

## 再審査報告書

令和 7 年 11 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ボシユリフ錠 100 mg
有 効 成 分 名	ボスチニブ水和物
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 *1	慢性骨髄性白血病
承 認 の 用 法 ・ 用 量 *1	通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500 mg を食後経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1 回投与量は 400 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600 mg まで増量できる。
承 認 年 月 日 *1	① 平成 26 年 9 月 26 日（初回承認時） ② 令和 2 年 6 月 29 日（効能・効果及び用法・用量に係る一部変更承認）
再 審 査 期 間	① 10 年 ② 残余期間（令和 2 年 6 月 29 日～令和 6 年 9 月 25 日）
承 認 条 件 *2	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	*1 令和 2 年 6 月 29 日付けで、効能・効果及び用法・用量に係る一部変更承認。なお、初回承認時の効能・効果及び用法・用量は以下のとおり。 【効能・効果】 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 【用法・用量】 通常、成人にはボスチニブとして 1 日 1 回 500 mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 600 mg まで増量できる。  *2 効能・効果及び用法・用量に係る一部変更承認時に承認条件として付された（令和 2 年 6 月 29 日）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ボシユリフ錠 100 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の平成 29 年 7 月に、重要な特定されたリスクとして「中毒性表皮壊死融解症 (以下、「TEN」) / 皮膚粘膜眼症候群 (以下、「SJS」) / 多形紅斑」が追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝毒性</li> <li>・胃腸毒性</li> <li>・アナフィラキシーを含む過敏症</li> <li>・体液貯留</li> <li>・骨髄抑制</li> <li>・心臓障害</li> <li>・感染症</li> <li>・出血</li> <li>・発疹</li> <li>・膵炎/リパーゼ増加</li> <li>・腎障害</li> <li>・間質性肺疾患</li> <li>・TEN/SJS/多形紅斑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腫瘍崩壊症候群</li> <li>・骨代謝異常</li> <li>・肺高血圧症</li> <li>・腎機能障害患者での使用</li> <li>・肝機能障害患者での使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病に対する有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	<p>本剤の製造販売後の使用実態下において、以下の事項について安全性及び有効性に関する情報を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の実施の必要性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 使用上の注意から予測できない副作用 (未知の副作用) の発生状況</li> <li>(2) 副作用の発生状況</li> <li>(3) 安全性・有効性等に影響を与える要因</li> </ul>
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt; 肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膵炎/リパーゼ増加、腎障害、間質性肺疾患、TEN/SJS/多形紅斑</p> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt; 腫瘍崩壊症候群、骨代謝異常、肺高血圧症、腎機能障害患者での使用、肝機能障害患者での使用</p>

	<重要な不足情報> 該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	これまでに本剤の使用経験がない前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）患者及び初発の慢性期のCML患者
実施期間	平成27年7月～令和5年8月
目標症例数	659例
観察期間	本剤服薬開始日から24週間（服薬終了又は中止した症例については服薬終了・中止日まで）
実施施設数	184施設
収集症例数	701例
安全性解析対象症例数	692例
有効性解析対象症例数	692例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者向け資材の作成と提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報及び以下の安全性検討事項に該当する事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	肝毒性、胃腸毒性、アナフィラキシーを含む過敏症、体液貯留、骨髄抑制、心臓障害、感染症、出血、発疹、膝炎／リパーゼ増加、腎障害、間質性肺疾患、TEN／SJS／多形紅斑、腫瘍崩壊症候群、肺高血圧症、腎機能障害患者での使用、肝機能障害患者での使用
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ホームページに掲載する。
実施期間	平成26年12月5日（販売開始日）～継続中
備考	

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査（以下、「本調査」）の安全性解析対象症例692例において、副作用は560例に1,231件認められ、副作用発現割合は80.9%であった。承認時までの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（B1871007試験）と国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）の合算の副作用発現割合は99.2%（122/123例）であり、本調査の副作用発現割合は承認時までの臨床試験と比較して高くはなかった。本調査で発現した主な副作用（発現割合5%以上）は、下痢226例（32.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加85例（12.3%）、肝機能異常75例（10.8%）、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各73例（10.5%）、肝障害68例（9.8%）、胸水41例（5.9%）であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表5のとおりであった（各リスクの定義は別

添参照)。

重要な潜在的リスクに設定した、腎機能障害患者での使用、肝機能障害患者での使用について、腎機能障害患者を有する症例は 133 例 (19.2%) で、副作用は 113 例に 255 件認められ、副作用発現割合は 85.0% (113/133 例) であり、腎機能障害を有しない症例における副作用発現割合 80.0% (447/559 例) との間に明らかな違いはなかった。また、肝機能障害患者を有する症例は 76 例 (11.0%) で、副作用は 67 例に 149 件認められ、副作用発現割合は 88.2% (67/76 例) であり、肝機能障害を有しない症例の副作用発現割合 80.0% (493/616 例) との間に明らかな違いはなかった。

以上、安全性検討事項に設定した事象については、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなく、新たな対応が必要な安全性上の問題は認められなかった。

表 5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	692 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
肝毒性	31 (4.5)	238 (34.4)
胃腸毒性	5 (0.7)	231 (33.4)
アナフィラキシーを含む過敏症	8 (1.2)	25 (3.6)
体液貯留	8 (1.2)	39 (5.6)
骨髄抑制	5 (0.7)	52 (7.5)
心臓障害	5 (0.7)	14 (2.0)
感染症	6 (0.9)	10 (1.4)
出血	3 (0.4)	2 (0.3)
発疹	3 (0.4)	89 (12.9)
膝炎/リパーゼ増加	2 (0.3)	20 (2.9)
腎障害	2 (0.3)	34 (4.9)
間質性肺疾患	2 (0.3)	1 (0.1)
TEN/SJS/多形紅斑	6 (0.9)	8 (1.2)
重要な潜在的リスク	—	—
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.1)
骨代謝異常	0	0
肺高血圧症	1 (0.1)	0

MedDRA/J version (26.1)

本剤の承認時に指示を受けた事項 (2 次治療以降患者を対象とした病期別での安全性及び他のチロシンキナーゼ阻害剤 (以下、「TKI」と本剤との交差不耐容、本剤増量時の安全性、本剤投与による有害事象の発現と体重及び体表面積との関連) についての検討結果を以下に示す。

2 次治療以降患者の病期別での安全性 : 2 次治療以降患者 549 例の病期別内訳は、慢性期が 514 例、移行期が 20 例及び急性転化期が 14 例であった。副作用発現割合は、それぞれ 79.2% (407/514 例)、85.0% (17/20 例) 及び 71.4% (10/14 例) で明らかな違いはなく、いずれの病期別においても発現した主な副作用は下痢であり、病期別で特有な副作用が発現する傾向は認められなかった。

2 次治療以降患者における他の TKI と本剤との交差不耐容 : 2 次治療以降患者 549 例のうち、不耐容により、本剤服薬開始直前に使用した TKI を中止した症例は 383 例 (69.8%) であり、使用した薬剤の内訳は、ダサチニブ 237 例、ニロチニブ 83 例及びイマチニブ 58 例であった。ダサチニブ不耐容のうち、本剤服用開始後にダサチニブの中止理由と同一の Grade 3 以上の副作用を発現した症例は 7 例 (胸水 2 例、間質性肺疾患、肺高血圧症、慢性腎臓病、体液貯留及び好中球数

減少各 1 例) であり、本剤の服薬中止に至った症例は 3 例 (副作用は、肺高血圧症、慢性腎臓病及び体液貯留各 1 例) であった。ニロチニブ不耐容のうち、本剤服薬開始後にニロチニブの中止理由と同一の Grade 3 以上の副作用を発現した症例は 2 例 (リパーゼ増加及び血小板数減少各 1 例)、イマチニブ不耐容のうち、本剤服薬開始後にイマチニブの中止理由と同一の Grade 3 以上の副作用を発現した症例は 2 例 (リパーゼ増加及び血小板数減少各 1 例) であった。イマチニブ不耐容のうち、本剤の服薬中止に至った症例はなかった。なお、現行の添付文書において、他の TKI に不耐容に対する注意喚起をしており新たな対応は不要と考える。

本剤増量時の安全性: 本剤服用開始後に増量した症例は 416 例であり、副作用発現割合は 75.2% (313/416 例) で、増量しなかった症例の副作用発現割合 79.7% (220/276 例) と同程度であり、本剤を増量した症例で副作用の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。

体重別及び体表面積別の安全性: 体重別及び体表面積別の副作用発現割合には一定の傾向は認められなかったが、体重が軽い区分で骨髄抑制が、体表面積が小さい区分で骨髄抑制及び発疹の発現割合が高い傾向が認められた。承認時までの臨床薬理試験では、体重及び体表面積は本剤の血中薬物濃度に影響を及ぼすことはなく、本剤と骨髄抑制に対する明らかな曝露-反応関係は認められなかった。一方、発疹に対しては弱い曝露-反応関係が認められたが、臨床試験における発疹発現の有無と体重及び体表面積の関係を検討したところ、関連性については不明であった。

また、本調査における骨髄抑制の発現に影響を及ぼす患者背景について検討した結果、体重及び体表面積以外に、性別及び本剤服用開始時の服薬量 (1 次治療) でも統計学的な有意差が認められ、発疹について検討した結果、体表面積以外に、性別、年齢、ECOG PS<sup>1)</sup> 等でも統計学的な有意差が認められている。上述の臨床薬理試験及び臨床試験での検討、並びに本調査での検討結果を踏まえると、体重及び体表面積が骨髄抑制、体表面積が発疹の発現に影響を及ぼす要因であると結論付けることは困難と考え、現時点においては新たな注意喚起を要する特記すべき事項はないと判断した。

また、患者背景因子別<sup>2)</sup> の副作用発現割合について検討した結果、性別、CML に対する本剤の治療直前の TKI の種類とその中止理由、CML に対する本剤の治療 (ライン) 等で統計学的な有意差が認められたが、新たな対応が必要な問題は認められなかった。

## 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 575 例 767 件、予測できない重篤な副作用は 128 例 173 件、予測できない非重篤な副作用は 212 例 249 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上収集された主な副作用は表 6 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

<sup>1)</sup> 米国東海岸癌臨床試験グループが作成したパフォーマンス ステータス

<sup>2)</sup> 性別、年齢、体重、BMI、体表面積、CML に対する本剤の治療直前の TKI の中止理由、CML に対する本剤の治療直前の TKI の種類とその中止理由、ECOG PS 等

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	329	422	128	173	212	249
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)	24	40	21	37	3	3
第2原発性悪性疾患	17	17	17	17	0	0
代謝および栄養障害	26	29	3	4	23	25
高尿酸血症	7	7	1	1	6	6
低ナトリウム血症	8	8	0	0	8	8
胃腸障害	60	61	29	29	32	32
胃潰瘍	5	5	5	5	0	0
腸炎	5	5	4	4	1	1
嚥下障害	9	9	0	0	9	9
皮膚および皮下組織障害	11	11	0	0	11	11
皮膚障害	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	54	54	11	11	43	43
死亡	6	6	6	6	0	0
体調不良	5	5	0	0	5	5
臨床検査	62	70	8	8	54	62
C-反応性蛋白増加	27	27	1	1	26	26
酵素増加	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (27.0)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性評価として、European Leukemia Net ガイドランに基づき、血液学的効果<sup>3)</sup>、細胞遺伝学的効果<sup>4)</sup>及び分子遺伝学的効果<sup>5)</sup>について、治療効果の有無を判定した。

### <1次治療患者の治療効果>

**血液学的効果**：1次治療患者で血液学的効果が評価された症例のうち、12週時点、24週時点及び24週までの累積効果のすべてにおいて、90%以上（それぞれ100%（57/57例）、100%（41/41例）及び92.6%（75/81例））がCHRを達成した。

**細胞遺伝学的効果**：1次治療患者で細胞遺伝学的効果が評価された症例のうち、12週時点、24週時点及び24週までの累積効果において、すべての症例がMCyRを達成した。

**分子遺伝学的効果**：1次治療患者で分子遺伝学的効果が評価された症例のうち、12週時点において14.8%（8/54例）、24週時点において58.5%（24/41例）及び24週までの累積効果において41.7%（30/72例）がMMRを達成した。

承認時までの1次治療患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（B1871048試験）では細胞遺伝学的効果と分子遺伝学的効果が評価されており、細胞遺伝学的効果については、36カ月時点で80.0%

<sup>3)</sup> 血液学的完全寛解（complete hematologic response：CHR）を達成とし、CHR以外を未達成とした。

<sup>4)</sup> 細胞遺伝学的大寛解（major cytogenetic response：MCyR）を達成とし（細胞遺伝学的大寛解（complete cytogenetic response：CCyR）及び細胞遺伝学的部分寛解（partial cytogenetic response：PCyR）を含む。）、MCyR以外を未達成とした。

<sup>5)</sup> 分子遺伝学的大寛解（major molecular response：MMR）以上を達成とし（分子遺伝学的大寛解（complete molecular response：CMR）を含む。）、MMR以外を未達成とした。

(48/60 例) が CCyR を達成していた。本調査では 12 週時点で 45.5% (5/11 例)、24 週時点で 100% (1/1 例) 及び 24 週までの累積効果で 54.5% (6/11 例) が CCyR を達成したが、症例数が 11 例と少なく、また、評価時期も異なっているため B1871048 試験との比較は困難であった。

一方、分子遺伝学的効果について B1871048 試験では 3 カ月時点で 10.0% (6/60 例)、6 カ月時点で 50.0% (30/60 例) が MMR 以上を達成していた。本調査では 12 週時点で 14.8% (8/54 例)、24 週時点で 58.5% (24/41 例) が MMR 以上を達成しており、B1871048 試験と同程度の結果であった。

### <2 次治療以降患者の治療効果>

血液学的効果：2 次治療以降患者で血液学的効果が評価された症例を対象とした解析では、12 週時点、24 週時点及び 24 週までの累積効果のすべてにおいて、90%以上（それぞれ 93.2% (259/278 例)、95.7% (202/211 例) 及び 93.7% (354/378 例)）が CHR を達成した。

細胞遺伝学的効果：2 次治療以降患者で細胞遺伝学的効果が評価された症例を対象とした解析では、12 週時点において 23.1% (9/39 例)、24 週時点において 14.8% (4/27 例)、24 週までの累積効果において 20.7% (12/58 例) が MCyR を達成した。

分子遺伝学的効果：2 次治療以降患者で分子遺伝学的効果が評価された症例を対象とした解析では、12 週時点において 23.4% (48/205 例)、24 週時点において 34.2% (53/155 例) 及び 24 週までの累積効果において 26.6% (77/289 例) が MMR を達成した。

承認時までの 2 次治療以降の患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (B1871007 試験) では細胞遺伝学効果について評価が行われており、24 週までの累積効果において 35.7% (10/28 例) が MCyR を達成していた。本調査では 24 週までの累積効果において 20.7% (12/58 例) が MCyR 達成であり、B1871007 試験と比較して低い評価となったが、使用実態下の本調査では有効性を測定していない症例も多くあり、このことが本調査の成績に影響を与えた可能性が考えられた。

また、2 次治療以降患者を対象に、患者背景因子別<sup>6)</sup> に有効性 (CHR 達成率) に影響を与えると考えられる患者背景因子について検討した結果、病期、CML に対する本剤の治療直前の TKI の中止理由において統計学的な有意差が認められたが、新たな対応が必要な問題は認められなかった。

以上より、製造販売後の本剤の有効性に関して特段の問題はないと考えた。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 16 件であった (研究報告なし)。それらの概要を表 7 に示す。本邦においては、企業中核データシート (以下、「CCDS」) の改訂等を踏まえ、平成 28 年 8 月に「重要な基本的注意」の項に B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する注意を、平成

<sup>6)</sup> 性別、年齢、体重、BMI、体表面積、病期、CML に対する本剤の治療直前の TKI の中止理由、CML に対する本剤の治療直前の TKI の種類とその中止理由、ベースライン時点での最良効果の有無等

29年7月に「重大な副作用」の項にTEN、SJS、多形紅斑を、令和元年9月に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に妊娠可能な女性の避妊に関してより具体的な注意を、また、再審査申請後の令和6年12月に「重大な副作用」の「心障害」の項に心不全、狭心症を追記した。なお、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書の改訂（腎機能障害を有する患者への推奨開始投与量、過敏症リスク、妊婦への注意、心不全リスク、甲状腺機能障害リスク、間質性肺疾患リスク等の追記）情報（8件）</li> <li>② B型肝炎ウイルス再活性化に関する、欧州製品概要（以下、「SmPC」）の改訂及びDirect Healthcare Professional Communicationの提出について、欧州ファーマコビジランス・リスク評価委員会（以下、「PRAC」）による提案を入手したとの情報（平成28年2月）</li> <li>③ CCDSの改訂（B型肝炎ウイルス再活性化リスク、TEN・SJSリスク、間質性肺疾患リスク、心血管系毒性リスク等の追記）情報（5件）*</li> <li>④ SJSについて、CCDSの改訂及びPRACによるSmPC改訂の勧告に関する情報（平成28年10月）*</li> <li>⑤ 欧州医薬品庁（以下、「EMA」）より、心毒性リスク、血栓性微小血管症のシグナル等に関するクエリーを受領したとの情報（令和元年8月）</li> <li>⑥ EMA ホームページに、間質性肺疾患に関するシグナル評価レポートが掲載されたとの情報（令和5年3月）</li> </ul>
備考	*重複あり

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

## 使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義
重要な特定されたリスク	
肝毒性	SMQ：肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）、非感染性肝炎（狭域） PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、肝酵素異常、肝酵素上昇、肝機能異常、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ異常、血中アルカリホスファターゼ増加
胃腸毒性	PT：下痢、悪心、嘔吐、吐き戻し、レッチング、嘔吐性嘔吐、便意切迫、排便回数増加、消化管運動過剰
アナフィラキシーを含む過敏症	HLGT：アレルギー性疾患
体液貯留	SMQ：血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷（狭域）
骨髄抑制	SMQ：造血障害による2種以上の血球減少症（狭域）、造血障害による赤血球減少症（狭域）、造血障害による白血球減少症（狭域）、造血障害による血小板減少症（狭域） PT：血液毒性、貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少
心臓障害	SMQ：トルサード・ド・ポアント/QT延長（狭域） HLGT：不整脈、心不全、冠動脈障害、心膜障害 PT：心臓死、心突然死、突然死、駆出率減少
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
出血	SMQ：出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域） PT：胃内容物潜血陽性、便潜血陽性
発疹	HLT：発疹および皮疹 NEC、紅斑、ざ瘡、皮膚炎および湿疹
膵炎/リパーゼ増加	SMQ：急性膵炎（狭域） PT：慢性膵炎、リパーゼ増加
腎障害	HLT：腎不全および腎機能障害 PT：血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン、クリアランス減少、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少
間質性肺疾患	SMQ：間質性肺疾患（狭域）
TEN/SJS/多形紅斑	SMQ：重症皮膚副作用（狭域）
重要な潜在的リスク	
腫瘍崩壊症候群	SMQ：腫瘍崩壊症候群（狭域）
骨代謝異常	HLGT：骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害、骨折
肺高血圧症	SMQ：肺高血圧症（狭域）

MedDRA/J version (26.1)

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語