

調査結果の概要

1. 使用成績調査

本剤は、平成 17 年 7 月 25 日に輸入承認を取得し、再審査期間を 10 年と指定された。同年 9 月 16 日に薬価基準に収載され、9 月 22 日に発売した。

平成 17 年 9 月 22 日から中央登録方式による全例調査を実施し、平成 21 年 12 月 14 日付けで、収集された調査票のデータを固定し、全例調査を終了した。

1.1 調査の概要

本調査は、調査予定症例数を 300 例とし、中央登録方式による全例調査を実施した。

なお、本調査は有害事象を早期に収集すること及び生存状況について追跡調査で収集するため、表 1.1-1 に示す 5 種類の調査票を用いて情報を収集した。

表 1.1-1 調査票の種類

調査票の種類	観察期間、安全性、有効性に関する主な事項
調査票 I 【投与期】	初回投与～2 回目投与後 4 週間(ただし、1 回投与にて終了の場合は 6 週間) <ul style="list-style-type: none"> ・安全性：有害事象、重点調査項目 ・有効性：効果判定(死亡又は生存不明症例)
調査票 II 【投与後 6 ヶ月】	2 回目投与の 4 週後(ただし、1 回投与にて終了の場合は 6 週後)～最終投与後 6 ヶ月間 <ul style="list-style-type: none"> ・安全性：重篤な有害事象、重点調査項目 ・有効性：効果判定
追跡調査票 【1 年後】	最終投与の 6 ヶ月後～初回投与後 1 年間 <ul style="list-style-type: none"> ・安全性：静脈閉塞性肝疾患 ・有効性：効果判定(再発の有無)
追跡調査票 【1 年半後】	初回投与の 1 年後～1 年半 <ul style="list-style-type: none"> ・安全性、有効性：追跡調査票 【1 年後】と同じ
追跡調査票 【2 年後】	初回投与の 1 年半後～2 年間 <ul style="list-style-type: none"> ・安全性、有効性：追跡調査票 【1 年後】と同じ

1.2 調査の実施状況

調査開始から今回の調査単位期間までの調査実施状況を表1.2-1に示した。契約施設345施設のうち、275施設で852症例の患者登録があり、243施設より758症例の調査票(調査票Ⅰ【投与期】758冊、調査票Ⅱ【投与後6ヶ月】469冊、追跡調査票【1年後】199冊、【1年半後】127冊、【2年後】88冊)を収集した。

表 1.2-1 調査実施状況

回数	調査単位期間	契約施設数 (累積)	登録施設数	登録症例数	収集症例数	収集調査票数				
						調査票Ⅰ 【投与期】	調査票Ⅱ 【投与後 6ヶ月】	追跡調査票		
								【1年後】	【1年半後】	【2年後】
第1回	H17.5.17~H17.11.16	81	50	88	0	0	0	0	0	0
第2回	H17.11.17~H18.5.16	244	135	219	34	34	0	0	0	0
第3回	H18.5.17~H18.11.16	292	130	202	113	113	41	0	0	0
第4回	H18.11.17~H19.5.16	333	139	229	170	170	94	27	0	0
第5回	H19.5.17~H20.5.16	345	93	114	205	205	139	53	31	4
第6回	H20.5.17~H21.5.16	345	0	0	114	114	84	48	40	27
第7回	H21.5.17~H22.5.16	345	0	0	122	122	111	71	56	57
合計		345	275	852	758	758	469	199	127	88

1.3 調査結果

1.3.1 症例構成に関する事項

1.3.1.1 症例構成

症例構成を図1.3.1.1-1に示した。登録症例852例中758例を収集し、安全性評価除外症例として5例を除外した753例を安全性評価対象症例として安全性の検討を行った。

有効性については、安全性評価対象症例753例から、調査票Ⅱ未収集症例(生存例)等225例を除外した528例を有効性評価対象症例として検討を行った。

なお、承認適応外疾患への使用症例21例の内訳を表1.3.1.1-1に示した。



* : 登録症例の重複あり(投与延期による再登録症例)

** : 除外理由の重複あり

図 1.3.1.1-1 症例構成

表 1.3.1.1-1 承認適応外疾患に使用された症例

承認適応外疾患	症例数
骨髄異形成症候群からの急性骨髄性白血病	6
初発急性骨髄性白血病	4
急性混合性白血病	3
急性リンパ球性白血病	2
骨髄異形成症候群	2
慢性骨髄性白血病の急性転化	2
Myeloid/NK 白血病	1
慢性骨髄性白血病	1
合 計	21

1.3.1.2 未投与、投与延期症例

本剤の投与を予定し、登録された 852 例のうち、未投与又は投与延期症例は 46 例であった。このうち、一旦は投与予定を中止したものの再登録後に投与された投与延期症例が 8 例あったため、最終的に本剤が投与されなかった症例は 38 例(4.5%)であった。

本剤が投与されなかった理由は「患者の状態悪化」が 48.7%と多く、次いで「他の治療法を選択」20.5%、「患者・家族の拒否」12.8%の順であった(表 1.3.1.2-1)。

表 1.3.1.2-1 未投与理由

未投与理由	件数	構成比
患者の状態悪化	19	48.7%
他の治療法を選択	8	20.5%
患者・家族の拒否	5	12.8%
CD33 陽性率低下	2	5.1%
投与すべきか検討中	2	5.1%
患者の希望による延期	1	2.6%
患者の状態改善	1	2.6%
患者転院	1	2.6%
合計	39	100.0%

(未投与理由の重複症例あり)

1.3.1.3 投与 1 回のみの症例

安全性評価対象症例 753 例のうち、投与 1 回の症例は 280 例で全体の 37.2%を占めた。

投与 1 回のみで 2 回目を中止した症例の中止理由は、「病状進行」が 58.9%と多く、次いで「有害事象」21.6%、「患者死亡」4.2%の順であった(表 1.3.1.3-1)。

表 1.3.1.3-1 2 回目投与の中止理由

投与中止理由		件数	構成比
病状進行		169	58.9%
有害事象		62	21.6%
その他	患者死亡	12	4.2%
	効果不十分	10	3.5%
	患者・家族の拒否	7	2.4%
	当初より予定せず	7	2.4%
	造血幹細胞移植施行	6	2.1%
	CR	4	1.4%
	他の抗癌剤治療を選択(状態が安定)	4	1.4%
	その他	6	2.1%
合計		287	100.0%

(中止理由の重複症例あり)

1.3.2 患者背景要因

安全性評価対象症例 753 例の患者背景要因を表 1.3.2-1 に示した。

表 1.3.2-1 患者背景要因(その1)

患者背景要因		対象症例数	構成比
性別	男	437	58.0%
	女	316	42.0%
年齢	15 歳未満	20	2.7%
	15 ~ 25 歳未満	22	2.9%
	25 ~ 35 歳未満	39	5.2%
	35 ~ 45 歳未満	42	5.6%
	45 ~ 55 歳未満	79	10.5%
	55 ~ 65 歳未満	184	24.4%
	65 ~ 75 歳未満	235	31.2%
	75 歳 以上	132	17.5%
年齢 (基礎統計量)	平均値	60 歳	
	最小値	1 歳	
	最大値	90 歳	
投与前 PS*	0	174	23.1%
	1	220	29.2%
	2	117	15.5%
	3	82	10.9%
	4	27	3.6%
	不明・未記載	133	17.7%
対象疾患	承認適応疾患	732	97.2%
	承認適応外疾患	21	2.8%
FAB 分類 (n=732)	M0	55	7.3%
	M1	114	15.1%
	M2	300	39.8%
	M3	27	3.6%
	M4	96	12.7%
	M5	60	8.0%
	M6	25	3.3%
	M7	12	1.6%
	未確定	41	5.4%
	不明・未記載	2	0.3%
再発回数 (n =501)	1 回	308	40.9%
	2 回	130	17.3%
	3 回	37	4.9%
	4 回以上	25	3.3%
	不明・未記載	1	0.1%
CR 歴 (n=732)	CR 歴なし (難治)	230	30.5%
	CR 歴あり	501	66.5%
	不明・未記載	1	0.1%
アレルギー歴	無	624	82.9%
	有	119	15.8%
	不明・未記載	10	1.3%

*: ECOG の Performance Status

表 1.3.2-1 患者背景要因(その2)

患者背景要因			対象症例数	構成比
既往歴	静脈閉塞性肝疾患	無	752	99.9%
		有	1	0.1%
	GVHD	無	672	89.2%
		有	79	10.5%
		不明	2	0.3%
	その他	無	442	58.7%
		有	305	40.5%
		不明	6	0.8%
	合併症	肝機能障害	無	595
有			156	20.7%
不明・未記載			2	0.3%
腎機能障害		無	716	95.1%
		有	36	4.8%
		不明・未記載	1	0.1%
肺疾患		無	679	90.2%
		有	72	9.6%
		不明・未記載	2	0.3%
感染症		無	563	74.8%
		有	188	25.0%
		不明・未記載	2	0.3%
心疾患		無	659	87.5%
		有	93	12.4%
		不明・未記載	1	0.1%
その他	無	415	55.1%	
	有	336	44.6%	
	不明・未記載	2	0.3%	
対象疾患に対する治療歴	寛解導入化学療法	無	12	1.6%
		有	740	98.3%
		不明・未記載	1	0.1%
	造血幹細胞移植	無	611	81.1%
		有	142	18.9%
	造血幹細胞移植「有」の内訳 (n=146：重複あり)	自家移植	11	1.5%
		同種移植	135	17.9%
	同種移植「有」の内訳 (n=135)	フル移植	89	11.8%
ミニ移植		31	4.1%	
フル移植+ミニ移植		15	2.0%	
投与回数	1回		280	37.2%
	2回		444	59.0%
	3回		13	1.7%
	4回		12	1.6%
	5回		1	0.1%
	6回		3	0.4%
1日投与量 (1回目)	5 mg/m ² 未満		25	3.3%
	5～7 mg/m ² 未満		66	8.8%
	7～9 mg/m ² 未満		22	2.9%
	9 mg/m ²		634	84.2%
	9 mg/m ² 超		1	0.1%
	その他		5	0.7%

表 1.3.2-1 患者背景要因(その3)

患者背景要因		対象症例数	構成比	
1日投与量(2回目) (n=473)	5 mg/m ² 未満	20	4.2%	
	5 ~ 7 mg/m ² 未満	37	7.8%	
	7 ~ 9 mg/m ² 未満	9	1.9%	
	9 mg/m ²	402	85.0%	
	9 mg/m ² 超	2	0.4%	
	その他	3	0.6%	
総投与量	9 mg/m ² 未満	57	7.6%	
	9 ~ 18 mg/m ² 未満	285	37.8%	
	18 mg/m ²	383	50.9%	
	18 mg/m ² 超	19	2.5%	
	その他	9	1.2%	
1~2回目投与の間隔 (n=473)	14日未満	26	5.5%	
	14日	186	39.3%	
	15 ~ 22日未満	143	30.2%	
	22 ~ 29日未満	58	12.3%	
	29日以上	60	12.7%	
本剤投与開始後の治療 (対象疾患)	化学療法	無	327	43.4%
		有	426	56.6%
	放射線療法	無	721	95.8%
		有	32	4.2%
	その他	無	722	95.9%
		有	31	4.1%
本剤投与開始後の治療 (対象疾患以外)	併用薬剤	無	40	5.3%
		有	713	94.7%
	併用療法	無	733	97.3%
		有	12	1.6%
		不明・未記載	8	1.1%

1.3.3 安全性に関する事項

安全性評価対象症例 753 例について、安全性の検討を行った。なお、検討の際に用いた検定の有意水準はいずれも両側 5%とした。

1.3.3.1 副作用発現状況【参照：別紙様式 2】

本調査における全副作用の発現症例率は 88.05% (663 例 3,291 件)、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 による Grade3 以上の副作用の発現症例率は 78.88% (594 例 1,804 件)であった。

器官別大分類別副作用発現症例率は、血小板数減少 232 件、好中球数減少 170 件、白血球数減少 147 件等の『臨床検査』 57.10% (430 例)が最も高く、次いで発熱性好中球減少症 252 件、貧血 102 件、播種性血管内凝固 58 件等の『血液およびリンパ系障害』 47.81% (360 例)、発熱 203 件、悪寒 64 件等の『全身障害および投与局所様態』 34.40% (259 例)、敗血症 118 件、肺炎 58 件等の『感染症および寄生虫症』 34.13% (257 例)、肝機能異常 73 件、

肝障害 54 件、静脈閉塞性肝疾患 42 件等の『肝胆道系障害』25.23%(190 例)、悪心 61 件、嘔吐 20 件、下痢 18 件等の『胃腸障害』19.12%(144 例)、低カリウム血症 47 件、食欲不振 37 件等の『代謝および栄養障害』17.53%(132 例)の順であった。

Grade3 以上の副作用は 594 例 1,804 件であった。主な副作用は、発熱性好中球減少症 244 件、血小板数減少 222 件、好中球数減少 165 件、白血球数減少 140 件、敗血症 102 件、貧血 88 件、肺炎 49 件、好中球減少症 41 件、発熱 40 件、低カリウム血症 38 件、静脈閉塞性肝疾患 33 件、血小板減少症 29 件、播種性血管内凝固 28 件等であった。

使用上の注意から予測できない副作用は 148 例 188 件であり、C-反応性蛋白増加 64 件、活動状態低下 17 件、尿中蛋白陽性 12 件、胃不快感、尿中ブドウ糖陽性各 6 件、胸膜炎 5 件、偽膜性大腸炎、結膜出血、網膜出血、胆嚢炎、蛋白尿各 3 件、溶血性貧血、錯乱状態、多汗症、急性腎不全、多臓器不全、好酸球数増加、リンパ球数増加、単球数増加、尿量減少各 2 件等であった。

1.3.3.2 承認時までの試験との比較

承認時までの試験と本調査の副作用発現症例率を表 1.3.3.2-1 に示した。本調査における全副作用、Grade3 以上の副作用発現症例率は 88.05%、78.88%であり、承認時までの試験の発現症例率 100.00%、97.50%より低かった ($p=0.0202$ 、 $p=0.0043$)。

承認時までの試験と本調査の全副作用及び Grade3 以上の副作用について、器官別大分類別の副作用発現症例率を表 1.3.3.2-1、表 1.3.3.2-3 に示した。全副作用については、『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)』、『免疫系障害』、『眼障害』、『耳および迷路障害』、『腎および尿路障害』、『傷害、中毒および処置合併症』を除く器官別大分類で有意差が認められた。ほとんどの器官別大分類において、本調査における副作用発現症例率が低かったが、『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』は本調査における副作用発現症例率が高かった ($p=0.0030$ 、 $p=0.0034$)。Grade3 以上の副作用については、『代謝及び栄養障害』、『血管障害』、『胃腸障害』、『臨床検査』で本調査での副作用の発現症例率が低かったが、全副作用における結果と同様に、『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』は本調査での副作用の発現症例率が高かった ($p<0.0018$ 、 $p=0.0020$)。

『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』は、血液毒性、肝障害に関連する副作用であるため、『臨床検査』に分類される血液毒性、肝障害の副作用も含めて、承認時までの試験と本調査における血液毒性、肝障害のそれぞれの発現症例率を検討した(参照:次項の「(1)血液毒性」、「(2)肝障害」)。その結果、全血液毒性、全肝障害、Grade3 以上の血液毒性については、本調査における発現症例率が、承認時までの試験よりも低く、Grade3 以上の肝障害の発現症例率については、本調査と承認時までの試験で同程度であった。

承認時までの試験では、『臨床検査』に分類される血液毒性、肝障害の報告が多く、一方、本調査においては、医師が臨床検査値の異常変動を個々には取り上げず、総合的な有害事象名として評価したことにより、『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』に

分類される血液毒性、肝障害の報告が多かったため、本調査における『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』の副作用発現症例率が、承認時までの試験よりも高くなったことが考えられた。

以上より、承認時までの試験と比較して、器官別大分類別副作用発現頻度の著明な上昇等の問題となる事項は認められなかった。

表 1.3.3.2-1 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現症例率

副作用の種類	時期	対象症例数	副作用			χ^2 検定 p 値
			発現症例数	発現件数	発現症例率	
全副作用	承認時までの試験	40	40	1,072	100.00%	0.0202
	使用成績調査	753	663	3,291	88.05%	
Grade3 以上の副作用	承認時までの試験	40	39	210	97.50%	0.0043
	使用成績調査	753	594	1,804	78.88%	

表 1.3.3.2-2 承認時までの試験と使用成績調査の器官別大分類別副作用発現症例率

(全副作用)

	承認時までの試験 (40 例)		使用成績調査 (753 例)		Fisher 検定 p 値
	発現症例数	発現症例率	発現症例数	発現症例率	
感染症および寄生虫症	26	65.00%	257	34.13%	0.0001
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)	0	0.00%	1	0.13%	1.0000
血液およびリンパ系障害	9	22.50%	360	47.81%	0.0018
免疫系障害	0	0.00%	10	1.33%	1.0000
代謝および栄養障害	38	95.00%	132	17.53%	<0.0001
精神障害	4	10.00%	8	1.06%	0.0021
神経系障害	21	52.50%	22	2.92%	<0.0001
眼障害	2	5.00%	8	1.06%	0.0864
耳および迷路障害	1	2.50%	0	0.00%	0.0504
心臓障害	18	45.00%	19	2.52%	<0.0001
血管障害	16	40.00%	13	1.73%	<0.0001
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	65.00%	69	9.16%	<0.0001
胃腸障害	36	90.00%	144	19.12%	<0.0001
肝胆道系障害	2	5.00%	190	25.23%	0.0020
皮膚および皮下組織障害	21	52.50%	27	3.59%	<0.0001
筋骨格系および結合組織障害	10	25.00%	8	1.06%	<0.0001
腎および尿路障害	3	7.50%	24	3.19%	0.1504
生殖系および乳房障害	4	10.00%	0	0.00%	<0.0001
全身障害および投与局所様態	40	100.00%	259	34.40%	<0.0001
臨床検査	39	97.50%	430	57.10%	<0.0001
傷害、中毒および処置合併症	0	0.00%	7	0.93%	1.0000

表 1.3.3.2-3 承認時までの試験と使用成績調査の器官別大分類別副作用発現症例率

(Grade3 以上の副作用)

	承認時までの試験 (40 例)		使用成績調査 (753 例)		Fisher 検定 p 値
	発現 症例数	発現 症例率	発現 症例数	発現 症例率	
感染症および寄生虫症	5	12.50%	206	27.36%	0.0425
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)	0	0.00%	1	0.13%	1.0000
血液およびリンパ系障害	2	5.00%	333	44.22%	<0.0001
免疫系障害	0	0.00%	3	0.40%	1.0000
代謝および栄養障害	11	27.50%	84	11.16%	0.0048
精神障害	0	0.00%	3	0.40%	1.0000
神経系障害	0	0.00%	11	1.46%	1.0000
眼障害	0	0.00%	2	0.27%	1.0000
心臓障害	1	2.50%	11	1.46%	0.4650
血管障害	2	5.00%	6	0.80%	0.0573
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	5.00%	41	5.44%	1.0000
胃腸障害	10	25.00%	34	4.52%	<0.0001
肝胆道系障害	0	0.00%	76	10.09%	0.0259
皮膚および皮下組織障害	1	2.50%	3	0.40%	0.1873
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00%	3	0.40%	1.0000
腎および尿路障害	0	0.00%	9	1.20%	1.0000
全身障害および投与局所様態	3	7.50%	60	7.97%	1.0000
臨床検査	38	95.00%	345	45.82%	<0.0001
傷害、中毒および処置合併症	0	0.00%	5	0.66%	1.0000

(1) 血液毒性

本調査における血液毒性の発現状況は表 1.3.3.2-4、表 1.3.3.2-5 に示すとおりであり、500 例 1,161 件(Grade3 以上の血液毒性：482 例 1,037 件)が報告された。

本調査における全血液毒性、Grade3 以上の血液毒性の発現症例率は 66.40%、64.01%、承認時までの試験における発現症例率はいずれも 95.00%であり、本調査における発現症例率の方が承認時までの試験よりも低かった(p=0.0002、p<0.0001)。

主な血液毒性は、発熱性好中球減少症 252 件、血小板数減少 232 件、好中球数減少 170 件、白血球数減少 147 件、貧血 102 件、播種性血管内凝固 58 件、好中球減少症 42 件、血小板減少症 32 件であった。

表 1.3.3.2-4 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(血液毒性)

種類	時期	対象 症例数	血液毒性			χ^2 検定 p 値
			発現症例数	発現件数	発現症例率	
全血液毒性	承認時までの試験	40	38	187	95.00%	0.0002
	使用成績調査	753	500	1,161	66.40%	
Grade3 以上の 血液毒性	承認時までの試験	40	38	153	95.00%	<0.0001
	使用成績調査	753	482	1,037	64.01%	

表 1.3.3.2-5 血液毒性の発現状況

	承認時までの試験		使用成績調査	
	全血液毒性	Grade3以上の血液毒性	全血液毒性	Grade3以上の血液毒性
調査症例数	40		753	
副作用の発現症例数	38	38	500	482
副作用の発現件数	187	153	1,161	1,037
副作用等の発現症例率	95.00%	95.00%	66.40%	64.01%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)			
血液およびリンパ系障害	9 (22.50)	2 (5.00)	360 (47.81)	333 (44.22)
無顆粒球症	-	-	4 (0.53)	4 (0.53)
貧血	-	-	102 (13.55)	88 (11.69)
凝血異常	-	-	4 (0.53)	1 (0.13)
播種性血管内凝固	1 (2.50)	-	58 (7.70)	28 (3.72)
*好酸球増加症	-	-	1 (0.13)	-
発熱性好中球減少症	4 (10.00)	-	252 (33.47)	244 (32.40)
顆粒球減少症	-	-	1 (0.13)	1 (0.13)
*溶血性貧血	-	-	2 (0.27)	1 (0.13)
凝固亢進	-	-	1 (0.13)	-
白血球減少症	-	-	10 (1.33)	10 (1.33)
リンパ節炎	-	-	1 (0.13)	-
*リンパ節症	1 (2.50)	-	-	-
リンパ球減少症	3 (7.50)	2 (5.00)	1 (0.13)	-
好中球減少症	-	-	42 (5.58)	41 (5.44)
汎血球減少症	-	-	10 (1.33)	9 (1.20)
血小板減少症	-	-	32 (4.25)	29 (3.85)
*血栓性微小血管症	-	-	1 (0.13)	1 (0.13)
出血性素因	-	-	4 (0.53)	2 (0.27)
骨髓機能不全	-	-	4 (0.53)	4 (0.53)
臨床検査	38 (95.00)	38 (95.00)	318 (42.23)	312 (41.43)
好塩基球数減少	-	-	1 (0.13)	-
*白血球百分率数異常	-	-	1 (0.13)	-
好酸球数減少	-	-	1 (0.13)	-
*好酸球数増加	-	-	2 (0.27)	-
ヘマトクリット減少	8 (20.00)	-	12 (1.59)	5 (0.66)
ヘマトクリット増加	1 (2.50)	-	-	-
ヘモグロビン減少	36 (90.00)	29 (72.50)	28 (3.72)	21 (2.79)
ヘモグロビン増加	1 (2.50)	-	-	-
リンパ球数減少	32 (80.00)	22 (55.00)	13 (1.73)	10 (1.33)
*リンパ球数増加	-	-	2 (0.27)	-
単球数減少	-	-	6 (0.80)	4 (0.53)
*単球数増加	-	-	2 (0.27)	-
好中球数減少	25 (62.50)	25 (62.50)	170 (22.58)	165 (21.91)
血小板数減少	38 (95.00)	38 (95.00)	232 (30.81)	222 (29.48)
赤血球数減少	-	-	14 (1.86)	7 (0.93)

*:「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)
注) MedDRA/J 12.1のPTで集計した。

(2) 肝障害

本調査における肝障害の発現状況は表 1.3.3.2-7、表 1.3.3.2-8 に示すとおりであり、303 例 495 件(Grade3 以上の肝障害：106 例 142 件)が報告された。

本調査における全肝障害の発現症例率は 40.24%であり、承認時までの試験の発現症例率 95.00%より低かった ($p < 0.0001$) が、Grade3 以上の肝障害の発現症例率 14.08%は、承認時までの試験の 17.50%と比較して有意差は認められなかった。

主な肝障害は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 81 件、肝機能異常 73 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 61 件、血中アルカリホスファターゼ増加 55 件、肝障害 54 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 50 件、静脈閉塞性肝疾患 42 件、血中ビリルビン増加 35 件であった。

表 1.3.3.2-7 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(肝障害)

種類	時期	対象症例数	肝障害			χ^2 検定 p 値
			発現症例数	発現件数	発現症例率	
全肝障害	承認時までの試験	40	38	111	95.00%	<0.0001
	使用成績調査	753	303	495	40.24%	
Grade3 以上の肝障害	承認時までの試験	40	7	13	17.50%	0.5462
	使用成績調査	753	106	142	14.08%	

表 1.3.3.2-8 発現状況(肝障害)

	承認時までの試験		使用成績調査	
	全肝障害	Grade3 以上の肝障害	全肝障害	Grade3 以上の肝障害
調査症例数	40		753	
副作用の発現症例数	38	7	303	106
副作用の発現件数	111	13	495	142
副作用等の発現症例率	95.00%	17.50%	40.24%	14.08%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)			
代謝および栄養障害	-	-	3 (0.40)	-
高アルカリホスファターゼ血症	-	-	3 (0.40)	-
肝胆道系障害	2 (5.00)	-	190 (25.23)	76 (10.09)
*胆嚢炎	-	-	3 (0.40)	2 (0.27)
*胆汁うっ滞	-	-	1 (0.13)	-
肝機能異常	-	-	73 (9.69)	16 (2.12)
*肝炎	-	-	1 (0.13)	-
肝腫大	-	-	13 (1.73)	2 (0.27)
高ビリルビン血症	-	-	10 (1.33)	4 (0.53)
黄疸	1 (2.50)	-	2 (0.27)	1 (0.13)
肝障害	-	-	54 (7.17)	19 (2.52)
肝圧痛	-	-	2 (0.27)	-
静脈閉塞性肝疾患	1 (2.50)	-	42 (5.58)	33 (4.38)
臨床検査	38 (95.00)	7 (17.50)	133 (17.66)	38 (5.05)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29 (72.50)	5 (12.50)	61 (8.10)	13 (1.73)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 (87.50)	5 (12.50)	81 (10.76)	21 (2.79)
抱合ビリルビン増加	6 (15.00)	2 (5.00)	1 (0.13)	-
血中ビリルビン増加	12 (30.00)	1 (2.50)	35 (4.65)	10 (1.33)
血中コリンエステラーゼ減少	-	-	1 (0.13)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (10.00)	-	50 (6.64)	17 (2.26)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	-	-	2 (0.27)	-
肝機能検査異常	-	-	1 (0.13)	-
トランスアミナーゼ上昇	-	-	2 (0.27)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	23 (57.50)	-	55 (7.30)	4 (0.53)
血中アルカリホスファターゼ異常	-	-	1 (0.13)	-
肝酵素上昇	-	-	1 (0.13)	-

*:「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症(平成 22 年 6 月改訂の添付文書に基づく)

注) MedDRA/J 12.1 の PT で集計した。

1.3.3.3 米国で実施している Prospective Observational Study (POS) の最終報告との比較

本剤は、静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群(以下、「VOD/SOS」と略す。)の発現率の推定及び VOD/SOS に関連した危険因子の抽出を主目的とし、重篤な有害事象の発現状況を副次的目的として、Prospective Observational Study (以下、「POS」と略す。)を米国で実施している。POS では主治医判定による重篤度、本調査では Grade 判定を用いているた

め、単純に比較する事は出来ないが、POS の最終報告(482 例)において発現した重篤な有害事象と本調査の Grade3 以上の副作用について比較した。なお、VOD/SOS については、静脈閉塞性肝疾患の項に後述する。

(1)患者背景

POS の482 例における年齢の平均値は61.5 歳であり、60 歳以上の症例が293 例(60.8%)と半数以上を占めており、本調査とほぼ同様の年齢分布であった。POS における投与前の ECOG の Performance Status (以下、「PS」と略す。)は、PS「3」の症例が32 例(6.6%)で、PS「4」の症例はなく、本調査の PS「3」及び「4」の94 例(14.8%)と比べると、PS「1」及び「2」の症例が多かった。再発回数においては、「1 回」が210 例(43.6%)、「2 回」以上が71 例(14.7%)で、本調査の「1 回」が257 例(41.5%)、「2 回」以上が166 例(26.8%)とほぼ同程度であった。また、造血幹細胞移植の治療歴のある症例は88 例(18.3%)で、本調査の117 例(18.5%)とほぼ同程度であった。

(2)重篤な有害事象

POS における重篤な有害事象と本調査における Grade3 以上の副作用の発現症例率を表 1.3.3.3-1 に示した。POS の重篤な有害事象は、411 例(1,470 件)に認められ、発現症例率は85.27%であった。POS との重篤な有害事象と本調査の Grade3 以上の副作用の発現症例率を比較した結果、肝障害と Infusion reaction は、本調査で発現率が高く(p=0.0430、p<0.0001)、腎障害、肺障害及びその他は POS で発現症例率が高かった(p<0.0001、p<0.0001、p=0.0049)。Infusion reaction については、POS が本剤投与から24 時間以内に発現した有害事象と定義しているのに対し、本調査では、承認時までの試験に合せて、投与翌日までに発現した全ての事象と定義していることが一因と考えられた。

以上より、重篤な有害事象について、POS と比較して発現状況に特段の問題となる相違は認められなかった。

表 1.3.3.3-1 POS の重篤な有害事象と使用成績調査の Grade3 以上の副作用

有害事象及び副作用の種類	POS (482 例)の重篤な有害事象			使用成績調査 (753 例)の Grade3 以上の副作用			χ^2 検定 p 値
	発現症例数	発現件数	発現症例率	発現症例数	発現件数	発現症例率	
肝障害	49	100	10.17%	106	142	14.08%	0.0430
腎障害	35	47	7.26%	11	14	1.46%	<0.0001
Infusion reaction	23	48	4.77%	166	285	22.05%	<0.0001
肺障害	55	83	11.41%	23	24	3.05%	<0.0001
その他	396	1,192	82.16%	583	1,624	77.42%	0.0453
合計	411*	1,470	85.27%	594*	1,804*	78.88%	0.0049

*: 重複症例あり

1.3.3.4 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因に関して、性別、年齢、投与前 PS、対象疾患、再発回数、CR 歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症(肝機能障害、腎機能障害、肺疾患、感染症、心疾患、その他)の有無、治療歴(寛解導入化学療法の回数、造血幹細胞移植の有無)、投与前回数、1日投与量、総投与量、化学療法について、全副作用、Grade3以上の副作用発現との関連性の検討を行った。

各要因と副作用発現との関連性については、各要因での副作用発現症例数および発現症例率を算出し、ロジスティック回帰モデルを用いた検討を行った。ロジスティック回帰モデルは、まず、各要因について単変量モデルにより検討し、さらに全ての要因を含めた多変量モデル(フルモデル)及び変数選択(変数増加法、 $p=0.05$)を行ったモデルにより検討した。

患者背景要因別の副作用発現状況を表 1.3.3.4-1 に示した。

表 1.3.3.4-1 患者背景要因別副作用発現状況一覧表(その1)

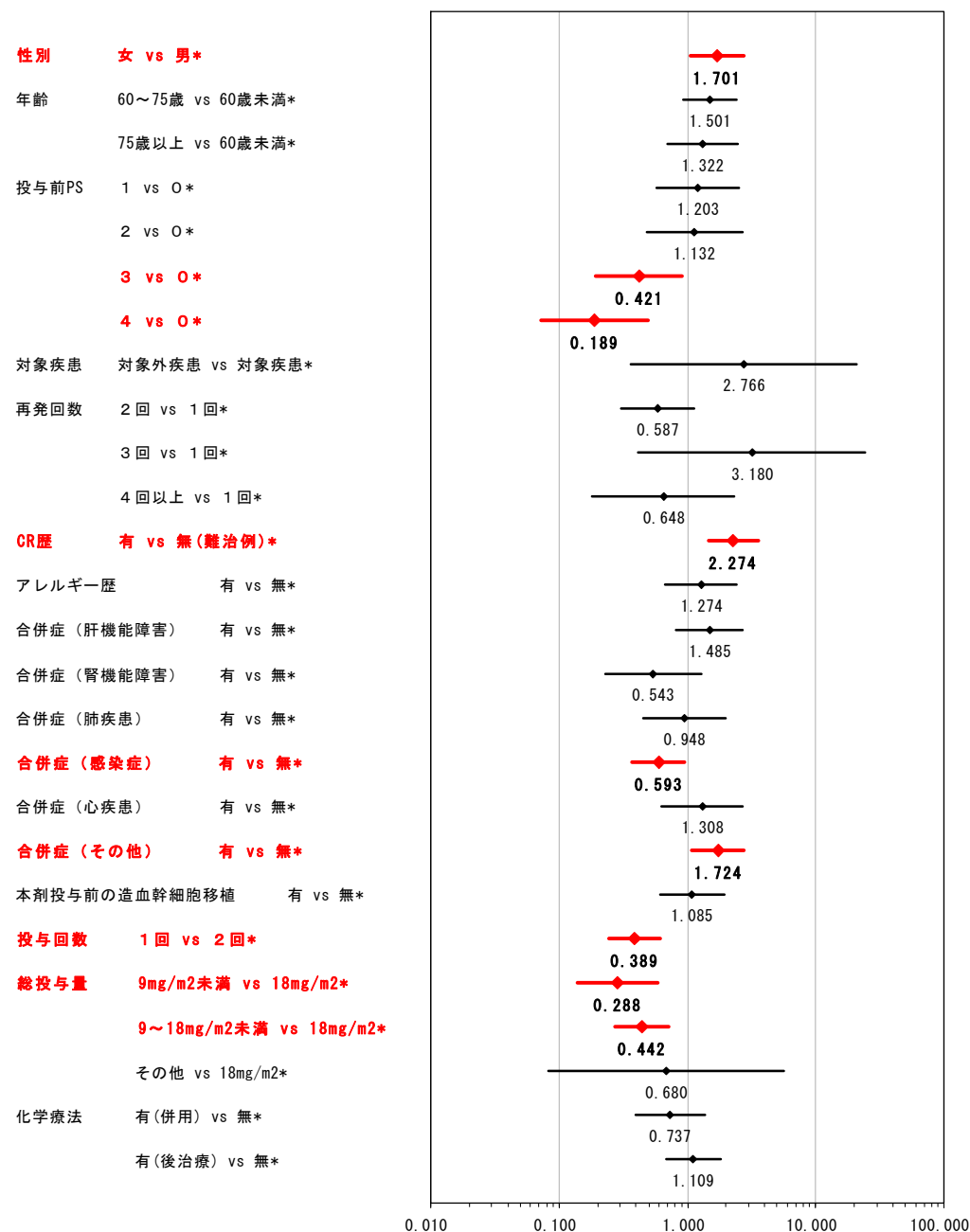
患者背景要因		対象 症例数	全副作用		Grade3 以上 の副作用	
			発現 症例数	発現 症例率	発現 症例数	発現 症例率
性別	男	437	375	85.81%	339	77.57%
	女	316	288	91.14%	255	80.70%
年齢	60歳未満	276	236	85.51%	210	76.09%
	60~75歳未満	345	310	89.86%	275	79.71%
	75歳以上	132	117	88.64%	109	82.58%
投与前 PS	0	174	159	91.38%	141	81.03%
	1	220	204	92.73%	188	85.45%
	2	117	108	92.31%	100	85.47%
	3	82	67	81.71%	59	71.95%
	4	27	18	66.67%	15	55.56%
	不明・未記載	133	107	80.45%	91	68.42%
対象疾患	承認適応疾患	732	643	87.84%	578	78.96%
	承認適応外疾患	21	20	95.24%	16	76.19%
再発回数 (n=501)	1回	308	283	91.88%	260	84.42%
	2回	130	113	86.92%	103	79.23%
	3回	37	36	97.30%	35	94.59%
	4回以上	25	22	88.00%	22	88.00%
	不明・未記載	1	1	100.00%	1	100.00%
CR 歴 (n=732)	CR 歴無(難治例)	230	187	81.30%	156	67.83%
	CR 歴有	501	455	90.82%	421	84.03%
	不明・未記載	1	1	100.00%	1	100.00%
アレルギー歴	無	624	546	87.50%	493	79.01%
	有	119	107	89.92%	95	79.83%
	不明・未記載	10	10	100.00%	6	60.00%

表 1.3.3.4-1 患者背景要因別副作用発現状況一覧表(その2)

患者背景要因			対象 症例数	全副作用		Grade3 以上 の副作用	
				発現 症例数	発現 症例率	発現 症例数	発現 症例率
合併症	肝機能障害	無	595	519	87.23%	465	78.15%
		有	156	142	91.03%	128	82.05%
		不明・未記載	2	2	100.00%	1	50.00%
	腎機能障害	無	716	633	88.41%	569	79.47%
		有	36	29	80.56%	25	69.44%
		不明・未記載	1	1	100.00%	0	0.00%
	肺疾患	無	679	598	88.07%	536	78.94%
		有	72	63	87.50%	58	80.56%
		不明・未記載	2	2	100.00%	0	0.00%
	感染症	無	563	504	89.52%	451	80.11%
		有	188	157	83.51%	142	75.53%
		不明・未記載	2	2	100.00%	1	50.00%
心疾患	無	659	578	87.71%	516	78.30%	
	有	93	84	90.32%	78	83.87%	
	不明・未記載	1	1	100.00%	0	0.00%	
その他	無	415	355	85.54%	311	74.94%	
	有	336	306	91.07%	282	83.93%	
	不明・未記載	2	2	100.00%	1	50.00%	
対象疾患に対する治療歴	造血幹細胞移植	無	611	537	87.89%	487	79.71%
		有	142	126	88.73%	107	75.35%
投与回数	1回		280	227	81.07%	198	70.71%
	2回		444	407	91.67%	370	83.33%
	3回以上		29	29	100.00%	26	89.66%
1日投与量	9 mg/m ² 未満		120	101	84.17%	84	70.00%
	9 mg/m ²		623	553	88.76%	503	80.74%
	9 mg/m ² 超		1	1	100.00%	1	100.00%
	その他		9	8	88.89%	6	66.67%
総投与量	9 mg/m ² 未満		57	44	77.19%	34	59.65%
	9~18 mg/m ² 未満		285	239	83.86%	212	74.39%
	18 mg/m ²		383	353	92.17%	324	84.60%
	18 mg/m ² 超		19	19	100.00%	18	94.74%
	その他		9	8	88.89%	6	66.67%
化学療法	無		320	282	88.13%	254	79.38%
	有(併用)		110	93	84.55%	78	70.91%
	有(後治療)		323	288	89.16%	262	81.11%

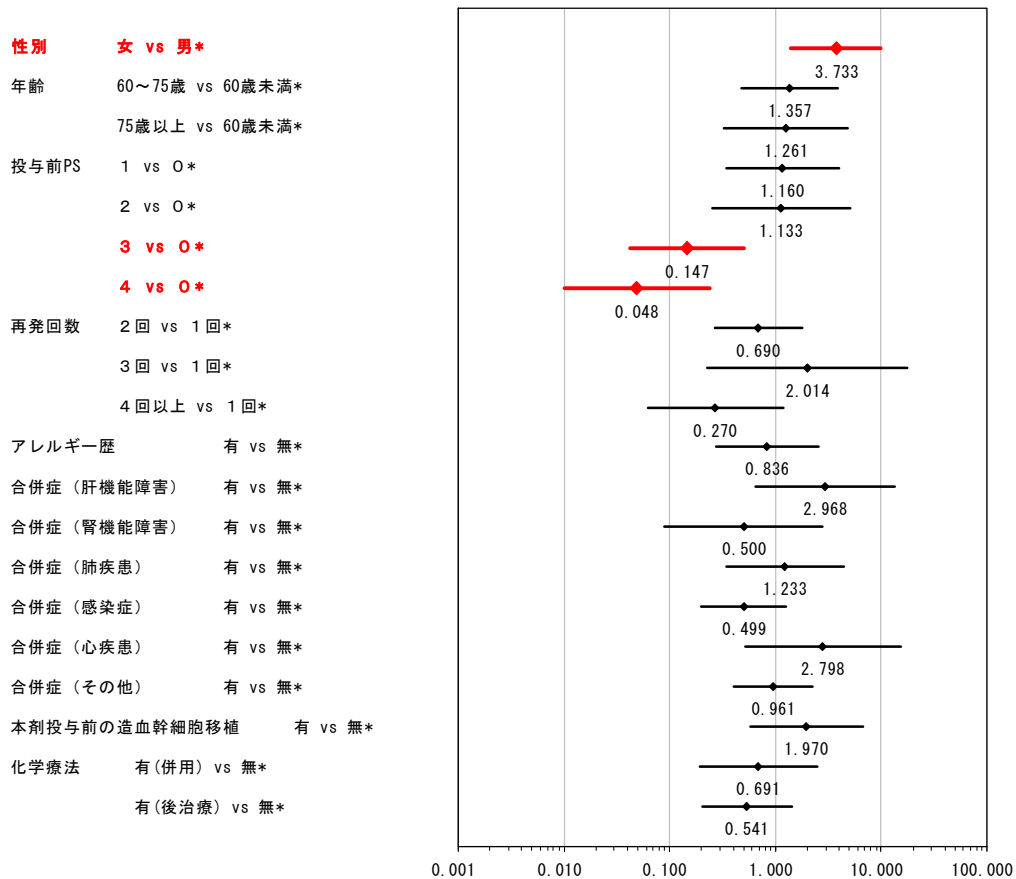
(1) 全副作用

各患者背景要因と副作用発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図 1.3.3.4-1 ~ 図 1.3.3.4-3 に示した。また、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表 1.3.3.4-2 に示した。



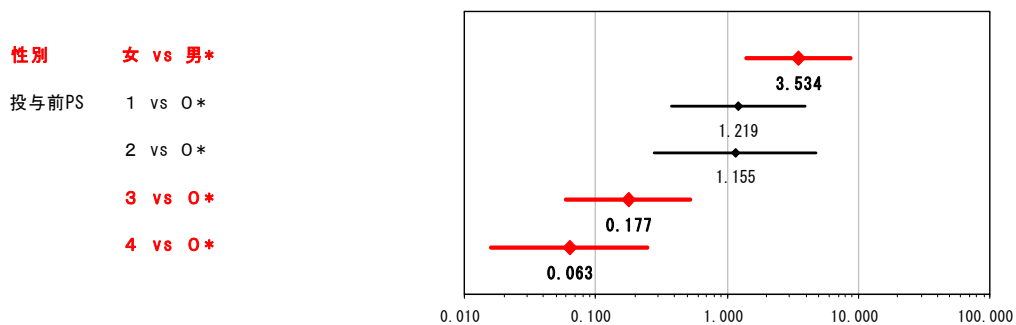
解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例) : 753 例、副作用発現症例 : 663 例
* : 基準カテゴリー

図 1.3.3.4-1 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(全副作用)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例)：409例、副作用発現症例：378例
*：基準カテゴリー

図 1.3.3.4-2 多変量モデル(フルモデル)によるロジスティック回帰分析(全副作用)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例)：409例、副作用発現症例：378例
*：基準カテゴリー

図 1.3.3.4-3 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析(全副作用)

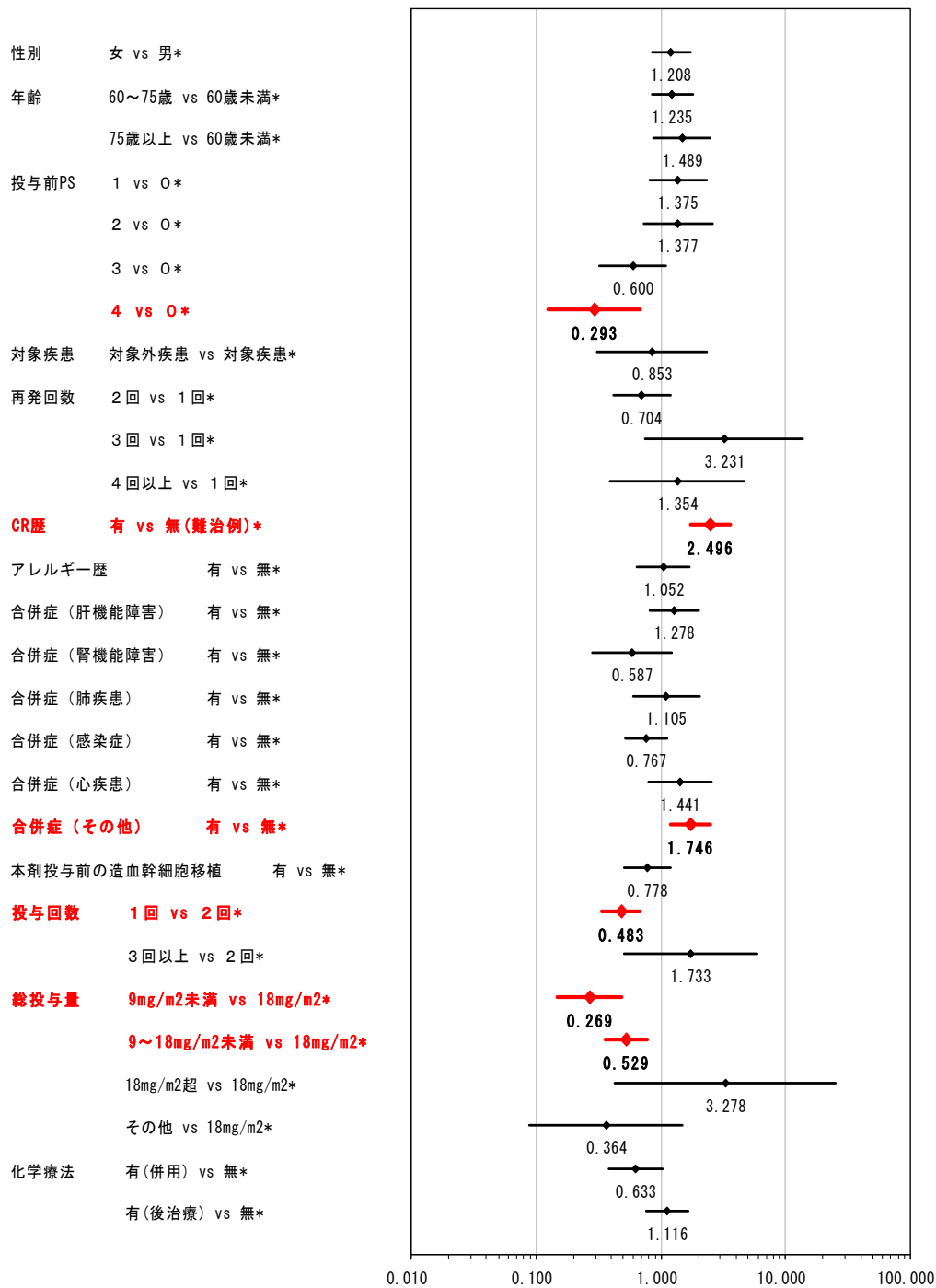
表 1.3.3.4-2 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因
(全副作用)

		単変量		多変量 (フルモデル)		変数選択 (変数増加法)	
		オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
性別	女 vs 男 (男=0)	1.701	0.0275	3.733	0.0088	3.534	0.0069
投与前 PS	3 vs 0 (0=0)	0.421	0.0279	0.147	0.0025	0.177	0.0020
	4 vs 0 (0=0)	0.189	0.0007	0.048	0.0002	0.063	<0.0001
CR 歴	有 vs 無(難治例) (無=0)	2.274	0.0003				
合併症(感染症)	有 vs 無 (無=0)	0.593	0.0293				
合併症(その他)	有 vs 無 (無=0)	1.724	0.0215				
投与回数 (回)	1 vs 2 (2=0)	0.389	<0.0001				
総投与量 (mg/m ²)	9 未満 vs 18 (18 =0)	0.288	0.0007				
	9~18 vs 18 (18 未満=0)	0.442	0.0010				

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因は、性別及び投与前 PS であった。性別については、女性における副作用発現リスクは、男性における副作用発現リスクと比較して有意に高かった。また、投与前 PS については、投与前 PS 「0」における副作用発現リスクは、投与前 PS 「3」又は「4」における副作用発現リスクと比較して有意に高かった。

(2) Grade3 以上の副作用

各患者背景要因と Grade3 以上の副作用発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図 1.3.3.4-4 ~ 図 1.3.3.4-6 に示した。また、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表 1.3.3.4-4 に示した。



解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例) : 753 例、Grade3 以上の副作用発現症例 : 594 例
 * : 基準カテゴリー

図 1.3.3.4-4 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(Grade3 以上の副作用)

性別 女 vs 男*

年齢 60~75歳 vs 60歳未満*

75歳以上 vs 60歳未満*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*

再発回数 2回 vs 1回*

3回 vs 1回*

4回以上 vs 1回*

アレルギー歴 有 vs 無*

合併症 (肝機能障害) 有 vs 無*

合併症 (腎機能障害) 有 vs 無*

合併症 (肺疾患) 有 vs 無*

合併症 (感染症) 有 vs 無*

合併症 (心疾患) 有 vs 無*

合併症 (その他) 有 vs 無*

本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

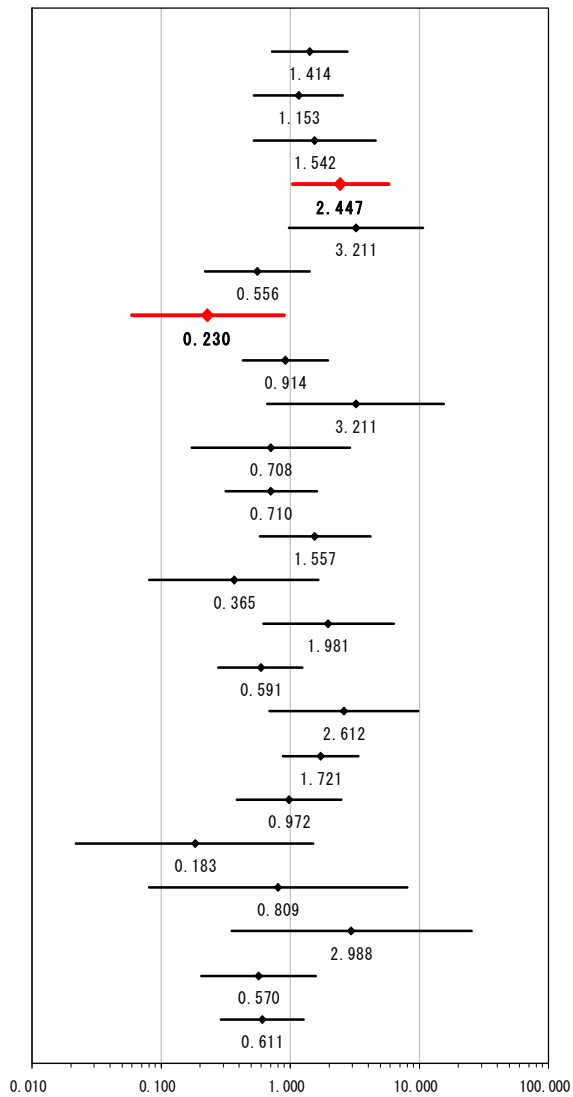
投与回数 1回 vs 2回*

総投与量 9mg/m2未満 vs 18mg/m2*

9~18mg/m2未満 vs 18mg/m2*

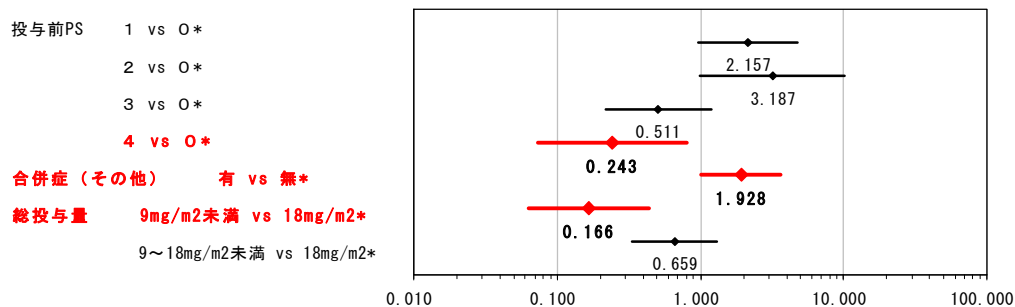
化学療法 有 (併用) vs 無*

有 (後治療) vs 無*



解析症例 (各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例) : 352 例、Grade3 以上の副作用発現症例 : 297 例
 * : 基準カテゴリー

図 1.3.3.4-5 多変量モデル (フルモデル) によるロジスティック回帰分析 (Grade3 以上の副作用)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例) : 352 例、Grade3 以上の副作用発現症例 : 297 例
* : 基準カテゴリー

図 1.3.3.4-6 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析
(Grade3 以上の副作用)

表 1.3.3.4-4 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因
(Grade3 以上の副作用)

		単変量		多変量 (フルモデル)		変数選択 (変数増加法)	
		オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
投与前 PS	1 vs 0 (0=0)	0.421	0.0279	2.447	0.0401		
	4 vs 0 (0=0)	0.293	0.0045	0.230	0.0342		
CR 歴	有 vs 無(難治例) (無=0)	2.496	<0.0001				
合併症(その他)	有 vs 無 (無=0)	1.746	0.0028			1.928	0.0435
投与前回数(回)	1 vs 2 (2=0)	0.483	<0.0001				
総投与量(mg/m ²)	9 未満 vs 18 (18 =0)	0.269	<0.0001			0.166	0.0003
	9~18vs18 (18 未満=0)	0.529	0.0012				

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因は、投与前 PS であり、投与前 PS 「0」における Grade3 以上の副作用の発現リスクは、投与前 PS 「4」における発現リスクと比較して有意に高かった。

上記検討の結果、副作用の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、性別、投与前 PS が考えられた。また、Grade3 以上の副作用の発現に影響を及ぼすと考えられる要因として、投与前 PS が考えられた。

1.3.3.5 重点調査事項

重点調査事項である静脈閉塞性肝疾患、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群の発現状況について検討を行った。

(1) 静脈閉塞性肝疾患

1) 静脈閉塞性肝疾患の発現状況

静脈閉塞性肝疾患の発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.5-1、表 1.3.3.5-2 に示すとおりであり、42 例 42 件(Grade3 以上の静脈閉塞性肝疾患：33 例 33 件)が報告された。

本調査における静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 5.58%であり、承認時までの試験の 2.50%と比較して有意差は認められなかった。また、Grade3 以上の静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 4.38%であり、承認時までの試験の 0.00%と比較して有意差は認められなかった。

転帰は、回復あるいは軽快 17 件、死亡 11 件、未回復 13 件、不明 1 件であった。

発現時期は、直前の投与日から 7 日以内が 10 件、8～14 日が 17 件、15～21 日が 4 件、22 日～28 日が 2 件、29 日以上が 9 件であった。

なお、比較的早い時期に静脈閉塞性肝疾患が発現していることについては、平成 20 年 10 月に作成した「マイロターゲット適性使用のために Vol.4～使用成績調査の調査結果(第 5 回安全性定期報告書より抜粋)」において、第三者委員会から聴取した以下の助言を掲載し、医療関係者へ情報提供を実施した。

「重点調査事項に該当する副作用のうち、静脈閉塞性肝疾患(VOD)、感染症、出血、肺障害については本剤の最終投与後 7 日以内といった比較的早期に発現する症例が認められていることから、本剤投与後は、他の抗癌剤の投与後以上にこれらの副作用の発現に注意するとともに、投与後の一定の期間、患者の状態を注意深く観察することが望ましく、必要に応じて、これらの副作用の予防的処置や発現時の適切な処置の実施を考慮すること。」

表 1.3.3.5-1 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(静脈閉塞性肝疾患)

種類	時期	対象症例数	静脈閉塞性肝疾患			Fisher 検定 p 値
			発現症例数	発現件数	発現症例率	
全静脈閉塞性肝疾患	承認時までの試験	40	1	1	2.50%	0.7178
	使用成績調査	753	42	42	5.58%	
Grade3 以上の静脈閉塞性肝疾患	承認時までの試験	40	0	0	0.00%	0.4036
	使用成績調査	753	33	33	4.38%	

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その1)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患				投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症		
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類		投与開始～施行の期間	静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害
1	女	37	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	5	2回目	130日	死亡	有	2回	フル移植、フル移植	190日	有	1回	フル移植	127日	無	有	有
2	男	15	1回	6	-	-	-	-	-	-	有	1	1回目	8日	回復	有	1回	フル移植	138日	有	1回	ミニ移植	53日	無	無	無
3	女	44	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	2	1回目	80日	回復	有	2回	フル移植、フル移植	821日	有	1回	ミニ移植	65日	無	有	無
4	男	34	2回	9	9	-	-	-	-	37日	有	5	2回目	93日	死亡	有	1回	フル移植	496日	有	1回	フル移植	85日	無	有	無
5	男	44	3回	3	3	3	-	-	-	4日 4日	有	3	3回目	93日	未回復	有	1回	フル移植	98日	有	1回	ミニ移植	27日	無	無	無
6	男	45	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	3日	未回復	有	2回	フル移植、フル移植	182日	無	-	-	-	無	有	無
7	女	51	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	2	1回目	10日	回復	有	1回	フル移植	29日	無	-	-	-	無	無	無
8	男	51	1回	6	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	14日	軽快	有	1回	フル移植	78日	無	-	-	-	無	有	無
9	男	39	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	4	1回目	2日	未回復	有	1回	フル移植	73日	無	-	-	-	無	有	有
10	女	47	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	4	1回目	9日	未回復	有	2回	フル移植、ミニ移植	49日	無	-	-	-	無	無	有
11	女	56	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	4日	回復	有	1回	ミニ移植	120日	無	-	-	-	無	有	無
12	男	50	2回	9	9	-	-	-	-	16日	有	4	2回目	15日	軽快	有	1回	フル移植	162日	無	-	-	-	無	無	無
13	女	2	1回	6	-	-	-	-	-	-	有	1	1回目	6日	回復	有	1回	フル移植	73日	無	-	-	-	無	無	無
14	女	36	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	3	2回目	3日	未回復	有	2回	フル移植、ミニ移植	47日	無	-	-	-	無	有	無
15	男	50	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	2	1回目	2日	回復	有	1回	フル移植	148日	無	-	-	-	無	無	有
16	女	21	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	3	1回目	6日	軽快	有	1回	フル移植	185日	無	-	-	-	無	有	無
17	女	28	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	5	2回目	15日	死亡	有	2回	フル移植、ミニ移植	291日	無	-	-	-	無	無	無
18	男	57	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	5	1回目	15日	死亡	有	1回	ミニ移植	410日	無	-	-	-	無	無	無
19	女	41	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	4	1回目	9日	未回復	有	2回	フル移植、ミニ移植	85日	無	-	-	-	無	有	無
20	男	35	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	10日	回復	有	1回	フル移植	162日	無	-	-	-	無	有	無
21	女	47	2回	3	3	-	-	-	-	78日	有	4	2回目	75日	未回復	無	-	-	-	有	1回	フル移植	67日	無	無	無
22	男	66	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	2	2回目	15日	未回復	無	-	-	-	無	-	-	-	無	無	有
23	男	59	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	3日	不明	無	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
24	男	65	2回	9	9	-	-	-	-	16日	有	5	2回目	39日	死亡	無	-	-	-	無	-	-	-	無	有	有
25	男	68	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	5	1回目	11日	死亡	無	-	-	-	無	-	-	-	無	無	有
26	男	58	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	5	1回目	11日	死亡	無	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
27	男	74	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	1	1回目	8日	回復	無	-	-	-	無	-	-	-	無	有	無
28	女	55	2回	6	4.5	-	-	-	-	15日	有	4	2回目	14日	軽快	無	-	-	-	無	-	-	-	無	無	有

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その2)

No	性別	年齢	投与回数	投与量 (mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患				投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症			
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類		投与開始～施行の期間	静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害	感染症
29	女	76	5回	6	6	6	6	6	-	265日 63日 54日 74日	有	1	5回目	8日	軽快	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
30	男	62	1回	7.26	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	12日	未回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
31	男	74	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	5	2回目	88日	死亡	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
32	男	76	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	8日	未回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
33	女	64	2回	9	9	-	-	-	-	20日	有	4	2回目	27日	未回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	有
34	男	65	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	4	1回目	10日	未回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
35	男	65	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	2	1回目	8日	回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
36	男	67	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	3	2回目	38日	回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	有	無
37	男	59	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	3	1回目	3日	回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	有
38	女	72	2回	9	9	-	-	-	-	8日	有	5	2回目	24日	死亡	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	有	無
39	女	56	2回	9	9	-	-	-	-	15日	有	3	2回目	5日	軽快	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
40	男	80	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	4	1回目	9日	未回復	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	有
41	男	64	1回	9	-	-	-	-	-	-	有	5	1回目	10日	死亡	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
42	男	83	2回	9	9	-	-	-	-	29日	有	5	2回目	63日	死亡	無	-	-	-	-	無	-	-	-	無	無	無
43	男	60	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	150日	有	1回	ミニ移植	43日	無	無	無	
44	男	34	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	302日	有	1回	ミニ移植	260日	無	無	無	
45	男	34	2回	9	9	-	-	-	-	17日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	848日	有	1回	ミニ移植	44日	無	無	無	
46	男	37	6回	6	6	6	3	6	6	22日 403日 8日 74日 58日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	132日	有	1回	ミニ移植	19日	無	有	無	
47	男	7	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	273日	有	1回	フル移植	51日	無	有	無	
48	女	17	2回	6	3	-	-	-	-	8日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	150日	有	1回	ミニ移植	15日	無	無	無	
49	男	40	3回	3	3	3	-	-	-	4日 4日	無	-	-	-	-	有	2回	自家移植、ミニ移植	105日	有	1回	ミニ移植	20日	無	有	有	
50	女	37	2回	9	9	-	-	-	-	16日	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	406日	有	1回	フル移植	188日	無	無	無	
51	女	14	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	373日	無	-	-	-	無	無	無	
52	男	16	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	1,525日	無	-	-	-	無	無	無	
53	女	51	2回	9	9	-	-	-	-	21日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	188日	無	-	-	-	無	無	無	
54	男	53	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	43日	無	-	-	-	無	有	有	

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その3)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患				投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症		
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類		投与開始～施行の期間	静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害
55	女	34	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	198日	無	-	-	-	無	無	有
56	女	54	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	148日	無	-	-	-	無	無	無
57	男	59	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	105日	無	-	-	-	無	無	無
58	男	36	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	133日	無	-	-	-	無	有	無
59	男	54	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	84日	無	-	-	-	無	無	有
60	女	4	1回	4	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	178日	無	-	-	-	無	無	無
61	女	23	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	ミニ移植、フル移植	208日	無	-	-	-	無	無	有
62	男	16	4回	9	9	不明	不明	-	-	94日 126日 17日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	65日	無	-	-	-	無	有	無
63	女	46	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	259日	無	-	-	-	無	無	無
64	女	60	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	118日	無	-	-	-	無	無	無
65	男	58	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	ミニ移植、ミニ移植	125日	無	-	-	-	無	無	有
66	男	24	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	176日	無	-	-	-	無	無	有
67	女	29	1回	8.30	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	1,546日	無	-	-	-	無	無	無
68	女	48	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	278日	無	-	-	-	無	有	無
69	女	38	2回	6	7.5	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	136日	無	-	-	-	無	無	不明
70	女	41	1回	3.15	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	314日	無	-	-	-	無	無	無
71	女	50	2回	9	9	-	-	-	-	17日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	421日	無	-	-	-	無	無	有
72	男	51	2回	9	9	-	-	-	-	16日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	98日	無	-	-	-	無	無	無
73	女	53	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	31日	無	-	-	-	無	無	無
74	男	50	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	351日	無	-	-	-	無	有	有
75	男	66	2回	9	9	-	-	-	-	16日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	69日	無	-	-	-	無	無	無
76	女	33	2回	9	9	-	-	-	-	148日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	91日	無	-	-	-	無	無	無
77	女	34	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	414日	無	-	-	-	無	無	無
78	男	58	2回	9	9	-	-	-	-	23日	無	-	-	-	-	有	2回	ミニ移植、ミニ移植	287日	無	-	-	-	無	無	無
79	女	27	2回	9	9	-	-	-	-	27日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	609日	無	-	-	-	無	無	無
80	女	26	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	598日	無	-	-	-	無	無	有
81	男	31	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	202日	無	-	-	-	無	無	有
82	女	44	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	304日	無	-	-	-	無	有	無

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その4)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患					投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症	
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類	投与開始～施行の期間		静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害
83	男	52	1回	5	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	3回	フル移植、ミニ移植、ミニ移植	182日	無	-	-	-	無	有	有
84	女	55	1回	5	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	238日	無	-	-	-	無	無	有
85	男	23	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	974日	無	-	-	-	無	無	無
86	男	59	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	132日	無	-	-	-	無	無	無
87	女	41	2回	9	9	-	-	-	-	22日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	381日	無	-	-	-	無	無	無
88	男	28	1回	6	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	137日	無	-	-	-	無	有	無
89	男	67	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	30日	無	-	-	-	無	無	無
90	女	67	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	53日	無	-	-	-	無	無	有
91	男	63	4回	6	6	6	9	-	-	15日 217日 72日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	190日	無	-	-	-	無	無	無
92	女	57	3回	6	6	9	-	-	-	15日 42日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	230日	無	-	-	-	無	無	無
93	女	55	2回	6	6	-	-	-	-	22日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	97日	無	-	-	-	無	有	有
94	女	28	1回	3	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	62日	無	-	-	-	無	無	無
95	男	58	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	83日	無	-	-	-	無	無	無
96	女	47	2回	6	6	-	-	-	-	22日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	55日	無	-	-	-	無	有	無
97	男	73	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	155日	無	-	-	-	無	有	無
98	男	34	2回	3	3	-	-	-	-	47日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	150日	無	-	-	-	無	無	有
99	男	46	2回	9	3	-	-	-	-	539日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	3856日	無	-	-	-	無	無	無
100	男	47	1回	6	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	246日	無	-	-	-	無	無	有
101	男	30	2回	9	9	-	-	-	-	22日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	475日	無	-	-	-	無	無	有
102	男	34	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	1,203日	無	-	-	-	無	無	無
103	男	15	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	34日	無	-	-	-	無	無	無
104	女	15	1回	6	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	1,050日	無	-	-	-	無	有	無
105	女	61	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	60日	無	-	-	-	無	無	無
106	女	56	2回	3.5	3.5	-	-	-	-	8日	無	-	-	-	-	有	2回	自家移植、フル移植	235日	無	-	-	-	無	無	無
107	女	59	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	758日	無	-	-	-	無	無	無
108	男	37	3回	9	9	9	-	-	-	15日 18日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	62日	無	-	-	-	無	無	有

表 1. 3. 3. 5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その5)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患					投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症		
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類	投与開始～施行の期間		静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害	感染症
109	男	43	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	497日	無	-	-	-	無	有	無	
110	女	56	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	146日	無	-	-	-	無	無	無	
111	男	6	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	280日	無	-	-	-	無	無	無	
112	男	38	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	114日	無	-	-	-	無	有	無	
113	女	45	2回	7.5	7.5	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	334日	無	-	-	-	無	有	無	
114	男	38	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	464日	無	-	-	-	無	有	有	
115	男	43	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	589日	無	-	-	-	無	無	無	
116	女	50	2回	9	9	-	-	-	-	16日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	90日	無	-	-	-	無	無	無	
117	男	53	2回	9	9	-	-	-	-	36日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	896日	無	-	-	-	無	無	無	
118	女	29	2回	9	9	-	-	-	-	18日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	273日	無	-	-	-	無	無	無	
119	女	45	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	721日	無	-	-	-	無	無	有	
120	女	31	2回	9	9	-	-	-	-	18日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	131日	無	-	-	-	無	無	有	
121	男	58	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	114日	無	-	-	-	無	無	無	
122	男	59	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	276日	無	-	-	-	無	有	無	
123	男	58	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	123日	無	-	-	-	無	有	有	
124	女	22	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	49日	無	-	-	-	無	無	無	
125	女	57	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	4,176日	無	-	-	-	無	無	有	
126	女	45	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	35日	無	-	-	-	無	無	無	
127	男	4	2回	7.5	7.5	-	-	-	-	16日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	99日	無	-	-	-	無	有	無	
128	男	12	2回	9	9	-	-	-	-	18日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	260日	無	-	-	-	無	有	有	
129	男	8	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	290日	無	-	-	-	無	無	無	
130	男	18	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	107日	無	-	-	-	無	有	無	
131	女	5	2回	9	9	-	-	-	-	17日	無	-	-	-	-	有	2回	ミニ移植、フル移植	189日	無	-	-	-	無	無	無	
132	男	58	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	641日	無	-	-	-	無	無	有	
133	男	4	1回	7	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	588日	無	-	-	-	無	無	有	
134	女	53	2回	9	9	-	-	-	-	18日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	965日	無	-	-	-	無	無	無	
135	男	57	2回	9	9	-	-	-	-	20日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	221日	無	-	-	-	無	無	有	
136	男	28	2回	9	9	-	-	-	-	17日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	296日	無	-	-	-	無	有	有	
137	男	48	2回	9	9	-	-	-	-	20日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	192日	無	-	-	-	無	有	有	

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その6)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患					投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症		
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類	投与開始～施行の期間		静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害	感染症
138	女	29	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	59日	無	-	-	-	無	有	有	
139	女	51	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	106日	無	-	-	-	無	無	無	
140	女	43	3回	9	9	9	-	-	-	22日 51日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	497日	無	-	-	-	無	有	有	
141	男	29	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	742日	無	-	-	-	無	無	無	
142	男	42	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	自家移植、ミニ移植	87日	無	-	-	-	無	無	有	
143	男	57	2回	2.99	2.99	-	-	-	-	77日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	342日	無	-	-	-	無	有	無	
144	女	54	2回	9	5	-	-	-	-	79日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	299日	無	-	-	-	無	有	無	
145	女	64	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	210日	無	-	-	-	無	有	有	
146	女	20	2回	9	9	-	-	-	-	17日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	391日	無	-	-	-	無	無	無	
147	男	56	2回	9	9	-	-	-	-	29日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	76日	無	-	-	-	無	有	無	
148	女	51	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、ミニ移植	800日	無	-	-	-	無	無	有	
149	男	68	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	71日	無	-	-	-	無	無	無	
150	男	21	3回	3	3	3	-	-	-	4日 4日	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	293日	無	-	-	-	無	無	有	
151	女	1	2回	6	6	-	-	-	-	37日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	226日	無	-	-	-	有	無	有	
152	女	8	2回	9	9	-	-	-	-	22日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	41日	無	-	-	-	無	無	無	
153	男	60	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	2,567日	無	-	-	-	無	無	無	
154	男	54	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	57日	無	-	-	-	無	無	無	
155	男	51	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	2回	ミニ移植、自家移植	236日	無	-	-	-	無	無	無	
156	男	71	1回	6	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	2,731日	無	-	-	-	無	無	無	
157	男	46	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	513日	無	-	-	-	無	有	無	
158	女	46	1回	5	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	2回	フル移植、フル移植	271日	無	-	-	-	無	無	無	
159	女	49	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	687日	無	-	-	-	無	無	有	
160	女	36	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	40日	無	-	-	-	無	無	無	
161	男	71	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	1,006日	無	-	-	-	無	無	有	
162	男	28	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	1,486日	無	-	-	-	無	有	無	
163	男	17	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	355日	無	-	-	-	無	有	無	
164	女	35	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	127日	不明	-	-	-	無	有	無	
165	女	26	1回	6	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	21日	無	無	無	
166	男	2	2回	4.82	4.82	-	-	-	-	16日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	36日	無	無	無	

表 1. 3. 3. 5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その7)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患				投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症		
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類		投与開始～施行の期間	静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害
167	女	34	2回	10*	10*	-	-	-	-	29日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	40日	無	無	有
168	男	53	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	35日	無	無	無
169	女	13	1回	6	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	49日	無	無	無
170	女	32	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	127日	無	無	無
171	女	24	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	2回	ミニ移植、ミニ移植	92日	無	有	有
172	女	50	4回	9	9	9	9	-	-	15日 427日 15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	225日	無	無	有
173	女	1	2回	6	6	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	114日	無	無	無
174	男	64	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	34日	無	無	無
175	女	65	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	23日	無	有	無
176	女	67	2回	9	9	-	-	-	-	32日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	204日	無	無	無
177	女	57	2回	9	9	-	-	-	-	11日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	174日	無	有	無
178	男	63	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	64日	無	無	無
179	男	56	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	60日	無	無	無
180	男	51	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	181日	無	無	無
181	男	53	2回	9	9	-	-	-	-	29日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	ミニ移植	536日	無	有	無
182	女	43	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	49日	無	無	無
183	女	45	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	57日	無	無	無
184	女	32	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	2回	ミニ移植、ミニ移植	110日	無	無	有
185	男	50	2回	9	9	-	-	-	-	21日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	2回	ミニ移植、ミニ移植	176日	無	無	無
186	男	58	2回	9	9	-	-	-	-	21日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	2回	ミニ移植、フル移植	34日	無	無	有
187	男	48	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	自家移植	23日	無	無	有
188	女	47	2回	9	9	-	-	-	-	15日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	100日	無	無	無
189	男	25	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	56日	無	無	無
190	男	27	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	有	1回	フル移植	125日	無	無	無

* : mg/body

表 1. 3. 3. 5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その8)

No	性別	年齢	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	静脈閉塞性肝疾患					投与前の造血幹細胞移植				投与後の造血幹細胞移植				既往歴	合併症		
				1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目		発現有無	Grade	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	有無	回数	種類	最終施行～投与開始の期間	有無	回数	種類	投与開始～施行の期間		静脈閉塞性肝疾患	肝機能障害	感染症
191	男	45	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	195日	無	無	無
192	女	50	2回	9	9	-	-	-	-	20日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	118日	無	無	無
193	男	19	2回	9	9	-	-	-	-	22日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	296日	無	無	無
194	男	62	1回	6.73	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	ミニ移植	245日	無	有	有
195	女	50	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	27日	無	無	無
196	女	45	1回	9	-	-	-	-	-	-	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	自家移植	101日	無	無	無
197	男	53	2回	9	9	-	-	-	-	21日	無	-	-	-	-	無	-	-	-	-	有	1回	フル移植	498日	無	無	無

2) 造血幹細胞移植

本剤の投与前後に造血幹細胞移植が施行された症例の概要及び造血幹細胞移植の有無別の静脈閉塞性肝疾患発現状況を表 1.3.3.5-9、表 1.3.3.5-10 に示した。本剤の投与前/後に造血幹細胞移植が施行された症例は 176 例(投与前のみ施行 129 例、投与後のみ施行 34 例、投与前・後ともに施行 13 例)であった。また、静脈閉塞性肝疾患が発現した 42 例のうち、本剤投与前に造血幹細胞移植を施行された症例は 19 例、本剤投与後に造血幹細胞移植を施行された症例は 6 例(1 例は静脈閉塞性肝疾患が発現後に施行)であり、このうち 5 例は本剤投与前にも造血幹細胞移植を施行された症例であった。残る 21 例については、造血幹細胞移植の施行がなく静脈閉塞性肝疾患を発症した症例であった。

本剤投与後のみ施行された症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 5.88%であり、造血幹細胞移植が施行されなかった症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率 3.64%と比較して有意差は認められなかったが、本剤投与前のみ造血幹細胞移植が施行された症例及び投与前・後ともに施行された症例での造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 11.63%、30.77%と高かった(p=0.0007、p=0.0014)。

表 1.3.3.5-9 造血幹細胞移植の有無別の静脈閉塞性肝疾患発現状況

造血幹細胞移植	対象症例数	造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患			Fisher 検定 p 値
		発現症例数	発現件数	発現症例率	
移植なし	577	21	21	3.64%	0.0007
本剤投与前のみ移植	129*	15	15	11.63%	
本剤投与後のみ移植	34	2	2	5.88%	
本剤投与前・後ともに移植	13	4**	4**	30.77%	

*：本剤投与後の移植の有無が「不明」の 1 例を含む

**：造血幹細胞移植前に静脈閉塞性肝疾患が発現した 1 例を除く

本剤投与前のみ造血幹細胞移植が施行された症例において、静脈閉塞性肝疾患が発症した症例 15 例の最終施行日から本剤投与開始までの日数の中央値は 120.0 日(最小値 29 日、最大値 410 日)、発症しなかった症例 114 例の中央値は 223.5 日(最小値 30 日、最大値 4,176 日)であった(表 1.3.3.5-10)。

本剤投与後に造血幹細胞移植が施行された症例(本剤投与前に移植が施行された 13 例を含む)において、静脈閉塞性肝疾患が発症した症例 6 例の本剤の最終投与から施行日までの日数の中央値は 66.0 日(最小値 27 日、最大値 127 日)、発症しなかった症例 41 例の中央値は 64.0 日(最小値 15 日、最大値 536 日)であった(表 1.3.3.5-11)。

海外 PhaseII では、本剤投与前後に造血幹細胞移植施行の無い症例における静脈閉塞性肝疾患発現症例率は 1.00%、本剤投与前に造血幹細胞移植施行された症例で 18.52%、本剤投与後に造血幹細胞移植施行された症例で 16.00%であった。また、本剤投与後に造血幹細胞移植が施行された症例における静脈閉塞性肝疾患発現症例 8 例は、全て 115 日以内に造血幹細胞移植が施行されており、本剤投与後 115 日以内に造血幹細胞移植が施行された場合には、静脈閉塞性肝疾患発現リスクが高まるとされて

いる。そこで、本調査において、静脈閉塞性肝疾患発現の有無別に、本剤投与開始から造血幹細胞移植までの日数「115 日以下」群と「116 日以上」群の症例構成比を検討した結果、静脈閉塞性肝疾患発現の有無間で、本剤投与開始から造血幹細胞移植までの日数「115 日以下」群と「116 日以上」群の症例構成比が異なるという差異は認められなかった。

表 1.3.3.5-10 本剤投与前のみ移植が施行された症例の
最終の造血幹細胞移植から本剤投与開始までの日数

最終の造血幹細胞移植～ 本剤投与開始の日数	静脈閉塞性肝疾患			
	発現無 症例数	発現有 症例数	合 計	発現症例率
115 日以下	32	7	39	17.95%
116 日以上	82	8	90	8.89%
合 計	114	15	129	11.63%
中央値	223.5 日	120.0 日		
最小値	30 日	29 日		
最大値	4,176 日	410 日		

表 1.3.3.5-11 本剤投与後に造血幹細胞移植が施行された症例の
本剤投与開始から造血幹細胞移植までの日数

本剤投与開始～ 造血幹細胞移植の日数	造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患			
	発現無 症例数	発現有 症例数	合 計	発現症例率
115 日以下	25	5	30	16.13%
116 日以上	16	1	17	6.25%
合 計	41	6	47*	12.77%
中央値	64.0 日	66.0 日		
最小値	15 日	27 日		
最大値	536 日	127 日		

*：本剤投与前にも移植が施行された 10 例を含む

3) 静脈閉塞性肝疾患発現に影響を及ぼす要因

静脈閉塞性肝疾患発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因に関して、現時点で明確な危険因子である投与前後の造血幹細胞移植の有無及び探索的に広く検討するために、性別、年齢、投与前 PS、対象疾患、再発回数、CR 歴の有無、既往歴(静脈閉塞性肝疾患、GVHD)の有無、合併症(肝機能障害、感染症)の有無、本剤投与前の造血幹細胞移植の有無、投与前回数、1 日投与量、総投与量、本剤投与後の造血幹細胞移植の有無(静脈閉塞性肝疾患発現前まで)、化学療法の有無について、静脈閉塞性肝疾患発現との関連性の検討を行った。

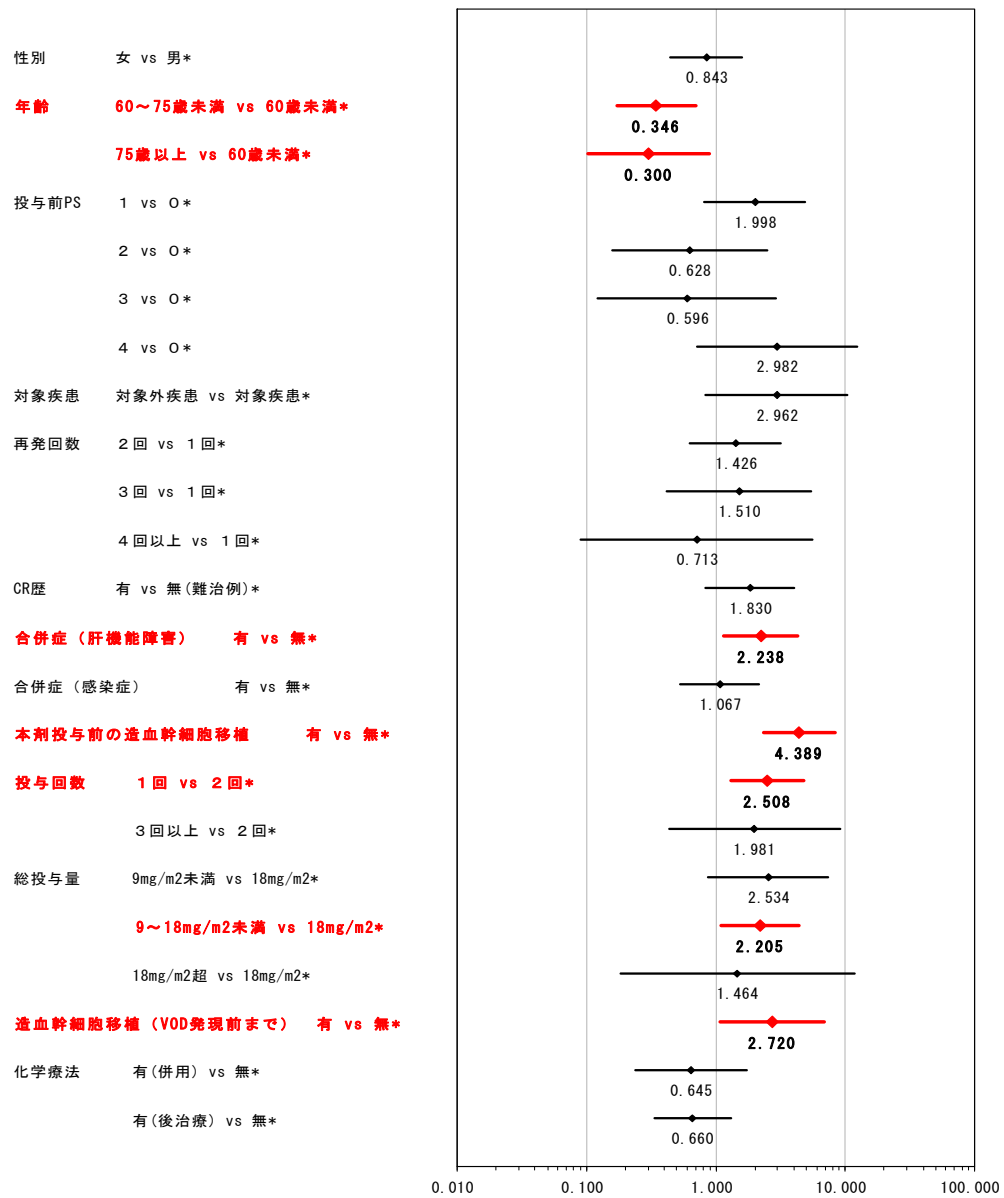
各要因と静脈閉塞性肝疾患発現との関連性について、各要因での静脈閉塞性肝疾患発現症例数及び発現症例率を算出し、ロジスティック回帰モデルを用いた検討を行っ

た。ロジスティック回帰モデルは、まず、各要因について単変量モデルにより検討し、さらに全ての要因を含めた多変量モデル(フルモデル)及び変数選択(変数増加法、 $p=0.05$)を行ったモデルにより検討した。

患者背景要因別の静脈閉塞性肝疾患発現状況を表 1.3.3.5-12 に示した。また、各患者背景要因と静脈閉塞性肝疾患発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図 1.3.3.5-1～ 図 1.3.3.5-3 に示し、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表 1.3.3.5-13 に示した。

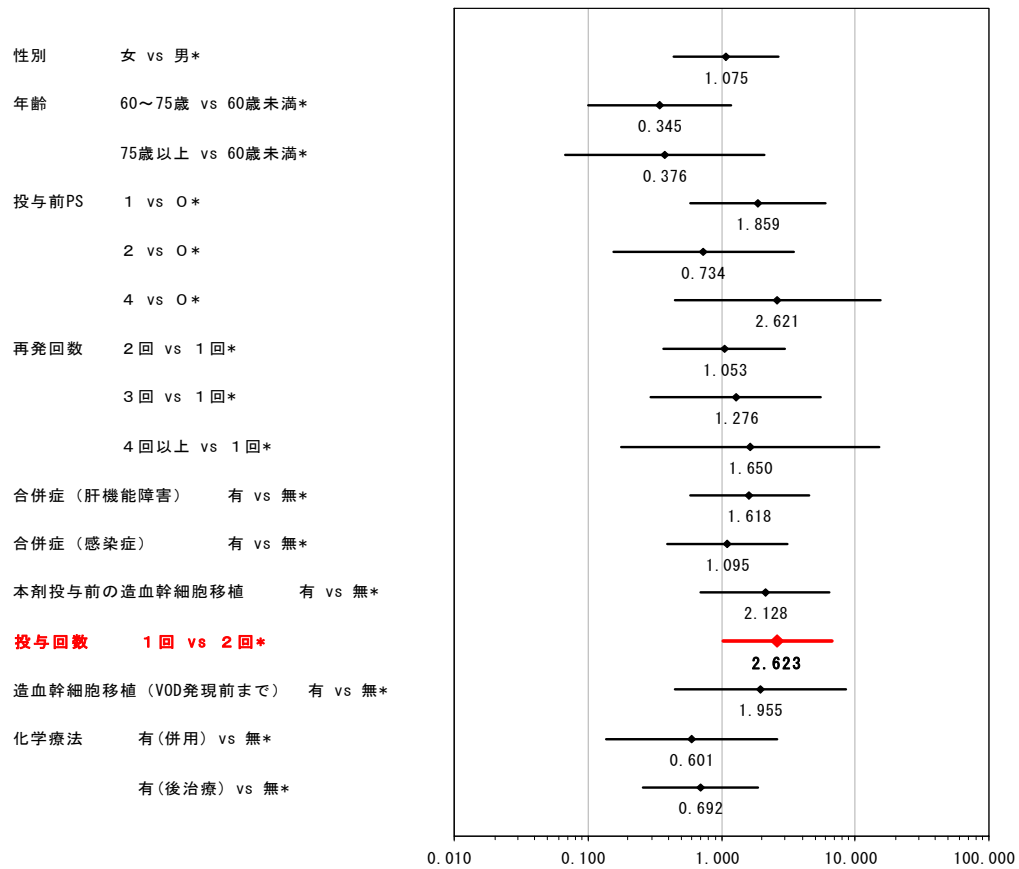
表 1.3.3.5-12 患者背景要因別静脈閉塞性肝疾患発現状況一覧表

患者背景要因		対象 症例数	静脈閉塞性肝疾患		
			発現症例数	発現率	
性別	男	437	26	5.95%	
	女	316	16	5.06%	
年齢	60歳未満	276	26	9.42%	
	60～75歳未満	345	12	3.48%	
	75歳以上	132	4	3.03%	
投与前 PS	0	174	7	4.02%	
	1	220	17	7.73%	
	2	117	3	2.56%	
	3	82	2	2.44%	
	4	27	3	11.11%	
	不明・未記載	133	10	7.52%	
対象疾患	承認適応疾患	732	39	5.33%	
	承認適応外疾患	21	3	14.29%	
再発回数 (n=501)	1回	308	17	5.52%	
	2回	130	10	7.69%	
	3回	37	3	8.11%	
	4回以上	25	1	4.00%	
	不明・未記載	1	0	0.00%	
CR 歴 (n=732)	CR 歴無(難治例)	230	8	3.48%	
	CR 歴有	501	31	6.19%	
	不明・未記載	1	0	0.00%	
既往歴	静脈閉塞性肝疾患	無	752	42	5.59%
		有	1	0	0.00%
合併症	肝機能障害	無	595	27	4.54%
		有	156	15	9.62%
		不明・未記載	2	0	0.00%
	感染症	無	563	31	5.51%
		有	188	11	5.85%
		不明・未記載	2	0	0.00%
対象疾患に対する治療歴	造血幹細胞移植	無	611	22	3.60%
		有	142	20	14.08%
投与回数	1回	280	24	8.57%	
	2回	444	16	3.60%	
	3回以上	29	2	6.90%	
総投与量	9 mg/m ² 未満	57	5	8.77%	
	9～18 mg/m ² 未満	285	22	7.72%	
	18 mg/m ²	383	14	3.66%	
	18 mg/m ² 超	19	1	5.26%	
	その他	9	0	0.00%	
本剤投与後～静脈閉塞性肝疾患発現前の造血幹細胞移植	無	705	37	5.25%	
	有	47	5	10.64%	
	不明・未記載	1	0	0.00%	
化学療法	無	320	22	6.88%	
	有(併用)	110	5	4.55%	
	有(後治療)	323	15	4.64%	



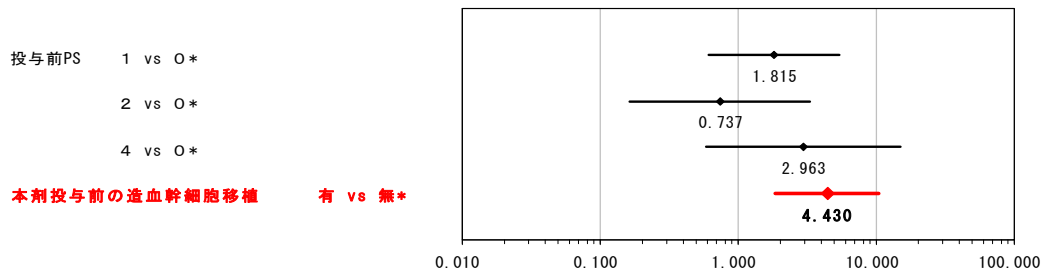
解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例): 753例、静脈閉塞性肝疾患発現症例: 42例
*: 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-1 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(静脈閉塞性肝疾患)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):354例、静脈閉塞性肝疾患発現症例:23例
*: 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-2 多変量モデル(フルモデル)によるロジスティック回帰分析
(静脈閉塞性肝疾患)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):354 例、静脈閉塞性肝疾患発現症例:23 例
*: 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-3 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析(静脈閉塞性肝疾患)

表 1.3.3.5-13 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因(静脈閉塞性肝疾患)

		単変量		多変量(フルモデル)		変数選択(変数増加法)	
		オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
年齢(歳)	60~75 未満 vs 60 未満(60 未満=0)	0.346	0.0031				
	75 以上 vs 60 未満(60 未満=0)	0.300	0.0282				
合併症(肝機能障害)	有 vs 無(無=0)	2.238	0.0163				
投与前の造血幹細胞移植	有 vs 無(無=0)	4.389	<0.0001			4.430	0.0008
投与回数(回)	1 vs 2(2=0)	2.508	0.0057	2.623	0.0434		
総投与量(mg/m ²)	9~18 未満 vs 18(18=0)	2.205	0.0244				
投与後の造血幹細胞移植(静脈閉塞性肝疾患発現前まで)	有 vs 無(無=0)	2.720	0.0331				

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因はなかった。単変量モデル及び変数選択(変数増加法)を行ったモデルにおいて有意差が認められた投与前の造血幹細胞移植の有無については、投与前の造血幹細胞移植「有」における静脈閉塞性肝疾患の発現リスクは、「無」における発現リスクと比較して有意に高かった。また、単変量モデル及多変量モデルにおいて有意差が認められた本剤の投与回数については、「2回」における静脈閉塞性肝疾患の発現リスクは、「1回」における発現リスクと比較して有意に高かった。

本剤による静脈閉塞性肝疾患の発現機序は不明であるが、静脈閉塞性肝疾患に関連した危険因子として、本剤投与前後に造血幹細胞移植を施行した症例、肝疾患の既往のある症例、肝機能障害のある症例や他の化学療法剤との併用等が挙げられている。

上記検討の結果においても、静脈閉塞性肝疾患発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、投与前の造血幹細胞移植の有無が考えられた。

4) POS の最終報告との比較

VOD/SOS の発現率の推定及び VOD/SOS に関連した危険因子の抽出を主目的として、米国で実施している POS の最終報告(482 例)において、以下のとおり報告されている。

①静脈閉塞性肝疾患の発現状況

POS における VOD/SOS の発現症例率は 9.13%であり、本調査の VOD の発現症例率 5.58%より高かった (p=0.0168)。また、POS では主治医判定による重篤度、本調査では Grade 判定を用いているため、単純に比較する事はできないが、POS における重症 VOD/SOS の発現症例率は 3.94%であり、本調査での Grade3 以上の VOD の発現症例率 4.38%とほぼ同程度であった(表 1.3.3.5-14)。

表 1.3.3.5-14 POS の VOD/SOS 発現率と使用成績調査の静脈閉塞性肝疾患発現率

	対象 症例数	発現 症例数	発現 件数	発現 症例率	χ^2 検定 p 値
POS 全 VOD/SOS	482	44	44	9.13%	0.0168
使用成績調査 全 VOD	753	42	42	5.58%	
POS 重症の VOD/SOS	482	19	19	3.94%	0.7069
使用成績調査 Grade3 以上の VOD	753	33	33	4.38%	

②造血幹細胞移植

POS において、本剤投与前/後の造血幹細胞移植症例は 143 例 [投与前のみ施行 88 例、投与後の施行 55 例(投与前後ともに施行された症例を含む)] であった。本剤投与前/後の造血幹細胞移植症例における VOD/SOS の発現症例率は 13.99%であり、本調査における静脈閉塞性肝疾患の発現症例率 11.93%とほぼ同程度であった(表 1.3.3.5-15)。

本剤投与前のみに造血幹細胞移植が施行された症例 88 例では VOD/SOS が 12 例、本剤投与後に施行された症例 55 例では VOD/SOS が 8 例に認められた。本剤投与前のみに造血幹細胞移植が施行された症例で VOD/SOS が発症した症例 12 例の最終施行日から本剤投与開始までの日数の中央値は 177.5 日(最小値 23 日、最大値 2402 日)であった。

本剤投与後に造血幹細胞移植が施行された症例では、施行日に関するデータは得られなかった。

表 1.3.3.5-15 本剤投与前/後の造血幹細胞移植の有無別の
POS の VOD/SOS 発現率と使用成績調査の VOD 発現率

	移植の有無	対象症例数	VOD/SOS 又は VOD	
			発現症例数	発現症例率
POS	無	333	24	7.21%
	有	143	20	13.99%
	不明	6	0	0.00%
使用成績調査	無	577	21	3.64%
	有	176	21	11.93%

(2) 感染症

1) 感染症の発現状況

感染症の発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.5-16、表 1.3.3.5-17 に示すとおりであり、257 例 331 件(Grade3 以上の感染症：206 例 255 件)が報告された。

本調査における感染症の発現症例率は 34.13%であり、承認時までの試験の 65.00%より低かった($p=0.0001$)が、Grade3 以上の感染症の発現症例率は 27.36%であり、承認時までの試験の 12.50%より高かった($p=0.0425$)。

主な感染症の種類は、敗血症 118 件、肺炎 58 件、口腔ヘルペス 11 件、帯状疱疹、感染各 9 件、好中球減少性感染 8 件、気管支肺アスペルギルス症 7 件、肺真菌症、敗血症性ショック、全身性真菌症、ブドウ球菌性敗血症各 6 件、菌血症 5 件であった。

転帰は、回復あるいは軽快 228 件、死亡 38 件、未回復 59 件、不明 6 件であった。死亡との関連性が否定できない感染症は、敗血症 18 件、肺炎 11 件、敗血症性ショック 4 件、気管支肺アスペルギルス症 2 件、真菌血症、ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 1 件であった。

発現時期は、直前の投与日から 7 日以内が 124 件、8~14 日が 131 件、15~21 日が 40 件、22~28 日が 12 件、29 日以上が 19 件、不明 5 件であり、77%が 14 日以内の発現であった。比較的早い時期に感染症が発現していることについては、平成 20 年 10 月に作成した「マイロターゲット適性使用のために Vol.4~使用成績調査の調査結果(第 5 回安全性定期報告書より抜粋)」において、第三者委員会から聴取した助言(投与後早期の患者状態観察の重要性、適切な予防的処置及び発現時の処置の実施等)を掲載し、医療関係者へ情報提供を実施した(参照：p.23「1.3.3.5 (1) 1) 静脈閉塞性肝疾患の発現状況」)。

なお、感染症として集計に含まれていないが、発熱性好中球減少症の発現症例率は 33.47%(252 件)であった。

表 1.3.3.5-16 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(感染症)

種類	時期	対象 症例数	感染症			Fisher 検定 p 値
			発現症例数	発現件数	発現症例率	
全感染症	承認時までの試験	40	26	33	65.00%	0.0001
	使用成績調査	753	257	331	34.13%	
Grade3 以上の 感染症	承認時までの試験	40	5	5	12.50%	0.0425
	使用成績調査	753	206	255	27.36%	

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その1)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
1	男	79	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	17日	1回目	7日	回復
2	男	58	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	12日	死亡
3	男	66	敗血症	5	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	8日	死亡
4	女	67	扁桃炎	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
5	男	60	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	15日	回復
6	男	70	菌血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	18日	2回目	8日	軽快
7	男	56	麦粒腫	1	2回	9	9	-	-	-	-	81日	2回目	13日	回復
8	女	44	肺炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	83日	1回目	18日	回復
			敗血症	3										39日	回復
			敗血症	3										54日	軽快
9	女	73	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	17日	1回目	10日	回復
10	男	70	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	19日	1回目	1日	未回復
11	男	35	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	29日	1回目	8日	軽快
12	女	23	ブドウ球菌性肺炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	21日	未回復
13	女	76	肺炎	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	未回復
14	男	16	筋膿瘍	3	4回	9	9	不明	不明	-	-	93日 125日 16日	1回目	5日	回復
15	女	58	敗血症	3	4回	9	9	不明	不明	-	-	16日 341日 14日	1回目	6日	回復
			敗血症	3									2回目	9日	回復
16	女	46	カテーテル関連感染	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	11日	回復
17	男	73	全身性真菌症	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	14日	回復
18	男	58	肺炎	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	3日	未回復
19	男	76	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	18日	回復
20	女	29	好中球減少性感染	3	1回	8.3	-	-	-	-	-	-	1回目	10日	回復
21	男	64	肺炎	5	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	3日	死亡
22	男	72	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	17日	2回目	9日	回復
23	男	63	肺真菌症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	12日	未回復
24	男	67	肺炎	3	2回	9	6	-	-	-	-	28日	2回目	8日	軽快
			肺真菌症	3										9日	回復
			気管支肺アスペルギルス症	3										10日	回復
25	女	57	気管支肺アスペルギルス症	2	2回	9	9	-	-	-	-	18日	2回目	19日	回復
26	女	13	ブドウ球菌性菌血症	3	1回	6	-	-	-	-	-	-	1回目	20日	軽快
27	男	45	肺炎	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	3日	死亡
28	男	63	感染	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	4日	回復
29	女	50	気管支肺アスペルギルス症	3	2回	9	9	-	-	-	-	16日	2回目	13日	未回復
30	女	75	口腔カンジダ症	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	13日	回復
31	男	66	菌血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	15日	2回目	6日	軽快
32	女	74	口腔ヘルペス	1	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	8日	回復
33	女	72	感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	4日	回復
			敗血症	4									2回目	10日	回復
			感染	4									36日	未回復	
34	男	65	敗血症	5	2回	9	9	-	-	-	-	29日	1回目	10日	死亡
			帯状疱疹	2									12日	回復	
35	女	33	真菌感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	147日	1回目	24日	回復
36	女	34	肺炎	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	25日	軽快
37	男	58	肺炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	22日	2回目	13日	回復

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その2)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
38	男	31	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	7日	死亡
39	男	72	敗血症	4	2回	6	6	-	-	-	-	17日	1回目	8日	軽快
			敗血症	4									2回目	7日	軽快
40	女	84	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	33日	回復
41	男	63	好中球減少性感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	29日	1回目	4日	回復
42	男	65	カテーテル関連感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	27日	1回目	5日	回復
43	男	71	肺炎	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	77日	軽快
			敗血症	4										98日	軽快
			肺炎	3										161日	軽快
44	女	24	带状疱疹	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	51日	軽快
			気管支肺アスペルギルス症	4										不明	未回復
45	男	68	肺炎	2	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	11日	軽快
			敗血症	2										11日	軽快
			敗血症	2										37日	不明
46	男	70	蜂巣炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	10日	回復
47	女	67	ブドウ球菌性敗血症	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	13日	軽快
48	男	62	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	8日	回復
49	女	69	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	9日	回復
50	男	67	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	4日	未回復
51	男	61	感染性小腸結腸炎	1	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	43日	回復
52	女	50	敗血症	5	4回	9	9	9	9	-	-	14日	3回目	3日	死亡
			肺炎	5								426日	4回目	14日	死亡
53	男	52	肺炎	3	1回	5	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	未回復
54	男	60	感染	3	1回	3	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	軽快
55	男	39	扁桃炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	26日	1回目	13日	回復
56	男	57	ブドウ球菌性肺炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	未回復
57	男	67	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	7日	軽快
58	男	63	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	21日	2回目	8日	軽快
59	男	65	気管支肺アスペルギルス症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	8日	未回復
60	女	62	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	7日	軽快
61	男	75	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	17日	回復
62	男	74	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	5日	未回復
63	男	72	肺炎	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	9日	軽快
			ブドウ球菌性敗血症	4										9日	回復
64	女	59	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	2日	回復
			肺炎	1										14日	回復
65	女	70	副鼻腔炎	2	2回	9	9	-	-	-	-	15日	2回目	122日	回復
66	男	68	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	21日	2回目	11日	回復
67	男	64	菌血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	10日	回復
68	男	67	带状疱疹	1	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	3日	回復
			肛門膿瘍	3										15日	未回復
69	男	63	敗血症	2	4回	6	6	6	9	-	-	14日	2回目	2日	回復
			带状疱疹	1								216日		71日	6日
70	女	57	水痘	3	3回	6	6	9	-	-	-	14日 41日	2回目	11日	軽快
71	女	47	敗血症	3	2回	6	6	-	-	-	-	21日	2回目	12日	軽快

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その3)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
72	男	37	肺炎	3	6回	6	6	6	3	6	6	21日 402日 7日 73日 57日	2回目	163日	回復
73	男	73	敗血症	3	2回	6	6	-	-	-	-	56日	1回目	10日	回復
			敗血症	3									2回目	6日	回復
			気管支炎	1										74日	回復
74	女	79	敗血症	3	2回	6	9	-	-	-	-	49日	1回目	7日	軽快
75	男	75	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	回復
76	女	72	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	5日	回復
77	男	73	感染	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	5日	軽快
78	男	34	敗血症	3	2回	3	3	-	-	-	-	46日	1回目	11日	回復
79	男	76	ブドウ球菌性肺炎	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	13日	死亡
80	男	46	口腔ヘルペス	1	2回	9	3	-	-	-	-	538日	1回目	6日	回復
			肺炎	1										43日	回復
81	男	75	口腔ヘルペス	3	2回	9	9	-	-	-	-	113日	2回目	17日	軽快
			肺炎	2										18日	回復
82	女	41	菌血症	3	1回	3	-	-	-	-	-	-	1回目	15日	回復
83	男	30	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	21日	1回目	1日	未回復
84	男	58	敗血症性ショック	4	2回	9	9	-	-	-	-	30日	1回目	1日	回復
			咽頭炎	4										7日	回復
			敗血症	4										7日	回復
			肺炎	4										13日	軽快
85	男	47	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	3日	軽快
86	男	75	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	28日	1回目	13日	回復
87	男	37	感染	1	2回	9	9	-	-	-	-	24日	1回目	15日	回復
88	男	68	ブドウ球菌性敗血症	3	1回	3	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	回復
89	男	55	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	10日	回復
			敗血症	3									2回目	2日	回復
90	女	46	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	5日	回復
			敗血症	4									2回目	9日	回復
91	女	57	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	10日	2回目	15日	軽快
92	女	83	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	4日	回復
93	女	59	真菌感染	2	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	未回復
94	女	63	全身性真菌症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	7日	回復
95	男	67	感染	不明	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	12日	回復
96	女	78	感染性脊椎炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	45日	軽快
			带状疱疹	2										74日	回復
97	男	59	敗血症	3	2回	6	6	-	-	-	-	14日	1回目	9日	回復
98	女	64	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	28日	1回目	7日	回復
			細菌性気管支炎	3									2回目	4日	回復
99	男	65	肺炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	15日	回復
100	女	47	シュードモナス性敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	4日	未回復
101	男	62	口腔ヘルペス	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	12日	軽快
			肺炎	3									2回目	4日	軽快
			肺炎	2										54日	軽快
102	女	64	好中球減少性感染	4	2回	9	9	-	-	-	-	25日	1回目	12日	軽快

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その4)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
103	女	56	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	1日	回復
104	男	66	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	13日	回復
105	男	77	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	2日	死亡
			敗血症性ショック	5										10日	死亡
106	女	64	口腔感染	3	3回	9	9	9	-	-	-	14日 90日	1回目	1日	軽快
			敗血症	3									2日	回復	
			敗血症	3									10日	回復	
			真菌感染	2									12日	回復	
107	男	71	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	9日	回復
108	男	63	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	7日	2回目	4日	回復
109	男	84	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	7日	2回目	6日	未回復
			敗血症	3										6日	未回復
110	女	73	肺炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	8日	1回目	4日	未回復
			敗血症	5										4日	死亡
111	女	41	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	8日	1回目	7日	軽快
			敗血症	2									5日	回復	
112	男	75	肺炎	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	4日	死亡
113	男	66	扁桃炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	28日	1回目	15日	回復
114	男	71	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	15日	2回目	22日	未回復
115	男	69	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	1日	回復
116	男	43	肛門膿瘍	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	未回復
117	男	57	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	10日	軽快
118	女	66	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	3日	回復
119	女	58	肝膿瘍	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	23日	不明
120	男	62	肺炎	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	13日	未回復
121	男	65	好中球減少性感染	3	2回	9	6	-	-	-	-	49日	1回目	2日	回復
122	女	69	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	1日	未回復
123	女	77	シュードモナス性敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	10日	回復
124	女	67	ウイルス感染	1	2回	8.3	8.3	-	-	-	-	28日	1回目	7日	回復
			アスペルギルス症	1									18日	回復	
125	男	69	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	23日	未回復
126	男	53	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	28日	1回目	4日	回復
			敗血症	3									3日	軽快	
127	女	31	敗血症性ショック	5	2回	9	9	-	-	-	-	17日	2回目	24日	死亡
128	男	80	肺炎	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	8日	軽快
129	男	71	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	16日	1回目	3日	回復
			敗血症	3										12日	軽快
130	女	36	カテーテル関連感染	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	3日	回復
131	女	63	敗血症	5	2回	9	9	-	-	-	-	15日	2回目	6日	死亡
			偽膜性大腸炎	3										7日	軽快
132	女	64	肺炎	5	2回	9	9	-	-	-	-	15日	2回目	24日	死亡
			偽膜性大腸炎	1										31日	未回復
133	女	64	アスペルギルス性副鼻腔炎	2	2回	9	9	-	-	-	-	20日	1回目	7日	軽快
134	男	65	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	18日	1回目	13日	回復
135	男	62	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	55日	1回目	16日	軽快
136	男	73	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	20日	1回目	4日	軽快
137	男	74	感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	10日	回復

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その5)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
138	男	76	肺炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	18日	回復
139	女	43	口腔ヘルペス	2	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	20日	回復
140	女	59	带状疱疹	3	2回	9	9	-	-	-	-	17日	1回目	10日	軽快
			感染	3									2回目	6日	未回復
141	男	58	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	軽快
142	女	28	敗血症	1	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	9日	軽快
143	男	81	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	18日	軽快
144	男	76	肺炎	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	死亡
145	男	61	気管支肺炎アスペルギルス症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	死亡
146	男	62	带状疱疹	2	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	20日	軽快
147	女	57	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	11日	回復
148	男	80	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	5日	死亡
149	男	70	細菌感染	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	8日	軽快
150	女	11	敗血症	3	1回	6	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
151	女	63	敗血症	5	2回	9	9	-	-	-	-	17日	2回目	3日	死亡
152	女	61	真菌血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	28日	2回目	7日	未回復
			敗血症	3									2回目	7日	未回復
153	女	75	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	45日	1回目	3日	軽快
			真菌血症	3									2回目	10日	軽快
			敗血症	3									2回目	6日	軽快
154	男	63	ブドウ球菌性敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	3日	軽快
155	女	63	蜂巣炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	18日	回復
156	女	63	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	27日	1回目	7日	未回復
157	女	67	感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	32日	1回目	5日	回復
158	男	65	肛門膿瘍	2	1回	3	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	回復
159	女	64	肺炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	19日	1回目	4日	未回復
160	女	77	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	3日	未回復
			肺真菌症	3									1回目	11日	未回復
161	女	83	肺炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	43日	回復
162	男	70	尿路感染	3	4回	9	9	9	9	-	-	15日 330日 14日	2回目	9日	回復
163	女	74	感染	不明	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	不明	不明
164	男	73	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	3日	回復
165	男	78	肺炎	5	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	5日	死亡
166	男	61	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	4日	回復
167	男	60	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	21日	2回目	5日	未回復
168	男	45	偽膜性大腸炎	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	20日	回復
169	女	63	真菌血症	5	2回	不明	9	-	-	-	-	21日	1回目	9日	死亡
			敗血症性ショック	5									2回目	13日	死亡
170	男	58	細菌性肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	13日	1回目	5日	回復
			真菌性肺炎	3									2回目	15日	未回復
171	男	57	菌血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	19日	2回目	3日	回復
			菌血症	3									2回目	15日	軽快
172	男	48	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	4日	未回復
173	男	28	肺感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	16日	1回目	4日	軽快
			敗血症	5									2回目	14日	死亡
174	男	48	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	19日	1回目	8日	回復

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その6)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰		
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目						
175	男	34	細菌感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	16日	2回目	5日	回復		
176	男	76	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	19日	2回目	15日	回復		
177	男	72	肺炎	5	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	88日	死亡		
178	女	57	肺炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	55日	未回復		
179	男	74	敗血症	1	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	15日	回復		
180	女	29	帯状疱疹	1	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	13日	回復		
			肺炎	4										14日	2回目	14日	未回復
			帯状疱疹	1										60日	未回復		
181	男	48	肺炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	5日	未回復		
182	男	72	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	10日	回復		
183	女	57	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	3日	軽快		
184	女	79	感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	3日	回復		
			膀胱炎	2									2回目	18日	回復		
185	男	60	真菌性肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	5日	未回復		
186	女	70	真菌性肺炎	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	8日	未回復		
187	男	90	シュードモナス性敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	13日	回復		
188	女	73	シュードモナス感染	2	2回	9	9	-	-	-	-	15日	1回目	10日	回復		
189	男	67	好中球減少性感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	11日	回復		
190	女	68	好中球減少性感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	13日	回復		
			好中球減少性感染	3									2回目	17日	回復		
191	女	69	ブドウ球菌性敗血症	2	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	5日	軽快		
192	男	68	帯状疱疹	3	2回	9	9	-	-	-	-	15日	2回目	7日	軽快		
193	女	45	好中球減少性感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	18日	1回目	9日	回復		
194	女	79	帯状疱疹	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	13日	回復		
195	男	70	肺真菌症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	7日	未回復		
			敗血症	2									2回目	13日	軽快		
196	男	84	肺真菌症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	23日	回復		
197	女	50	全身性真菌症	3	2回	9	9	-	-	-	-	19日	1回目	8日	回復		
198	女	69	口腔ヘルペス	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	回復		
199	女	51	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	5日	死亡		
200	男	29	敗血症	2	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	11日	軽快		
			敗血症	2										28日	軽快		
201	男	42	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	4日	未回復		
202	女	62	敗血症	3	2回	9.2	6.6	-	-	-	-	73日	2回目	8日	軽快		
203	女	54	肺炎	2	2回	9	5	-	-	-	-	78日	1回目	18日	回復		
204	男	34	敗血症	3	1回	10**	-	-	-	-	-	-	1回目	7日	回復		
205	女	70	感染	不明	2回	9	9	-	-	-	-	21日	不明	不明	不明		
206	男	83	感染	不明	2回	9	9	-	-	-	-	30日	不明	不明	不明		
207	女	69	帯状疱疹	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	11日	回復		
208	男	68	単純ヘルペス	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	10日	軽快		
209	女	78	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	7日	未回復		
210	女	64	敗血症	2	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	8日	軽快		
			敗血症	3										37日	軽快		
			敗血症	3										60日	未回復		
211	女	72	敗血症	5	2回	9	9	-	-	-	-	7日	2回目	11日	死亡		
212	女	72	敗血症	2	2回	6	6	-	-	-	-	99日	2回目	2日	回復		
213	女	20	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	16日	2回目	7日	回復		
214	女	31	肺炎	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	19日	死亡		

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

** : mg/body

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その7)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
215	男	56	敗血症	4	3回	9	9	9	-	-	-	18日 559日	1回目	6日	回復
			肺炎	3									2回目	12日	回復
			敗血症	4									3回目	12日	未回復
			肺炎	4										17日	未回復
216	女	35	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	4日	回復	
217	男	64	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	24日	1回目	8日	回復	
218	女	67	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	軽快
			肺炎	4										142日	不明
219	男	81	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	回復
			口腔ヘルペス	1										17日	回復
			敗血症	3										34日	軽快
220	女	76	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	軽快
			全身性真菌症	4										12日	軽快
			肺炎	4										15日	軽快
221	男	70	全身性真菌症	3	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	7日	軽快	
222	女	70	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	7日	回復
			ブドウ球菌性胃腸炎	3										6日	軽快
			全身性カンジダ	4									2回目	8日	軽快
			サイトメガロウイルス性肺炎	3										15日	回復
223	女	78	敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	未回復
			肺炎	5										14日	死亡
224	男	77	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	30日	2回目	12日	軽快	
225	男	80	消化管感染	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	7日	未回復
226	男	34	肺炎	3	2回	9	9	-	-	-	-	36日	1回目	11日	回復
			肺炎	3									2回目	10日	回復
227	女	73	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	27日	1回目	4日	回復
			敗血症	3									2回目	8日	回復
228	男	53	カテーテル関連感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	20日	1回目	13日	回復
			带状疱疹	3									2回目	97日	軽快
229	女	85	尿路感染	3	1回	7	-	-	-	-	-	-	1回目	8日	回復
230	男	38	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	死亡
231	男	21	敗血症	4	3回	3	3	3	-	-	-	3日 3日	3回目	11日	回復
232	男	44	敗血症	1	3回	3	3	3	-	-	-	3日 3日	3回目	13日	回復
233	男	40	敗血症	4	3回	3	3	3	-	-	-	3日 3日	1回目	2日	回復
234	女	8	*髄膜炎	4	2回	9	9	-	-	-	-	21日	2回目	29日	回復
			敗血症	4										29日	回復
235	男	75	陰部ヘルペス	1	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	23日	軽快
236	男	60	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	11日	回復	
237	男	72	全身性真菌症	3	2回	9	7	-	-	-	25日	1回目	20日	回復	
238	女	74	肺炎	2	2回	9	9	-	-	-	15日	1回目	12日	未回復	
239	男	69	真菌感染	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	11日	軽快
			敗血症	3										11日	軽快
240	男	73	肺炎	4	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	4日	未回復
			肺真菌症	3										6日	未回復
241	男	69	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	1回目	3日	軽快
			真菌血症	3									2回目	5日	軽快

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その8)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)						投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目				
242	女	69	敗血症	5	2回	9	9	-	-	-	-	42日	2回目	6日	死亡
243	女	66	口腔ヘルペス	3	2回	6	7.7	-	-	-	-	14日	1回目	7日	軽快
244	男	77	好中球減少性感染	3	4回	6	6	6	6	-	-	21日 77日 25日	1回目	10日	回復
			肺炎	3									4回目	9日	回復
245	男	74	敗血症	1	1回	8.4	-	-	-	-	-	-	1回目	9日	回復
			アスペルギルス症	3										15日	回復
246	女	75	敗血症	4	2回	9	9	-	-	-	-	40日	1回目	12日	未回復
247	男	77	気管支肺炎アスペルギルス症	5	2回	9	9	-	-	-	-	96日	2回目	10日	死亡
			ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	5									不明	不明	不明
			敗血症	不明											
248	男	83	咽頭炎	1	2回	9	9	-	-	-	-	28日	2回目	11日	軽快
			セラチア性敗血症	3										11日	回復
			口腔ヘルペス	3										3日	軽快
			敗血症	3										9日	軽快
			シュードモナス性敗血症	3										17日	回復
			せつ	1										20日	軽快
			敗血症	3										81日	軽快
			敗血症	3										113日	軽快
249	男	28	敗血症	3	2回	6	6	-	-	-	-	14日	1回目	11日	回復
			蜂巣炎	3									2回目	9日	回復
250	男	51	口腔ヘルペス	4	2回	6	6	-	-	-	-	14日	2回目	6日	未回復
			敗血症	5										9日	死亡
			外耳炎	3										1日	軽快
			蜂巣炎	4										4日	軽快
			肺炎	5										16日	死亡
			敗血症性ショック	4										16日	未回復
251	男	73	敗血症	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	8日	死亡	
252	女	51	敗血症	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	3日	未回復	
253	男	72	肺炎	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	2日	未回復
			単純ヘルペス	1										9日	軽快
254	男	35	シトロバクター性敗血症	3	1回	9	-	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
			口腔ヘルペス	2										21日	回復
			ブドウ球菌性敗血症	2										25日	回復
255	男	70	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	27日	1回目	5日	軽快
			敗血症	5									2回目	6日	死亡
			敗血症性ショック	5									22日	死亡	
256	男	17	敗血症	3	2回	9	9	-	-	-	-	14日	2回目	3日	未回復
257	女	76	带状疱疹	3	2回	5	5	-	-	-	-	20日	2回目	10日	回復
			肺炎	3										16日	回復
			敗血症	3										22日	回復

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない感染症(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

2) 感染症発現に影響を及ぼす要因

感染症発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因に関して、性別、年齢、投与前PS、対象疾患、再発回数、CR歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症(肝機能障害、腎機能障害、肺疾患、感染症、心疾患、その他)の有無、治療歴(寛解導入化学療法の回数、造血幹細胞移植の有無)、投与前回数、1日投与量、総投与量、本剤投与後の造血幹細胞移植の有無、化学療法、投与前の好中球数について、全感染症、Grade3以上の感染症発現との関連性について検討を行った。

各要因と感染症発現との関連性については、各要因での感染症発現症例数および発現症例率を算出し、ロジスティック回帰モデルを用いた検討を行った。ロジスティック回帰モデルは、まず、各要因について単変量モデルにより検討し、さらに全ての要因を含めた多変量モデル(フルモデル)及び変数選択(変数増加法、 $p=0.05$)を行ったモデルにより検討した。

患者背景要因別の感染症発現現状を表 1.3.3.5-18 に示す。

表 1.3.3.5-18 患者背景要因別感染症発現状況一覧表(その1)

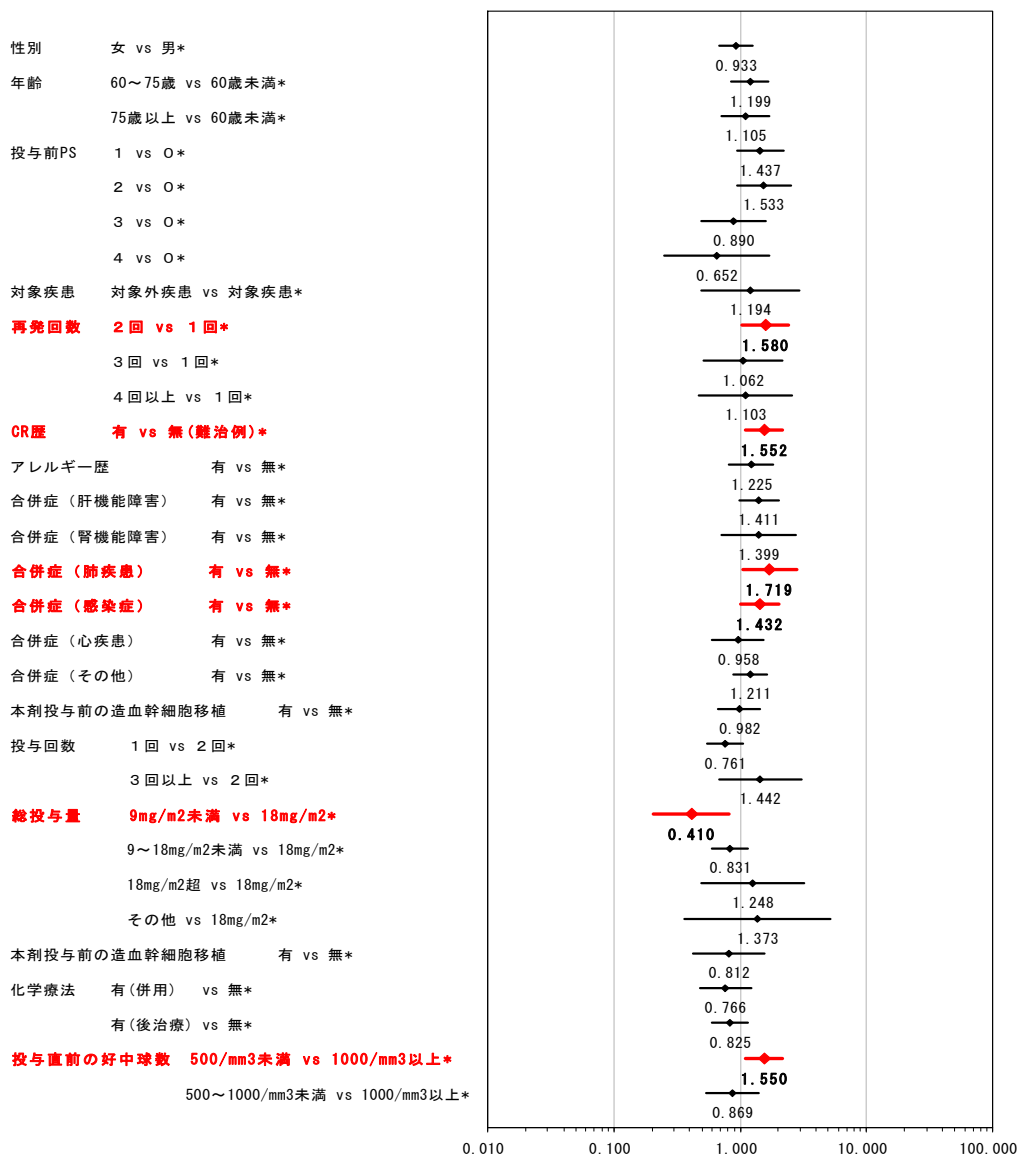
患者背景要因		対象症例数	全感染症		Grade3以上の感染症		
			発現症例数	発現症例率	発現症例数	発現症例率	
性別	男	437	152	34.78%	126	28.83%	
	女	316	105	33.23%	80	25.32%	
年齢	60歳未満	276	88	31.88%	73	26.45%	
	60～75歳未満	345	124	35.94%	95	27.54%	
	75歳以上	132	45	34.09%	38	28.79%	
投与前PS	0	174	53	30.46%	43	24.71%	
	1	220	85	38.64%	65	29.55%	
	2	117	47	40.17%	37	31.62%	
	3	82	23	28.05%	20	24.39%	
	4	27	6	22.22%	6	22.22%	
	不明・未記載	133	43	32.33%	35	26.32%	
対象疾患	承認適応疾患	732	249	34.02%	201	27.46%	
	承認適応外疾患	21	8	38.10%	5	23.81%	
再発回数 (n=501)	1回	308	104	33.77%	82	26.62%	
	2回	130	58	44.62%	52	40.00%	
	3回	37	13	35.14%	10	27.03%	
	4回以上	25	9	36.00%	8	32.00%	
	不明・未記載	1	1	100.00%	1	100.00%	
CR歴 (n=732)	CR歴無(難治)	230	63	27.39%	47	20.43%	
	CR歴有	501	185	36.93%	153	30.54%	
	不明・未記載	1	1	100.00%	1	100.00%	
アレルギー歴	無	624	207	33.17%	164	26.28%	
	有	119	45	37.82%	38	31.93%	
	不明・未記載	10	5	50.00%	4	44.44%	
合併症	肝機能障害	無	595	193	32.44%	149	25.04%
		有	156	63	40.38%	56	35.90%
		不明・未記載	2	1	50.00%	1	50.00%
	腎機能障害	無	716	242	33.80%	196	27.37%
		有	36	15	41.67%	10	27.78%
		不明・未記載	1	0	0.00%	0	0.00%

表 1.3.3.5-18 患者背景要因別感染症発現状況一覧表(その2)

患者背景要因			対象症 例数	全感染症		Grade3 以上の 感染症	
				発現 症例数	発現 症例率	発現 症例数	発現 症例率
合併症	肺疾患	無	679	224	32.99%	177	26.07%
		有	72	33	45.83%	29	40.28%
		不明・未記載	2	0	0.00%	0	0.00%
	感染症	無	563	181	32.15%	137	24.33%
		有	188	76	40.43%	69	36.70%
		不明・未記載	2	0	0.00%	0	0.00%
	心疾患	無	659	226	34.29%	180	27.31%
		有	93	31	33.33%	26	27.96%
		不明・未記載	1	0	0.00%	0	0.00%
その他	無	415	134	32.29%	109	26.27%	
	有	336	123	36.61%	97	28.87%	
	不明・未記載	2	0	0.00%	0	0.00%	
対象疾患に対する 治療歴	造血幹細胞移植	無	611	209	34.21%	167	27.33%
		有	142	48	33.80%	39	27.46%
投与回数	1回		280	84	30.00%	69	24.64%
	2回		444	160	36.04%	126	28.38%
	3回以上		29	13	44.83%	11	37.93%
総投与量	9 mg/m ² 未満		57	11	19.30%	10	17.54%
	9~18 mg/m ² 未満		285	93	32.63%	74	25.96%
	18 mg/m ²		383	141	36.81%	111	28.98%
	18 mg/m ² 超		19	8	42.11%	7	36.84%
	その他		9	4	44.44%	4	44.44%
本剤投与後の造血 幹細胞移植	無		705	242	34.33%	194	27.52%
	有		47	14	29.79%	11	23.40%
	不明・未記載		1	1	100.00%	1	100.00%
化学療法	無		320	118	36.88%	101	31.56%
	有(併用)		110	34	30.91%	28	25.45%
	有(後治療)		323	105	32.51%	77	23.84%
投与前の好中球数 (n=586)	500/mm ³ 未満		314	128	40.76%	104	33.12%
	500~1000/mm ³ 未満		115	32	27.83%	25	21.74%
	1000/mm ³ 以上		270	83	30.74%	66	24.44%

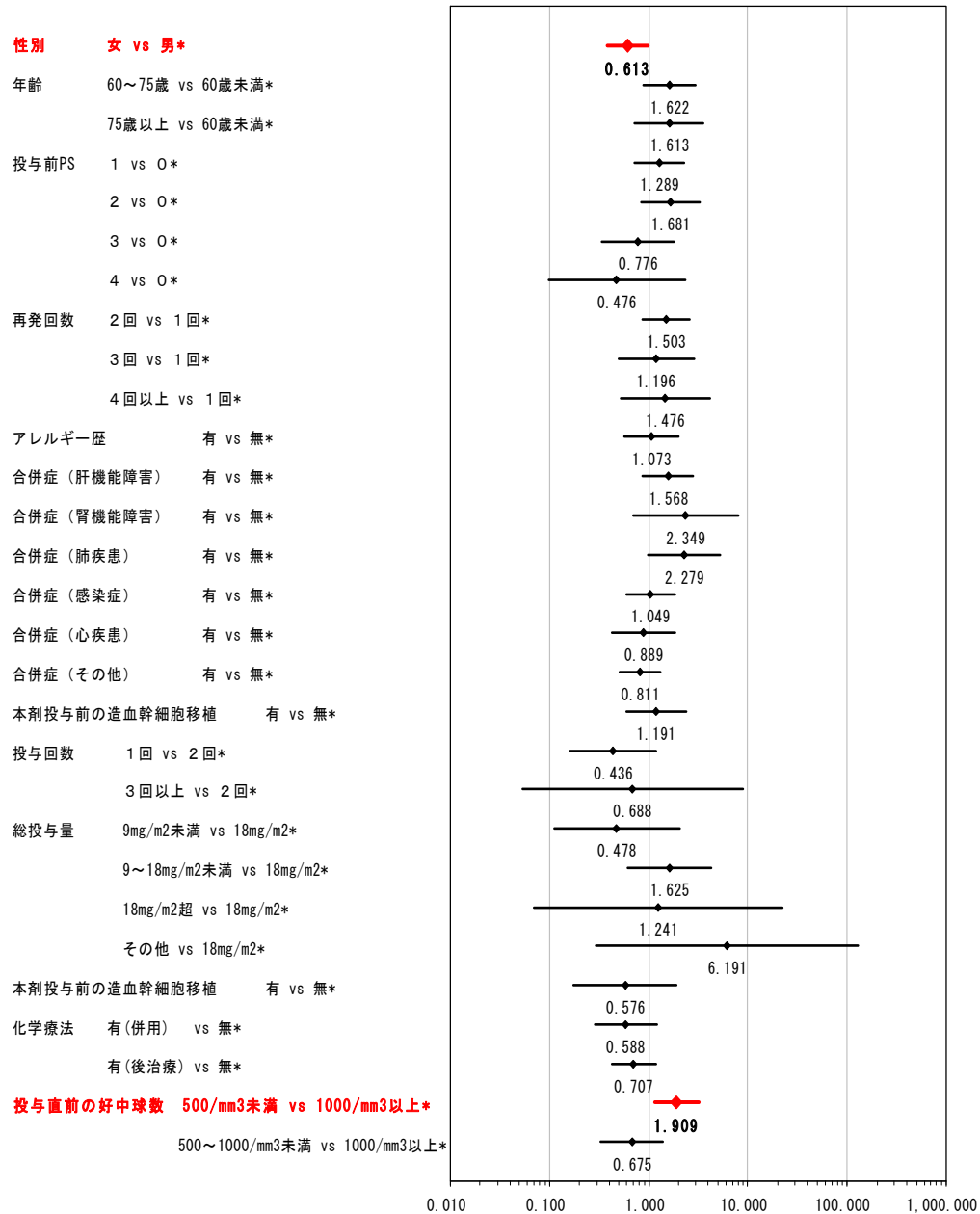
①全感染症

各患者背景要因と感染症発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図 1.3.3.5-4 ～ 図 1.3.3.5-6 に示した。また、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表 1.3.3.5-19 に示した。



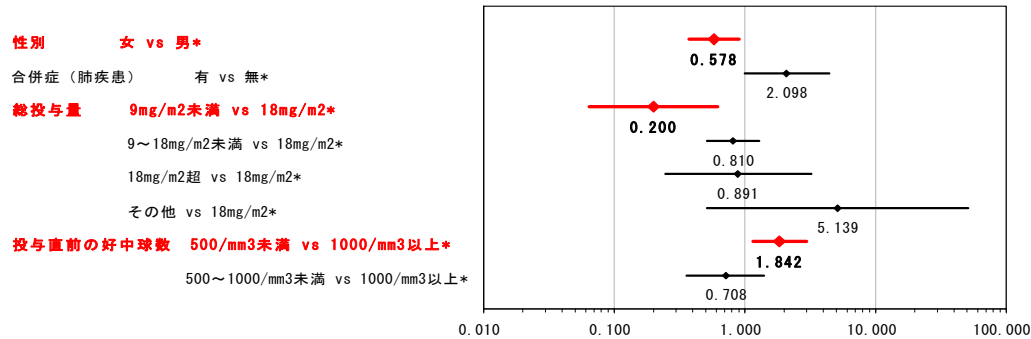
解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例) : 753 例、感染症発現症例 : 257 例
* : 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-4 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(全感染症)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):383例、感染症発現症例:145例
*: 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-5 多変量モデル(フルモデル)によるロジスティック回帰分析(全感染症)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):383 例、感染症発現症例:145 例
*: 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-6 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析(全感染症)

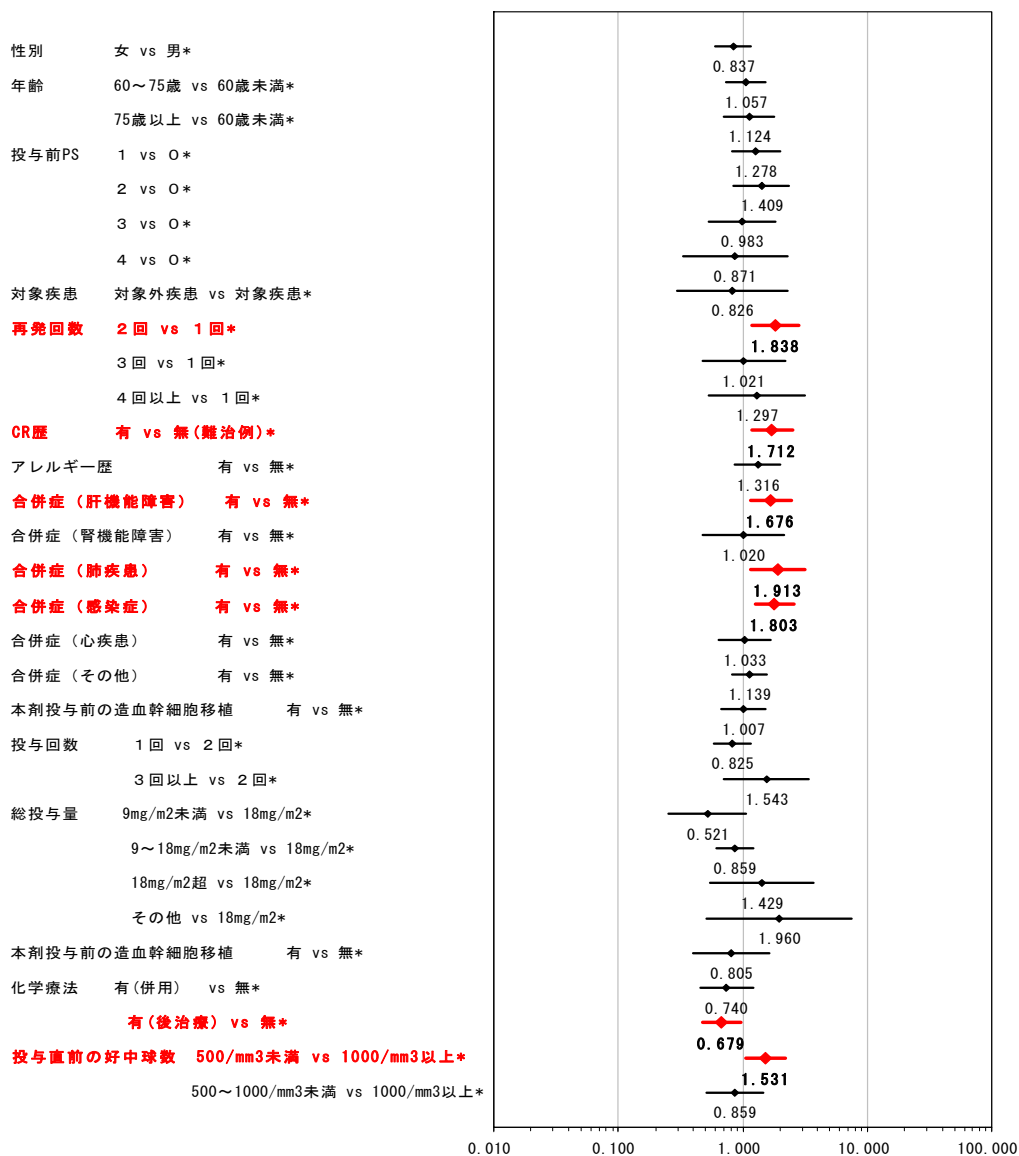
表 1.3.3.5-19 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因(全感染症)

		単変量		多変量 (フルモデル)		変数選択 (変数増加法)	
		オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
性別	女 vs 男 (男=0)			0.613	0.0404	0.578	0.0148
再発回数 (回)	2 vs 1 (1=0)	1.580	0.0322				
CR 歴	有 vs 無(難治例) (無=0)	1.552	0.0118				
合併症 (肺疾患)	有 vs 無 (無=0)	1.719	0.0304				
合併症 (感染症)	有 vs 無 (無=0)	1.432	0.0388				
総投与量 (mg/m ²)	9 未満 vs 18 (18=0)	0.410	0.0114			0.200	0.0055
投与直前の好中球数 (mm ³)	500 未満 vs 1000 以上 (1000 以上=0)	1.550	0.0122	1.909	0.0126	1.842	0.0107

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因は投与直前の好中球数であり、「500/mm³未満」における感染症の発現リスクは「1000/mm³以上」と比較して有意に高かった。多変量モデル及び変数選択(変数増加法)を行ったモデルにおいて有意差が認められた要因は性別であり、「男」における感染症の発現リスクは「女」と比較して有意に高かった。なお、単変量モデル及び変数選択(変数増加法)を行ったモデルにおいて有意差が認められた要因は総投与量であり、「18 mm³」における感染症の発現リスクは「9~18 mm³未満」と比較して有意に高かった。

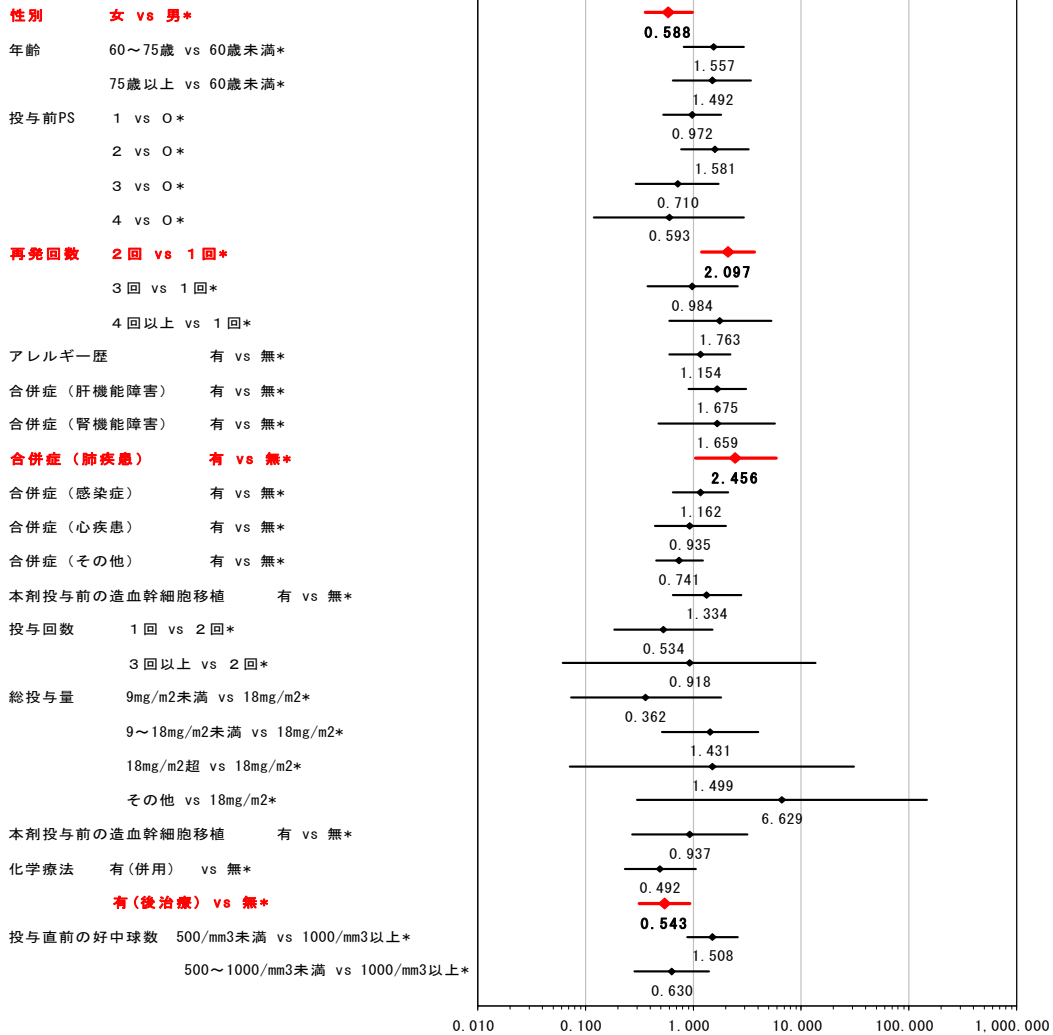
②Grade3以上の感染症

各患者背景要因と Grade3以上の感染症発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図 1.3.3.5-7～ 図 1.3.3.5-9 に示した。また、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表 1.3.3.5-20 に示した。



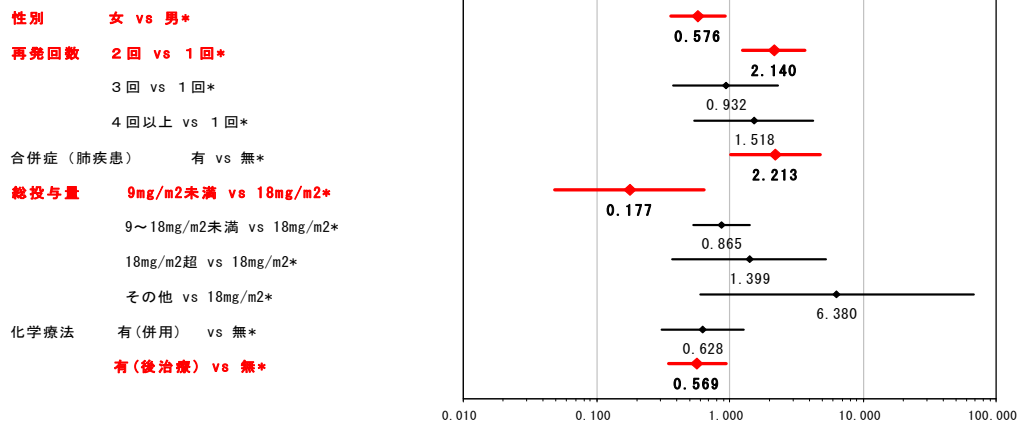
解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例) : 753 例、Grade3以上の感染症発現症例 : 206 例
* : 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-7 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(Grade3以上の感染症)



解析症例 (各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例) : 383 例、Grade3 以上の感染症発現症例 : 121 例
 * : 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-8 多変量モデル (フルモデル) によるロジスティック回帰分析 (Grade3 以上の感染症)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):383例、Grade3以上の感染症発現症例:121例
*: 基準カテゴリー

図 1.3.3.5-9 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析 (Grade3以上の感染症)

表 1.3.3.5-20 ロジスティック回帰モデルの各モデルで

有意差が認められた要因 (Grade3以上の感染症)

		単変量		多変量 (フルモデル)		変数選択 (変数増加法)	
		オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
性別	女 vs 男 (男=0)			0.588	0.0362	0.576	0.0211
再発回数 (回)	2 vs 1 (1=0)	1.838	0.0058	2.097	0.0106	2.140	0.0049
CR 歴	有 vs 無 (難治例) (無=0)	1.712	0.0047				
合併症 (肝機能障害)	有 vs 無 (無=0)	1.676	0.0071				
合併症 (肺疾患)	有 vs 無 (無=0)	1.913	0.0111	2.456	0.0400	2.213	0.0419
合併症 (感染症)	有 vs 無 (無=0)	1.803	0.0011				
総投与量 (mg/m ²)	9~18 未満 vs 18 (18=0)					0.177	0.0085
化学療法	有(後治療) vs 無 (無=0)	0.679	0.0290	0.543	0.0255	0.569	0.0263
投与直前の好中球数 (mm ³)	500 未満 vs 1000 以上 (1000 以上=0)	1.531	0.0218				

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因は再発回数、合併症の肺疾患及び化学療法であった。再発回数「2回」、肺疾患「有」及び化学療法「無」における Grade3 以上の感染症の発現リスクは、それぞれ再発回数「1回」、肺疾患「無」及び化学療法「有(後治療)」と比較して有意に高かった。なお、多変量モデル及び変数選択(変数増加法)を行ったモデルにおいて有意差が認められた要因は性別であり、「男」における Grade3 以上の感染症の発現リスクは「女」と比較して有意に高かった。

上記検討の結果、全感染症の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、合併症の肺疾患及び投与直前の好中球数、Grade3以上の感染症の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、再発回数、合併症の肺疾患及び投与直前の好中球数が考えられたが、肺疾患については、「有」63例、「無」568例と「無」は「有」の約9倍の症例数であり、この症例数の偏りの影響も考えられた。

(3) 出血

1) 出血の発現状況

出血の発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.5-21、表 1.3.3.5-22 に示すとおりであり、106例143件(Grade3以上の出血：65例81件)が報告された。

本調査における出血の発現症例率は14.08%であり、承認時までの試験の72.50%より低かった($p < 0.0001$)が、Grade3以上の出血の発現症例率は8.63%であり、承認時までの試験の7.50%と比較して有意差は認められなかった。

主な出血の種類は、播種性血管内凝固28件、鼻出血20件、胃腸出血、歯肉出血各10件、脳出血、口腔内出血、血尿各6件、肺出血、メレナ、紫斑、硬膜下血腫各5件であった。

転帰は、回復あるいは軽快が80件、死亡21件、後遺症3件、未回復37件、不明2件であった。死亡との関連性が否定できない出血は、脳出血5件、播種性血管内凝固、肺出血各4件、出血性ショック、出血性膀胱炎各2件、小脳出血、肺胞出血、胃腸出血、硬膜下血腫各1件であった。

発現時期は、直前の投与日から7日以内が49件、8～14日が48件、15～21日が22件、22～28日が7件、29日以上が15件、不明2件であり、約68%が14日以内の発現であった。

表 1.3.3.5-21 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(出血)

種類	時期	対象 症例数	出血			Fisher 検定 p 値
			発現 症例数	発現 件数	発現 症例率	
全出血	承認時までの試験	40	29	61	72.50%	< 0.0001
	使用成績調査	753	106	143	14.08%	
Grade3以上の 出血	承認時までの試験	40	3	3	7.50%	1.0000
	使用成績調査	753	65	81	8.63%	

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その1)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)					投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目				
1	男	66	点状出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	15日	未回復
2	男	60	鼻出血	4	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	24日	回復
			血尿	3									36日	回復
3	女	54	播種性血管内凝固	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	2日	回復
4	女	73	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	19日	1回目	2日	未回復
			紫斑	3									2日	未回復
5	女	60	歯肉出血	1	2回	9	9	-	-	-	17日	1回目	7日	回復
			鼻出血	1								2回目	98日	回復
			口腔内出血	1								98日	回復	
6	女	58	歯肉出血	1	4回	9	9	不明	不明	-	16日 341日 14日	1回目	9日	回復
			穿刺部位出血	1								13日	回復	
			鼻出血	1								2回目	11日	回復
7	女	64	脳出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	4日	死亡
8	男	68	播種性血管内凝固	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	12日	死亡
9	女	64	鼻出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	4日	軽快
			歯肉出血	1									4日	軽快
10	男	84	鼻出血	1	2回	9	10	-	-	-	14日	2回目	4日	回復
11	女	74	鼻出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	10日	回復
			歯肉出血	1								2回目	13日	回復
12	女	26	歯肉出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	11日	軽快
13	男	58	鼻出血	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	14日	回復
14	男	67	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	5日	未回復
15	男	66	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	20日	1回目	2日	未回復
16	女	50	播種性血管内凝固	3	4回	9	9	9	9	-	14日 426日 14日	1回目	2日	回復
17	男	57	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	4日	未回復
			鼻出血	3									10日	未回復
			胃腸出血	2									13日	未回復
18	男	23	くも膜下出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	62日	軽快
19	女	61	硬膜下血腫	4	2回	9	9	-	-	-	21日	2回目	22日	後遺症
20	男	72	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	34日	回復
21	女	70	メレナ	1	2回	9	9	-	-	-	15日	2回目	149日	未回復
22	女	55	吐血	2	2回	6	6	-	-	-	21日	1回目	11日	回復

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その2)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)					投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目				
23	女	74	* 結膜出血	1	1回	6	-	-	-	-	-	1回目	23日	軽快
24	女	76	鼻出血	1	5回	6	6	6	6	6	264日 62日 53日 73日	2回目	9日	回復
25	男	73	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	2日	軽快
26	男	34	口腔内出血	1	2回	3	3	-	-	-	46日	2回目	11日	回復
27	男	76	硬膜下血腫	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	12日	未回復
28	男	47	脳出血	5	1回	6	-	-	-	-	-	1回目	7日	死亡
29	男	30	* 出血性膀胱炎	5	2回	9	9	-	-	-	21日	1回目	8日	死亡
			* 網膜出血	3								2回目	8日	後遺症
			口腔内出血	3								2回目	11日	未回復
30	男	58	鼻出血	2	2回	9	9	-	-	-	30日	1回目	9日	軽快
31	男	15	下部消化管出血	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	2日	未回復
32	女	61	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	2日	未回復
			メレナ	3								2回目	9日	未回復
33	男	39	肺出血	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	5日	未回復
34	女	78	* 結膜出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	11日	回復
			眼窩周囲血腫	1									11日	回復
			血尿	2									29日	回復
35	女	47	口腔内出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	2日	未回復
36	男	62	鼻出血	2	1回	7.3	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
			* 網膜出血	3									6日	軽快
			紫斑	2									15日	軽快
37	女	57	* 結膜出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	12日	回復
38	男	77	播種性血管内凝固	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	10日	死亡
39	女	64	眼瞼出血	1	3回	9	9	9	-	-	14日 90日	2回目	13日	回復
			胃腸出血	3								3回目	25日	未回復
40	男	75	肺出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	4日	死亡
41	女	64	硬膜下血腫	3	3回	9	9	9	-	-	14日 90日	1回目	6日	回復
42	女	70	口腔内出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	16日	回復
43	男	76	出血性素因	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
44	男	71	脳出血	5	2回	9	9	-	-	-	15日	2回目	29日	死亡
45	女	70	胃腸出血	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	15日	回復
46	男	53	点状出血	1	2回	9	9	-	-	-	28日	1回目	3日	回復
47	女	36	痔出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	21日	回復
48	女	64	播種性血管内凝固	4	2回	9	9	-	-	-	15日	2回目	21日	未回復
			肺出血	5									24日	死亡
49	男	81	鼻出血	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	19日	回復
			胃腸出血	3									19日	回復
			紫斑	1									19日	軽快
50	男	73	メレナ	3	2回	9	9	-	-	-	20日	2回目	9日	回復
51	女	73	胃腸出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	13日	死亡
			出血性ショック	5									13日	死亡
52	男	58	血尿	2	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	15日	回復
			血尿	3									41日	未回復

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

*: 「使用上の注意」から予測できない出血(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その3)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)					投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰	
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目					
53	女	59	* 網膜出血	2	2回	9	9	-	-	-	17日	2回目	16日	後遺症	
			皮下血腫	1									16日	軽快	
54	男	81	上部消化管出血	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	57日	軽快	
55	女	51	歯肉出血	不明	2回	9	9	-	-	-	28日	不明	不明	未回復	
56	男	18	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	10日	軽快	
57	女	5	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	16日	1回目	6日	軽快	
			出血性素因	3									6日	軽快	
58	女	64	胃腸出血	4	2回	9	9	-	-	-	19日	2回目	27日	未回復	
59	男	65	脳出血	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	12日	未回復	
60	女	74	肺胞出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	11日	死亡	
61	男	73	皮下出血	不明	2回	9	9	-	-	-	14日	不明	不明	不明	
62	女	63	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	4日	回復	
			吐血	4									5日	回復	
			メレナ	4									5日	回復	
63	男	28	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	16日	1回目	8日	未回復	
64	男	34	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	16日	1回目	3日	軽快	
			胃腸出血	3									2回目	14日	軽快
			肺出血	3									2回目	14日	軽快
65	男	68	鼻出血	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	12日	回復	
66	女	57	脳出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	65日	死亡	
67	男	64	歯肉出血	1	2回	9	9	-	-	-	24日	1回目	9日	回復	
68	男	29	脳出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	127日	死亡	
69	男	62	鼻出血	1	1回	6.7	-	-	-	-	-	1回目	12日	回復	
			メレナ	1									21日	回復	
70	男	57	小脳出血	5	2回	3	3	-	-	-	76日	2回目	16日	死亡	
71	女	64	鼻出血	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	5日	回復	
72	男	79	播種性血管内凝固	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	1日	回復	
73	女	73	播種性血管内凝固	4	2回	9	9	-	-	-	20日	1回目	2日	軽快	
74	女	70	播種性血管内凝固	4	2回	9	9	-	-	-	21日	1回目	15日	未回復	
75	女	69	紫斑	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	8日	不明	
			播種性血管内凝固	4									22日	未回復	
76	女	64	血尿	2	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	21日	回復	
77	女	72	播種性血管内凝固	5	2回	9	9	-	-	-	7日	2回目	11日	死亡	
78	女	56	胃腸出血	3	1回	7	-	-	-	-	-	1回目	7日	軽快	
79	女	31	胃腸出血	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	6日	未回復	
80	男	56	出血性ショック	5	3回	9	9	9	-	-	18日 559日	3回目	15日	死亡	
81	女	67	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	14日	回復	
82	女	76	上部消化管出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	17日	軽快	
83	男	80	点状出血	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	3日	未回復	
84	男	71	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	9日	未回復	
85	女	85	血尿	4	1回	7	-	-	-	-	-	1回目	43日	未回復	
			出血性膀胱炎	5									61日	死亡	
86	男	69	鼻出血	1	2回	9	9	-	-	-	22日	1回目	8日	軽快	
			紫斑	1									8日	軽快	
87	女	61	硬膜下血腫	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	65日	死亡	
88	男	64	鼻出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	10日	回復	

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

*: 「使用上の注意」から予測できない出血(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その4)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)					投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目				
89	男	40	肺胞出血	2	3回	3	3	3	-	-	3日 3日	3回目	33日	軽快
90	女	72	鼻出血	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
91	男	64	肺出血	5	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	8日	死亡
92	女	74	歯肉出血	2	2回	9	9	-	-	-	15日	1回目	7日	軽快
			播種性血管内凝固	3								2回目	9日	未回復
93	男	62	硬膜下血腫	4	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	20日	軽快
			硬膜下血腫	2									30日	回復
94	男	73	播種性血管内凝固	3	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	8日	未回復
			血尿	2									8日	未回復
95	男	69	便潜血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	5日	回復
96	男	74	血性下痢	2	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	3日	軽快
97	男	56	点状出血	2	2回	9	9	-	-	-	30日	1回目	1日	未回復
			歯肉出血	1									4日	回復
98	女	69	肺出血	4	2回	9	9	-	-	-	42日	1回目	2日	軽快
			肺出血	5								2回目	10日	死亡
99	女	66	播種性血管内凝固	3	2回	6	7.7	-	-	-	14日	2回目	4日	未回復
100	男	74	鼻出血	1	1回	8.4	-	-	-	-	-	1回目	5日	回復
101	女	49	出血性素因	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	6日	回復
102	男	83	皮下出血	2	2回	9	9	-	-	-	28日	1回目	17日	軽快
			皮下出血	2								2回目	63日	未回復
103	男	28	鼻出血	3	2回	6	6	-	-	-	14日	2回目	5日	回復
104	男	51	口腔内出血	3	2回	6	6	-	-	-	14日	2回目	2日	未回復
			播種性血管内凝固	5									16日	死亡
105	男	70	胃腸出血	3	2回	9	9	-	-	-	27日	1回目	10日	軽快
			出血性素因	3								2回目	15日	軽快
106	男	17	歯肉出血	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	7日	未回復

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

(4) 血小板数の回復

血小板数の回復により、重篤な出血の発現するリスクが低下するため、本調査において血小板数の回復までの期間の調査を実施している。なお、審査段階での指摘により、血小板輸血に依存しない状態となるまでに要する日数の基準を「血小板数の回復日は血小板輸血なしで1週間以上経過後、血小板数が50000/ μ L以上となった日」と定めた。

血小板数の回復の評価対象症例は、安全性評価対象症例753例中、血小板数回復症例は203例で、回復率は27.0%であった。なお、血小板数の回復が不明の症例として、本剤投与後に血小板数が50000/ μ L以下に低下しなかった症例が9例あった。

本剤の投与開始から血小板数の回復までの期間の中央値は47.0日、最小値は7.0日、最大値は1,112日であった(表1.3.3.5-23)。

表 1.3.3.5-23 血小板数回復までの期間

血小板数回復 までの期間	回復症例数	構成比
～7日	6	3.0%
8日～14日	10	4.9%
15日～21日	22	10.8%
22日～28日	14	6.9%
29日～56日	76	37.4%
57日～84日	45	22.2%
85日～	30	14.8%
合計	203	100.0%
中央値	47.0日	
最小値	7.0日	
最大値	1,112日	

(5) Infusion reaction

承認時までの試験と同様に、本剤の投与当日及び翌日に発現した副作用を Infusion reaction として集計した。

Infusion reaction の発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.5-24、表 1.3.3.5-25 に示すとおりであり、291 例 627 件(Grade3 以上の Infusion reaction : 146 例 255 件)が報告された。

本調査における Infusion reaction の発現症例率は 45.97%であり、承認時までの試験の 100.00%より低かった ($p < 0.0001$)。また、Grade3 以上の Infusion reaction の発現症例率は 23.06%であり、承認時までの試験の 57.50%より低かった ($p < 0.0001$)。なお、Infusion reaction 発現の有無に関わらず、数例を除くほとんどの症例で Infusion reaction 軽減のために、抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投薬が行われていた。

主な Infusion reaction の種類は、発熱 131 件、悪寒 57 件、血小板数減少 30 件、貧血 25 件、悪心 22 件、播種性血管内凝固 21 件、C-反応性蛋白増加 19 件、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 17 件、発熱性好中球減少症、白血球数減少各 15 件、血中乳酸脱水素酵素増加 14 件、腫瘍崩壊症候群、体重増加各 12 件、肝機能異常 11 件、肝障害、フィブリン分解産物増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各 10 件等であった。

転帰は、回復あるいは軽快が 502 件、死亡 1 件、未回復 123 件、不明 1 件であった。

表 1.3.3.5-24 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(Infusion reaction)

種類	時期	対象症例数	Infusion reaction			Fisher 検定 p 値
			発現症例数	発現件数	発現症例率	
全 Infusion reaction	承認時までの試験	40	40	316	100.00%	< 0.0001
	使用成績調査	753	340	716	45.15%	
Grade3 以上の Infusion reaction	承認時までの試験	40	23	49	57.50%	< 0.0001
	使用成績調査	753	166	285	22.05%	

表 1.3.3.5-25 Infusion reaction の内訳

副作用名	発現件数
発熱	150
悪寒	64
血小板数減少	35
貧血	30
悪心	26
播種性血管内凝固	25
*C-反応性蛋白増加	20
好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	各 18
白血球数減少、体重増加	各 17
発熱性好中球減少症、血中乳酸脱水素酵素増加	各 15
腫瘍崩壊症候群、肝障害、フィブリン分解産物増加	各 12
敗血症、肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	各 11
血圧低下、血中アルカリホスファターゼ増加	各 8
血小板減少症、低カリウム血症、嘔吐、ヘモグロビン減少、酸素飽和度低下	各 6
過敏症、倦怠感、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	各 5
高尿酸血症、食欲減退、低酸素症、下痢	各 4
低アルブミン血症、関節痛、リンパ球数減少、血中尿素増加、*尿中ブドウ糖陽性、*尿中蛋白陽性	各 3
肺炎、好中球減少症、アナフィラキシーショック、低蛋白血症、浮動性めまい、頻脈、低血圧、呼吸困難、腹部膨満、口腔内出血、静脈閉塞性肝疾患、*多汗症、発疹、蕁麻疹、腎機能障害、浮腫、*活動状態低下、血圧上昇、血中ビリルビン増加	各 2
外耳炎、敗血症性ショック、口腔感染、好中球減少性感染、凝血異常、白血球減少症、汎血球減少症、骨髓機能不全、アナフィラキシー反応、*錯乱状態、*痙攣、頭痛、心房細動、徐脈、心不全、洞性頻脈、上室性期外収縮、高血圧、*無呼吸発作、しゃっくり、*喉頭浮腫、肺出血、肺水腫、*睡眠時無呼吸症候群、喘鳴、口腔咽頭不快感、*腹部不快感、上腹部痛、便秘、胃炎、口内炎、下部消化管出血、*肝炎、高ビリルビン血症、点状出血、紫斑、全身性そう痒症、*骨痛、*腎不全、顔面浮腫、疲労、*局所腫脹、口渇、限局性浮腫、血中アルカリホスファターゼ異常、単球数減少、プロトロンビン時間延長、アンチトロンビンⅢ減少、血中尿酸減少、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、*尿量減少、血中カリウム減少	各 1

*:「使用上の注意」から予測できない Infusion reaction(平成 22 年 6 月改訂の添付文書に基づく)

(6) 肺障害

肺障害の発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.5-26、表 1.3.3.5-27 に示すとおりであり、27 例 30 件(Grade3 以上の肺障害：23 例 24 件)が報告された。

本調査における肺障害の発現症例率は 3.59%であり、承認時までの試験の 2.50%と比較して有意差は認められず、また、Grade3 以上の肺障害の発現症例率は 3.05%であり、承認時までの試験の 2.50%と比較して有意差は認められなかった。

肺障害の種類は、間質性肺疾患 8 件、胸水 6 件、胸膜炎 5 件、急性呼吸窮迫症候群 3 件、肺水腫、呼吸不全各 2 件、無気肺、閉塞性細気管支炎、急性肺損傷、胸部 X 線異常各 1 件であった。

転帰は、回復あるいは軽快 14 件、死亡 6 件、未回復 10 件であった。死亡との関連性が否定できない肺障害は、間質性肺疾患 3 件、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、胸水各 1 件であった。

発現時期は、直前の投与日から 7 日以内が 5 件、8～14 日が 13 件、15～21 日が 2 件、22～28 日が 5 件、29 日以上が 5 件であり、60%が 14 日以内の発現であった。

表 1. 3. 3. 5-26 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(肺障害)

種類	時期	対象 症例数	肺障害			Fisher 検定 p 値
			発現 症例数	発現 件数	発現 症例率	
全肺障害	承認時までの試験	40	1	2	2.50%	1.0000
	使用成績調査	753	27	30	3.59%	
Grade3 以上 の肺障害	承認時までの試験	40	1	1	2.50%	1.0000
	使用成績調査	753	23	24	3.05%	

表 1.3.3.5-27 発現症例の概要(肺障害)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)			投与 間隔	発現 時期	直前投与～ 発現の期間	転帰
						1 回 目	2 回 目	3 回 目				
1	男	56	*胸膜炎	3	1回	9	-	-	-	1回目	33日	軽快
2	女	23	急性呼吸窮迫症候群	4	1回	9	-	-	-	1回目	14日	未回復
3	男	66	間質性肺疾患	5	1回	9	-	-	-	1回目	11日	死亡
4	男	51	*胸膜炎	1	2回	9	9	-	15日	2回目	23日	未回復
5	男	68	胸水	2	1回	9	-	-	-	1回目	4日	未回復
6	女	24	間質性肺疾患	4	1回	9	-	-	-	1回目	106日	軽快
7	男	67	*胸膜炎	3	2回	9	9	-	14日	2回目	22日	未回復
8	男	73	間質性肺疾患	5	1回	9	-	-	-	1回目	7日	死亡
9	男	7	胸水	2	2回	6	6	-	14日	2回目	10日	軽快
10	女	15	胸水	5	1回	6	-	-	-	1回目	10日	死亡
11	女	47	急性肺損傷	3	1回	9	-	-	-	1回目	4日	未回復
12	男	81	急性呼吸窮迫症候群	3	1回	9	-	-	-	1回目	14日	回復
13	男	58	間質性肺疾患	4	1回	9	-	-	-	1回目	12日	未回復
14	男	28	*閉塞性細気管支炎	4	2回	9	9	-	16日	2回目	16日	未回復
15	女	29	胸水	3	2回	9	9	-	14日	2回目	22日	未回復
16	女	70	間質性肺疾患	5	2回	9	9	-	14日	2回目	13日	死亡
17	男	59	間質性肺疾患	3	1回	9	-	-	-	1回目	60日	軽快
18	男	74	胸水	2	1回	9	-	-	-	1回目	11日	未回復
			肺水腫	4							22日	未回復
19	女	78	肺水腫	2	2回	9	9	-	14日	1回目	1日	回復
19	女	78	肺水腫	2	2回	9	9	-	14日	1回目	1日	回復
20	男	56	胸水	3	3回	9	9	9	18日 559日	2回目	12日	回復
			呼吸不全	3							12日	回復
21	女	76	呼吸不全	4	1回	9	-	-	-	1回目	23日	回復
22	男	34	*胸膜炎	4	2回	9	9	-	36日	1回目	10日	回復
			*胸膜炎	4						2回目	9日	回復
23	男	21	*胸膜炎	3	3回	3	3	3	3日 3日	3回目	10日	回復
24	男	68	間質性肺疾患	3	2回	9	9	-	14日	2回目	3日	回復
25	女	72	間質性肺疾患	3	1回	9	-	-	-	1回目	9日	回復
26	男	83	*胸部X線異常	1	2回	9	9	-	28日	2回目	30日	軽快
			*無気肺	5							114日	死亡
27	男	51	急性呼吸窮迫症候群	5	2回	6	6	-	14日	2回目	16日	死亡

各投与回数に発現した全ての肺障害を表示した。

*:「使用上の注意」から予測できない肺障害(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

(7) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群の発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.5-28、表 1.3.3.5-29 に示すとおりであり、17例17件(全てGrade3)が報告された。

本調査における腫瘍崩壊症候群の発現症例率は 2.69%であり、承認時までの試験の 0.00%と比較して有意差は認められなかった。

転帰は、回復あるいは軽快 15 件、未回復 1 件、不明 1 件であった。発現時期は、直前の投与日から 2 日以内が 12 件、3～5 日が 5 件であった。

表 1.3.3.5-28 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(腫瘍崩壊症候群)

種類	時期	対象 症例数	腫瘍崩壊症候群			Fisher 検 定 p 値
			発現 症例数	発現 件数	発現 症例率	
全腫瘍崩壊 症候群	承認時までの試験	40	0	0	0.00%	1.0000
	使用成績調査	753	17	17	2.26%	

Grade3 以上の腫瘍崩壊症候群：全腫瘍崩壊症候群と同じ

表 1.3.3.5-29 発現症例の概要(腫瘍崩壊症候群)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与 回数	投与量(mg/m ²)				投与 間隔	発現 時期	直前投与 ～発現の 期間	投与直前の 白血球数 (/mm ³)	転帰
						1 回 目	2 回 目	3 回 目	4 回 目					
1	男	62	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	15日	1回目	3日	2,300	未回復
2	女	1	腫瘍崩壊症候群	3	2回	6	6	-	-	14日	1回目	2日	1,800	軽快
3	男	66	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	20日	2回目	2日	2,500	回復
4	女	50	腫瘍崩壊症候群	3	4回	9	9	9	9	14日 426日 14日	1回目	5日	1,000	回復
5	女	61	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	21日	1回目	2日	3,500	軽快
6	女	65	腫瘍崩壊症候群	3	1回	9	-	-	-	-	1回目	2日	62,100	回復
7	男	73	腫瘍崩壊症候群	3	1回	9	-	-	-	-	1回目	2日	2,800	軽快
8	男	34	腫瘍崩壊症候群	3	2回	3	3	-	-	46日	2回目	1日	1,700	回復
9	女	23	腫瘍崩壊症候群	3	1回	9	-	-	-	-	1回目	2日	40,850	軽快
10	女	70	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	18日	1回目	2日	16,800	回復
				3							2回目	2日	16,800	回復
11	男	70	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	14日	1回目	3日	22,500	不明
12	女	63	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	27日	1回目	2日	18,500	回復
13	男	27	腫瘍崩壊症候群	3	1回	9	-	-	-	-	1回目	1日	400	回復
14	女	76	腫瘍崩壊症候群	3	1回	9	-	-	-	-	1回目	2日	1,620	回復
15	女	69	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	42日	1回目	1日	300	回復
16	女	66	腫瘍崩壊症候群	3	2回	6	7.7	-	-	14日	2回目	4日	2,800	回復
17	男	55	腫瘍崩壊症候群	3	2回	9	9	-	-	14日	1回目	4日	8,300	軽快

各投与回数に発現した全ての腫瘍崩壊症候群を表示した。

1.3.3.6 死亡症例

安全性評価対象症例 753 例から、転院のため生存確認不能の 101 例を除いた 652 例について死亡症例に関する検討を行った。

(1) 死亡率

承認までの死亡率の比較は表 1.3.3.6-1 に示すとおりである。本調査における死亡率は 90.6%であり、承認時までの試験は 62.5%であった。また、本調査における本剤の最終投与から 30 日以内の死亡率は 22.5%であり、31 日以降の死亡率は、68.1%であった。

表 1.3.3.6-1 承認時までの試験と使用成績調査の死亡率

死亡症例	承認時までの試験 (40 例)		使用成績調査 (652 例)	
	死亡 症例数	死亡率	死亡 症例数	死亡率
最終投与から 30 日以内	2	5.0%	147	22.5%
最終投与から 31 日以降	23	57.5%	444	68.1%
合計	25	62.5%	591	90.6%

(2) 死因

死亡症例 652 例の死因は表 1.3.3.6-2 に示すとおりであり、腫瘍死が最も多く、次いでその他(本剤との関連性が否定された有害事象による死亡)、治療関連死の順で、承認時までの試験と同様であった。

表 1.3.3.6-2 承認時までの試験と使用成績調査の死因

死因	承認時までの試験		使用成績調査	
	症例数	構成比	症例数	構成比
腫瘍死	19	76.0%	435	73.5%
治療関連死	2	8.0%	64	10.8%
その他	3	12.0%	93	15.7%
不明	1	4.0%	0	0.0%
合計	25	100.0%	592	100.0%

使用成績調査の死因：重複あり

(3) 治療関連死

死亡との関連性が否定できない死亡症例発現状況及び発現症例の概要は表 1.3.3.6-3、表 1.3.3.6-4 に示すとおりであり、64 例が報告された。本調査における本剤との関連性が否定できない死亡症例の死亡率は 9.8%であり、承認時までの試験の 5.0%と比較して有意差は認められなかった。

死亡との関連性が否定できない副作用は 95 件で、敗血症 18 件、肺炎、静脈閉塞性肝疾患各 11 件、脳出血 5 件、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、肺出血各 4 件、間質性肺疾患、好中球数減少各 3 件、気管支肺アスペルギルス症、出血性ショック、出血性膀胱炎各 2 件、真菌血症、ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、小脳出血、肺胞出血、胃腸出血、硬膜下血腫、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、胸水、貪食細胞性組織球症、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、血栓性微小血管症、骨髄機能不全、心不全、低酸素症、小腸潰瘍、肝障害、急性腎不全、腎後性腎不全、死亡、多臓器不全、突然死、血圧低下、白血球数減少各 1 件であり、ほとんどが重点調査事項であった。

表 1.3.3.6-3 承認時までの試験と使用成績調査の関連性が否定できない死亡症例

時期	対象症例数	死亡症例数	死亡率	Fisher 検定 p 値
承認時までの試験	40	2	5.0%	0.4152
使用成績調査	652	64	9.8%	

表 1.3.3.6-4 関連性が否定できない死亡症例の概要(その1)

No.	性別	年齢	副作用	投与回数	投与量(mg/m ²)				投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	合併症
					1回目	2回目	3回目	4回目				
1	男	58	敗血症	1回	9	-	-	-	-	1回目	12日	痔瘻
2	男	66	白血球数減少	2回	9	9	-	-	14日	1回目	4日	肺の悪性新生物、憩室炎
			敗血症							2回目	8日	
3	男	65	静脈閉塞性肝疾患	2回	9	9	-	-	15日	2回目	39日	肝膿瘍、肝膿瘍
4	男	64	肺炎	2回	9	9	-	-	14日	2回目	3日	便秘、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、肺気腫、狭心症
5	男	66	間質性肺疾患	1回	9	-	-	-	-	1回目	11日	肝機能異常、間質性肺疾患、肺気腫
6	女	64	脳出血	1回	9	-	-	-	-	1回目	4日	播種性血管内凝固、肝障害、敗血症
7	女	37	* 血栓性微小血管症	2回	9	9	-	-	14日	2回目	130日	肝障害、腎機能障害、肺炎
			静脈閉塞性肝疾患							2回目	130日	
8	男	45	肺炎	1回	9	-	-	-	-	1回目	3日	急性肝移植片対宿主病、化学療法、腎機能障害
9	男	68	静脈閉塞性肝疾患	1回	9	-	-	-	-	1回目	11日	胃癌、糖尿病、腎機能検査異常、真菌血症、敗血症、心臓ペースメーカー挿入
			播種性血管内凝固							1回目	12日	
10	男	65	敗血症	2回	9	9	-	-	29日	1回目	10日	なし
11	男	31	敗血症	1回	9	-	-	-	-	1回目	7日	痔瘻、中耳炎、敗血症
12	男	58	静脈閉塞性肝疾患	1回	9	-	-	-	-	1回目	11日	不眠症
13	女	50	敗血症	4回	9	9	9	9	14日	3回目	3日	肺炎、肺炎、心不全
			肺炎						426日	4回目	14日	
14	男	73	低酸素症	1回	9	-	-	-	-	1回目	7日	糖尿病、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、高血圧
			間質性肺疾患							1回目	7日	
15	男	76	ブドウ球菌性肺炎	1回	9	-	-	-	-	1回目	13日	高血圧、糖尿病、播種性血管内凝固、血中アルカリホスファターゼ増加、歯肉炎、ステント装着、心筋梗塞
16	男	47	脳出血	1回	6	-	-	-	-	1回目	7日	胃潰瘍、三叉神経痛、便秘、細菌感染、全身性真菌症
17	男	30	* 出血性膀胱炎	2回	9	9	-	-	21日	1回目	8日	高血圧、ネフロゼ症候群、溶血性尿毒症症候群、肺炎、敗血症、心膜炎
			* 腎後性腎不全							1回目	8日	
18	女	15	胸水	1回	6	-	-	-	-	1回目	10日	肝障害、腎機能障害、肥大型心筋症
19	男	77	肝障害	1回	9	-	-	-	-	1回目	2日	高血圧、心不全、糖尿病、良性前立腺肥大症、C型肝炎、胆管炎、肺気腫、肺血管造影異常、心不全
			敗血症								2日	
			播種性血管内凝固								10日	
			敗血症性ショック								10日	
20	女	72	死亡	1回	9	-	-	-	-	1回目	8日	急性胆管炎、出血性脳梗塞、播種性血管内凝固、胆嚢炎、肺炎

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.6-4 関連性が否定できない死亡症例の概要(その2)

No.	性別	年齢	副作用	投与回数	投与量(mg/m ²)				投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	合併症
					1回目	2回目	3回目	4回目				
21	女	73	敗血症 好中球数減少	2回	9	9	-	-	8日	1回目 2回目	4日 7日	胃炎、高血圧、高脂血症
22	男	75	肺炎 肺出血	1回	9	-	-	-	-	1回目	4日 4日	肺炎、肺炎
23	男	71	脳出血	2回	9	9	-	-	15日	2回目	29日	胃炎、咳嗽、糖尿病、発熱性好中球減少症、浮動性めまい、嘔吐
24	女	31	血圧低下 敗血症性ショック	2回	9	9	-	-	17日	2回目	24日 24日	蜂巣炎、心不全
25	女	63	敗血症	2回	9	9	-	-	15日	2回目	6日	なし
26	女	64	肺炎	2回	9	9	-	-	15日	2回目	24日	高尿酸血症、高血圧、心房細動
			肺出血								24日	
27	男	74	静脈閉塞性肝疾患	2回	9	9	-	-	14日	2回目	88日	なし
28	女	73	胃腸出血	1回	9	-	-	-	-	1回目	13日	胃腸出血、胃腸粘膜障害、低カリウム血症、発熱性好中球減少症
			出血性ショック								13日	
29	女	28	静脈閉塞性肝疾患	2回	9	9	-	-	14日	2回目	15日	なし
30	男	76	肺炎	1回	9	-	-	-	-	1回目	8日	なし
31	男	61	気管支肺炎aspergillus症	1回	9	-	-	-	-	1回目	8日	なし
32	男	80	敗血症	1回	9	-	-	-	-	1回目	5日	ブドウ球菌感染、菌血症
33	女	63	敗血症	2回	9	9	-	-	17日	2回目	3日	統合失調症、乳癌、不眠症、慢性気管支炎、真菌血症、敗血症
34	男	77	心不全	2回	7	7	-	-	14日	2回目	1日	高血圧、高脂血症、血中クレアチニン異常、血中尿素異常、肺炎、心房細動
35	男	66	* 溶血性貧血	1回	9	-	-	-	-	1回目	7日	リウマチ性多発筋痛、播種性血管内凝固、肺結核、肺結核、発熱
36	女	74	肺胞出血	1回	9	-	-	-	-	1回目	11日	なし
37	男	78	肺炎	2回	9	9	-	-	14日	2回目	5日	慢性肝炎
38	女	63	真菌血症	2回	不明	9	-	-	21日	1回目 2回目	9日 12日 13日	肝障害、凝血異常、不眠症、発熱性好中球減少症
			発熱性好中球減少症									
			敗血症性ショック									
39	男	28	敗血症	2回	9	9	-	-	16日	2回目	14日	慢性移植片対宿主病、閉塞性細気管支炎、肺感染
40	男	72	肺炎	2回	9	9	-	-	14日	2回目	88日	なし
41	女	57	脳出血	1回	9	-	-	-	-	1回目	65日	高血圧、本態性高血圧症
42	女	70	間質性肺疾患	2回	9	9	-	-	14日	2回目	13日	なし
43	男	90	突然死	2回	9	9	-	-	14日	2回目	40日	なし
44	女	51	敗血症	1回	9	-	-	-	-	1回目	5日	なし
45	男	29	脳出血	1回	9	-	-	-	-	1回目	127日	播種性血管内凝固
46	男	57	小脳出血	2回	3	3	-	-	76日	2回目	16日	肝機能異常
47	女	72	播種性血管内凝固	2回	9	9	-	-	7日	2回目	11日	肝障害
			敗血症								11日	
			静脈閉塞性肝疾患								24日	

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

表 1.3.3.6-4 関連性が否定できない死亡症例の概要(その3)

No.	性別	年齢	副作用	投与回数	投与量(mg/m ²)				投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	合併症
					1回目	2回目	3回目	4回目				
47	女	72	播種性血管内凝固	2回	9	9	-	-	7日	2回目	11日	肝障害
			敗血症								11日	
			静脈閉塞性肝疾患								24日	
48	女	31	肺炎	1回	9	-	-	-	1回目	19日	過小食、白血病肝浸潤、敗血症	
49	男	56	小腸潰瘍	3回	9	9	9	-	18日 559日	3回目	15日	胆石症、肝障害
			出血性ショック								15日	
50	男	57	静脈閉塞性肝疾患	1回	9	-	-	-	1回目	15日	慢性移植片対宿主病、頻脈	
51	女	78	肺炎	1回	9	-	-	-	1回目	14日	肝障害、発熱性好中球減少症	
52	男	34	* 多臓器不全	2回	9	9	-	-	36日	2回目	93日	骨壊死、慢性移植片対宿主病、間質性肺疾患
			静脈閉塞性肝疾患								93日	
53	女	85	出血性膀胱炎	1回	7	-	-	-	-	1回目	61日	胃炎、高血圧、骨粗鬆症、大腸癌、腸憩室、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁閉鎖不全症
			* 急性腎不全								62日	
54	女	61	硬膜下血腫	1回	9	-	-	-	1回目	65日	パニック障害、胃潰瘍、敗血症	
55	男	64	静脈閉塞性肝疾患	1回	9	-	-	-	1回目	10日	糖尿病、良性前立腺肥大症、心筋梗塞	
56	男	38	敗血症	1回	9	-	-	-	1回目	6日	高血圧	
57	男	64	* 食糸細胞性組織球症	2回	9	9	-	-	14日	2回目	6日	なし
			肺出血								8日	
58	女	69	敗血症	2回	9	9	-	-	42日	2回目	6日	播種性血管内凝固、白血病肝浸潤、敗血症
			骨髄機能不全								6日	
			肺出血								10日	
59	男	77	気管支肺炎アスペルギルス症	2回	9	9	-	-	96日	2回目	10日	結核、狭心症
			ニューモシステイスジロヴェシ肺炎								10日	
60	男	83	静脈閉塞性肝疾患	2回	9	9	-	-	28日	2回目	63日	高血圧、高脂血症、骨関節炎、痔核、糖尿病、便秘、良性前立腺肥大症
			* 無気肺								114日	
61	男	51	敗血症	2回	6	6	-	-	14日	2回目	9日	血小板数減少、白血病肝浸潤
			急性呼吸窮迫症候群								16日	
			播種性血管内凝固								16日	
62	男	73	肺炎	1回	9	-	-	-	1回目	8日	胃癌、胃腸出血	
			敗血症									12日
63	女	51	好中球数減少	1回	9	-	-	-	1回目	4日	うつ病、高血圧、高脂血症、真菌感染、敗血症、慢性心不全	
			好中球数減少									12日
64	男	70	敗血症	2回	9	9	-	-	27日	2回目	6日	敗血症、良性前立腺肥大症、肝障害、不整脈
			敗血症性ショック								22日	

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用(平成22年6月改訂の添付文書に基づく)

1.4 有効性に関する事項

本調査における有効性評価は、調査票Ⅰ【投与期】の観察期間で死亡又は生存不明の症例については調査票Ⅰ【投与期】で評価し、生存症例については調査票Ⅱ【投与後6ヶ月】で評価することとしている。

有効性評価対象症例は、本調査で収集した安全性評価対象症例753例から、承認用法外症例、調査票Ⅱ未収集症例(生存例)等225例を除いた528例について検討を行った。有効性評

価対象症例 528 例のうち、調査票 I 【投与期】で評価された症例は 159 例、調査票 II 【投与後 6 ヶ月】で評価された症例は 369 例であった。なお、検討の際に用いた検定の有意水準はいずれも両側 5%とした。

1.4.1 効果判定基準

有効性評価は、表 1.4.1-1 に示す効果判定基準に従い、「CR」、「CRp」、「NR」の 3 段階及び「判定不能」で評価した。なお、完全寛解率、奏効率の算定は以下のとおりとした。

$$\text{完全寛解率 (\%)} = \text{完全寛解症例数 (「CR」)} \div \text{有効性評価対象症例数 (「CR」+「CRp」+「NR」)} \times 100$$

$$\text{奏効率 (\%)} = \text{奏効症例数 (「CR」+「CRp」)} \div \text{有効性評価対象症例数 (「CR」+「CRp」+「NR」)} \times 100$$

表 1.4.1-1 効果判定基準

効果判定	判定基準
CR	以下の全項目を満たした場合 1. 芽球が末梢血液中に存在しない 2. 形態学的評価により骨髓内の芽球が 5%以下 3. 末梢血液像が次の基準に達している 血色素量 $\geq 9\text{g/dL}$ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 4. 赤血球及び血小板輸血を要しない(定義:赤血球輸血については判定前 2 週間、血小板輸血については判定前 1 週間は行わない) 5. 髄外白血病を認めない
CRp	上記の条件のうち、血小板の数値だけが満たされていない場合
NR	CR 又は CRp のいずれでもない
判定不能	

1.4.2 完全寛解率、奏効率

承認時までの試験と本調査における完全寛解率と奏効率を表 1.4.2-1 に示した。本調査の完全寛解率は 9.8%であり、承認時までの試験の 25.0%より低かったが(p=0.0466)、奏効率は 18.0%であり、承認時までの試験の 30.0%との有意差は認められなかった。

本調査において有効性に影響を及ぼす要因の一つとして、初回寛解期間が考えられ、初回寛解期間「1年未満」における奏効率は、「1年以上」における奏効率よりも低かった(参照:次項の「1.4.3 有効性に影響を及ぼす要因」)。承認時までの試験では、初回寛解期間「1年未満」の症例が 30.0%であったのに対し、本調査では初回寛解期間「1年未満」の症例が 47.0%、CR 歴なし(難治例)が 32.2%と承認時よりも構成比が高かったことから、本調査における寛解率が承認時までの寛解率よりも低かった要因の一つとして、この患者背景の違いが考えられた(表 1.4.2-2)。

表 1.4.2-1 承認時までの試験と使用成績調査の完全寛解率・奏効率

	対象 症例数	CR 症例数	CR p 症例数	NR 症例数	完全 寛解率	Fisher 検定 p 値	奏効率	Fisher 検定 p 値
承認時までの試験	20	5	1	14	25.0%	0.0466	30.0%	0.2334
使用成績調査	528	52	43	433	9.8%		18.0%	

承認時までの試験：第 I / II 相臨床試験の II 相部分

表 1.4.2-2 初回寛解期間

	初回寛解期間	対象 症例数	構成比	完全 寛解 症例数	完全 寛解率	奏効 症例数	奏効率
承認時までの試験	1 年未満	6	30.0%	1	16.7%	1	16.7%
	1 年以上	14	70.0%	4	28.6%	5	35.7%
使用成績調査	1 年未満	248	47.0%	17	6.9%	35	14.1%
	1 年以上	93	17.6%	17	18.3%	30	32.3%
	不明・未記載	17	3.2%	3	18.8%	3	17.6%
	CR 歴なし (難治例)	170	32.2%	15	8.8%	27	15.9%

1.4.3 有効性に影響を及ぼす要因

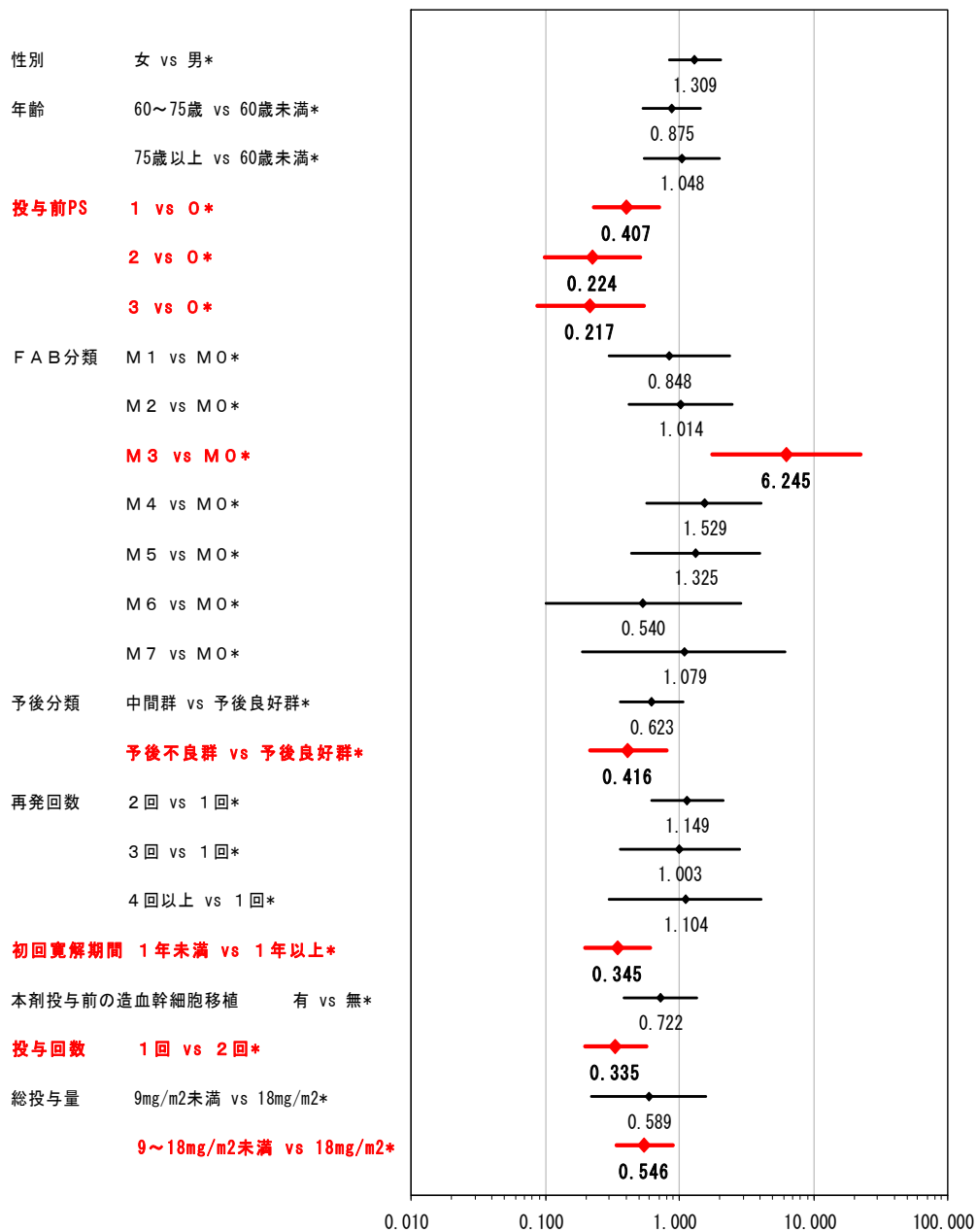
有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因に関して、性別、年齢、投与前 PS、FAB 分類、染色体異常による予後分類、再発回数、初回寛解期間、治療歴(寛解導入化学療法の回数、造血幹細胞移植の有無)、投与回数、1 日投与量、総投与量、化学療法について、奏効率との関連性の検討を行った。

各要因と有効性との関連性については、各要因での奏効症例数および奏効率を算出し、ロジスティック回帰モデルを用いた検討を行った。ロジスティック回帰モデルは、まず、各要因について単変量モデルにより検討し、さらに全ての要因を含めた多変量モデル(フルモデル)及び変数選択(変数増加法、 $p=0.05$)を行ったモデルにより検討した。

患者背景要因別の奏効率を表 1.4.3-1 に示した。また、各患者背景要因と奏効率との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図 1.4.3-1～図 1.4.3-3 に示し、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表 1.4.3-2 に示した。

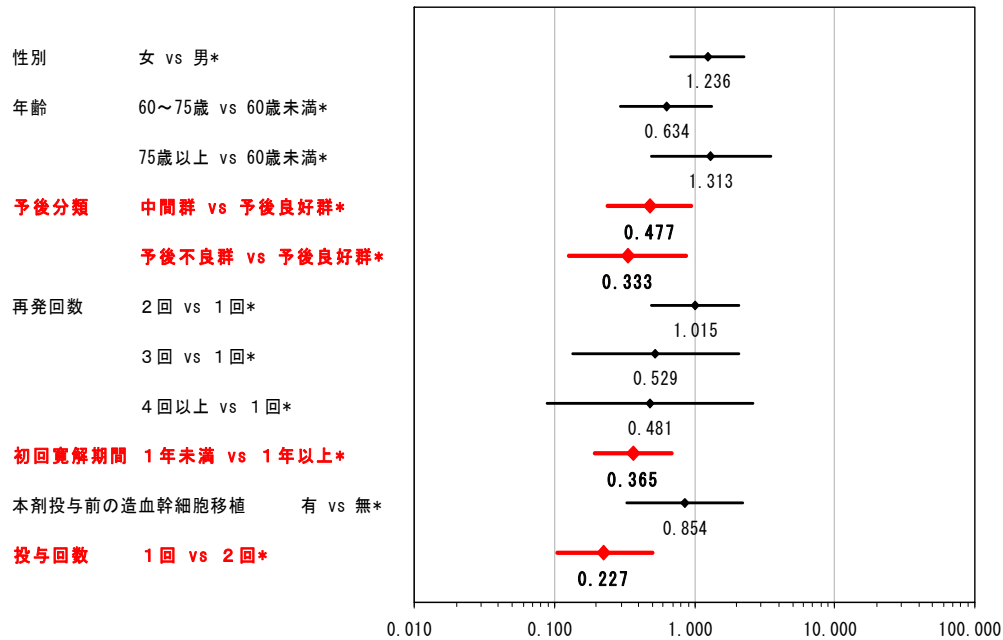
表 1.4.3-1 患者背景要因別奏効率

患者背景要因		対象症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	奏効率	
性別	男	312	28	23	261	16.3%	
	女	216	24	20	172	20.4%	
年齢	60歳未満	186	21	14	151	18.8%	
	60～75歳未満	255	23	20	212	16.9%	
	75歳以上	87	8	9	70	19.5%	
投与前 PS	0	127	22	19	86	32.3%	
	1	160	14	12	134	16.3%	
	2	83	4	4	75	9.6%	
	3	64	6	0	58	9.4%	
	4	11	0	0	11	0.0%	
	不明・未記載	83	6	8	69	16.9%	
FAB 分類	M0	41	3	4	34	17.1%	
	M1	74	4	7	63	14.9%	
	M2	220	23	15	182	17.3%	
	M3	16	8	1	7	56.3%	
	M4	71	5	12	54	23.9%	
	M5	42	6	3	33	21.4%	
	M6	20	1	1	18	10.0%	
	M7	11	2	0	9	18.2%	
	未確定	31	0	0	31	0.0%	
	不明・未記載	2	0	0	2	0.0%	
染色体異常による予後分類 (n=528)	予後良好群	100	18	9	73	27.0%	
	中間群	251	23	24	204	18.7%	
	予後不良群	135	9	9	117	13.3%	
	不明・未記載	42	2	1	39	7.1%	
再発回数 (n=357)	1回	222	23	18	181	18.5%	
	2回	92	10	9	73	20.7%	
	3回	27	3	2	22	18.5%	
	4回以上	15	1	2	12	20.0%	
	不明・未記載	1	0	0	1	0.0%	
初回寛解期間 (n=357)	1年未満	248	17	18	213	14.1%	
	1年以上	93	17	13	63	32.3%	
	不明・未記載	16	3	0	13	18.8%	
対象疾患に対する治療歴	造血幹細胞移植	無	437	46	36	355	18.8%
		有	91	6	7	78	14.3%
投与回数	1回	204	12	7	185	9.3%	
	2回	324	40	36	248	23.5%	
総投与量	9 mg/m ² 未満	35	4	1	30	14.3%	
	9～18 mg/m ² 未満	209	15	13	181	13.4%	
	18 mg/m ²	281	33	29	219	22.1%	
	18 mg/m ² 超	1	0	0	1	0.0%	
	その他	2	0	0	2	0.0%	



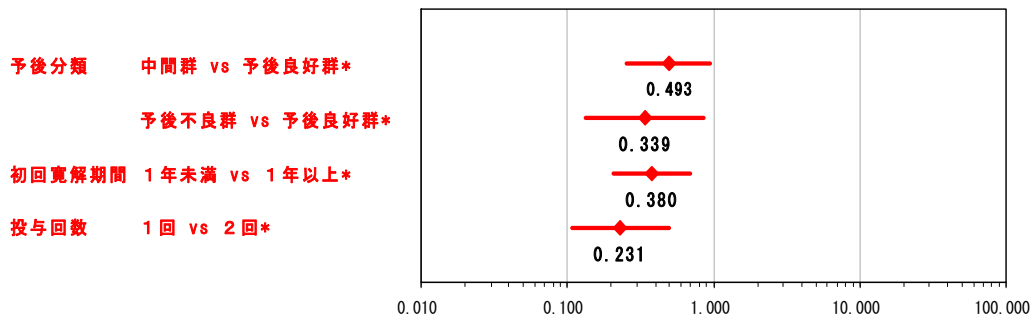
解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例) : 528 例、奏効症例 : 95 例
 * : 基準カテゴリー

図 1.4.3-1 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(奏効率)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):313例、奏効症例:62例
*: 基準カテゴリー

図 1.4.3-2 多変量モデル(フルモデル)によるロジスティック回帰分析(奏効率)



解析症例(各モデル毎に全ての要因が非欠測の症例):313例、奏効症例:62例
*: 基準カテゴリー

図 1.4.3-3 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析(奏効率)

表 1.4.3-2 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因(有効性)

		単変量		多変量 (フルモデル)		変数選択 (変数増加法)	
		オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
投与前 PS	1 vs 0 (0=0)	0.407	0.0017				
	2 vs 0 (0=0)	0.224	0.0003				
	3 vs 0 (0=0)	0.217	0.0011				
FAB 分類	M3 vs M0 (M0=0)	6.245	0.0050				
染色体異常による 予後分類	中間群 vs 予後良好群 (予後良好群=0)			0.477	0.0373	0.493	0.0367
	予後不良群 vs 予後良好群 (予後良好群=0)	0.416	0.0096	0.333	0.0254	0.339	0.0233
初回寛解期間	1年以上 vs 1年未満 (1年未満=0)	0.345	0.0002	0.365	0.0017	0.380	0.0018
投与回数	2回 vs 1回(1回=0)	0.335	<0.0001	0.227	0.0002	0.231	0.0002
総投与量 (mg/m ²)	9~18 未満 vs 18 (18=0)	0.546	0.0152				

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因は染色体異常による予後分類、初回寛解期間及び投与回数であり、染色体異常による予後分類「予後不良群」において奏効になる可能性は「予後良好群」と比較して有意に低く、初回寛解期間「1年未満」において奏効になる可能性は「1年以上」と比較して有意に低く、投与回数「1回」において奏効になる可能性は「2回」と比較して有意に低かった。なお、多変量モデル及び変数選択(変数増加法)を行ったモデルにおいて有意差が認められた要因は染色体異常による予後分類であった。染色体異常による予後分類「中間群」において奏効になる可能性は、「予後良好群」と比較して有意に低かった。

上記検討の結果、有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として染色体異常による予後分類、初回寛解期間及び投与回数が考えられた。

1.4.4 生存期間

1.4.4.1 全生存期間

1回目投与日を起算日とし、患者のあらゆる原因による死亡日又は最終生存確認日までの期間を全生存期間とした。

投与開始から最長2年まで生存調査を実施した結果、安全性解析対象症例の753例において、全生存期間の中央値は、126日[95%CI: 110 - 144日]であり、6ヶ月、1年、1年半、2年における全生存率(Kaplan-meier 推定生存率)は各々40.4%、23.5%、16.9%、13.6%であった。

安全性評価症例における全生存期間の解析結果を、表 1.4.4.1-1 及び図 1.4.4.1-1 に示した。

表 1.4.4.1-1 全生存期間

観察期間	6ヶ月	1年	1年半	2年
生存例数				
生存期間中央値(日) : 126 [95%信頼区間] : 110 - 144	271	139	96	47
死亡例数(累積)	426	530	568	586
本剤の対象疾患の悪化による腫瘍死	287	382	415	430
本剤による治療関連死亡	62	62	63	64
その他	77	86	90	92
不明(累積)	21	32	34	36
Kaplan-Meier 推定生存率(%)	40.4%	23.5%	16.9%	13.6%

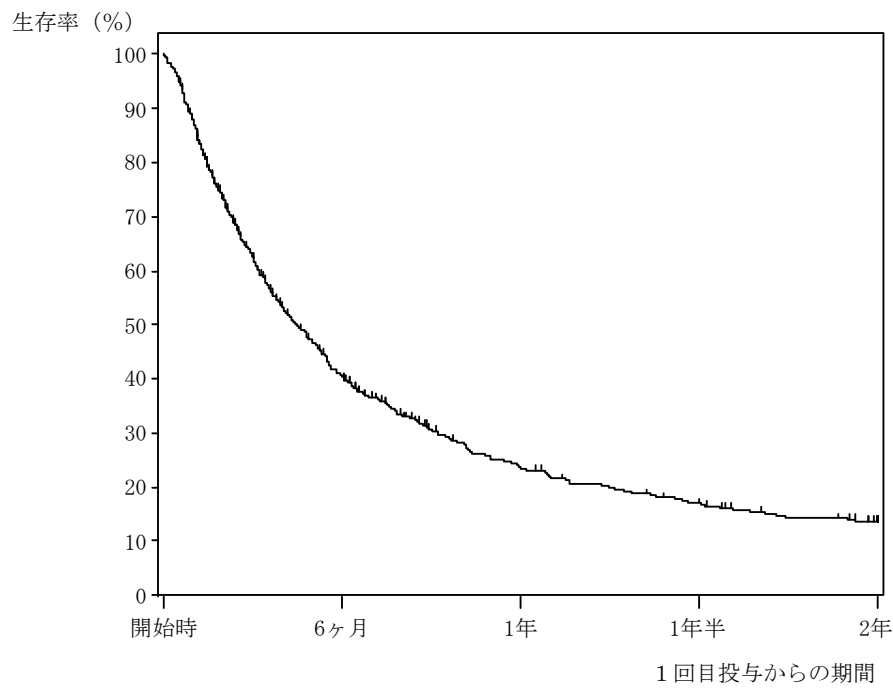


図 1.4.4.1-1 全生存期間

1.4.4.2 無再発生存期間

有効性評価対象症例のうち、CR 又は CRp であった 95 例について、本剤の治療により CR 又は CRp に至った日を起算日とし、「再発と判断された日」、「あらゆる原因による死亡日」、又は「無再発生存の最終確認日」のうち最も早い日までの期間を、無再発生存期間とした。

無再発生存期間の中央値は、158 日 [95%CI : 113 - 273 日] であり、6 ヶ月、1 年、1 年半、2 年における無再発生存率 (Kaplan-meier 推定無再発生存率) は各々 44.4%、26.7%、22.1%、20.3% であった。

無再発生存期間の解析結果を、表 1.4.4.2-1、図 1.4.4.2-1 に示した。

表 1.4.4.2-1 無再発生存期間 (RFS)

観察期間	6 ヶ月	1 年	1 年半	2 年
生存例数				
生存期間中央値 (日) : 158 [95%信頼区間] : 113 - 273	40	24	16	3
再発・死亡例数 (累積)	51	67	71	72
再発	49	64	67	68
本剤の対象疾患の悪化による腫瘍死	0	1	1	1
本剤による治療関連死亡	0	0	0	0
その他	2	2	3	3
不明 (累積)	3	3	3	3
Kaplan-Meier 推定生存率 (%)	44.4%	26.7%	22.1%	20.3%

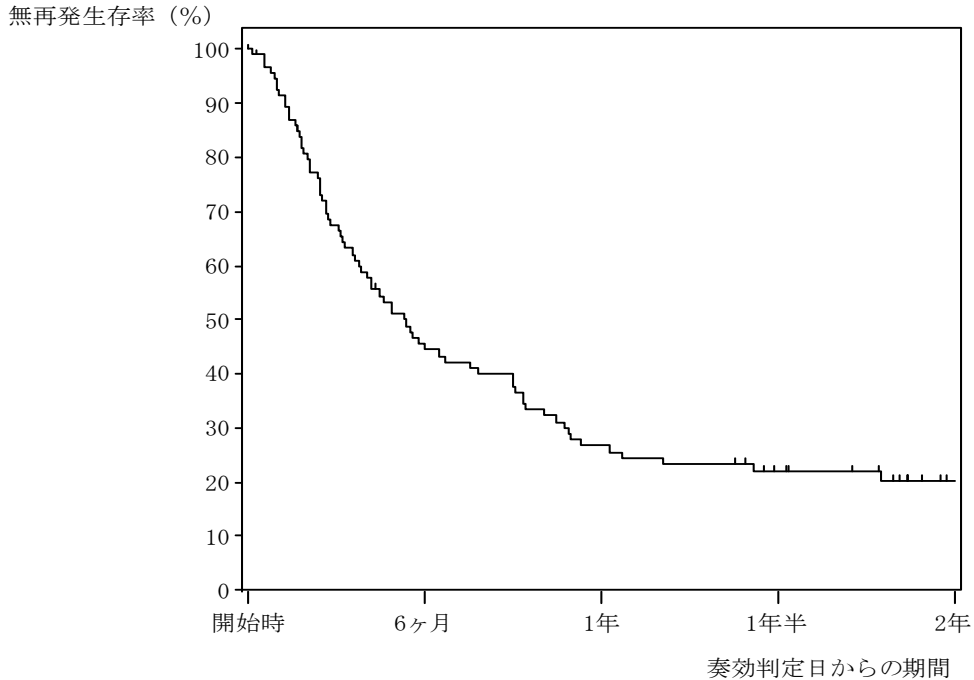


図 1.4.4.2-1 無再発生存期間

1.5 特別な背景を有する患者に関する事項

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)について、安全性評価対象症例、有効性評価対象症例を対象として安全性、有効性の検討を行った。なお、妊産婦に使用された症例はなかった。

特別な背景を有する患者と対照群との全副作用、Grade3 以上の副作用の発現状況、完全寛解率・奏効率の比較は表 1.5-1、表 1.5-2 に示すとおりである。

表 1.5-1 背景要因別副作用発現状況一覧表(特別な背景を有する患者)

患者背景要因	安全性評価対象症例数	全副作用		χ^2 検定 p 値	Grade3 以上の副作用		χ^2 検定 p 値	
		発現症例数	発現症例率		発現症例数	発現症例率		
小児	20	16	80.00%	0.2924	14	70.00%	0.3765	
成人	366	322	87.98%	0.8080	287	78.42%	0.6359	
高齢者	367	325	88.56%		293	79.84%		
腎機能障害	無	716	633	88.41%	0.1567	569	79.47%	0.1497
	有	36	29	80.56%		25	69.44%	
肝機能障害	無	595	519	87.23%	0.1935	465	78.15%	0.2874
	有	156	142	91.03%		128	82.05%	

表 1.5-2 完全寛解率・奏効率(特別な背景を有する患者)

患者背景要因		有効性評価 対象症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	完全 寛解率	χ^2 検定 p 値	奏効率	χ^2 検定 p 値
小児		14	3	0	11	21.4%	0.1918 0.5719	21.4%	0.7901 0.6929
成人		253	26	21	206	10.3%		18.6%	
高齢者		261	23	22	216	8.8%		17.2%	
腎機能障害	無	507	52	41	414	10.3%	0.1222	18.3%	0.3025
	有	21	0	2	19	0.0%		9.5%	
肝機能障害	無	422	45	31	346	10.7%	0.2191	18.0%	0.9837
	有	105	7	12	86	6.7%		18.1%	

1.5.1 小児に対する検討

1.5.1.1 安全性

小児(15歳未満)に対する使用症例は20例(中央値:6.5歳、最小値:1歳、最大値:14歳)であり、全体の2.7%を占めた。

副作用発現症例は16例93件(Grade3以上の副作用発現症例:14例45件)であり、主な副作用は、発熱8件、血小板数減少7件、白血球数減少5件、発熱性好中球減少症、好中球数減少各4件、貧血、播種性血管内凝固、下痢、肝機能異常、悪寒、C-反応性蛋白増加各3件、敗血症、嘔吐、肝腫大、肝圧痛、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増加、ヘモグロビン減少各2件等であった。

小児における全副作用、Grade3以上の副作用の発現症例率は80.00%、70.00%であり、成人(15歳以上65歳未満)の発現症例率87.98%、78.42%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-1)。

1.5.1.2 有効性

小児における完全寛解率、奏効率はいずれも21.4%であり、成人(15歳以上65歳未満)の10.3%、18.6%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-2)。

1.5.2 高齢者に対する検討

1.5.2.1 安全性

高齢者(65歳以上)に対する使用症例は366例(中央値:73歳、最小値:65歳、最大値:90歳)であり、全体の48.7%を占めた。

副作用発現症例は325例1,555件(Grade3以上の副作用発現症例:293例850件)であり、主な副作用は、発熱性好中球減少症141件、血小板数減少116件、好中球数減少92件、発熱78件、白血球数減少67件、敗血症59件、肝機能異常41件、貧血40件、血中乳酸脱水素酵素増加38件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加35件、C-反応性蛋白増加33件、悪心32件、肺炎、播種性血管内凝固各30件等であった。

高齢者における全副作用、Grade3以上の副作用の発現症例率は88.56%、79.84%であり、成人(15歳以上65歳未満)の発現症例率87.98%、78.42%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-1)。

1.5.2.2 有効性

高齢者における完全寛解率、奏効率は8.8%、17.2%であり、成人(15歳以上65歳未満)の10.3%、18.6%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-2)。

1.5.3 腎機能障害を有する患者に対する検討

1.5.3.1 安全性

腎機能障害を有する患者に対する使用症例は36例であり、全体の4.8%を占めた。なお、腎機能障害の有無が不明・未記載の症例が1例あった。

副作用発現症例は29例125件(Grade3以上の副作用発現症例:25例73件)であり、主な副作用は、発熱性好中球減少症9件、敗血症、好中球数減少各8件、血小板数減少7件、発熱6件、静脈閉塞性肝疾患5件、フィブリン分解産物増加、白血球数減少各4件、肺炎、貧血、播種性血管内凝固各3件等であった。

腎機能障害を有する患者における全副作用、Grade3以上の副作用の発現症例率は80.56%、69.44%であり、腎機能障害を有しない患者の発現症例率88.41%、79.47%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-1)。

1.5.3.2 有効性

腎機能障害を有する患者における完全寛解率、奏効率は0.0%、9.5%であり、腎機能障害を有しない患者の10.3%、18.3%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-2)。

1.5.4 肝機能障害を有する患者に対する検討

1.5.4.1 安全性

肝機能障害を有する患者に対する使用症例は156例であり、全体の20.7%を占めた。なお、肝機能障害の有無が不明・未記載の症例が2例あった。

副作用発現症例は142例783件(Grade3以上の副作用発現症例:128例451件)であり、主な副作用は、発熱47件、血小板数減少43件、発熱性好中球減少症41件、好中球数減少39件、敗血症33件、白血球数減少31件、貧血29件、肝機能異常22件、悪寒21件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加20件等であった。

肝機能障害を有する患者における全副作用、Grade3以上の副作用の発現症例率は91.03%、82.05%であり、肝機能障害を有しない患者の発現症例率87.23%、78.15%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-1)。

1.5.4.2 有効性

肝機能障害を有する患者における完全寛解率、奏効率は6.7%、18.1%であり、肝機能障害を有しない患者の10.7%、18.0%と比較して有意差は認められなかった(表1.5-2)。

2. 特定使用成績調査

特定使用成績調査は実施していない。

3. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施していない。

4. 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例(外国症例を除く)

今回の調査単位期間に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に50例139件の副作用・感染症症例報告を行った。

使用上の注意から予測できない副作用は4例6件であり、脳トキソプラズマ症、形質細胞腫、肝性脳症、ヘルペス後神経痛、網膜出血、睇炎が各1件であった。

使用上の注意から予測できる副作用は49例133件であり、その主な内訳は血小板数減少20件、好中球数減少15件、白血球数減少、発熱性好中球減少症が各14件、敗血症10件、静脈閉塞性肝疾患8件であった。

調査報告はなかった。