビリルビン増加 18 例（31.0%）、ALT（GPT）増加 17 例（29.3%）、頭痛 16 例（27.6%）、AST（GOT）増加 14 例（24.1%）、高ビリルビン血症、発疹各 12 例（20.7%）、悪心 9 例（15.5%）、斑状丘疹状皮疹 8 例（13.8%）、嘔吐 7 例（12.1%）、脱毛症 6 例（10.3%）等であった。また、2009年2月16日～2019年1月18日まで実施した成人 CML を対象とした使用成績調査（A1401 調査）では、7例の慢性期 CML の小児（18歳未満）症例が登録され、5例（71.43%）に副作用が発現した。発現した副作用は、発疹が2例

(28.57%)、膿疱性ざ瘡、頭痛、斜視、肝機能異常、黄疸、肝障害、皮膚乾燥、骨痛、胸痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心電図 QT 延長、及び肝酵素上昇が各 1 例 (14.29%) であった。本調査で発現した副作用は、本剤の小児を対象とした国際共同第 II 相試験及び成人使用成績調査の小児症例でも発現した副作用で、本剤の添付文書でも注意喚起しているものであった。

- 安全性検討事項の骨髄抑制の副作用は、安全性解析対象症例 10 例のうち 1 例 (10.00%) に発現し、骨髄抑制であった。本事象は非重篤、Grade は 1 で、本剤を休業し軽快した。本剤の添付文書 (2020 年 12 月改訂、第 2 版) の重大な副作用の項に、骨髄抑制について、「汎血球減少 (0.3%)、好中球減少 (14.5%)、白血球減少 (8.6%)、血小板減少 (20.4%)、貧血 (11.1%) があらわれることがある。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休業、減量又は中止し、必要に応じて G-CSF 製剤の投与、輸血を考慮すること」を記載し、注意喚起を実施している。
- 安全性検討事項の肝毒性の副作用は、安全性解析対象症例 10 例のうち 4 例 (40.00%) に発現した。その内訳は血中ビリルビン増加が 1 例、血中非結合ビリルビン増加及び肝障害が 1 例、肝機能異常及び高ビリルビン血症が 1 例、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が 1 例であった。高ビリルビン血症の 1 例が重篤、Grade 2 であり、他の事象はいずれも非重篤、Grade 1 であった。本剤の添付文書 (2020 年 12 月改訂、第 2 版) の重大な副作用の項に、肝炎、肝機能障害、及び黄疸を記載し、注意喚起を実施している。
- 安全性検討事項以外の重要な安全性では、成長障害について検討し、Tanner 分類スコアの情報を入手した 7 例では、投与開始前から、発育の段階及び陰毛発生の段階ともに変化なしは 5 例、陰毛発生の段階が 1 段階以上増加した症例は 2 例であった。また、安全性解析対象症例 10 例の、個々の症例における身長の前 0 ヶ月時点及び 12 ヶ月後の測定値、並びに 12 ヶ月後の 0 ヶ月時点からの変化量を、暦年齢での平均値及び平均変化量と比較検討したところ、男性 2 例及び女性の 1 例は、暦年齢及び暦年齢から 1 年後のそれぞれの身長の平均値及び変化量に比べ、いずれも低かったが、そのうち男性の 1 例は合併症に低身長を有しており、他の 7 例では、暦年齢での平均値及び平均変化量と比較して基準値を逸脱した症例はなかった。A2203 試験では、58 例中 3 例に成長遅延に関する副作用が発現したが、本調査では成長障害に関する有害事象及び明確な懸念事項は確認されなかった。本剤の添付文書の小児等の項に「臨床試験において、本剤が投与された 2~18 歳未満の患者に、成長遅延の傾向が認められた」旨を記載し、また適正使用ガイドにて、小児に本剤を投与する際には、患者の成長について十分な観察を行うよう注意喚起されている。

以上より、本調査の結果から、本剤の小児使用での安全性に特筆すべき懸念は認められなかった。

4.1.2 有効性

- 有効性解析対象症例 10 例のうち投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例で、本調査で有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとして CHR : 10 例, CCyR : 10 例及び MMR : 7 例であった。2009 年 2 月 16 日～2019 年 1 月 18 日まで実施した本剤の成人使用成績調査では、7 例の小児 (18 歳未満) 慢性期 CML 症例が報告され、最長 3 年間と定めた観察期間でのベストレスポンスとして、CHR は 100%, Major CyR は 100.0% [Complete 85.71% (6/7 例), Partial 14.29% (1/7 例)] であった。
- 有効性解析対象症例 10 例のうち初発 CML5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、いずれも 0 例で、本調査で各有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとして CHR : 5 例, CCyR : 5 例及び MMR : 3 例であった。A2203 試験では、初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者 58 例 (日本人 9 例を含む) に、ニロチニブ 230 mg/m² を 1 日 2 回投与した。初発の小児慢性期 CML25 例のうち、主要評価項目である、サイクル 12 (48 週) 時点までに少なくとも 1 回 MMR を達成した患者の割合及びサイクル 12 時点で CCyR が得られた患者の割合は、いずれも 64.0% (16/25 例) であった。
- 有効性解析対象症例 10 例のうち抵抗性又は不耐容の CML5 例で投与開始時に CHR, CCyR, 及び MMR を達成していた患者は、それぞれ 4 例, 2 例, 2 例で、各有効性評価項目を達成した症例は、ベストレスポンスとして CHR : 5 例, CCyR : 5 例及び MMR : 4 例であった。A2203 試験では、イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の小児慢性期 CML33 例のうち、主要評価項目であるサイクル 6 (24 週) までに MMR を達成した患者の割合は、39.4% (13/33 例) であった。

本調査で認められた有効性は、本剤の小児での国際共同第 II 相試験、及び成人使用成績調査での小児症例に認められた有効性と大きな違いは認められなかった。

以上より、これまで入手した有効性データから、本剤の小児使用での有効性に特筆すべき懸念は認められなかった。

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。そのため、本剤への曝露と得られた結果の因果を推論する上で限界がある。

4.3 結果の解釈

本調査では、「4.2 調査方法等の限界」に記載したような調査方法等の限界が確認されたものの、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を確認できたと考える。

4.4 一般化可能性

小児 CML はすべての小児白血病のうちの 3%未満とまれな疾患である。本調査は、本剤を使用した小児 CML 患者を、選択基準や除外基準は設けずに制限なく症例登録を行った。また、本剤

が採用及び納入された医療機関のうち、製造販売後調査への協力意思がある医療機関を地域や設立主体にかかわらず選定し、可能な限り地域に偏りのないデータを収集できたと考える。しかしながら、本調査の登録症例数は10例と限られているため、小児 CML の本剤使用患者での安全性及び有効性への一般化可能性には限界があると考ええる。

5 結論

本調査の結果から、臨床試験時の副作用の発現割合及び種類と大きな違いは認められなかった。その他、小児 CML 患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、新たな懸念事項は認められなかったことから、追加の措置を講じる必要ないと考える。

6 付録

6.1 安全性検討事項

本調査の安全性検討事項を [Table 6-1](#) に示す。

Table 6-1 安全性検討事項の定義

カテゴリー	安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	QT 間隔延長	トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ)
	骨髄抑制	造血障害による血球減少症 (SMQ), 骨髄抑制 (PT), 血液毒性 (PT), 貧血 (PT), ヘマトクリット減少 (PT)
	動脈閉塞性事象	虚血性心疾患 (SMQ) Narrow, 虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ) Narrow, 大動脈バイパス (PT), 大動脈塞栓 (PT), 大動脈血栓症 (PT), 動脈閉塞性疾患 (PT), 動脈狭窄 (PT), 末梢動脈狭窄 (PT), 末梢動脈血栓症 (PT), 末梢動脈バイパス (PT), 末梢動脈ステント挿入 (PT), 末梢動脈再狭窄 (PT), 大腿動脈閉塞 (LLT), 間欠性跛行 (PT), 末梢動脈閉塞性疾患 (PT), 末梢性虚血 (PT), 末梢血管障害 (PT), 末梢動脈形成 (PT), 末梢血行再建 (PT), 虚血性四肢痛 (PT), 末梢循環不良 (PT), レイノー現象 (PT), 腹腔動脈閉塞 (PT), 脾臓塞栓症 (PT), 大腿動脈塞栓症 (PT), 小指球ハンマー症候群 (PT), 腸骨動脈塞栓症 (PT), 腸骨動脈閉塞 (PT), 末梢動脈再閉塞 (PT), 末梢血管塞栓症 (PT), 末梢動脈内膜剥離術 (PT), 膝窩動脈捕捉症候群 (PT), 腎動脈形成 (PT), 腎動脈閉塞 (PT), 腎動脈血栓症 (PT), 腎塞栓 (PT), 鎖骨下動脈塞栓症 (PT), 鎖骨下動脈閉塞 (PT), 鎖骨下動脈血栓症 (PT), 上腸間膜動脈症候群 (PT), 肝動脈塞栓症 (PT), 肝動脈閉塞 (PT), 肝動脈血栓症 (PT), 腸間膜動脈硬化症 (PT), 腸間膜動脈塞栓 (PT), 腸間膜動脈狭窄 (PT), 腸間膜動脈ステント挿入 (PT), 腸間膜動脈血栓症 (PT), 陰茎動脈閉塞 (PT), ルリッシュ症候群 (PT), 頸動脈血管造影異常 (PT), 術中大脳動脈閉塞 (PT), 網膜動脈塞栓症 (PT), 網膜動脈血栓症 (PT), 脳実質外動脈血栓症 (PT), 血管形成 (PT), 動脈切除 (PT), 動脈置換 (PT), 動脈バイパス手術 (PT), 動脈グラフト (PT), 動脈ステント挿入 (PT), 動脈治療手技 (PT), 動脈血栓症 (PT), 動脈塞栓症 (PT), 動脈内膜剥離術 (PT), 動脈不全 (PT), 動脈硬化症 (PT), 腹腔動脈血栓 (PT)

カテゴリー	安全性検討事項	定義
	出血（頭蓋内出血，消化管出血，後腹膜出血）	中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（SMQ） Narrow， 出血性中枢神経系血管障害（SMQ） Narrow， 消化管の出血（SMQ） Narrow， 後腹膜出血（PT） *：以下の PT は集計対象外とした [脳底動脈穿孔（PT）， 頸動脈穿孔（PT）， 大脳動脈穿孔（PT）， 椎骨動脈穿孔（PT）， 脳血管発作（PT）， 脳血管障害（PT）]
	感染症	炭疽性敗血症（PT）， シトロバクター性敗血症（PT）， 小球菌性敗血症（PT）， ステノトروفオモナス性敗血症（PT）， ブルセラ性敗血症（PT）， カンジダ性敗血症（PT）， クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症（LLT）， コリネバクテリウム性敗血症（PT）， エンテロバクター性敗血症（PT）， 腸球菌性敗血症（PT）， 大腸菌性敗血症（PT）， 臍帯敗血症（PT）， 真菌血症（PT）， 真菌性敗血症（PT）， ヘモフィルス性敗血症（PT）， ヘリコバクター性敗血症（PT）， 胆道性敗血症（PT）， ヘルペス性敗血症（PT）， クレブシエラ性敗血症（PT）， リステリア性敗血症（PT）， 髄膜炎菌性敗血症（PT）， ノカルジア性敗血症（PT）， ノカルジア症（PT）， 処置後敗血症（PT）， パスツレラ菌性敗血症（PT）， シュードアレシエリア性敗血症（PT）， サルモネラ性敗血症（PT）， 腹部敗血症（PT）， アシネトバクター性菌血症（PT）， プレーンの羊水感染症候群（PT）， 菌血症（PT）， 細菌性敗血症（PT）， 細菌性毒血症（PT）， バクテロイデス性菌血症（PT）， エンドトキシン血症（PT）， エンドトキシンショック（PT）， 好中球減少性敗血症（PT）， 骨盤内敗血症（PT）， 産褥敗血症（PT）， 肺敗血症（PT）， 敗血症（PT）， 新生児敗血症（PT）， 敗血症症候群（PT）， 敗血症性塞栓（PT）， 敗血症性壊死（PT）， 敗血症性静脈炎（PT）， 敗血症性敗血症（PT）， 敗血症性ショック（PT）， 化膿性血栓性静脈炎（PT）， 尿路性敗血症（PT）， ウイルス血症（PT）， 膿創（PT）， 敗血症性血管炎（PT）， セラチア性敗血症（PT）， ブドウ球菌性敗血症（PT）， エルシニア性敗血症（PT）， 単純ヘルペス性敗血症（PT）， バチルス性菌血症（PT）， B 群レンサ球菌性新生児敗血症（PT）， 肺炎球菌性敗血症（PT）， レンサ球菌性敗血症（PT）， 敗血症性ペスト（PT）， ボトリオミセス症（PT）， 産褥期感染（PT）， 赤痢菌性敗血症（PT）， シュードモナス性肺炎（PT）， アデノウイルス性肺炎（PT）， 炭疽性肺炎（PT）， 細菌性肺炎（PT）， プラストミセス菌性肺炎（PT）， 百日咳肺炎（PT）， カンジダ性肺炎（PT）， 単純ヘルペス性肺炎（PT）， クラミジア性肺炎（PT）， サイトメガロウイルス性肺炎（PT）， エンテロバクター性肺炎（PT）， 大腸菌性肺炎（PT）， 野兔病性肺炎（PT）， 真菌性肺炎（PT）， ヘモフィルス性肺炎（PT）， 蠕虫性肺炎（PT）， ヘルペスウイルス肺炎（PT）， インフルエンザ性肺炎（PT）， クレブシエラ菌性肺炎（PT）， レジオネラ菌性肺炎（PT）， 塞栓性肺炎（PT）， 真菌性下気道感染（PT）， 肺膿瘍（PT）， 肺感染（LLT）， 感染性胸水（PT）， 縦隔洞膿瘍（PT）， 粟粒肺炎（PT）， 新生児肺炎（PT）， 胸膜感染（PT）， 肺炎（PT）， 壊死性肺炎（PT）， 異型肺炎（PT）， 処置後肺炎（PT）， 膿気胸（PT）， モラクセラ菌性肺炎（PT）， マイコプラズマ性肺炎（PT）， 水痘帯状疱疹性肺炎（PT）， 特発性肺炎症候群（PT）， ニューモシスチス・イロペチイ肺炎（PT）， パラインフルエンザウイルス性肺炎（PT）， RS ウイルス肺炎（PT）， 麻疹性肺炎（PT）， サルモネラ菌性肺炎（PT）， ブドウ球菌性肺炎（PT）， 肺炎球菌性肺炎（PT）， レンサ球菌性肺炎（PT）， ウイルス性肺炎（PT）， クリプトコッカス性肺炎（PT）， トキソプラズマ性肺炎（PT）， 器質化肺炎（PT）
	肝毒性	肝臓関連臨床検査， 徴候および症状（SMQ） 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ） 肝不全， 肝線維症， 肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）

カテゴリー	安全性検討事項	定義
		非感染性肝炎 (SMQ)
	膵炎	急性膵炎 (SMQ) Narrow, 慢性膵炎 (PT)
	体液貯留	腹水 (PT), ボディ・マス・インデックス増加 (PT), 毛細血管漏出症候群 (PT), 心タンポナーデ (PT), 口周囲浮腫 (PT), 結膜浮腫 (PT), 滲出液 (PT), 眼球浮腫 (PT), 眼部腫脹 (PT), 眼瞼浮腫 (PT), 顔面浮腫 (PT), 水分過負荷 (PT), 体液貯留 (PT), 全身性浮腫 (PT), 歯肉浮腫 (PT), 歯肉腫脹 (PT), 重力性浮腫 (PT), 水血症 (PT), 胸水症 (PT), 血液量増加症 (PT), 喉頭浮腫 (PT), 喉頭気管浮腫 (PT), 口唇浮腫 (PT), 口唇腫脹 (PT), 限局性浮腫 (PT), 筋浮腫 (PT), 鼻浮腫 (PT), 非心原性肺水腫 (PT), 浮腫 (PT), 性器浮腫 (PT), 口腔浮腫 (PT), 新生児浮腫 (PT), 末梢性浮腫 (PT), 食道浮腫 (PT), 眼窩浮腫 (PT), 口腔咽頭腫脹 (PT), 口蓋浮腫 (PT), 心嚢液貯留 (PT), 眼窩周囲浮腫 (PT), 新生児末梢性浮腫 (PT), 腫瘍周囲浮腫 (PT), 胸水 (PT), 肺うっ血 (PT), 肺水腫 (PT), 新生児肺水腫 (PT), 陰嚢浮腫 (PT), 陰嚢腫脹 (PT), 皮膚浮腫 (PT), 皮膚腫脹 (PT), 腫脹 (PT), 顔面腫脹 (PT), 舌腫脹 (PT), 舌浮腫 (PT), 内臓浮腫 (PT), ウエスト周囲径増加 (PT), 体重増加 (PT)
	高血糖	血中ブドウ糖異常 (PT), 血中ブドウ糖変動 (PT), 血中ブドウ糖増加 (PT), 耐糖能低下 (PT), 耐糖能障害 (PT), ブドウ糖負荷試験異常 (PT), グリコヘモグロビン増加 (PT), 高血糖 (PT), 空腹時血中ブドウ糖不良 (PT)
	心不全	心不全 (SMQ) Narrow, 心拡大 (PT)
	間質性肺疾患	間質性肺疾患 (PT), 肺臓炎 (PT), 胞隔炎 (PT), 肺線維症 (PT)
	腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群 (PT)
重要な潜在的リスク	消化管穿孔	腹部ヘルニア穿孔 (PT), 穿孔性吻合部潰瘍 (PT), 穿孔性虫垂炎 (PT), 憩室穿孔 (PT), 十二指腸穿孔 (PT), 穿孔性十二指腸潰瘍 (PT), 閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍 (PT), 胃穿孔 (PT), 穿孔性胃潰瘍 (PT), 閉塞性穿孔性胃潰瘍 (PT), 消化管穿孔 (PT), 穿孔性胃腸潰瘍 (PT), 回腸穿孔 (PT), 回腸潰瘍穿孔 (PT), 単径ヘルニア穿孔 (PT), 腸管穿孔 (PT), 穿孔性腸潰瘍 (PT), 空腸穿孔 (PT), 穿孔性空腸潰瘍 (PT), 穿孔性大腸潰瘍 (PT), 大腸穿孔 (PT), 下部消化管穿孔 (PT), 新生児腸管穿孔 (PT), 食道穿孔 (PT), 穿孔性食道潰瘍 (PT), 穿孔性消化性潰瘍 (PT), 閉塞性穿孔性消化性潰瘍 (PT), 穿孔消化性潰瘍かがり縫い (PT), 穿孔性潰瘍 (PT), 処置による腸管穿孔 (PT), 直腸穿孔 (PT), 小腸穿孔 (PT), 穿孔性小腸潰瘍 (PT), 臍ヘルニア穿孔 (PT), 上部消化管穿孔 (PT)
	心膜炎	心膜炎 (PT), 癒着性心膜炎 (PT), 収縮性心膜炎 (PT), リウマチ性心膜炎 (PT), 尿毒症性心膜炎 (PT), ループス心膜炎 (PT), 胸膜心膜炎 (PT), 自己免疫性心膜炎 (PT)
	脳浮腫	脳浮腫 (PT), 血管原性脳浮腫 (PT)
	皮膚悪性腫瘍	悪性および詳細不明の皮膚新生物 (SMQ)

LLT : Lowest Level Term (下層語), PT : Preferred Term (基本語), SMQ : Standardised MedDRA Queries (MedDRA 標準検索式), MedDRA/J version 24.0