バリキサ®ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.4　臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2　有害事象 14
2.7.4.2.1　有害事象の解析 14
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 34
2.7.4.2.3　国内医師主導治験後の観察研究（1 歳時点の中間データ）で認められた有害事象 34
2.7.4.3　臨床検査値の評価 34
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.5.1　内因性要因 38
2.7.4.5.2　外因性要因 42
2.7.4.5.3　薬物相互作用 43
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 43
2.7.4.5.5　過量投与 43
2.7.4.5.6　薬物乱用 43
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 43
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 43
2.7.4.6　市販後データ 43
2.7.4.6.1　薬剤承認状況 44
2.7.4.6.2　使用成績調査の結果 44
2.7.4.6.3　グローバル安全性データベースを用いた小児での安全性プロファイルの検討 46
2.7.4.6.4　国内感染症・副作用自発報告で生後 10 ケ月以内に報告された副作用 47
2.7.4.7　文献情報 53
2.7.4.7.1　症候性先天性 CMV 感染症の診療ガイドライン 53
2.7.4.7.2　臨床研究報告 53
2.7.4.8　付録 57

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ABR	Auditory brainstem response	聴性脳幹反応
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSR	Drug safety report	－
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ITT	Intent-to-treat	－
MCH	Mean curpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean curpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean curpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	－
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
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価計画

バルガンシクロビル塩酸塩（以下，本剤）は，国内において「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス（以下，CMV）網膜炎の治療」の効能・効果で 2004 年 11 月 5 日に承認され，「バリキサ錠 450 mg」として販売されている．2009 年 5 月に「後天性免疫不全症候群」，「臓器移植（造血幹細胞移植も含む）」，「悪性腫瘍」における CMV 感染症に対する効能が追加承認された．2016 年 8 月には，臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果の追加が承認され，2018 年 8 月には当該効能・効果に係る小児の用法・用量の追加，及び内服液用ドライシロップ剤（バリキサドライシロップ 5000 mg）の剤形追加が承認されている．

本剤は，米国で「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎の治療」及び「ハイリスク｛ドナーCMV 血清陽性／レシピエント CMV 血清陰性（D+/R-）｝の腎臓，心臓又は腎臓－膵臓の移植患者における CMV 感染症の予防」の効能・効果，欧州で「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎の初期治療及び維持療法」及び「CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防」の効能・効果で承認されている．小児に対しては，米国では「CMV 感染症の発症リスクがある生後 4 ケ月から 16 歳の腎臓，生後 1 ケ月から 16 歳の心臓の移植患者における CMV 感染症の予防」，欧州では「CMV 感染症の発症リスクがある出生時からの小児固形臓器移植患者における CMV 感染症の予防」で承認されている．

2021 年 3 月時点で，本剤は，新生児を含めた小児から成人まで幅広い年齢層を対象に，累計約 152 万人に投与されている．本剤の市販後データや，これまで約 1,900 名を対象として実施された臨床試験や文献調査の結果から，本剤のリスクは特定されており，既適応症における本剤の安全性プロファイルは十分に確立されている．また，生後 4 ケ月未満の小児と成人の間で本剤の安全性プロファイルは同様であることが確認されている．なお，本剤は，国内外の小児の固形臓器移植患者に同一の用法･用量で投与した場合に薬物動態に民族差はないことも確認されている（2.7.2.3.2）．

国内では使用成績調査として，これまでに後天性免疫不全症候群（エイズ）及び臓器移植（造血幹細胞移植も含む）での CMV 感染症における使用成績調査を実施している．2015 年 2 月に再審査申請し，医薬品医療機器総合機構から，本剤の安全性について新たな措置を講じる必要性はないとの評価を得ている．

本剤は国内外ともに症候性先天性CMV感染症の効能効果に係る承認は得られていない．し

かしながら，本疾患に対する本剤の有用性について様々な研究が国内外で行われている．臨床試験としては，海外では症候性先天性CMV感染症患者を対象に実施した臨床試験（CASG112試験等）が実施されており，国内では，今回承認申請に用いた医師主導治験「症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験」（以下，国内医師主導治験）が実施された．国内医師主導治験において，日本人の症候性先天性CMV感染症に対する本剤の有効性及び安全性を検討した．

本剤の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する安全性は，国内医師主導治験の結果を中心に検討した．国内医師主導治験の評価例数は 24 名と限られていることから，本剤の安全性評価を補完すべく，国内医師主導治験の実施にあたり，試験デザイン，投与対象や投与期間等を参考にした CASG112 試験の結果を参考データとして示した．なお，CASG102 試験は，本剤の活性本体であるガンシクロビル（以下，GCV）を静脈内投与して安全性を評価していることや，投与期間が国内医師主導治験よりも短いことから，本項では述べないこととした．

国内医師主導治験において本剤を投与された被験者 24 名は，6 歳時点まで聴力・視覚障害の有無や成長・発達等に関してフォローアップを行う目的の「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を対象としたバルガンシクロビル医師主導治験後の追跡調査」（以下，国内医師主導治験後の観察研究）に参加している．20[redacted] 年[redacted] 月時点で，24 名全例の 1 歳時点のデータが集積されていることから，その安全性の結果も参考データとして 2.7.4.2.3 に示す．詳細は 5.3.5.2－2 に示した．

また，症候性先天性 CMV 感染症の投与対象年齢での本剤の安全性について，小児患者を対象とした海外臨床試験の安全性データの結果を 2.7.4.5.1，グローバル安全性データベース，及び国内市販後で集積された生後 10 ケ月以内のデータを用いて 2.7.4.6 にて評価した．

更に，本剤の安全性を慎重に検討するために，検索語「symptomatic congenital cytomegalovirus disease and valganciclovir」で文献検索し，海外医師主導治験，GCV の臨床研究報告，レビュー論文及び無症候性先天性 CMV 感染症患者を含む報告を除き，症例数 20 名以上，投与期間 6 週以上，かつ生後 4 ケ月以内に投与開始した臨床研究の公表文献の成績を 2.7.4.7 に示した．

2.7.4.1.1.2　安全性試験の記述

安全性評価に用いた国内医師主導治験及び CASG112 試験の概要は 2.7.3.1 に記載した．本項では，各試験の安全性評価に関する内容を示した．

(1)　国内医師主導治験

同意取得時，生後 2 ケ月以内の症候性先天性 CMV 感染症患者で，小頭症，水頭症・脳室拡大，脳室周辺石灰沈着，大脳皮質形成不全・白質障害，網脈絡膜炎，聴性脳幹反応異常のいずれかの中枢神経障害を呈する患者を対象とした．同意取得から 4 週間以内に本剤の投与を開始した．本剤を 1 回以上投与された 24 名を安全性解析対象とし，本剤 32 mg/kg/日（16 mg/kg/

回, 2 回/日）を 6 ケ月間投与した. 安全性評価項目は, 有害事象及び副作用, 重篤な有害事象, 注目すべき重要な有害事象（投与中止に該当する白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少, 汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制），臨床検査値とし，投与終了 1 ケ月後（休薬・中止時は中止 1 ケ月後）まで評価した.

(2)　CASG112 試験

組入れ時，生後 30 日以内の症候性先天性 CMV 感染症患者で，血小板数減少，点状出血，肝腫大，脾腫，子宮内胎児発育不全，肝炎，CMV 感染症に伴う中枢神経障害のいずれかの症状を呈する患者を対象とした．本治験に組入れられた 109 名を安全性解析対象とした．なお, 2 名が本剤投与前に脱落した．本剤 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）を 6 週間投与し，投与 6 週時点で，初回投与から 6 ケ月後まで同用法・用量で継続投与する群（以下，6 ケ月投与群）又は投与 6 週後からプラセボ投与へ切り替える群（以下，6 週投与群）にダブルブラインド下でランダム化割付された．オープンラベルで本剤を 1 回以上投与された被験者は 107 名であり，ランダム化割付後に本剤を継続投与された被験者（6 ケ月投与群）は 47 名，プラセボを投与された被験者（6 週投与群）は 49 名であった．安全性評価項目は，有害事象及び副作用，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，臨床検査値とし，投与終了 30 日後（中止時は最終投与 30 日後）まで評価した．有害事象の好中球減少症はすべて本剤又はプラセボとの関連ありとした．好中球数が 500/mm^3 未満の場合はすべて重篤な有害事象とし，本剤又はプラセボとの関連性ありとみなした．本項では，本剤の投与期間が国内医師主導治験と同一の 6 ケ月投与群の結果を中心に述べる.

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1－1 に示した.

表 2.7.4.1－1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（国内医師主導治験，CASG112 試験）

試験名 （施設数） （解析対象）	対象 疾患	投与開始時 年齢 性別	試験実施 期間	試験 デザイン	本剤の投与	投与 被験者数	安全性 評価項目	安全性 評価期間
国内医師主導治験 （6 施設） （24 名）	症候性先天性 CMV 感染症	14-66 日 男 12 女 12	2020.2.3 ～ 2021.5.17	多施設共同，オープンラベル，単群	・16 mg/kg/回，1 日 2 回，6 ケ月経口投与	24	有害事象，臨床検査	本剤投与 1 日目から本剤最終投与 1 ケ月後
CASG112 試験 （40 施設） （109 名）	症候性先天性 CMV 感染症	2-30 日 男 60 女 36	2008.6.23 ～ 2013.5.16	多施設共同，ランダム化，ダブルブラインド	・16 mg/kg/回，1 日 2 回，6 ケ月経口投与 ・16 mg/kg/回，1 日 2 回，6 週経口投与	47 49	有害事象，臨床検査	本剤投与 1 日目から本剤最終投与 30 日後まで

(3)　減薬又は休薬（中断）の基準

国内医師主導治験の減量又は休薬（中断）の基準は，本剤の添付文書「用法・用量に関する使用上の注意」に準じて設定された．本剤の減量投与により薬剤耐性 CMV の発生を助長する

懸念があり，規定用量での投与を可能な限り長期間継続すべきとの観点から，CASG112 試験の基準や実臨床で参照されている厚生労働省研究班の治療プロトコル [7]の基準を参考に設定された．

国内医師主導治験及び CASG112 試験において，好中球数減少，血小板数減少，ヘモグロビン（以下，Hb）減少，肝機能検査値高値，腎機能値低下の有害事象発生時の本剤又はプラセボの休薬，減量及び中止規定を表 2.7.4.1－2 に示した．

休薬，減量及び中止の基準は試験間で一部異なるものの大きな相違点はなかった．

表 2.7.4.1－2　休薬，減量及び中止規定（国内医師主導治験，CASG112 試験）

	国内医師主導治験	CASG112試験
好中球数減少		
休薬規定	治験薬の投与開始後に好中球数が500/mm³未満となった場合は，治験薬の投与を休薬する．750/mm³以上まで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした．	治験薬の投与開始後に，1週間以内に繰返し，好中球数が500/mm³以下となった場合，治験薬の投与を休薬する．750/mm³を超えるまで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした．
減量規定	再び750/mm³未満となった場合は，治験薬の用量を50%に減量する．	1週間以内に再び750/mm³以下となった場合は，治験薬の用量を50%に減量する．
中止規定	減量した用量で500/mm³未満となった場合は，治験薬の投与を中止する．	減量した用量で1週間以内に500/mm³以下となった場合は，治験薬の投与を中止する．
血小板数減少		
休薬規定	治験薬の投与開始後に血小板数が50,000/mm³未満となった場合は，治験薬の投与を休薬する．50,000/mm³以上に回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．	治験薬の投与開始後に，1週間以内に繰返し，血小板数が50,000/mm³以下（又はベースライン値の50%以下）となった場合は，治験薬の投与を休薬する．50,000/mm³以上（又はベースライン値の50%超）まで回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．
ヘモグロビン減少		
休薬規定	治験薬の投与開始後にヘモグロビン値が8 g/dL未満となった場合は，治験薬の投与を休薬する．8 g/dL以上に回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．	規定なし
肝機能検査値高値		
休薬規定	治験薬の投与開始後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）の値がベースラインの10倍以上（又は500 U/L以上）になった場合は，治験薬の投与を休薬する．AST又はALTの値がベースラインの10倍未満（又は500 U/L未満）に回復した場合は，規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．	治験薬の投与開始後に，1週間以内に繰返し，ALTの値がベースライン値の10倍を超えた場合は，治験薬の投与を休薬する．ベースライン値の5倍未満に回復した場合は治験薬の投与を再開可能とした．
中止規定	再びAST又はALTの値がベースラインの10倍以上（又は500 U/L以上）になった場合は治験薬の投与を中止する．	再びALTの値がベースライン値の10倍を超えた場合は治験薬の投与を中止する．
腎機能値低下		
減量規定	規定なし	治験薬の投与開始後に推定クレアチニンクリアランスが10～19 mL/min/1.73 m²の場合は治験薬の投与量を減量（16 mg/kg/回，1日1回）する．
中止規定	規定なし	治験薬の投与開始後に推定クレアチニンクリアランスが10 mL/min/1.73 m²未満の場合は治験薬の投与を中止する．

5.3.5.1－1，5.3.5.2－1 より引用

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1)　国内医師主導治験

本治験では本剤 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）を 6 ケ月間投与した．

本治験で本剤を 1 回以上投与された被験者は 24 名であった．本剤の投与状況を表 2.7.4.1－3 に示した．なお，服薬率は以下の定義に従い算出した．

服薬率の定義（各時点）：

$$\text{服薬率（\%）} = \frac{\text{(前回の visit から今回の visit までに)実際に投与した回数}}{\text{(前回の visit から今回の visit までに)投与する予定であった回数}*} \times 100$$

＊：分母の「投与する予定であった回数」とは，本剤を投与する実期間を指す．よって，休薬（中断）期間がある場合は，その期間を除いた期間（投与する実期間）の投与回数が分母となる．

服薬率の定義（6 ケ月期間中）：

$$\text{服薬率（\%）} = \frac{\text{実際に投与した回数の総数}}{\text{治験薬服薬期間(日)}*\times 2\text{ 回}} \times 100$$

＊：分母の「治験薬服薬期間（日）」とは，各被験者での本剤の「投与開始日」と「投与終了日」から算出した期間を指す．なお，休薬（中断）期間は除かない．
治験薬服薬期間（日）＝投与終了・中止日－初回投与開始日＋1

本剤の服薬期間は，平均 167.4 日，最短 37 日，最長 189 日であった．服薬率は全投与時期｛1 週～6 ケ月（26 週）｝を通じて平均 98%以上であった．

試験期間中に本剤の投与量を 50%に減量した被験者は 5 名で，減量理由はすべて好中球数減少で，5 名の減量期間はそれぞれ 10.5，14，132.5，135.5 及び 149.5 日であった．試験期間中に本剤を休薬した被験者は 8 名（本剤を減量した 5 名を含む）で，休薬理由は好中球数減少が 7 名，Hb 減少 1 名であった．8 名の休薬期間は 2 日から 16 日の範囲内であった．24 名全体での 6 ケ月期間中の服薬率は 95.52%と高かった．

表 2.7.4.1－3　本剤の投与状況（国内医師主導治験）

	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治験薬服薬期間（日）	－	24	167.4	42.8	37	182.5	189
服薬率（%）	（期間中）	24	95.52	9.15	59.5	99.45	100.0
服薬率（%）	1 週	24	99.70	1.46	92.9	100.00	100.0
	2 週	23	98.73	4.68	78.6	100.00	100.0
	3 週	23	99.69	1.49	92.9	100.00	100.0
	4 週	24	100.00	0.00	100.0	100.00	100.0
	5 週	22	99.62	1.78	91.7	100.00	100.0
	6 週	22	99.42	1.88	92.9	100.00	100.0
	2 ヵ月（8 週）	22	99.42	1.29	96.4	100.00	100.0
	3 ヵ月（13 週）	21	99.69	0.86	96.4	100.00	100.0
	4 ヵ月（17 週）	21	99.68	1.11	95.2	100.00	100.0
	5 ヵ月（22 週）	21	99.39	2.50	88.6	100.00	100.0
	6 ヵ月（26 週）	21	99.57	1.98	90.9	100.00	100.0

5.3.5.2－1　表 11.3－1 より引用

投与完了例と中止例別の本剤投与状況を表 2.7.4.1－4 に示した．なお，本剤を減量投与した場合も 1 回の投与回数として集計した．

投与完了例が 21 名，中止例が 3 名であった．投与完了例での投与期間は 175～189 日，投与回数は 321～378 回，服薬率は 90.2～100.0%であった．中止例での投与期間は 37～79 日，投与回数は 44～136 回，服薬率は 59.5～86.1%であった．

表 2.7.4.1－4　投与完了例と中止例別の本剤投与状況（国内医師主導治験）

N=24	投与完了例				投与中止例	
被験者数	21 例				3 例	
投与期間	175～189 日				37～79 日	
	21 例				3 例	
投与回数	321～378 回				44～95 回	136 回
	21 例				2 例	1 例
服薬率	90.2～93.9%	95.9%	98.9～99.7%	100.0%	59.5%	81.9～86.1%
	1 例	3 例	10 例	7 例	1 例	2 例
最大投与量	2.4 mL	3.2～3.8 mL	4.0～4.8 mL	5.0～5.6 mL	2.4 mL	3.2～3.4 mL
	1 例	4 例	11 例	5 例	1 例	2 例

5.3.5.2－1　表 12.1－1 より引用

(2)　CASG112 試験

本治験では，本剤 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）を 6 週間投与した後，初回投与から 6 ケ月後まで本剤を継続投与する群（6 ケ月投与群）又は投与 6 週後からプラセボ投与へ切り

替える群（6 週投与群）にダブルブラインド下でランダム化割付された.

6 ケ月投与群にランダム化割付された被験者 47 名のうち，6 ケ月間の投与の完了例は 41 名で，中止例は 6 名であった.

以上, 国内医師主導治験と CASG112 試験の 6 ケ月投与群では, 本剤を 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）で 6 ケ月間投与しており，同一の用法・用量である．国内医師主導治験の曝露状況は良好であった．CASG112 試験の 6 ケ月投与群の曝露状況もおおむね良好と考え，国内医師主導治験の結果を CASG112 試験の 6 ケ月投与群の結果と比較することは問題ないと考えた.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 国内医師主導治験

被験者背景を表 2.7.4.1－5 に示した.

投与開始時の年齢（中央値）は 35.5 日，最小 14 日，最大 66 日であった．出生時体重（中央値）は 2,437.0 g であり，最小 1,304 g，最大 3,306 g であった．ベースライン時の体重（中央値）は 3,347.5 g であり，最小 1,822 g，最大 5,400 g であった．在胎期間（中央値）は 38.43 週，最小 34.0 週，最大 41.7 週であった.

本治験の被験者は全例で中枢神経障害を認め，登録時の CMV 感染症の症状別の内訳（重複あり）は，小頭症 8.3%（2／24 名），水頭症・脳室拡大 50.0%（12／24 名），脳室周辺石灰沈着 12.5%（3／24 名），大脳皮質形成不全 29.2%（7／24 名），白質障害 33.3%（8／24 名），網脈絡膜炎 4.2%（1／24 名），脳幹誘発反応（以下，ABR）異常 87.5%（21／24 名）であった．また，原疾患による中枢神経障害以外の臨床症状は, 血小板数減少 4.2%（1／24 名）, 肝機能障害 4.2%（1／24 名）に認められた.

表 2.7.4.1－5　被験者背景（国内医師主導治験）

			N=24(%)
同意取得時年齢（日齢）		中枢神経障害有無	
例数	24	なし	0(0.0)
平均	32.4	あり	24(100.0)
標準偏差	12.4	小頭症	2(8.3)
中央値	30.0	水頭症・脳室拡大	12(50.0)
最小 - 最大	9 - 62	脳室周辺石灰沈着	3(12.5)
投与開始時年齢（日齢）		大脳皮質形成不全	7(29.2)
例数	24	白質障害	8(33.3)
平均	38.2	網膜脈絡膜炎	1(4.2)
標準偏差	13.3	聴性脳幹反応（ABR）異常	21(87.5)
中央値	35.5	血小板数減少	
最小 - 最大	14 - 66	なし	23(95.8)
出生時身長（cm）		あり	1(4.2)
例数	24	肝機能障害	
平均	45.86	なし	23(95.8)
標準偏差	3.64	あり	1(4.2)
中央値	46.85	網膜脈絡膜炎	
最小 - 最大	37.0 - 51.0	なし	22(91.7)
出生時体重（g）		あり	1(4.2)
例数	24	欠測	1(4.2)
平均	2367.9	全血中 CMV 量（ベースライン）	
標準偏差	521.7	例数	19*
中央値	2437.0	平均	93739.8
最小 - 最大	1304 - 3306	標準偏差	389400.6
出生時胸囲（cm）		中央値	470.0
例数	24	最小 - 最大	11 - 1701276
平均	29.20	聴覚障害レベル（左）（ベースライン）	
標準偏差	2.43	正常な聴力	5(20.8)
中央値	29.55	軽度の聴覚障害	11(45.8)
最小 - 最大	23.5 - 33.5	中等度の聴覚障害	6(25.0)
出生時頭囲（cm）		重度の聴覚障害	2(8.3)
例数	24	聴覚障害レベル（右）（ベースライン）	
平均	31.20	正常な聴力	3(12.5)
標準偏差	2.31	軽度の聴覚障害	11(45.8)
中央値	31.65	中等度の聴覚障害	6(25.0)
最小 - 最大	23.5 - 35.0	重度の聴覚障害	4(16.7)
在胎週数（週）		聴覚障害レベル（両耳の最良）（ベースライン）	
例数	24	正常な聴力	5(20.8)
平均	37.95	軽度の聴覚障害	13(54.2)
標準偏差	2.18	中等度の聴覚障害	5(20.8)
中央値	38.43	重度の聴覚障害	1(4.2)
最小 - 最大	34.0 - 41.7		

*：測定限界値以下（5 例）を除く
5.3.5.2－1　表 11.2－1 より引用

(2)　CASG112 試験

被験者背景を表 2.7.4.1－6 に示した.

ダブルブラインド下で治験薬を 1 回以上投与した intent-to-treat（以下，ITT）集団の 96 名（表中は Randomized 群として表記）の本剤投与開始時の年齢（中央値）は 15 日であり，最小 2 日，最大 30 日であった．出生時体重（中央値）は 2,425 g であり，最小 1,190 g，最大 4,238 g であった．在胎期間（中央値）は 37 週であり，最小 32 週，最大 41 週であった.

6 ケ月投与群（表中は Active 群として表記）の本剤投与開始時の年齢（中央値）は 14 日であり，最小 5 日，最大 30 日であった．出生時体重（中央値）は 2,433 g であり，最小 1,405 g，最大 4,238 g であった．ベースライン時の体重（中央値）は 3 kg であり，最小 1.8 kg，最大 7.4 kg であった．在胎期間（中央値）は 37 週であり，最小 32 週，最大 40 週であった．

表 2.7.4.1－6　被験者背景（CASG112 試験）

	Active N(%)	Placebo N(%)	Randomized N(%)	p-Value
Gestational Age (weeks)[1]				
N	43	45	88	0.6978
Mean	37.5	37.1	37.3	
SE	0.3	0.4	0.2	
Median	37	38	37	
Min	32	32	32	
Max	40	41	41	
N/A	4	4	8	
Age at enrollment (days)				
N	47	49	96	0.2157
Mean	15.4	18.0	16.7	
SE	1.1	1.3	0.8	
Median	14	19	15	
Min	5	2	2	
Max	30	30	30	
N/A	0	0	0	
Birth Weight (grams)				
N	46	48	94	0.9526
Mean	2558.3	2508.1	2532.7	
SE	90.2	82.7	60.8	
Median	2433	2418	2425	
Min	1405	1190	1190	
Max	4238	3950	4238	
N/A	1	1	2	

1: Subjects whose actual gestational age were not reported but simply had indicated “pre-term” or “term” were not included in this table.
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）
5.3.5.1－1　Table 6d より引用

登録時の CMV 感染症の症状別の割合を表 2.7.4.1－7 に示した．ITT 集団の 96 名では血小板数減少の症状が 75.0%（72／96 名）と最も多く，次いで中枢神経障害が 65.6%（63／96 名）に認められた．肝炎（トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇）が 47.9%（46／96 名）に認められた．中枢神経障害の症状には，小頭症，放射線画像異常，脳脊髄液異常値，網脈絡膜炎，ABR 異常，脳脊髄液中の CMV デオキシリボ核酸（DNA）検出などがあった．これら

の CMV 感染症の症状別での被験者割合において，6 ケ月投与群と 6 週投与群の群間で統計的な有意差は認められなかった．

表 2.7.4.1－7　CMV 感染症の症状別の割合（CASG112 試験）

	Active (% of Row Total)	Placebo (% of Row Total)	Randomized N (% of 96)	
				p-Value
CMV Disease				
a. Thrombocytopenia	38 (52.8)	34 (47.2)	72 (75.0)	0.2415
b. Petechia	22 (52.4)	20 (47.6)	42 (43.8)	0.6810
c. Hepatomegaly	26 (55.3)	21 (44.7)	47 (49.0)	0.3072
d. Splenomegaly	23 (51.1)	22 (48.9)	45 (46.9)	0.8381
e. Intrauterine growth restricttion	17 (43.6)	22 (56.4)	39 (40.6)	0.4126
f. Hepatitis (elevated transminases and /or bilirubin)	21 (45.7)	25 (54.3)	46 (47.9)	0.5478
g. Central nervous system involvement of the CMV diseas	34 (54.0)	29 (46.0)	63 (65.6)	0.2018

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）
5.3.5.1－1　Table 7c より引用

以上，被験者背景について，国内医師主導治験の本剤投与開始時の年齢（中央値）は 35.5 日であり，CASG112 試験の 6 ケ月投与群の 14 日と比較すると高かった．これは，国内医師主導治験では本剤投与開始時期を最長で生後 3 ケ月まで許容している一方，CASG112 試験では生後 1 ケ月以内としたことによるものと考えられる．また，中枢神経障害の症状を有する患者は，国内医師主導治験では中枢神経障害の症状を有する患者を対象としたため全例であったが，CASG112 試験では約 7 割であった．中枢神経障害以外の臨床症状としては，合併率に差異はあるものの，血小板数減少，肝機能障害が共通して認められた．それ以外の被験者背景に大きな差異は認められなかった．

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象及び副作用（有害事象のうち本剤との因果関係ありと判断されたもの）を 2.7.4.2.1.1 で要約した．死亡及びその他の重篤な有害事象は，それぞれ 2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.1.3 に示した．また，本剤の安全性プロファイルを検討するうえで重要と考えられる「治験中止に至った有害事象」，「本剤の休薬に至った有害事象」及び，本剤の添付文書で重大な副作用として挙げられている「白血球減少，骨髄抑制，汎血球減少，再生不良性貧血，好中球減少，貧血，血小

板減少」，「血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）」，「腎不全」，「膵炎」，「深在性血栓性静脈炎」，「痙攣，精神病性障害，幻覚，錯乱，激越，昏睡」，「敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症」について，2.7.4.2.1.4 で評価した．

国内医師主導治験の有害事象は，ICH 国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）のバージョン 24.0 を用いてコード化し，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に集計した．CASG112 試験は，ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）バージョン 12.1 を用い器官分類（Body system）又は SOC 別に集計した．

各試験の有害事象の重症度は表 2.7.4.2－1 の定義に従って分類した．

表 2.7.4.2－1　有害事象の重症度分類（国内医師主導治験，CASG112 試験）

程度	国内医師主導治験の基準	CASG112 試験の基準[*3]
Grade 1	軽度の有害事象： 治療を要さない，あるいは最低限度の治療を要する事象	軽度の有害事象： 治療を要さない，あるいは最低限度の治療を要し，被験者の日常生活に影響を与えない事象
Grade 2	中等度の有害事象： 治療，あるいは経過観察のための入院を要する事象	中等度の有害事象： 被験者の日常生活に多少の支障がある又は治療上の懸念がある事象，及び機能に多少の支障をきたす事象
Grade 3	高度の有害事象： 有害事象の治療に必要な入院[*1]，侵襲的治療，IVR[*2]，輸血，治療的内視鏡，手術等を要する顕著な症状を有する事象	高度の有害事象： 被験者の日常生活ができず，全身薬物治療又はその他の治療を要する事象
Grade 4	生命を脅かす，又は活動不能，動作不能となる有害事象： 急性で生命を脅かす代謝性，心血管系の合併症等，あるいは集中治療や緊急処置（緊急 IVR[*2]，治療的内視鏡，手術等）を要する事象	生命を脅かす有害事象： 治験責任医師又は治験分担医師が，被験者が死亡する恐れがあると判断する事象

*1：医療機関に 1 泊以上（overnight stay）することであり，外来での点滴治療が長引いた場合は含まないとした．経過観察目的の入院や事前に予定されていた入院も含まないとした．また，救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさなかった．ただし，被験者が救急外来で長時間を過ごした場合等には，その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断した．
*2：画像診断的介入治療（Interventional radiology）
*3：NIH Division of AIDS toxicity table に従い分類した．これに分類されない事象は，5.3.5.1－1　2.6.2 項のガイドラインを用いて分類した．
5.3.5.2－1　表 9.5.2.2－1，5.3.5.1－1　2.6.2.1 より引用

(1)　国内医師主導治験

有害事象の要約を表 2.7.4.2－2 に示した．

有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名）であった．重症度別では Grade 1 が 41.7%（10／24 名）と最も多く，次いで Grade 2 が 33.3%（8／24 名），Grade 3 は 4.2%（1／24 名）であり，Grade 4 の事象は発現しなかった．

副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．

注目すべき重要な有害事象（投与中止に該当する白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制）の発現割合は 12.5%（3／24 名）であり，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった．このうち 1 名は重篤な有害事象に該当した．

死亡例は認められなかった．重篤な有害事象の発現割合は 4.2%（1／24 名）であり，「好中球数減少」であった. 本事象は本剤との因果関係ありと判断され, 重篤な副作用にも該当した.

治験中止に至った有害事象の発現割合は 12.5%（3／24 名）であり，注目すべき重要な有害事象と同一の 3 名であった．本剤の休薬に至った有害事象は 8 名に発現した．

表 2.7.4.2－2　有害事象の要約（国内医師主導治験）

	例数	%
対象集団	24	
有害事象	19	79.2
重症度別		
・Grade 1	10	41.7
・Grade 2	8	33.3
・Grade 3	1	4.2
・Grade 4	0	0.0
副作用	11	45.8
重篤な有害事象	1	4.2
注目すべき重要な有害事象	3	12.5
有害事象による治験薬の中止症例	3	12.5

同一被験者で複数回有害事象が発現した場合，最も Grade の悪いものを採用した
5.3.5.2－1　表 12.2.1－1 より引用

(2)　CASG112 試験

本治験での有害事象の発現割合は，重篤な有害事象を除いて集計した．副作用でも同様に集計した．好中球減少症の有害事象はすべて本剤との因果関係ありとした．また，好中球数が 500/mm^3 未満の場合はすべて重篤な有害事象とし，治験薬との因果関係ありとした．

有害事象（重篤な有害事象を除く）の要約を表 2.7.4.2－3 に，重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2－4 に示した．

6 ケ月投与群（表中では Active 群と表記）の有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合は 95.7%（45／47 名）であった．重症度別では，Grade 2 が 47 名中 20 名と最も多く，次いで Grade 1 が 16 名，Grade 3 が 8 名であり，Grade 4 は 1 名であった．

6 ケ月投与群の副作用（重篤な副作用を除く）の発現割合は 38.3%（18／47 名）であった．死亡例は認められなかった．

6 ケ月投与群の重篤な有害事象の発現割合は 23.4%（11／47 名）であった．重症度別では，Grade 1 が 47 名中 5 名と最も多く，次いで Grade 2 及び Grade 4 がそれぞれ 3 名であった．重篤な有害事象のうち 2 名は本剤との因果関係が否定されず，重篤な副作用に該当した．

6 ケ月投与群において，治験中止に至った有害事象はなく，本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は 3 名，本剤の休薬に至った重篤な有害事象は 2 名に発現した．

表 2.7.4.2－3　有害事象の要約（CASG112 試験）

	Active	Placebo	Randomized	P-Value
Number of Subjects with versus without AEs (%)				
# of Subjects with at least an AE	45 (95.7)	47 (95.9)	92 (95.8)	~1.0
# of Subjects without any AE	2 (4.3)	2 (4.1)	4 (4.2)	
# of AEs				
Number of Subjects with AE	45	47	92	
Mean # of AEs ± SE	7.0 ± 0.9	7.4 ± 0.9	7.2 ± 0.6	0.5297
Median # of AEs	5	6	6	
(Min-Max)	1 - 28	1 - 32	1 - 32	
Intensity[a] N(%)				
Mild	16 (34.0)	13 (26.5)	29 (30.2)	0.6028
Moderate	20 (42.6)	26 (53.1)	46 (47.9)	
Severe	8 (17.0)	8 (16.3)	16 (16.7)	
Life Threatening	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Relation[b] N(%)				
Associated (or Related)	18 (38.3)	18 (36.7)	36 (37.5)	~1.0
Not Associated (or Not Related)	27 (57.4)	29 (59.2)	56 (58.3)	

a) If a subject has more than one AE, the intensity of the most severe AE is considered in this table.

b) A subject with more than one AE will be counted under “Associated” if at least one of those AEs are classified as “Associated”. A subject is counted under “Not Associated” if all AEs for that subject are classified as “Not Associated”.

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）

5.3.5.1－1　Table 17e より引用

表 2.7.4.2－4　重篤な有害事象の要約（CASG112 試験）

	Active	Placebo	Randomized	P-Value
Number of Subjects with versus without SAEs N (%)				
# of Subjects with at least an SAE	11 (23.4)	19 (38.8)	30 (31.3)	0.1260
# of Subjects without any SAE	36 (76.6)	30 (61.2)	66 (68.8)	
# of SAEs				
Number of Subjects with SAE	11	19	30	
Mean ± SE	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.3186
Median	1	1	1	
(Min-Max)	1 - 3	1 - 2	1 - 3	
Intensity/Grade N (%)				
1: Mild	5 (45.5)	3 (15.8)	8 (26.7)	0.2523
2: Moderate	3 (27.3)	7 (36.8)	10 (33.3)	
3: Severe	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (13.3)	
4: Life Threatening	3 (27.3)	5 (26.3)	8 (26.7)	
Relation N (%)				
Associated (or Related)	2 (18.2)	10 (52.6)	12 (40.0)	0.1213
Not Associated (or Not Related)	9 (81.8)	9 (47.4)	18 (60.0)	

If a subject has more than one AE, the intensity of the most severe AE is considered in this table.
A subject with more than one AE will be counted under “Associated” if at least one of those AEs are classified as “Associated”. A subject is counted under “Not Associated” if all AEs for that subject are classified as “Not Associated”.
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）
5.3.5.1－1　Table 18b より引用

以上，国内医師主導治験における有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名），副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．有害事象の重症度は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった．死亡例は認められず，重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は 4.2%（1／24 名）であった．

CASG112 試験では，有害事象の取り扱い方法が国内医師主導治験とは異なるため，有害事象等の発現割合の厳密な比較はできないものの，6 ケ月投与群の有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合は 95.7%（45／47 名）で，国内医師主導治験と同様に高値であったが，CASG112 試験でも死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　国内医師主導治験

有害事象の一覧を表 2.7.4.2－5 に示した．

最も多く認められた有害事象の SOC は，「皮膚および皮下組織障害」｛58.3%（14／24 名）｝であり，次いで「感染症および寄生虫症」｛37.5%（9／24 名）｝，「臨床検査」｛33.3%（8／24 名）｝，

「血液およびリンパ系障害」{25.0%（6／24 名）}，「胃腸障害」{20.8%（5／24 名）} であった．

最も多く発現した有害事象は，「おむつ皮膚炎」{37.5%（9／24 名）} であり，次いで「好中球数減少」{33.3%（8／24 名）}，「便秘」{20.8%（5／24 名）}，「貧血」，「上咽頭炎」及び「乳児湿疹」{それぞれ 16.7%（4／24 名）} であった．「好中球減少症」の発現割合は 8.3%（2／24 名）であった．

本治験の解析時に医師記載有害事象名を MedDRA に読み替えた際，好中球減少関連の有害事象は，SOC「臨床検査」，PT「好中球数減少」に分類された事象と，SOC「血液およびリンパ系障害」，PT「好中球減少症」に分類された事象が存在した．この 2 事象を合算すると，本治験では好中球減少関連の事象の発現が最も多かった．

表 2.7.4.2－5　有害事象の一覧（国内医師主導治験）

	例数	%
対象集団	24	
ALL	19	79.2
血液およびリンパ系障害	6	25.0
貧血	4	16.7
好中球減少症	2	8.3
胃腸障害	5	20.8
便秘	5	20.8
一般・全身障害および投与部位の状態	3	12.5
発熱	3	12.5
感染症および寄生虫症	9	37.5
膿痂疹	2	8.3
上咽頭炎	4	16.7
中耳炎	2	8.3
上気道感染	1	4.2
水痘	1	4.2
皮膚カンジダ	2	8.3
臨床検査	8	33.3
好中球数減少	8	33.3
生殖系および乳房障害	1	4.2
亀頭包皮炎	1	4.2
皮膚および皮下組織障害	14	58.3
おむつ皮膚炎	9	37.5
湿疹	2	8.3
皮脂欠乏性湿疹	1	4.2
乳児湿疹	4	16.7
紅斑	1	4.2
汗疹	1	4.2
発疹	1	4.2
蕁麻疹	1	4.2

5.3.5.2－1　表 12.2.2.1－1 より引用

副作用の一覧を表 2.7.4.2－6 に示した．

副作用は，「好中球数減少」｛33.3%（8／24 名）｝，「好中球減少症」｛8.3%（2／24 名）｝，「貧血」｛4.2%（1／24 名）｝であった．感染症に関連する事象は発現しなかった．

表 2.7.4.2－6　副作用の一覧（国内医師主導治験）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	例数	%
対象集団	24	
ALL	11	45.8
血液およびリンパ系障害	3	12.5
貧血	1	4.2
好中球減少症	2	8.3
臨床検査	8	33.3
好中球数減少	8	33.3

5.3.5.2－1　表 12.2.2.1－2 より引用

重症度別の有害事象を表 2.7.4.2－7 に示した．

Grade 4 の有害事象は発現しなかった．Grade 3 の有害事象を発現した被験者は「好中球数減少」の 1 名であった．Grade 2 は 8 名に発現し，「好中球数減少」3 名，「好中球減少症」，「膿痂疹」，「上咽頭炎」，「中耳炎」，「おむつ皮膚炎」，「皮脂欠乏性湿疹」は各 1 名であった．その他の有害事象は Grade 1 であった．

表 2.7.4.2－7　重症度別の有害事象（国内医師主導治験）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象集団	24		24		24		24	
ALL	10	41.7	8	33.3	1	4.2	0	0.0
血液およびリンパ系障害	5	20.8	1	4.2	0	0.0	0	0.0
貧血	4	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	1	4.2	1	4.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	5	20.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便秘	5	20.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	3	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	6	25.0	3	12.5	0	0.0	0	0.0
膿痂疹	1	4.2	1	4.2	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	3	12.5	1	4.2	0	0.0	0	0.0
中耳炎	1	4.2	1	4.2	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
水痘	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚カンジダ	2	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	4	16.7	3	12.5	1	4.2	0	0.0
好中球数減少	4	16.7	3	12.5	1	4.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
亀頭包皮炎	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	12	50.0	2	8.3	0	0.0	0	0.0
おむつ皮膚炎	8	33.3	1	4.2	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0
乳児湿疹	4	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
汗疹	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発疹	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

同一被験者で同一事象が複数回発現した場合，最も Grade の悪いものを採用する
5.3.5.2－1　表 12.2.3.1－1 より引用

重症度別の副作用を表 2.7.4.2－8 に示した．

Grade 4 の副作用は発現しなかった．Grade 3 の副作用を発現した被験者は「好中球数減少」の 1 名であった．Grade 2 は 4 名で，「好中球数減少」3 名及び「好中球減少症」1 名であった．その他の副作用は Grade 1 であった．

表 2.7.4.2－8　重症度別の副作用（国内医師主導治験）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象集団	24		24		24		24	
ALL	6	25.0	4	16.7	1	4.2	0	0.0
血液およびリンパ系障害	2	8.3	1	4.2	0	0.0	0	0.0
貧血	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	1	4.2	1	4.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	4	16.7	3	12.5	1	4.2	0	0.0
好中球数減少	4	16.7	3	12.5	1	4.2	0	0.0

同一被験者で同一事象が複数回発現した場合，最も Grade の悪いものを採用する
5.3.5.2－1　表 12.2.3.1－2 より引用

注目すべき重要な有害事象を表 2.7.4.2－9 に示した．

注目すべき重要な有害事象は，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められた．3 名の詳細を以下に示す．

登録番号；[redacted] は，「好中球数減少」が 2 件発現した．本剤投与開始時の好中球数は 1,600/mm^3 で，本剤投与 31 日目に「好中球数減少」（好中球数：410/mm^3，Grade 1）が発現し，本治験の休薬規定に従い，本剤の投与を 10 日間休薬した．顆粒球コロニー刺激因子（以下，G-CSF）の 1 回投与により発現 10 日後に回復した（好中球数：1,040/mm^3）．回復日より本剤の投与を再開したが，回復 7 日後に 2 回目の「好中球数減少」（好中球数：740/mm^3，Grade3）が発現した．経過をフォローするため入院を継続（入院期間の延長）することとし，重篤な有害事象と判断された．本剤の減量規定に従い，同日より本剤を規定投与量の半量に減量した．減量後，好中球数は約 800～1,000/mm^3 と回復傾向であったが，10 日後に 300/mm^3 へ減少したため，本治験の中止規定に則り，本剤の投与を中止した．その後，G-CSF 投与により中止 35 日後に回復した（好中球数：2,290/mm^3）．本事象は 2 件とも本剤との因果関係ありと判断された．

登録番号；[redacted] は，「好中球数減少」が 2 件発現した．本剤の投与開始時の好中球数は 1,700/mm^3 で，本剤投与 48 日目に「好中球数減少」（好中球数：450/mm^3，Grade 2）が発現し，本剤の休薬規定に従い 10.5 日間休薬した．G-CSF の 1 回投与により発現 10 日後に回復した（好中球数：1,520/mm^3）．回復日より本剤の投与を再開したが，回復 7 日後に 2 回目の「好中

球数減少」（好中球数：600/mm^3，Grade 2）が発現したため，本治験の減量規定に従い，本剤の規定投与量の半量に減量し 14 日間投与した．この期間中に G-CSF を 2 回投与した．G-CSF 併用下でも好中球数が 1,000/mm^3 未満で推移したため，被験者の安全性を考慮し，発現 14 日後に本剤の投与を中止した．その後，G-CSF を 2 回投与し，中止 28 日後に回復した（好中球数：1,060/mm^3）．本事象は 2 件とも本剤との因果関係ありと判断された．

登録番号；[redacted] は，治験開始時に好中球減少症を合併しており，本剤の投与前の好中球数は 750/mm^3 であった．投与 9 日目に「好中球減少症（医師記載名：好中球減少症の増悪）」（好中球数：400/mm^3，Grade 2）が発現し，本治験の休薬規定に従い，本剤の投与を 7 日間休薬した．本事象の発現日に G-CSF を投与し，発現 7 日後に好中球数が 900/mm^3 に回復したため，本剤の投与を再開した．しかし，その後も好中球数の減少が繰り返し起きたため，再度 7 日間休薬した．発現日から週 1 回の頻度で G-CSF を計 4 回投与したが，回復しなかったため被験者の安全性を考慮し，本剤の投与を中止した．中止 56 日後に回復した（1,760/mm^3）．本事象は本剤との因果関係ありと判断された．

表 2.7.4.2－9　注目すべき重要な有害事象（国内医師主導治験）

登録番号	有害事象名	SOC	PT	発現日	重症度	重篤性	重篤内容	プロトコル治療との因果関係	治験薬の処置	治療の有無	治療内容	転帰日	転帰	コメント
[redacted]	好中球減少	臨床検査	好中球数減少	投与48日目*	Grade3	重篤	(3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの	あり	中止	あり	G-CSF投与	投与中止35日後*	回復	投与48日目*：ANC＜750のため用量50%に減量 50%に減量10日後*：ANC＜500のため中止
[redacted]	好中球減少	臨床検査	好中球数減少	投与65日目*	Grade2	非重篤		あり	中止	なし		投与中止28日後*	回復	好中球数600/mm^3であり予防的にG-CSF投与した。G-CSF併用下でも好中球数1000/mm^3未満で推移し安全性の観点より発現14日後*で中止した。
[redacted]	好中球減少症の増悪	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	投与9日目*	Grade2	非重篤		あり	中止	あり	ノイトロジン	投与中止56日後*	回復	

5.3.5.2－1　Listing 16.2.7-4 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

本治験では血漿中 GCV 濃度と有害事象の関係について検討されている．血漿中 GCV 濃度は投与 6 週後の 1 時点（本剤投与後 90 分後）のみ測定された．投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の要約統計量（有害事象の有無別）を表 2.7.4.2－10 に示した．

投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度が測定された 23 名のうち，18 名で有害事象が認められ，5 名では有害事象は認められなかった．有害事象が認められた 18 名の血漿中 GCV 濃度（平均値±SD）は 4.84±1.32 μg/mL，有害事象が認められなかった 5 名では 3.71±0.84 μg/mL であり，有害事象が認められた被験者集団の方が，血漿中 GCV 濃度はやや高かった．なお，有害事象が認められた 18 名のうち，重篤な有害事象を発現した被験者は 1 名のみであった．

表 2.7.4.2－10　投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の要約統計量（有害事象の有無別）

	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	23	4.59	1.31	2.81	4.24	7.32
有害事象あり	18	4.84	1.32	2.81	5.16	7.32
有害事象なし	5	3.71	0.84	3.01	3.34	4.98

単位：μg/mL
5.3.5.2－1　Table 11.4.4-1 より引用

(2)　CASG112 試験

有害事象（重篤な有害事象を除く）の Body system 別の件数の一覧を表 2.7.4.2－11 に示した．

6 ケ月投与群で最も多く認められた有害事象（重篤な有害事象を除く）の Body system は，「感染症および寄生虫症（Infections and infestations）」（88 件）であり，次いで「胃腸障害（Gastrointestinal disorders）」（54 件），「皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）」（35 件），「臨床検査（Investigations）」（32 件），「血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）」（28 件）であった．

表 2.7.4.2－11　有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧（CASG112 試験）

Body System (From 96 Randomized Subjects)	Therapy Group		Randomized
	Active	Placebo	
Blood and lymphatic system disorders	28	51	79
Cardiac disorders	1	0	1
Congenital, familial and genetic disorders	1	1	2
Ear and labyrinth disorders	3	1	4
Endocrine disorders	0	1	1
Eye disorders	11	12	23
Gastrointestinal disorders	54	70	124
General disorders and administration site conditions	12	17	29
Hepatobiliary disorders	0	2	2
Immune system disorders	3	1	4
Infections and infestations	88	76	164
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	2
Investigations	32	30	62
Metabolism and nutrition disorders	7	5	12
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	4	4
Nervous system disorders	16	13	29
Renal and urinary disorders	0	1	1
Reproductive system and breast disorders	1	1	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21	25	46
Skin and subcutaneous tissue disorders	35	34	69
Surgical and medical procedures	2	2	4
Total	**316**	**348**	**664**

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）
5.3.5.1－1　Table 17h より引用

6ケ月投与群の副作用（重篤な副作用を除く）の発現割合は，38.3%（18／47名）であった．

6 ケ月投与群で最も多く認められた副作用は「好中球減少症 (Neutropenia)」(12 件) であり，次いで「貧血（Anaemia)」及び「肝機能検査異常（Liver function test abnormal)」(各 3 件)，「新生児好中球減少症（Neutropenia neonatal)」，「ヘモグロビン異常（Haemoglobin abnormal)」，「好中球数減少（Neutrophil count decreased)」(各 2 件）で，それ以外の事象は各 1 件であった．これらの副作用のうち，本剤投与により予測されない事象として「二酸化炭素減少（Carbon

dioxide decreased)」が 1 件（被験者 ID ; [redacted]）に発現したが，本事象の重症度は Grade 1 で，無処置で発現当日に回復した．

重症度別では，6 ケ月投与群で Grade 4 の副作用が 4 件認められた．内訳は，「好中球減少症」2 件，「貧血」及び「肝機能検査異常」が各 1 件であった．「好中球減少症」2 件はいずれも好中球数が 500/mm^3 未満となったため重篤な有害事象に該当したが，2 件中 1 件目は，本剤の減量や休薬は行われず，その他の処置もなく回復した．2 件目は本剤の休薬及び G-CSF 投与により回復した．「貧血」は本剤の休薬中に発現し，その他の処置なく回復した．「肝機能検査異常」は，投与開始 4 ケ月目に発現したが（投与開始日：ALT 155 IU/L，AST 220 IU/L，発現日：ALT 879 IU/L, AST 772 IU/L），無処置で発現約 1 ケ月後に回復し，投与を完了した．Grade 4 の有害事象はすべて本剤との因果関係ありと評価された．

以上，国内医師主導治験で発現した有害事象は，SOC「皮膚および皮下組織障害」，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」，「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」に属する事象が多く認められた．副作用は，好中球数減少に関連する事象及び「貧血」が多く認められた．CASG112 試験では，有害事象（重篤な有害事象を除く）は，Body system「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」，「臨床検査」及び「血液およびリンパ系障害」に属する事象が多く認められた．国内医師主導治験の SOC とは順序が異なるものの，多く認められた Body system の項目は同様であることから，国内医師主導治験の発現傾向と臨床的に意義のある差はないと考えた．また，副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多く，国内医師主導治験の発現傾向と類似していた．

2.7.4.2.1.2　死亡

国内医師主導治験及び CASG112 試験では死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　国内医師主導治験

重篤な有害事象を表 2.7.4.2－12 に示した．

重篤な有害事象は，「好中球数減少」｛4.2%（1／24 名）｝のみであった．

本被験者（登録番号 ; [redacted]）は，本事象の発現により治験を中止していることから，「注目すべき重要な有害事象」及び「治験中止に至った有害事象」にも該当した．

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象（国内医師主導治験）

解析対象集団：SAS

登録番号	有害事象名（医師記載）	SOC / PT	発現日 / 転帰日	重症度 / 重篤性	重篤内容	プロトコル治療との因果関係	治験薬の処置	治療の有無 / 治療内容	転帰	コメント
[redacted]	好中球減少	臨床検査 / 好中球数減少	投与48日目* / 投与中止35日後*	Grade 3 / 重篤	(3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの	あり	中止	あり / G-CSF投与	回復	投与48日目*: ANC＜750のため用量50%に減量 50%に減量10日後*: ANC＜500のため中止

5.3.5.2－1　表 12.3.1.4－1 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

(2)　CASG112 試験

本治験では，好中球減少症の有害事象は本剤との因果関係は関連ありと取り扱われ，好中球数が 500/mm^3 未満の場合は重篤な有害事象に分類された．本剤又はプラセボの休薬，減量及び中止規定は表 2.7.4.1－2 に示した．

6 ケ月投与群の重篤な有害事象は 11 名に 18 件発現した．内訳は，「好中球減少症」3 件，「細気管支炎（Bronchiolitis）」及び「胃食道逆流性疾患（Gastroesophageal reflux disease）」が各 2 件，「先天性舌小帯短縮症（Ankyloglossia congenital）」，「中耳炎（Otitis media）」，「咳嗽（Cough）」，「血性下痢（Diarrhoea haemorrhagic）」，「貧血」，「ウイルス性気道感染（Respiratory tract infection viral）」，「新生児哺乳障害（Feeding disorder neonatal）」，「脱水（Dehydration）」，「嘔吐（Vomiting）」，「頭部損傷（Head injury）」，「RS ウイルス感染（Respiratory syncytial virus infection）」が各 1 件であった．「先天性舌小帯短縮症」と「中耳炎」，「好中球減少症」と「貧血」，「胃食道逆流性疾患」と「ウイルス性気道感染」，「新生児哺乳障害」と「細気管支炎」と「脱水」，「胃食道逆流性疾患」と「頭部損傷」と「RS ウイルス感染」はそれぞれ，同一被験者に発現した．6 ケ月投与群で重篤な有害事象により治験を中止した被験者はおらず，発現した事象はすべて回復した．

本治験では好中球数が 500/mm^3 未満の場合は「重篤な有害事象」に分類されており，3 件が該当したが，3 件中 1 件目は，本剤の減量や休薬は行われず，その他の処置もなく回復した．2 件目は，最終投与 1 ケ月後に発現し，無処置で回復した．3 件目は，本剤の休薬及び G-CSF 投与により回復した．

重篤な有害事象 18 件のうち，重篤な副作用は「好中球減少症」2 件及び「貧血」1 件の計 3 件（2 名）であった．6 ケ月投与群の重篤な副作用について，以下に詳細を示す．

被験者 ID；[redacted] は，重篤な副作用の「好中球減少症」及び「貧血」を各 1 件発現した．投与開始日の好中球数が 400/mm^3 であったため G-CSF を 1 回投与して本剤の投与を開始し，6 日後には好中球数 1,500/mm^3 に上昇していた．好中球数は投与 42 日目に 319/mm^3 となり，「好

中球減少症」を発現した．投与 43 日目に 500/mm^3 となったため，本治験の休薬規定に従い，同日より本剤を休薬し，G-CSF を 1 回投与した．本事象は発現から約 3 ケ月後に回復した．

本被験者は「好中球減少症」による本剤の休薬から約 2 週間後の投与 56 日目に無症候性の「貧血」を発現した．投与開始日の Hb 値は 14.5 g/dL で，「貧血」の発現日の Hb 値は 5.0 g/dL であった．本事象の発現時点で本被験者は本剤を休薬中であり，無処置で Hb 値は約 2 週間後に 9.0 g/dL，約 4 週間後は 9.9 g/dL，約 10 週間後には 12.1 g/dL に上昇し，回復と判断された．

被験者 ID ; [redacted] は，投与開始日の好中球数は 1,296/mm^3 であった．好中球数は投与 73 日目に 252/mm^3 となり，「好中球減少症」を発現した．本治験では，好中球数が 1 週間以内に繰り返し 500/mm^3 以下となった場合に本剤を休薬する規定となっているため，この時点では休薬規定には該当せず，本剤の投与は継続された．好中球数は約 1 週間後には 819/mm^3 に上昇し，本剤の減量や休薬は行われず，その他の処置もなく回復と判断された．

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

本剤の安全性を検討するうえで重要と考えられる「治験中止に至った有害事象」,「本剤の休薬に至った有害事象」及び「添付文書で注意喚起している重要な事象」を評価した．

2.7.4.2.1.4.1　治験中止に至った有害事象

(1)　国内医師主導治験

治験中止に至った有害事象は,「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められ,「注目すべき重要な有害事象」と同一であった．このうち「好中球数減少」の 1 名は重篤な有害事象と判定された．3 名のいずれのケースでも，本剤投与の休薬又は減量や G-CSF 投与により好中球数は一時的に回復したものの, 本剤投与を再開後に好中球数が再び減少したため治験中止と判断された．治験を中止した 3 名の有害事象の発現時期はそれぞれ投与 9 日目，48 日目，及び 65 日目であり，治験中止と判断された時期は投与開始後約 1 ケ月から約 2 ケ月半の間であった．治験中止から 28～56 日後に 3 名ともに基準範囲内に回復した（好中球数は 1,060～2,290/mm^3）.

(2)　CASG112 試験

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった.

2.7.4.2.1.4.2　本剤の休薬に至った有害事象

(1)　国内医師主導治験

本剤の休薬に至った有害事象は 8 名に発現した．内訳は,「好中球数減少」5 名,「好中球減少症」2 名,「貧血」1 名であり,「貧血」以外は本剤との因果関係ありと判断された．これらの事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった.

本剤の休薬に至った有害事象のうち，「好中球数減少」（5 名）及び「好中球減少症」（2 名）は，投与 9 日目～156 日目の間に発現し，7 名中 6 名は投与開始後約 2 ケ月以内に発現した．「貧血」（1 名）の発現時期は，投与 57 日目であった．

治験中に本剤の休薬が 2 回行われた事象は，「好中球減少症」の 1 件（登録番号 ; [redacted]）のみで，それ以外は 1 回のみであった．本剤の休薬期間は，「好中球数減少」（5 名）及び「好中球減少症」（2 名）に対しては，休薬 1 回あたり 2～10.5 日間で，「貧血」（1 名）に対しては 16 日間であった．

本剤の休薬に至った有害事象が認められた 8 名のうち，5 名（「好中球数減少」3 名，「好中球減少症」1 名，「貧血」1 名）では当該有害事象は回復し，本剤の投与を再開したうえで，治験を完了した．ただし，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名では，本剤の投与再開後にも，好中球数減少が繰り返し認められたため，本剤の規定投与量の半量で投与を継続された．本剤の休薬に至った有害事象が認められた 8 名のうち，残り 3 名（「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名）では，当該有害事象が回復せずに，治験を中止した．

(2)　CASG112 試験

本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）を表 2.7.4.2－13 に示した．

6 ケ月投与群において，本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は 3 名に発現した．内訳は，「好中球減少症」，「上気道感染（Upper respiratory tract infection）」，及び「栄養補給管合併症（Feeding tube complication）」が各 1 名で，「好中球減少症」のみ本剤との因果関係がありと判断された．これらの事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった．本剤の休薬に至った有害事象のうち，「好中球減少症」は投与 14 日目，「上気道感染」は投与 42 日目，「栄養補給管合併症」は投与 28 日目に発現した．いずれの事象も回復し，本剤の休薬に至った有害事象を発現した 3 名とも本治験を完了した．

表 2.7.4.2－13　本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）（CASG112 試験）

PID #	System Organ Class (SOC)	Preferred Term	Onset Date	Study Day	Resolved Date	Duration of AE (Days)	Severity	Relation to Product	Outcome	Study Drug Action Taken	Therapy Group
[redacted]	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	[redacted]	Day 7	[redacted]	47	Moderate	Not Associated	Resolved w/o Sequale	Discontinued	N/A
[redacted]	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	[redacted]	Day 7			Moderate	Not Associated	Ongoing	Discontinued	N/A
[redacted]	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	[redacted]	Day 42	[redacted]	20	Mild	Not Associated	Resolved w/o Sequale	Investigational Temporarily Held	Active
A*	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	[redacted]	Day 14	[redacted]	28	Moderate	Associated	Resolved w/o Sequale	Not Changed*	Active
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	Feeding tube complication	[redacted]	Day 28	[redacted]	1	Moderate	Not Associated	Resolved w/o Sequale	Investigational Temporarily Held	Active
[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	[redacted]	Day 56			Mild	Not Associated	Ongoing	Investigational Temporarily Held	Placebo

Subject A discontinued 6 weeks drug treatment due to Adverse Event and Investigator Recommended Discontinuation on Day 23* . This information was obtained from End of Study Drug Treatment form but was linked to this AE. Later on this subject completed 6 months study drug treatment.
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された） 5.3.5.1－1 Table 19a より引用
*新薬承認情報提供時に置き換え

本剤の休薬に至った重篤な有害事象を表 2.7.4.2－14 に示した．

6 ケ月投与群において，本剤の休薬に至った重篤な有害事象は 2 名に発現した．内訳は，「好中球減少症」（Grade 4）及び「胃食道逆流性疾患」（Grade 1）が各 1 名で，「好中球減少症」のみ本剤との因果関係がありと判断された．本剤の休薬に至った重篤な有害事象のうち，「好中球減少症」は投与 42 日目に，「胃食道逆流性疾患」は投与 34 日目に発現した．本剤の休薬期間は，「好中球減少症」に対しては 111 日間，「胃食道逆流性疾患」に対しては半日のみであった．いずれの事象も休薬後に回復し，本剤の投与を再開した．「好中球減少症」を発現した 1 名は本治験を完了し，「胃食道逆流性疾患」を発現した 1 名は同意撤回により本治験を中止した．

表 2.7.4.2－14　本剤の休薬に至った重篤な有害事象（CASG112 試験）

Center	PID #2	SAE Event	Date of Enrollment	Study Day	Onset Date	Severity	Relationship to Study Product	Subject Outcome	Duration of AE (Days)*	Study Product Status	SAE Category	Therapy Group
[redacted]	[redacted]	Respiratory distress	[redacted]	20	[redacted]	Severe	Not Associated	Resolved w/ Sequale	30*	Permanently discontinued	Hospitalization	N/A
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	146	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	24*	Temporarily withheld	Serious as assessed by the Investigator	Placebo
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	24	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	15*	Temporarily withheld	Serious as assessed by the Investigator	Placebo
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	28	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	8*	Temporarily withheld	Immediately life threatening	Placebo
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	42	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	86*	Temporarily withheld	Neutropenia	Active
[redacted]	[redacted]	Gastroesophageal reflux	[redacted]	34	[redacted]	Mild	Not Associated	Resolved w/ Sequale	2*	(Other)subject missed one dose of study medication	Hospitalization	Active

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）
5.3.5.1－1　Table 19b より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.4.3　添付文書で注意喚起している重要な事象

本剤の添付文書の警告欄では「重篤な白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制，精子形成機能障害，妊孕性低下，催奇形性，遺伝毒性，発がん性」を注意喚起している．また，本剤の添付文書で重大な副作用として「白血球減少，骨髄抑制，汎血球減少，再生不良性貧血，好中球減少，貧血，血小板減少」，「血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）」，「腎不全」，「膵炎」，「深在性血栓性静脈炎」，「痙攣，精神病性障害，幻覚，錯乱，激越，昏睡」，「敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症」も注意喚起している．国内医師主導治験及び CASG112 試験でこれらの事象の発生有無について評価した．

(1)　国内医師主導治験

添付文書で注意喚起している重要な事象のうち，本治験で認められた重篤な副作用は，好中球減少のみであった．

本治験では，血球減少関連の事象を評価するため，「投与中止に該当する白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制」を注目すべき重要な有害事象と定義し，治験が実施された．

注目すべき重要な有害事象は，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められた（表 2.7.4.2－9 参照）．発現した事象の重症度は Grade 2 が 2 名，Grade 3 が 1 名であり，Grade 3 の 1 名（登録番号；[redacted]）は重篤な有害事象に該当した．いずれも本剤との因果関係ありと判断された．3 名のいずれのケースでも，本剤投与の休薬又は減量や G-CSF 投与により好中球数は一時的に回復したものの，本剤投与を再開後に好中球数が再び減少したため治験中止と判断された．治験を中止した 3 名の有害事象の発現時期はそれぞれ投与 9 日目，48 日目，65 日目であり，中止時期は投与開始後約 1 ケ月から約 2 ケ月半の間であった．治験中止から 28～56 日後に 3 名ともに，基準範囲内に回復した．

(2)　CASG112 試験

添付文書で注意喚起している重要な事象のうち，本治験で認められた重篤な副作用は，好中球減少及び貧血のみであった．

重篤な副作用として 2 名に「好中球減少症」(2 件)，「貧血」(1 件) が発現したが，治験中止に至った事象はなかった．詳細は 2.7.4.2.1.3 に示した．

以上，国内外の医師主導治験では，添付文書で注意喚起している重要な事象は好中球減少及び貧血のみで，それ以外の事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

国内医師主導治験及び CASG112 試験における器官別分類ごとの有害事象の検討は，2.7.4.2.1.1，2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 の各項に示した．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内医師主導治験及び CASG112 試験で死亡例は認められなかった．重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は 2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 に示した．

2.7.4.2.3　国内医師主導治験後の観察研究（1 歳時点の中間データ）で認められた有害事象

国内医師主導治験で本剤を投与された被験者（治験を中止した 3 名を含む 24 名）を対象に，6 歳時点まで追跡調査する観察研究が実施中であり，有害事象の有無，事象名の情報が収集されている．1 歳時点の中間データでは，有害事象を発現した被験者はいなかった．なお，国内医師主導治験で「好中球数減少」により治験を中止した被験者（登録番号 ; [redacted]）1 名は，有害事象の回復後に，原疾患治療のため本剤の市販薬であるバリキサドライシロップを約 3 ケ月間投与されていたが，中間データでは有害事象の報告はなかった．

2.7.4.3　臨床検査値の評価

国内医師主導治験及び CASG112 試験での臨床検査は，各実施医療機関にて測定された．測定値は各実施医療機関の基準値を基に基準範囲内外のフラグを立て，集計された．ただし，両試験ともに測定値の基準範囲外への変動が高低のいずれであるのかの記載が治験総括報告書にはないため，「新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド第 2 版（2014 年発行）[8]」又は「こどもの検査値ノート 第 2 版（2004 年発行）[9]」の基準値を参考に評価した．

(1)　国内医師主導治験

本治験の血液学的検査及び生化学的検査は，投与開始前にはスクリーニング時及びベースラ

イン時に行い，投与開始後は投与 6 週までは週 1 回以上の頻度で，その後は投与終了 1 ケ月後まで月 1 回の頻度で実施された．なお，尿検査は実施されなかった．

各臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.8－1（付録）に示した．

治験中に測定されたすべての臨床検査値を対象に，臨床検査項目ごとに基準範囲外の検査値を有する被験者割合を算出した．また，本剤投与後に臨床的に問題ある検査値変動と判断された被験者割合も算出し，それぞれを表 2.7.4.3－1 に示した．

基準範囲外の検査値を有する被験者割合が 50%以上の臨床検査項目は，好中球数 75.0%（18／24 名），赤血球数 70.8%（17／24 名），ヘマトクリット（以下，Ht）62.5%（15／24 名），平均赤血球容積（MCV）62.5%（15／24 名），Hb 58.3%（14／24 名），平均赤血球ヘモグロビン量（以下，MCH）58.3%（14／24 名），平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下，MCHC）54.2%（13／24 名），ALT 54.2%（13／24 名），血小板数 50.0%（12／24 名）であった．

本剤投与後に臨床的に問題ある検査値変動と判断された臨床検査項目は，好中球数45.8%（11／24名）が最も多く，次いで，好中球20.8%（5／24名），赤血球数及びHbはともに16.7%（4／24名），Ht，MCHC及びC反応性蛋白（以下，CRP）はともに8.3%（2／24名）の順であった．これらの本剤投与後に臨床的に問題ある検査値変動と判断された臨床検査項目のうち，好中球数，好中球，赤血球数，Hb及びHtの項目のすべての測定値は基準範囲よりも低く，MCHC及びCRPの項目のすべての測定値は基準範囲よりも高かった．これらの異常変動が認められた時期に「好中球数減少」13件，「好中球減少症」3件，「貧血」4件，「上咽頭炎」3件，「中耳炎」，「膿痂疹」及び「蕁麻疹」が各1件の有害事象が報告されたが，「中耳炎」を除き，すべて回復した．本剤の休薬規定である好中球数が500/mm^3未満に減少した被験者は24名中6名で，6名中4名は投与1ケ月以内に500/mm^3未満に減少した．6名中1名で重篤な有害事象「好中球数減少」が認められた．SOCの「臨床検査」に分類された有害事象は「好中球数減少」のみであった．

白血球分画を除く各臨床検査値（24名の平均値）のうち，本剤投与前に基準範囲外であった臨床検査項目はMCHのみで，基準範囲より高値であったが，本剤投与後に更なる悪化方向への変動はなく，基準範囲内に推移した．また，本剤投与前の臨床検査値が基準範囲内であった臨床検査項目は，投与後も基準範囲内で推移し，基準範囲外には変動しなかった．

表 2.7.4.3－1　基準範囲外の臨床検査値を有する被験者割合及び臨床的に問題ある検査値変動と判断された被験者割合（国内医師主導治験）

項目	例数	基準範囲外	%	臨床的問題有	%
赤血球数	24	17	70.8	4	16.7
白血球数	24	8	33.3	0	0.0
血小板数	24	12	50.0	0	0.0
Hb	24	14	58.3	4	16.7
Ht	24	15	62.5	2	8.3
MCV	24	15	62.5	1	4.2
MCH	24	14	58.3	1	4.2
MCHC	24	13	54.2	2	8.3
好中球	24	8	33.3	5	20.8
好中球数	24	18	75.0	11	45.8
リンパ球	24	3	12.5	0	0.0
単球	24	2	8.3	0	0.0
好酸球	24	0	0.0	0	0.0
好塩基球	24	1	4.2	0	0.0
異型リンパ球	24	3	12.5	1	4.2
CRP	24	11	45.8	2	8.3
AST	24	8	33.3	0	0.0
ALT	24	13	54.2	0	0.0
LD	24	11	45.8	0	0.0
CK	24	5	20.8	0	0.0
TP	24	4	16.7	0	0.0
Alb	24	9	37.5	0	0.0
BUN	24	4	16.7	0	0.0
Cr	24	6	25.0	0	0.0
Na	24	3	12.5	0	0.0
K	24	7	29.2	0	0.0
Cl	24	2	8.3	0	0.0
Ca	24	8	33.3	0	0.0
P	24	2	8.3	0	0.0

項目の「好中球」，「リンパ球」，「単球」，「好酸球」，「好塩基球」，「異型リンパ球」は白血球分画比率（%）を示す.
5.3.5.2－1　表 12.4.1－1 より引用

(2)　CASG112 試験

血液学的検査（白血球数，Hb，好中球数，血小板数）は，投与開始から投与 4 週までは週 1 回，投与 12 週（3 ケ月）までは 2 週に 1 回，その後は投与終了 1 ケ月後まで月 1 回の頻度で

行われた．生化学的検査（ALT，AST，ビリルビン，クレアチニン）は，投与 1 週及び 3 週を除き，血液学的検査と同様な頻度で実施された．尿検査は実施されなかった．

各臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.8－2 及び表 2.7.4.8－3（付録）に示した．

6 ケ月投与群において，本剤投与後に基準範囲外の臨床検査値を有する被験者割合が増加した臨床検査項目は，Hb，好中球数，ALT，ビリルビン，クレアチニンであった．これらの項目において，本剤投与前及び本剤投与後（最大値）の基準範囲外の検査値を有する被験者割合は，Hb はそれぞれ 35.6%（16／45 名），56.5%（26／46 名，Day 14），好中球数はそれぞれ 17.8%（8／45 名），57.8%（26／45 名，Day 28），ALT はそれぞれ 37.8%（17／45 名），44.4%（20／45 名，Day 56），ビリルビンはそれぞれ 36.4%（16／44 名），40.9%（18／44 名，Day 28），クレアチニンはそれぞれ 36.4%（16／44 名），42.6%（20／47 名，Day 14）であり，本剤投与後に基準範囲外の検査値を有する被験者割合が最も増加した臨床検査項目は好中球数で，Day 28 の時点であった．好中球数の項目で基準範囲外となった臨床検査値のほとんどは，基準範囲より低かった．好中球数が 500/mm^3 未満に減少した被験者は 47 名中 3 名で，500/mm^3 未満に減少した時期はそれぞれ投与 42 日，73 日，7 ケ月（最終投与 1 ヶ月後）であった．2 名は処置なしで回復した．投与 42 日目に 500/mm^3 未満に減少した 1 名は，本剤の休薬及び G-CSF 投与により回復した．SOC の「臨床検査」に分類された副作用は「肝機能検査値異常」3 件，「好中球数減少」2 件，「ヘモグロビン異常」2 件，「二酸化炭素減少」1 件，「好中球数異常（Neutrophil count abnormal）」1 件，「白血球数減少（White blood cell count decreased）」1 件であり，本剤を休薬することなくすべて回復した．

6 ケ月投与群の本剤投与前の各臨床検査値（平均値）のうち，基準範囲外であった臨床検査項目は Hb（高値），血小板数（低値），ALT（高値），AST（高値），ビリルビン（高値），クレアチニン（高値）であった．いずれの項目においても，本剤投与後に更なる悪化方向への変動はなく，ほとんどが基準範囲内に推移した．

以上，国内医師主導治験では，本剤投与後に臨床的に問題ありと判断された臨床検査値の変動が好中球数，好中球，赤血球数や Hb の項目で多く認められ，関連する有害事象として「好中球数減少」や「貧血」などが認められたが，重篤と判断された「好中球数減少」を含め，ほとんどが回復した．CASG112 試験でも臨床検査値異常に関連した有害事象は「好中球数減少」が多く，国内医師主導治験と同様な結果であった．両試験ともに好中球数が 500/mm^3 未満となり，本剤の休薬に至る事象は本剤投与開始後 2 ケ月以内に発現しやすい傾向があった．

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内医師主導治験及び CASG112 試験ではバイタルサイン及び心電図は測定されなかった．