

造血幹細胞移植前治療薬
注射用チオテパ
リサイオ[®]点滴静注液 100mg
RETHIO[®] I.V. Infusion

**一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）
結果概要**

2022年10月

住友ファーマ株式会社

はじめに

リサイオ点滴静注液100mg（以下、本剤）の一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）について、結果概要（2021年8月作成）の改訂版を作成致しました。

昨年の報告後、安全性情報を精査した結果、本調査において発現した副作用「食欲減退」及び「粘膜障害」（各1件）は、発現の経緯等を考慮し、安全性検討事項の『胃腸障害』に該当すると判断致しました。この点を反映した集計解析結果を基に、結果概要を改訂致しました。

本結果が本剤による治療の参考になれば幸甚に存じます。

今後とも、「効能又は効果」「用法及び用量」「使用上の注意」に留意いただき、本剤の適正な使用を継続いただきますよう、よろしくお願い致します。

なお、本調査は、「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」の「追加の医薬品安全性監視活動」として実施致しました。本結果は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告した内容です（再審査申請前）。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書をご参照下さい。
本剤の最新の電子化された添付文書及びRMPは、下記に掲載されています。

PMDAホームページ

電子化された添付文書：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

RMP：<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

弊社医療関係者向けサイト

本剤の製品基本情報ページ：<https://sumitomo-pharma.jp/product/rethio/>

添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ると、最新の電子化された添付文書等を閲覧できます。

本剤のGS1バーコード



目次

| | |
|------------------------------|----|
| ア. 調査方法..... | 4 |
| イ. 調査結果..... | 4 |
| 1. 症例構成に関する事項..... | 4 |
| 1.1 調査施設数..... | 4 |
| 1.2 症例構成..... | 4 |
| 1.3 患者背景..... | 4 |
| 2. 安全性に関する事項..... | 10 |
| 2.1 評価・解析方法..... | 10 |
| 2.2 副作用・感染症の発現状況..... | 10 |
| 2.3 患者背景因子別の副作用発現状況..... | 18 |
| 2.4 安全性検討事項に設定した事象の発現状況..... | 18 |
| 2.5 重篤な有害事象発現状況..... | 31 |
| 2.6 臨床検査等..... | 31 |
| ウ. 一般使用成績調査のまとめ..... | 39 |
| 1. 安全性..... | 39 |
| 1.1 副作用..... | 39 |
| 1.2 安全性検討事項に設定した副作用..... | 39 |

ア. 調査方法

| | |
|------|--|
| 目的 | 小児悪性固形腫瘍患者に対する本剤の以下の事項を把握し、リスク最小化活動に繋げる ①使用実態下における安全性検討事項に設定した事象の発現状況 ②安全性に影響を与えと考えられる要因 |
| 対象患者 | 小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療として本剤を投与された患者 |
| 調査期間 | 2019年6月～2021年1月 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から自家造血幹細胞移植後28日まで（死亡等により観察を継続できない場合はその時点まで） |

イ. 調査結果

1. 症例構成に関する事項

1.1 調査施設数

登録施設数：13 施設

調査施設数：13 施設

1 施設当たりの平均症例数：2.6 例

最少症例数：1 例、最多症例数：9 例

1.2 症例構成

1.2.1 登録症例・調査票収集状況

登録症例数は 34 例であり、調査票未収集症例は無く、全例（34 例）調査票を収集し、全例（34 例）のデータを固定しました。

1.2.2 除外症例

データ固定症例 34 例のうち、除外症例はありませんでした。

1.2.3 安全性解析対象症例

データを固定した 34 例全てを安全性解析対象症例としました。

1.2.4 観察中止症例

安全性解析対象症例 34 例のうち、観察中止症例の割合は 2.9%（1/34 例）でした。観察中止理由は「その他」（自宅近くの病院に転院）でした。

1.3 患者背景

安全性解析対象症例 34 例の患者背景を表 1.3-1、本剤及び本剤以外の前治療の状況を表 1.3-2 に示します。

男性の割合は 58.8%（20/34 例）、年齢は 9.15±8.74 歳（平均±SD、以下同様）でした。

本剤総投与量は 764.40±103.97 mg/m²、本剤以外の前治療薬剤なしの割合は 5.9%（2/34 例）、メルファランありの割合は 88.2%（30/34 例）、メルファラン総投与量は 182.29±40.13 mg/m²でした。

薬剤以外の前治療（放射線治療等）を実施した症例はありませんでした。移植細胞が末梢血の割合は

94.1% (32/34 例)、造血幹細胞移植の施行歴なしの割合は 85.3% (29/34 例) でした。

原疾患 (複数選択可) の割合は、神経芽腫、中枢神経腫瘍、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、胚細胞腫瘍、腎臓癌、肺芽腫、その他の悪性腫瘍で、それぞれ 23.5% (8/34 例)、41.2% (14/34 例)、8.8% (3/34 例)、5.9% (2/34 例)、5.9% (2/34 例)、5.9% (2/34 例)、2.9% (1/34 例)、8.8% (3/34 例) でした。小児悪性固形腫瘍発症回数が初発の割合は 61.8% (21/34 例) でした。

合併症なしの割合は 64.7% (22/34 例) で、合併症ありの内訳は感染症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症の割合がそれぞれ 5.9% (2/34 例)、5.9% (2/34 例)、0.0% (0/34 例)、32.4% (11/34 例) でした。

重複癌の症例は無く、既往歴なしの割合は 85.3% (29/34 例) でした。

前治療前の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が 0、1、2、3、4 の割合はそれぞれ 29.4% (10/34 例)、47.1% (16/34 例)、2.9% (1/34 例)、2.9% (1/34 例)、5.9% (2/34 例) でした。

表1.3-1 患者背景

解析対象集団：安全性解析対象症例

| 項目 | | 症例数 (%) | |
|---|-------------|--------------|-----------|
| | | 症例数 | (%) |
| 性別 | 男 | 34 | (100.0) |
| | 女 | 20 | (58.8) |
| 年齢 (歳) | 0~4歳 | 14 | (41.2) |
| | 5~9歳 | 8 | (23.5) |
| | 10~14歳 | 3 | (8.8) |
| | 15~19歳 | 6 | (17.6) |
| | 20~24歳 | 1 | (2.9) |
| | 25~29歳 | 0 | (0.0) |
| | 30歳以上 | 2 | (5.9) |
| | 平均値±SD | 9.15±8.74 | |
| | 中央値 (最小~最大) | 5 (0~33) | |
| 本剤総投与量 (mg/m ²) | <700 | 6 | (17.6) |
| | 700≤ <900 | 28 | (82.4) |
| | 900≤ | 0 | (0.0) |
| 本剤以外の前治療薬剤 | なし | 2 | (5.9) |
| | あり | メルファラン | 30 (88.2) |
| | あり | その他 | 2 (5.9) |
| メルファラン総投与量 (mg/m ²) | <210 | 23 | (67.6) |
| | 210≤ <300 | 7 | (20.6) |
| | 300≤ | 0 | (0.0) |
| | 不明 | 4 | (11.8) |
| 薬剤以外の前治療 | なし | 34 | (100.0) |
| | あり | 放射線 | 0 (0.0) |
| | あり | その他 | 0 (0.0) |
| 移植細胞の種類 | 末梢血 | 32 | (94.1) |
| | その他 (骨髄) | 2 | (5.9) |
| 造血幹細胞移植の施行歴 | なし | 29 | (85.3) |
| | あり | 直近の移植が6カ月以内 | 2 (5.9) |
| | あり | 直近の移植が6カ月以上前 | 3 (8.8) |
| | あり | 時期不明 | 0 (0.0) |
| 原疾患名 | 神経芽腫 | 8 | (23.5) |
| | 中枢神経腫瘍 | 14 | (41.2) |
| | 横紋筋肉腫 | 3 | (8.8) |
| | ユーイング肉腫 | 2 | (5.9) |
| | 胚細胞腫瘍 | 2 | (5.9) |
| | 腎臓癌 | 2 | (5.9) |
| | 肺芽腫 | 1 | (2.9) |
| | その他の悪性腫瘍 | 3 | (8.8) |
| 小児悪性固形腫瘍発症回数 | 初発 | 21 | (61.8) |
| | 再発 | 13 | (38.2) |
| 合併症 | なし | 22 | (64.7) |
| | あり | 12 | (35.3) |
| | 感染症 | なし | 10 (29.4) |
| | 感染症 | あり | 2 (5.9) |
| | 肝機能障害 | なし | 10 (29.4) |
| | 肝機能障害 | あり | 2 (5.9) |
| | 腎機能障害 | なし | 12 (35.3) |
| | 腎機能障害 | あり | 0 (0.0) |
| その他 | なし | 1 (2.9) | |
| | あり | 11 (32.4) | |
| 重複癌 | なし | 34 | (100.0) |
| | あり | 0 | (0.0) |
| 既往歴 | なし | 29 | (85.3) |
| | あり | 5 | (14.7) |
| 前治療前の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) | 0 | 10 | (29.4) |
| | 1 | 16 | (47.1) |
| | 2 | 1 | (2.9) |
| | 3 | 1 | (2.9) |
| | 4 | 2 | (5.9) |
| | 未調査 | 4 | (11.8) |

表1.3-1 患者背景 (続き)

| 項目 | | 症例数 (%) | |
|--|--|---------|---------|
| | | | |
| | | 34 | (100.0) |
| 前治療前 収縮期血圧 (mmHg) | 85未満 | 2 | (5.9) |
| | 85 ≤ <120 | 31 | (91.2) |
| | 120 ≤ <180 | 1 | (2.9) |
| | 180 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 拡張期血圧 (mmHg) | 40未満 | 0 | (0.0) |
| | 40 ≤ <80 | 34 | (100.0) |
| | 80 ≤ <110 | 0 | (0.0) |
| | 110 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 脈拍数 (bpm) | 40未満 | 0 | (0.0) |
| | 40 ≤ <120 | 27 | (79.4) |
| | 120 ≤ | 7 | (20.6) |
| 前治療前 体温 (°C) | 34未満 | 0 | (0.0) |
| | 34 ≤ <39 | 34 | (100.0) |
| | 39 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 白血球数 (/mm ³) | 1000未満 | 1 | (2.9) |
| | 1000 ≤ <2000 | 17 | (50.0) |
| | 2000 ≤ <3000 | 6 | (17.6) |
| | 3000 ≤ <3300 | 1 | (2.9) |
| | 3300 ≤ <8600 | 9 | (26.5) |
| | 8600以上 | 0 | (0.0) |
| 前治療前 赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³) | 男 : <4.20、女 : <3.84 | 30 | (88.2) |
| | 男 : 4.20、女 : 3.84 ≤ <男 : 5.54、女 : 4.88 | 4 | (11.8) |
| | 男 : 5.54、女 : 4.88 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 ヘモグロビン (g/dL) | <8.0 | 4 | (11.8) |
| | 8.0 ≤ <10.0 | 15 | (44.1) |
| | 10.0 ≤ <男 : 13.0、女 : 12.0 | 14 | (41.2) |
| | 男 : 13.0、女 : 12.0 ≤ | 1 | (2.9) |
| 前治療前 ヘマトクリット (%) | <男 : 40.2、女 : 34.4 | 32 | (94.1) |
| | 男 : 40.2、女 : 34.4 ≤ <男 : 49.4、女 : 45.6 | 2 | (5.9) |
| | 男 : 49.4、女 : 45.6 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 血小板数 (×10 ⁴ /mm ³) | <2.5 | 1 | (2.9) |
| | 2.5 ≤ <5.0 | 1 | (2.9) |
| | 5.0 ≤ <7.5 | 2 | (5.9) |
| | 7.5 ≤ <15.8 | 15 | (44.1) |
| | 15.8 ≤ <34.8 | 15 | (44.1) |
| | 34.8 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 網状赤血球比率 (%) | <0.5 | 2 | (5.9) |
| | 0.5 ≤ <1.5 | 2 | (5.9) |
| | 1.5 ≤ | 23 | (67.6) |
| | 不明 | 7 | (20.6) |
| 前治療前 好中球数 (/mm ³) | <500 | 2 | (5.9) |
| | 500 ≤ <1000 | 11 | (32.4) |
| | 1000 ≤ <1500 | 7 | (20.6) |
| | 1500 ≤ <男 : 3900、女 : 3500 | 11 | (32.4) |
| | 男 : 3900、女 : 3500 ≤ | 2 | (5.9) |
| 不明 | 1 | (2.9) | |
| 前治療前 好酸球数 (/mm ³) | <30 | 19 | (55.9) |
| | 30 ≤ <500 | 15 | (44.1) |
| | 500 ≤ | 0 | (0.0) |
| 前治療前 好塩基球数 (/mm ³) | 0 ≤ <90 | 33 | (97.1) |
| | 90 ≤ | 0 | (0.0) |
| | 不明 | 1 | (2.9) |
| 前治療前 単球数 (/mm ³) | <102 | 3 | (8.8) |
| | 102 ≤ <500 | 26 | (76.5) |
| | 500 ≤ | 4 | (11.8) |
| | 不明 | 1 | (2.9) |
| 前治療前 リンパ球数 (/mm ³) | <200 | 3 | (8.8) |
| | 200 ≤ <500 | 15 | (44.1) |
| | 500 ≤ <800 | 8 | (23.5) |
| | 800 ≤ <4000 | 7 | (20.6) |
| | 4000 ≤ <20000 | 0 | (0.0) |
| | 20000 ≤ | 0 | (0.0) |
| 不明 | 1 | (2.9) | |

表1.3-1 患者背景 (続き)

| 項目 | 症例数 (%) | |
|--|-----------------------------------|------------|
| | | |
| | | 34 (100.0) |
| 前治療前 総蛋白 (g/dL) | <6.5 | 20 (58.8) |
| | 6.5≤ <8.0 | 10 (29.4) |
| | 8.0≤ | 0 (0.0) |
| | 不明 | 4 (11.8) |
| 前治療前 アルブミン (g/dL) | <4.0 | 17 (50.0) |
| | 4.0≤ | 17 (50.0) |
| 前治療前 総ビリルビン (mg/dL) | 0.2≤ <1.0 | 33 (97.1) |
| | 1.0≤ <2.0 | 0 (0.0) |
| | 2.0≤ <5.0 | 0 (0.0) |
| | 5.0≤ | 0 (0.0) |
| | 不明 | 1 (2.9) |
| 前治療前 AST (IU/L) | <30 | 14 (41.2) |
| | 30≤ <100 | 19 (55.9) |
| | 100≤ <200 | 1 (2.9) |
| | 200≤ <800 | 0 (0.0) |
| | 800≤ | 0 (0.0) |
| 前治療前 ALT (IU/L) | <30 | 19 (55.9) |
| | 30≤ <100 | 13 (38.2) |
| | 100≤ <200 | 2 (5.9) |
| | 200≤ <800 | 0 (0.0) |
| | 800≤ | 0 (0.0) |
| 前治療前 ALP (IU/L) | <322 | 6 (17.6) |
| | 322≤ <1795 | 14 (41.2) |
| | 1795≤ <7180 | 0 (0.0) |
| | 7180≤ <21540 | 0 (0.0) |
| | 21540≤ | 0 (0.0) |
| | 不明 | 14 (41.2) |
| 前治療前 LDH (IU/L) | <240 | 20 (58.8) |
| | 240≤ <612.5 | 13 (38.2) |
| | 612.5≤ | 1 (2.9) |
| 前治療前 γ-GTP (IU/L) | <男: 70、女: 30 | 23 (67.6) |
| | 男: 70、女: 30≤ <男: 350、女: 150 | 5 (14.7) |
| | 男: 350、女: 150≤ <男: 1400、女: 600 | 0 (0.0) |
| | 男: 1400、女: 600≤ | 0 (0.0) |
| | 不明 | 6 (17.6) |
| 前治療前 BUN (mg/dL) | <21 | 34 (100.0) |
| | 21≤ <40 | 0 (0.0) |
| | 40≤ | 0 (0.0) |
| 前治療前 血清クレアチニン (mg/dL) | <男: 1.04、女: 0.79 | 34 (100.0) |
| | 男: 1.04、女: 0.79≤ <男: 3.12、女: 2.37 | 0 (0.0) |
| | 男: 3.12、女: 2.37≤ <男: 6.24、女: 4.74 | 0 (0.0) |
| | 男: 6.24、女: 4.74≤ | 0 (0.0) |
| 前治療前 eGFR (mL/min/1.73m ²) | <15 | 0 (0.0) |
| | 15≤ <30 | 0 (0.0) |
| | 30≤ <45 | 0 (0.0) |
| | 45≤ <60 | 1 (2.9) |
| | 60≤ <90 | 4 (11.8) |
| | 90≤ | 29 (85.3) |
| 前治療前 Na (mEq/L) | <120 | 0 (0.0) |
| | 120≤ <130 | 0 (0.0) |
| | 130≤ <155 | 34 (100.0) |
| | 155≤ <160 | 0 (0.0) |
| | 160≤ | 0 (0.0) |
| 前治療前 K (mEq/L) | <2.5 | 0 (0.0) |
| | 2.5≤ <3.0 | 0 (0.0) |
| | 3.0≤ <6.0 | 34 (100.0) |
| | 6.0≤ <7.0 | 0 (0.0) |
| | 7.0≤ | 0 (0.0) |
| 前治療前 Cl (mEq/L) | <98 | 0 (0.0) |
| | 98≤ <110 | 34 (100.0) |
| | 110≤ | 0 (0.0) |

表1.3-2 安全性解析対象症例でのリサイオ及び本剤以外の前治療の状況

解析対象集団：安全性解析対象症例

| 本剤以外の前治療薬剤 | | 本剤総投与量 (mg/m ²) | | | | 本剤以外の薬剤/メルファラン総投与量 (mg/m ²) | | 本剤以外の薬剤/その他総投与量 (mg) | |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|-------------------|---------------------------|--|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | 症例数 (症例率) | | 平均値 ±SD | 中央値 (最小～最大) | 総平均値 ±SD | 中央値 (最小～最大) | 総平均値 ±SD | 中央値 (最小～最大) |
| | | <700 | 700≦ <900 | | | | | | |
| 全症例 | | 6 (17.6%) | 28 (82.4%) | 764.40 ±103.97 | 793.76 (391.23～899.56) | 182.29 ±40.13 | 205.13 (90.53～223.37) | 2010.0 ±1484.9 | 2010.0 (960.00～3060.0) |
| メルファラン | <210 (mg/m ²) | 4 (11.8%) | 19 (55.9%) | 760.11 ±80.31 | 781.79 (505.96～824.13) | 172.29 ±40.86 | 195.45 (90.53～209.35) | | |
| | 210≦ <300 (mg/m ²) | 0 (0.0%) | 7 (20.6%) | 817.25 ±16.39 | 815.08 (792.32～844.12) | 215.45 ±4.41 | 215.14 (210.27～223.37) | | |
| 不明 | | 2 (5.9%) | 2 (5.9%) | 696.60 ±241.43 | 747.80 (391.23～899.56) | | | 2010.0 ±1484.9 | 2010.0 (960.00～3060.0) |

2. 安全性に関する事項

調査結果の副作用・感染症名及び有害事象名は、MedDRA/J (Ver.23.1) に基づき、器官別大分類はSOCで、副作用等の種類はPTで記載、集計しました。

2.1 評価・解析方法

1) 解析項目

- ・登録症例数及び調査票収集症例数
- ・安全性解析対象症例数、解析除外症例数及び除外理由
- ・安全性検討事項に設定した事象の発現状況
- ・安全性に影響を与えられ得る要因
- ・骨髓抑制率（本剤投与後、造血幹細胞移植前に好中球数が $500 / \text{mm}^3$ 未満となった患者の割合）
- ・生着率（造血幹細胞移植後に3日間連続で好中球数が $500 / \text{mm}^3$ 以上となった患者の割合）
- ・生着までの日数（造血幹細胞移植後に3日間連続で好中球数が $500 / \text{mm}^3$ 以上となった時、移植日からその3日間の最終日までの日数）

2) 解析方法

前項の項目について、 2×2 表については Fisher の直接法により検定を行いました。ただし、カテゴリーに自然な順序関係がある項目は、傾向性の検定 (Cochran-Armitage 検定) を用いました。臨床検査値 (血液学的検査値) の推移は、対応のある t 検定を用いました。検定結果については $p < 0.05$ を有意としました。

2.2 副作用・感染症の発現状況

全例の副作用・感染症の発現状況一覧を表 2.2-1 に示します (重篤な有害事象発現状況は 2.5 項に示します)。

安全性解析対象症例 34 例のうち、34 例 140 件の副作用を認めました。発現割合が 10%以上の副作用は、器官別大分類別で血液およびリンパ系障害 100.0% (34/34 例)、胃腸障害 82.4% (28/34 例)、皮膚および皮下組織障害 17.6% (6/34 例)、代謝および栄養障害 14.7% (5/34 例) でした。

血液およびリンパ系障害のうち副作用別では、骨髓抑制 97.1% (33/34 例)、発熱性好中球減少症 61.8% (21/34 例)、貧血 8.8% (3/34 例)、血小板減少症、好中球減少症が各 2.9% (1/34 例) で、貧血 2 例 2 件以外すべて重篤でした。胃腸障害のうち副作用別では下痢 44.1% (15/34 例)、口内炎 35.3% (12/34 例)、口腔障害 20.6% (7/34 例)、嘔吐 11.8% (4/34 例)、腹痛 8.8% (3/34 例)、胃腸障害 5.9% (2/34 例)、肛門の炎症、消化管浮腫、胃腸粘膜障害、胃粘膜病変、大腸炎、胃炎、胃腸の炎症、食道炎、悪心、口唇乾燥が各 2.9% (1/34 例) でした。うち、4 例 8 件の重篤な胃腸障害を認めました。皮膚および皮下組織障害のうち副作用別では皮膚剥脱 5.9% (2/34 例)、皮膚乾燥、皮膚障害、そう痒症、皮膚色素過剰、色素沈着障害が各 2.9% (1/34 例) でした。代謝および栄養障害のうち副作用別では体液貯留が 5.9% (2/34 例)、高アミラーゼ血症、食欲減退、高ナトリウム血症、低アルブミン血症が各 2.9% (1/34 例) でした。

副作用の種類、投与開始日からの発現時期及び転帰の一覧を表 2.2-2 に示します。投与後の副作用発現時期を検討したところ、「本剤投与 8~14 日目」群が 89 件と最も多く、次いで「本剤投与 1~7 日目」群が 36 件、「本剤投与 15~21 日目」群が 12 件、「本剤投与 22~28 日目」群が 2 件、「本剤投与 29~35 日

目」群が 1 件でした。転帰はすべて回復又は軽快であり、回復 90 件、軽快 50 件でした。

移植の影響を検討した結果を、副作用の種類、投与開始日から移植実施前日までの発現時期及び移植後の発現時期の一覧として表 2.2-3 に示します。移植日と副作用発現時期を検討したところ、副作用発現は「本剤投与 1 日目～移植前日」群が 96 件と最も多く、次いで「移植後 0～7 日目」群が 39 件、「移植後 8～14 日目」群が 3 件、「移植後 15～21 日目」群が 2 件、「移植後 22～28 日目」群が 0 件でした。多くの副作用が「本剤投与 1 日目～移植前日」群に発現していますが、口腔障害及び発熱性好中球減少症の発現件数の約半数が「移植後 0～7 日目」に発現していました。

副作用発現の時間的経過を検討するため、生命表法を用いた副作用の時期別発現状況一覧を表 2.2-4 に、Kaplan-Meier 法を用いた副作用（初発）の累積発現症例率を図 2.2-1 に示します。生命表法により本剤投与開始後 1 週間ごとに期間内副作用発現率を検討したところ、本剤投与 8～14 日目の発現率が 100.0%と最も高く、次いで本剤投与 1～7 日目が 67.6%でした。また、多くの器官別大分類において、本剤投与 1～7 日目又は 8～14 日目の発現率が高値でした。副作用の多くが本剤投与 14 日目もしくは移植後 7 日目までに発現していました。

表 2.2-1 全例の副作用・感染症の発現状況一覧

解析対象集団：安全性解析対象症例

| | |
|---------------|---------------------|
| 安全性解析対象症例数（例） | 34 |
| 副作用等の発現症例数（例） | 34 |
| 副作用等の発現割合（％） | 100 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） |
| 感染症および寄生虫症 | 3（8.8％） |
| クレブシエラ性敗血症 | 1（2.9％） |
| 肛門膿瘍 | 1（2.9％） |
| 感染 | 1（2.9％） |
| 咽頭炎 | 1（2.9％） |
| 血液およびリンパ系障害 | 34（100.0％） |
| 貧血 | 3（8.8％） |
| 骨髓抑制 | 33（97.1％） |
| 血小板減少症 | 1（2.9％） |
| 発熱性好中球減少症 | 21（61.8％） |
| 好中球減少症 | 1（2.9％） |
| 免疫系障害 | 1（2.9％） |
| 血球貪食性リンパ組織球症 | 1（2.9％） |
| 代謝および栄養障害 | 5（14.7％） |
| 高アマラーゼ血症 | 1（2.9％） |
| 食欲減退 | 1（2.9％） |
| 高ナトリウム血症 | 1（2.9％） |
| 体液貯留 | 2（5.9％） |
| 低アルブミン血症 | 1（2.9％） |
| 胃腸障害 | 28（82.4％） |
| 肛門の炎症 | 1（2.9％） |
| 胃腸障害 | 2（5.9％） |
| 消化管浮腫 | 1（2.9％） |
| 胃腸粘膜障害 | 1（2.9％） |
| 胃粘膜病変 | 1（2.9％） |
| 大腸炎 | 1（2.9％） |
| 胃炎 | 1（2.9％） |
| 胃腸の炎症 | 1（2.9％） |
| 食道炎 | 1（2.9％） |
| 下痢 | 15（44.1％） |
| 腹痛 | 3（8.8％） |
| 悪心 | 1（2.9％） |
| 嘔吐 | 4（11.8％） |
| 口腔障害 | 7（20.6％） |
| 口内炎 | 12（35.3％） |
| 口唇乾燥 | 1（2.9％） |
| 肝胆道系障害 | 2（5.9％） |
| 肝機能異常 | 2（5.9％） |

MedDRA/J（Ver.23.1）

表 2.2-1 全例の副作用・感染症の発現状況一覧（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） |
|-------------------|---------------------|
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (17.6 %) |
| 皮膚乾燥 | 1 (2.9 %) |
| 皮膚障害 | 1 (2.9 %) |
| 皮膚剥脱 | 2 (5.9 %) |
| そつ痒症 | 1 (2.9 %) |
| 皮膚色素過剰 | 1 (2.9 %) |
| 色素沈着障害 | 1 (2.9 %) |
| 腎および尿路障害 | 2 (5.9 %) |
| 腎機能障害 | 1 (2.9 %) |
| 尿道障害 | 1 (2.9 %) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (2.9 %) |
| 粘膜障害 | 1 (2.9 %) |
| 臨床検査 | 3 (8.8 %) |
| 血小板数減少 | 2 (5.9 %) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (2.9 %) |
| リンパ球数減少 | 1 (2.9 %) |
| 肝酵素上昇 | 1 (2.9 %) |

MedDRA/J (Ver.23.1)

表2.2-2 投与開始日からの期間別副作用発現状況

解析対象集団：安全性解析対象症例（件数）

| | | 全数 | 本剤投与開始日から発現日までの日数 | | | | | | 転帰 | |
|-------------------|--------------|-----|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|----|----|
| | | | 本剤投与 1～7 日目 | 本剤投与 8～14 日目 | 本剤投与 15～21 日目 | 本剤投与 22～28 日目 | 本剤投与 29～35 日目 | 本剤投与 36日目～ 観察期間 終了日 | 回復 | 軽快 |
| 全数 | | 140 | 36 | 89 | 12 | 2 | 1 | 0 | 90 | 50 |
| SOC | PT | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 悪心 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃腸の炎症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 胃腸障害 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 胃腸粘膜障害 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃粘膜病変 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 下痢 | 15 | 4 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 6 |
| | 口腔障害 | 7 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| | 口唇乾燥 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 口内炎 | 12 | 1 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 2 |
| | 消化管浮腫 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 食道炎 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 大腸炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腹痛 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 嘔吐 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| 肛門の炎症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 粘膜障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | クレブシエラ性敗血症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 咽頭炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 感染 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肛門膿瘍 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 肝機能異常 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 血小板減少症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 好中球減少症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 骨髄抑制 | 33 | 11 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 | 8 |
| | 発熱性好中球減少症 | 21 | 3 | 12 | 6 | 0 | 0 | 0 | 15 | 6 |
| | 貧血 | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 腎機能障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 尿道障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 高アマラーゼ血症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 高ナトリウム血症 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 食欲減退 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 体液貯留 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 低アルブミン血症 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 色素沈着障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮膚乾燥 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮膚障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮膚色素過剰 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮膚剥脱 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 免疫系障害 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 臨床検査 | ヘモグロビン減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | リンパ球数減少 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肝酵素上昇 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 血小板数減少 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

MedDRA/J (Ver.23.1) により、器官別大分類はSOC、副作用の種類はPTで記載しています

表2.2-3 投与開始日及び移植日からの期間別副作用発現状況

解析対象集団：安全性解析対象症例のうち移植実施症例（件数）

| | | 全数 | 移植日から発現日までの日数 | | | | | 転帰 | |
|-------------------|--------------|-----|----------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----|----|
| | | | 本剤投与 1日目～ 移植前日 | 移植後 0～7 日目 | 移植後 8～14 日目 | 移植後 15～21 日目 | 移植後 22～28 日目 | 回復 | 軽快 |
| 全数 | | 140 | 96 | 39 | 3 | 2 | 0 | 90 | 50 |
| SOC | PT | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 悪心 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃腸の炎症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 胃腸障害 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 胃腸粘膜障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胃粘膜病変 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 下痢 | 15 | 11 | 4 | 0 | 0 | 0 | 9 | 6 |
| | 口腔障害 | 7 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| | 口唇乾燥 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 口内炎 | 12 | 10 | 2 | 0 | 0 | 0 | 10 | 2 |
| | 消化管浮腫 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 食道炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 大腸炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腹痛 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | 嘔吐 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 肛門の炎症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 粘膜障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | クレブシエラ性敗血症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 咽頭炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 感染 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肛門膿瘍 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 肝機能異常 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 血小板減少症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 好中球減少症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 骨髓抑制 | 33 | 30 | 3 | 0 | 0 | 0 | 25 | 8 |
| | 発熱性好中球減少症 | 21 | 9 | 11 | 1 | 0 | 0 | 15 | 6 |
| | 貧血 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 腎機能障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 尿道障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 高アマラーゼ血症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 高ナトリウム血症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 食欲減退 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 体液貯留 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 低アルブミン血症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 色素沈着障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮膚乾燥 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮膚障害 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮膚色素過剰 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 皮膚剥脱 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 免疫系障害 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 臨床検査 | ヘモグロビン減少 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | リンパ球数減少 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肝酵素上昇 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 血小板数減少 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

MedDRA/J (Ver.23.1) により、器官別大分類はSOC、副作用の種類はPTで記載しています

表2.2-4 副作用の時期別発現状況一覧

解析対象集団：安全性解析対象症例

| 測定時期 | 本剤投与 1～7日目 | 本剤投与 8～14日目 | 本剤投与 15～21日目 | 本剤投与 22～28日目 | 本剤投与 29～35日目 | 本剤投与36日目 ～観察期間終了日 |
|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| 期間内当初症例数 | 34 | 11 | | | | |
| 期間内中止・脱落・終了症例数 | 0 | 0 | | | | |
| 有効症例数 | 34 | 11 | | | | |
| 期間内副作用発現症例数 | 23 | 11 | | | | |
| 期間内副作用発現率 (%) | 67.6 | 100.0 | | | | |
| 累積発現率 (%) | 67.6 | 100.0 | | | | |
| 副作用の種類 | 副作用等の種類別発現率 (%) | | | | | |
| 胃腸障害 | 期間内副作用発現症例数 | 10 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 29.4 | 75.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 29.4 | 82.4 | 82.4 | 82.4 | 82.4 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 期間内副作用発現症例数 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 0.0 | 2.9 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 0.0 | 2.9 | 2.9 | 2.9 | 2.9 |
| 感染症および寄生虫症 | 期間内副作用発現症例数 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 0.0 | 8.8 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 0.0 | 8.8 | 8.8 | 8.8 | 8.8 |
| 肝胆道系障害 | 期間内副作用発現症例数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 5.9 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 5.9 | 5.9 | 5.9 | 5.9 | 5.9 |
| 血液およびリンパ系障害 | 期間内副作用発現症例数 | 12 | 22 | | | |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 35.3 | 100.0 | | | |
| | 累積発現率 (%) | 35.3 | 100.0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 期間内副作用発現症例数 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 0.0 | 5.9 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 0.0 | 5.9 | 5.9 | 5.9 | 5.9 |
| 代謝および栄養障害 | 期間内副作用発現症例数 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 8.8 | 3.2 | 3.3 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 8.8 | 11.8 | 14.7 | 14.7 | 14.7 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 期間内副作用発現症例数 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 0.0 | 14.7 | 0.0 | 3.4 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 0.0 | 14.7 | 14.7 | 17.6 | 17.6 |
| 免疫系障害 | 期間内副作用発現症例数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 3.1 |
| | 累積発現率 (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 3.1 |
| 臨床検査 | 期間内副作用発現症例数 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 期間内副作用発現率 (%) | 8.8 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 累積発現率 (%) | 8.8 | 8.8 | 8.8 | 8.8 | 8.8 |

同一症例で複数の副作用を発現している場合は初発の事象を採用します

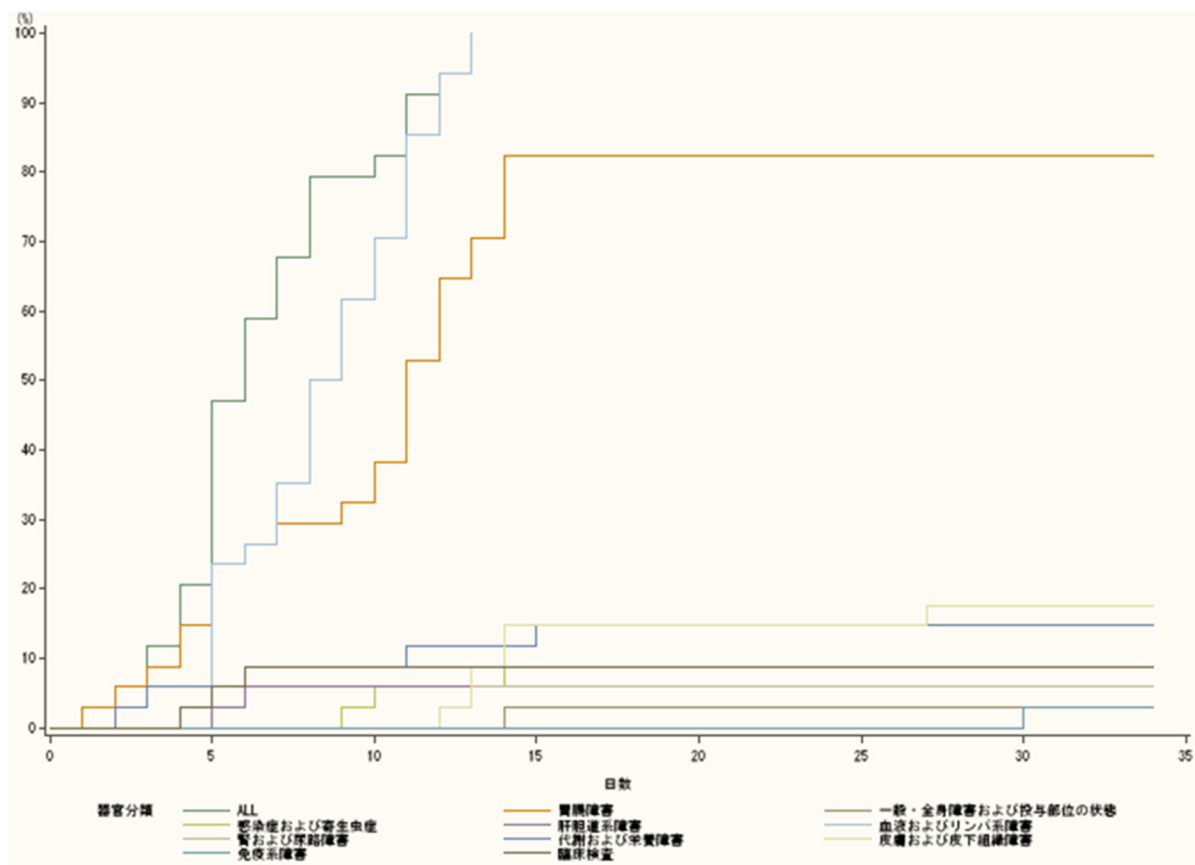


図2.2-1 副作用（初発）の累積発現症例率（Kaplan-Meier法）

2.3 患者背景因子別の副作用発現状況

重篤な血液およびリンパ系障害が全症例に発現しているため、患者背景因子別副作用発現割合の統計解析は実施しませんでした。

2.4 安全性検討事項に設定した事象の発現状況

安全性検討事項に設定した事象の発現状況一覧を表 2.4-1 に示します。安全性検討事項に設定した事象は 34 例 133 件発現しました。10 例以上発現した安全性検討事項は『骨髄抑制』、『胃腸障害』で、『骨髄抑制』は全例で発現しました。

10 例以上発現した安全性検討事項のうち、『骨髄抑制』は全症例に重篤な事象が発現しているため患者背景因子別の発現状況は検討せず、『胃腸障害』及び重篤な『胃腸障害』の患者背景因子別の発現状況を検討しました。その一覧を表 2.4-2 及び表 2.4-3 に示します。

(『 』：RMP における安全性検討事項)

重要な特定されたリスク

2.4.1 『感染症』

安全性解析対象症例 34 例のうち、3 例 4 件の『感染症』を認め、発現割合は 8.8%でした。『感染症』の内訳は、クレブシエラ性敗血症、肛門膿瘍、感染、咽頭炎が各 1 例（2.9%）でした。このうち、重篤なものはクレブシエラ性敗血症 1 件で、転帰は回復でした。

2.4.2 『骨髄抑制』

安全性解析対象症例 34 例のうち、34 例 63 件の『骨髄抑制』を認め、発現割合は 100.0%でした。『骨髄抑制』の内訳は、骨髄抑制が 33 例（97.1%）、発熱性好中球減少症が 21 例（61.8%）、貧血が 3 例（8.8%）、血小板数減少が 2 例（5.9%）、好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少が各 1 例（2.9%）でした。重篤な『骨髄抑制』は 34 例に 60 件発現し、転帰は回復が 26 例 45 件、軽快が 8 例 15 件でした。本剤を投与した全症例に重篤な『骨髄抑制』が発現しましたが、転帰はいずれも回復又は軽快でした。

2.4.3 『出血』

安全性解析対象症例 34 例のうち、『出血』の発現はありませんでした。

2.4.4 『肺水腫、浮腫、体液貯留』

安全性解析対象症例 34 例のうち、『肺水腫、浮腫、体液貯留』に該当する事象は 2 例 3 件認められ発現割合は 5.9%でした。1 例は体液貯留のみ、もう 1 例は重篤な体液貯留と消化管浮腫が認められましたが、重篤な事象の転帰は軽快でした。

2.4.5 『腎機能障害』

安全性解析対象症例 34 例のうち、1 例 1 件の『腎機能障害』を認め、発現割合は 2.9%でした。重篤な『腎機能障害』の発現はなく、転帰は回復でした。

2.4.6 『胃腸障害』

安全性解析対象症例 34 例のうち、30 例 55 件の『胃腸障害』を認め、発現割合は 88.2%でした。『胃腸障害』の内訳は下痢が 15 例 15 件 (44.1%)、口内炎が 12 例 12 件 (35.3%)、口腔障害が 7 例 7 件 (20.6%)、嘔吐が 4 例 4 件 (11.8%)、腹痛が 3 例 3 件 (8.8%)、胃腸障害が 2 例 2 件 5.9%、肛門の炎症、消化管浮腫、胃腸粘膜障害、胃粘膜病変、大腸炎、胃炎、胃腸の炎症、食道炎、悪心、口唇乾燥、食欲減退、粘膜障害が各 1 例 1 件 (2.9%) でした。重篤な『胃腸障害』は 4 例 8 件発現しましたが、いずれも転帰は回復又は軽快でした。

患者背景要因別の『胃腸障害』発現状況に関し、『胃腸障害』発現割合に有意な差が認められた要因は「メルファランあり」でした。

[メルファランあり]

「メルファランあり」群の『胃腸障害』発現症例割合 (93.3%、28/30 例) が、「本剤以外の前治療薬剤なし」群 + 「本剤以外の前治療薬剤 (その他)」群 (50.0%、2/4 例) と比較して高い結果でした ($p=0.012$)。しかし、「本剤以外の前治療薬剤なし」群 + 「本剤以外の前治療薬剤 (その他)」群の症例数が少なく、これ以上の詳細な検討はできませんでした。

2.4.7 『皮膚障害』

安全性解析対象症例 34 例のうち、6 例 7 件の『皮膚障害』を認め、発現割合は 17.6%でした。『皮膚障害』の内訳は皮膚剥脱が 2 例 2 件 (5.9%)、皮膚乾燥、皮膚障害、そう痒症、皮膚色素過剰、色素沈着障害が各 1 例 1 件 (2.9%) でした。重篤な『皮膚障害』の発現はなく、いずれも転帰は回復又は軽快でした。

重要な潜在的リスク

2.4.8 『血栓性微小血管症』

安全性解析対象症例 34 例のうち、『血栓性微小血管症』の発現はありませんでした。

2.4.9 『肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群』

安全性解析対象症例 34 例のうち、『肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群』の発現はありませんでした。

表2.4-1 安全性検討事項に設定した事象の発現状況一覧

解析対象集団：安全性解析対象症例

| ①調査施設数 | | 13 | | | | | |
|--------------------|------------|-----|----|-------|-----|----|------|
| ②調査症例数 | | 34 | | | | | |
| 重篤性 | | 重篤 | | | 非重篤 | | |
| 安全性検討事項に設定した事象 | | 症例数 | 件数 | 症例率 | 症例数 | 件数 | 症例率 |
| 重要な特定されたリスク | | | | | | | |
| 『感染症』 | | 1 | 1 | 2.9 | 2 | 3 | 5.9 |
| | クレブシエラ性敗血症 | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 肛門膿瘍 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 感染 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 咽頭炎 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| 『骨髄抑制』 | | 34 | 60 | 100.0 | 3 | 3 | 8.8 |
| | 貧血 | 1 | 1 | 2.9 | 2 | 2 | 5.9 |
| | 骨髄抑制 | 33 | 33 | 97.1 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 血小板減少症 | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 発熱性好中球減少症 | 21 | 21 | 61.8 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 好中球減少症 | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 血小板数減少 | 2 | 2 | 5.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| | ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | リンパ球数減少 | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| 『出血』 | | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 『肺水腫、浮腫、体液貯留』 | | 1 | 2 | 2.9 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 体液貯留 | 1 | 1 | 2.9 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 消化管浮腫* | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| 『腎機能障害』 | | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 腎機能障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| 『胃腸障害』 | | 4 | 8 | 11.8 | 28 | 47 | 82.4 |
| | 食欲減退 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 粘膜障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 肛門の炎症 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 胃腸障害 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 5.9 |
| | 消化管浮腫* | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 胃腸粘膜障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 胃粘膜病変 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 大腸炎 | 1 | 1 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 胃炎 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 胃腸の炎症 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 食道炎 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 下痢 | 2 | 2 | 5.9 | 13 | 13 | 38.2 |
| | 腹痛 | 1 | 1 | 2.9 | 2 | 2 | 5.9 |
| | 悪心 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 嘔吐 | 1 | 1 | 2.9 | 3 | 3 | 8.8 |
| | 口腔障害 | 0 | 0 | 0.0 | 7 | 7 | 20.6 |
| | 口内炎 | 2 | 2 | 5.9 | 10 | 10 | 29.4 |
| | 口唇乾燥 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| 『皮膚障害』 | | 0 | 0 | 0.0 | 6 | 7 | 17.6 |
| | 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 皮膚障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 5.9 |
| | そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 皮膚色素過剰 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 色素沈着障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.9 |
| 重要な潜在的リスク | | | | | | | |
| 『血栓性微小血管症』 | | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 『肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群』 | | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |

・『 』：RMPにおける安全性検討事項

・消化管浮腫は安全性検討事項に設定した事象の「肺水腫、浮腫、体液貯留」及び「胃腸障害」のどちらにも該当するため、重複して記載しています

・MedDRA/J (Ver.23.1) により、安全性検討事項に該当する事象はPTで記載しています

表2.4-2 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況

解析対象集団：安全性解析対象症例

| ①調査施設数 | | 13 | | | | | |
|---------------------------------|--------------|------|--------|-----------|---------|-----------|--------------------------|
| ②調査症例数 | | 34 | | | | | |
| 『胃腸障害』 | | | なし | | あり | | |
| ③副作用等の発現症例数 | | | 4 | | 30 | | |
| ④症例数(%) (③/②×100) | | | 11.8 | | 88.2 | | |
| 患者背景因子 | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | % | 検定 |
| 性別 | 男 | 20 | 4 | 20.0 | 16 | 80.0 | p=0.075 ¹⁾ |
| | 女 | 14 | 0 | 0.0 | 14 | 100.0 | |
| 年齢 (歳) | 0~4 歳 | 14 | 2 | 14.3 | 12 | 85.7 | p=0.230 ²⁾ |
| | 5~9 歳 | 8 | 2 | 25.0 | 6 | 75.0 | |
| | 10~14 歳 | 3 | 0 | 0.0 | 3 | 100.0 | |
| | 15~19 歳 | 6 | 0 | 0.0 | 6 | 100.0 | |
| | 20~24 歳 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| | 30 歳以上 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 平均値±SD | | | 4.25±1.50 | | 9.80±9.10 | |
| 中央値 (最小~最大) | | | 4(3~6) | | 5(0~33) | | |
| 本剤総投与量 (mg/m ²) | <700 | 6 | 1 | 16.7 | 5 | 83.3 | p=0.681 ¹⁾ |
| | 700≤ <900 | 28 | 3 | 10.7 | 25 | 89.3 | |
| 本剤以外の前治療薬剤 | なし | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | p=0.084 ¹⁾ |
| | あり | 32 | 3 | 9.4 | 29 | 90.6 | |
| | メルファラン | 30 | 2 | 6.7 | 28 | 93.3 | p=0.012 ^{*1)3)} |
| | その他 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | p=0.084 ¹⁾⁴⁾ |
| メルファラン総投与量 (mg/m ²) | <210 | 23 | 2 | 8.7 | 21 | 91.3 | p=0.419 ¹⁾ |
| | 210≤ <300 | 7 | 0 | 0.0 | 7 | 100.0 | |
| | 不明 | 4 | 2 | 50.0 | 2 | 50.0 | |
| 薬剤以外の前治療 | なし | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 移植細胞の種類 | 末梢血 | 32 | 4 | 12.5 | 28 | 87.5 | p=0.595 ¹⁾ |
| | その他 (骨髄) | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| 造血幹細胞移植の施行歴 | なし | 29 | 3 | 10.3 | 26 | 89.7 | p=0.536 ¹⁾ |
| | あり | 5 | 1 | 20.0 | 4 | 80.0 | |
| | 直近の移植が6カ月以内 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | p=0.361 ¹⁾ |
| | 直近の移植が6カ月以上前 | 3 | 1 | 33.3 | 2 | 66.7 | |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-2 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（続き）

| 『胃腸障害』 | | | なし | | あり | | 検定 | |
|---|---------|-----|------|------|------|-------|-----------------------|-----------------------|
| 患者背景因子 | | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | | % |
| 原疾患名 | 神経芽腫 | なし | 26 | 3 | 11.5 | 23 | 88.5 | p=0.941 ¹⁾ |
| | | あり | 8 | 1 | 12.5 | 7 | 87.5 | |
| | 中枢神経腫瘍 | なし | 20 | 2 | 10.0 | 18 | 90.0 | p=0.703 ¹⁾ |
| | | あり | 14 | 2 | 14.3 | 12 | 85.7 | |
| | 横紋筋肉腫 | なし | 31 | 4 | 12.9 | 27 | 87.1 | p=0.508 ¹⁾ |
| | | あり | 3 | 0 | 0.0 | 3 | 100.0 | |
| | ユーイング肉腫 | なし | 32 | 4 | 12.5 | 28 | 87.5 | p=0.595 ¹⁾ |
| | | あり | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 胚細胞腫瘍 | なし | 32 | 3 | 9.4 | 29 | 90.6 | p=0.084 ¹⁾ |
| | | あり | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | |
| | 腎臓癌 | なし | 32 | 4 | 12.5 | 28 | 87.5 | p=0.595 ¹⁾ |
| | | あり | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| 肺芽腫 | なし | 33 | 4 | 12.1 | 29 | 87.9 | p=0.711 ¹⁾ | |
| | あり | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | | |
| その他の悪性腫瘍 | なし | 31 | 4 | 12.9 | 27 | 87.1 | p=0.508 ¹⁾ | |
| | あり | 3 | 0 | 0.0 | 3 | 100.0 | | |
| 小児悪性固形腫瘍発症回数 | | 初発 | 21 | 4 | 19.0 | 17 | 81.0 | p=0.094 ¹⁾ |
| | | 再発 | 13 | 0 | 0.0 | 13 | 100.0 | |
| 合併症 | なし | | 22 | 4 | 18.2 | 18 | 81.8 | p=0.116 ¹⁾ |
| | あり | | 12 | 0 | 0.0 | 12 | 100.0 | |
| | 感染症 | なし | 10 | 0 | 0.0 | 10 | 100.0 | p=0.595 ¹⁾ |
| | | あり | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 肝機能障害 | なし | 10 | 0 | 0.0 | 10 | 100.0 | p=0.595 ¹⁾ |
| | | あり | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 腎機能障害 | なし | 12 | 0 | 0.0 | 12 | 100.0 | - |
| | その他 | なし | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | p=0.141 ¹⁾ |
| あり | | 11 | 0 | 0.0 | 11 | 100.0 | | |
| 重複癌 | なし | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - | |
| 既往歴 | | なし | 29 | 4 | 13.8 | 25 | 86.2 | p=0.377 ¹⁾ |
| | | あり | 5 | 0 | 0.0 | 5 | 100.0 | |
| 前治療前の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) | | 0 | 10 | 1 | 10.0 | 9 | 90.0 | p=0.223 ²⁾ |
| | | 1 | 16 | 1 | 6.3 | 15 | 93.8 | |
| | | 2 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| | | 3 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| | | 4 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | |
| | | 未調査 | 4 | 1 | 25.0 | 3 | 75.0 | |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-2 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（続き）

| 『胃腸障害』 | | なし | | | あり | | 検定 |
|--|----------------------------------|------|-----|------|-----|-------|-----------------------|
| 臨床検査値 | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | % | |
| 前治療前のバイタルサイン/収縮期血圧 (mmHg) | <85 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | p=0.832 ²⁾ |
| | 85≦ <120 | 31 | 4 | 12.9 | 27 | 87.1 | |
| | 120≦ <180 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前のバイタルサイン/拡張期血圧 (mmHg) | 40≦ <80 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 前治療前のバイタルサイン/脈拍数 (bpm) | 40≦ <120 | 27 | 4 | 14.8 | 23 | 85.2 | p=0.278 ¹⁾ |
| | 120≦ | 7 | 0 | 0.0 | 7 | 100.0 | |
| 前治療前のバイタルサイン/体温 (°C) | 34≦ <39 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 前治療前の血液学的検査測定値/白血球数 (/mm ³) | <1000 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | p=0.684 ²⁾ |
| | 1000≦ <2000 | 17 | 3 | 17.6 | 14 | 82.4 | |
| | 2000≦ <3000 | 6 | 0 | 0.0 | 6 | 100.0 | |
| | 3000≦ <3300 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| | 3300≦ <8600 | 9 | 1 | 11.1 | 8 | 88.9 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³) | 男： <4.20 女： <3.84 | 30 | 4 | 13.3 | 26 | 86.7 | p=0.437 ¹⁾ |
| | 男： 4.20≦ <5.54 女： 3.84≦ <4.88 | 4 | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/ヘモグロビン (g/dL) | <8.0 | 4 | 1 | 25.0 | 3 | 75.0 | p=0.299 ²⁾ |
| | 8.0≦ <10.0 | 15 | 2 | 13.3 | 13 | 86.7 | |
| | 男： 10.0≦ <13.0 女： 10.0≦ <12.0 | 14 | 1 | 7.1 | 13 | 92.9 | |
| | 男： 13.0≦ 女： 12.0≦ | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/ヘマトクリット (%) | 男： <40.2 女： <34.4 | 32 | 4 | 12.5 | 28 | 87.5 | p=0.595 ¹⁾ |
| | 男： 40.2≦ <49.4 女： 34.4≦ <45.6 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |

『 』： RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-2 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（続き）

| 『胃腸障害』 | | なし | | あり | | 検定 | |
|--|----------------------------------|------|-----|------|-----|-------|-----------------------|
| | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | | % |
| 前治療前の血液学的検査測定値/血小板数 (×10 ⁴ /mm ³) | <2.5 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | p=0.973 ²⁾ |
| | 2.5 ≤ <5.0 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| | 5.0 ≤ <7.5 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 7.5 ≤ <15.8 | 15 | 3 | 20.0 | 12 | 80.0 | |
| | 15.8 ≤ <34.8 | 15 | 1 | 6.7 | 14 | 93.3 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/網状赤血球比率 (%) | <0.5 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | p=0.150 ²⁾ |
| | 0.5 ≤ <1.5 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 1.5 ≤ | 23 | 2 | 8.7 | 21 | 91.3 | |
| | 不明 | 7 | 1 | 14.3 | 6 | 85.7 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/好中球数 (/mm ³) | <500 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | p=0.619 ²⁾ |
| | 500 ≤ <1000 | 11 | 2 | 18.2 | 9 | 81.8 | |
| | 1000 ≤ <1500 | 7 | 1 | 14.3 | 6 | 85.7 | |
| | 男：1500 ≤ <3900 女：1500 ≤ <3500 | 11 | 1 | 9.1 | 10 | 90.9 | |
| | 男：3900 ≤ 女：3500 ≤ | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/好酸球数 (/mm ³) | <30 | 19 | 1 | 5.3 | 18 | 94.7 | p=0.185 ¹⁾ |
| | 30 ≤ <500 | 15 | 3 | 20.0 | 12 | 80.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/好塩基球数 (/mm ³) | 0 ≤ <90 | 33 | 4 | 12.1 | 29 | 87.9 | - |
| | 不明 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/単球数 (/mm ³) | <102 | 3 | 1 | 33.3 | 2 | 66.7 | p=0.193 ²⁾ |
| | 102 ≤ <500 | 26 | 3 | 11.5 | 23 | 88.5 | |
| | 500 ≤ | 4 | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/リンパ球数 (/mm ³) | <200 | 3 | 0 | 0.0 | 3 | 100.0 | p=0.687 ²⁾ |
| | 200 ≤ <500 | 15 | 2 | 13.3 | 13 | 86.7 | |
| | 500 ≤ <800 | 8 | 1 | 12.5 | 7 | 87.5 | |
| | 800 ≤ <4000 | 7 | 1 | 14.3 | 6 | 85.7 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-2 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（続き）

| 『胃腸障害』 | | なし | | あり | | 検定 | |
|--|--------------------------|------|-----|-------|-----|-------|-----------------------|
| 臨床検査値 | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | | % |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/総蛋白 (g/dL) | <6.5 | 20 | 3 | 15.0 | 17 | 85.0 | p=0.704 ¹⁾ |
| | 6.5≤ <8.0 | 10 | 1 | 10.0 | 9 | 90.0 | |
| | 不明 | 4 | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/アルブミン (g/dL) | <4.0 | 17 | 3 | 17.6 | 14 | 82.4 | p=0.287 ¹⁾ |
| | 4.0≤ | 17 | 1 | 5.9 | 16 | 94.1 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/総ビリルビン (mg/dL) | 0.2≤ <1.0 | 33 | 3 | 9.1 | 30 | 90.9 | - |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/AST (IU/L) | <30 | 14 | 0 | 0.0 | 14 | 100.0 | p=0.134 ²⁾ |
| | 30≤ <100 | 19 | 4 | 21.1 | 15 | 78.9 | |
| | 100≤ <200 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/ALT (IU/L) | <30 | 19 | 1 | 5.3 | 18 | 94.7 | p=0.380 ²⁾ |
| | 30≤ <100 | 13 | 3 | 23.1 | 10 | 76.9 | |
| | 100≤ <200 | 2 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/ALP (IU/L) | <322 | 6 | 0 | 0.0 | 6 | 100.0 | p=0.502 ¹⁾ |
| | 322≤ <1795 | 14 | 1 | 7.1 | 13 | 92.9 | |
| | 不明 | 14 | 3 | 21.4 | 11 | 78.6 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/LDH (IU/L) | <240 | 20 | 3 | 15.0 | 17 | 85.0 | p=0.461 ²⁾ |
| | 240≤ <612.5 | 13 | 1 | 7.7 | 12 | 92.3 | |
| | 612.5≤ | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/γ-GTP (IU/L) | 男：<70 女：<30 | 23 | 2 | 8.7 | 21 | 91.3 | p=0.494 ¹⁾ |
| | 男：70≤ <350 女：30≤ <150 | 5 | 0 | 0.0 | 5 | 100.0 | |
| | 不明 | 6 | 2 | 33.3 | 4 | 66.7 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/BUN (mg/dL) | <21 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/血清クレアチン (mg/dL) | 男：<1.04 女：<0.79 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/eGFR (mL/min/1.73m ²) | 45≤ <60 | 1 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | p=0.729 ²⁾ |
| | 60≤ <90 | 4 | 1 | 25.0 | 3 | 75.0 | |
| | 90≤ | 29 | 3 | 10.3 | 26 | 89.7 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/Na (mEq/L) | 130≤ <155 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/K (mEq/L) | 3.0≤ <6.0 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/Cl (mEq/L) | 98≤ <110 | 34 | 4 | 11.8 | 30 | 88.2 | - |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-3 患者背景因子別重篤な『胃腸障害』発現状況

解析対象集団：安全性解析対象症例

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|--------------|------|-----------|-------|-----------|-----------------------|-------------------------|
| ①調査施設数 | | 13 | | | | | | |
| ②調査症例数 | | 34 | | | | | | |
| 重篤な『胃腸障害』 | | ↙ | なし | | あり | | | |
| ③副作用等の発現症例数 | | | 30 | | 4 | | | |
| ④症例数(%) (③/②×100) | | | 88.2 | | 11.8 | | | |
| 患者背景因子 | | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | % | 検定 |
| 性別 | 男 | 20 | 17 | 85.0 | 3 | 15.0 | p=0.627 ¹⁾ | |
| | 女 | 14 | 13 | 92.9 | 1 | 7.1 | | |
| 年齢 (歳) | 0~4歳 | 14 | 14 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.836 ²⁾ | |
| | 5~9歳 | 8 | 5 | 62.5 | 3 | 37.5 | | |
| | 10~14歳 | 3 | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 15~19歳 | 6 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | | |
| | 20~24歳 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 30歳以上 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 平均値±SD | | | 9.10±9.07 | | 9.50±6.61 | | |
| | 中央値 (最小~最大) | | | 5(0~33) | | 7(5~19) | | |
| 本剤総投与量 (mg/m ²) | <700 | 6 | 6 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | 700≦ <900 | 28 | 24 | 85.7 | 4 | 14.3 | | |
| 本剤以外の前治療薬剤 | なし | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | あり | 32 | 28 | 87.5 | 4 | 12.5 | | |
| | | メルファラン | 30 | 26 | 86.7 | 4 | 13.3 | p=1.000 ¹⁾³⁾ |
| | | その他 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=1.000 ¹⁾⁴⁾ |
| メルファラン総投与量 (mg/m ²) | <210 | 23 | 19 | 82.6 | 4 | 17.4 | p=0.548 ¹⁾ | |
| | 210≦ <300 | 7 | 7 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| 薬剤以外の前治療 | なし | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - | |
| 移植細胞の種類 | 末梢血 | 32 | 29 | 90.6 | 3 | 9.4 | p=0.225 ¹⁾ | |
| | その他 (骨髄) | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | | |
| 造血幹細胞移植の施行歴 | なし | 29 | 25 | 86.2 | 4 | 13.8 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | あり | 5 | 5 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | | 直近の移植が6カ月以内 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | - |
| | | 直近の移植が6カ月以上前 | 3 | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 | |

『 』: RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-3 患者背景因子別重篤な『胃腸障害』発現状況（続き）

| 重篤な『胃腸障害』 | | 患者背景因子 | なし | | あり | | 検定 | | |
|--|--------------|--------|------|------|-------|------|------|-----------------------|-----------------------|
| | | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | | % | |
| 原疾患名 | 神経芽腫 | なし | 26 | 22 | 84.6 | 4 | 15.4 | p=0.551 ¹⁾ | |
| | | あり | 8 | 8 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 中枢神経腫瘍 | なし | 20 | 17 | 85.0 | 3 | 15.0 | p=0.627 ¹⁾ | |
| | | あり | 14 | 13 | 92.9 | 1 | 7.1 | | |
| | 横紋筋肉腫 | なし | 31 | 27 | 87.1 | 4 | 12.9 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | | あり | 3 | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | ユーイング肉腫 | なし | 32 | 29 | 90.6 | 3 | 9.4 | p=0.225 ¹⁾ | |
| | | あり | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | | |
| | 胚細胞腫瘍 | なし | 32 | 28 | 87.5 | 4 | 12.5 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | | あり | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 腎臓癌 | なし | 32 | 29 | 90.6 | 3 | 9.4 | p=0.225 ¹⁾ | |
| | | あり | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | | |
| | 肺芽腫 | なし | 33 | 29 | 87.9 | 4 | 12.1 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | | あり | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | その他の悪性腫瘍 | なし | 31 | 28 | 90.3 | 3 | 9.7 | p=0.322 ¹⁾ | |
| | | あり | 3 | 2 | 66.7 | 1 | 33.3 | | |
| | 小児悪性固形腫瘍発症回数 | | 初発 | 21 | 20 | 95.2 | 1 | 4.8 | p=0.274 ¹⁾ |
| | | | 再発 | 13 | 10 | 76.9 | 3 | 23.1 | |
| 合併症 | なし | | 22 | 21 | 95.5 | 1 | 4.5 | p=0.115 ¹⁾ | |
| | あり | | 12 | 9 | 75.0 | 3 | 25.0 | | |
| | 感染症 | なし | 10 | 7 | 70.0 | 3 | 30.0 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | | あり | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 肝機能障害 | なし | 10 | 7 | 70.0 | 3 | 30.0 | p=1.000 ¹⁾ | |
| | | あり | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 腎機能障害 | | なし | 12 | 9 | 75.0 | 3 | 25.0 | - |
| | その他 | なし | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.089 ¹⁾ | |
| あり | | 11 | 8 | 72.7 | 3 | 27.3 | | | |
| 重複癌 | | なし | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - | |
| | | あり | 0 | | | | | | |
| 既往歴 | | なし | 29 | 27 | 93.1 | 2 | 6.9 | p=0.094 ¹⁾ | |
| | | あり | 5 | 3 | 60.0 | 2 | 40.0 | | |
| 前治療前のEastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) | | 0 | 10 | 8 | 80.0 | 2 | 20.0 | p=0.339 ²⁾ | |
| | | 1 | 16 | 14 | 87.5 | 2 | 12.5 | | |
| | | 2 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | | 3 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | | 4 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |
| | | 未調査 | 4 | 4 | 100.0 | 0 | 0.0 | | |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-3 患者背景因子別重篤な『胃腸障害』発現状況（続き）

| 重篤な『胃腸障害』 | | なし | | あり | | 検定 | |
|--|--------------------------------------|------|-----|-------|-----|------|-----------------------|
| | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | | % |
| 臨床検査値 前治療前のバイタルサイン/収縮期 期血圧 (mmHg) | <85 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.832 ²⁾ |
| | 85≦ <120 | 31 | 27 | 87.1 | 4 | 12.9 | |
| | 120≦ <180 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前のバイタルサイン/拡張 期血圧 (mmHg) | 40≦ <80 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |
| 前治療前のバイタルサイン/脈拍 数 (bpm) | 40≦ <120 | 27 | 23 | 85.2 | 4 | 14.8 | p=0.559 ¹⁾ |
| | 120≦ | 7 | 7 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前のバイタルサイン/体温 (℃) | 34≦ <39 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |
| 前治療前の血液学的検査測定 値/白血球数 (/mm ³) | <1000 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.221 ²⁾ |
| | 1000≦ <2000 | 17 | 16 | 94.1 | 1 | 5.9 | |
| | 2000≦ <3000 | 6 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | |
| | 3000≦ <3300 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 3300≦ <8600 | 9 | 7 | 77.8 | 2 | 22.2 | |
| 前治療前の血液学的検査測定 値/赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³) | 男：<4.20 女：<3.84 | 30 | 27 | 90.0 | 3 | 10.0 | p=0.409 ¹⁾ |
| | 男：4.20≦ <5.54 女：3.84≦ <4.88 | 4 | 3 | 75.0 | 1 | 25.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定 値/ヘモグロビン (g/dL) | <8.0 | 4 | 3 | 75.0 | 1 | 25.0 | p=0.762 ²⁾ |
| | 8.0≦ <10.0 | 15 | 14 | 93.3 | 1 | 6.7 | |
| | 男：10.0≦ <13.0 女：10.0≦ <12.0 | 14 | 12 | 85.7 | 2 | 14.3 | |
| | 男：13.0≦ 女：12.0≦ | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定 値/ヘマトクリット (%) | 男：<40.2 女：<34.4 | 32 | 28 | 87.5 | 4 | 12.5 | p=1.000 ¹⁾ |
| | 男：40.2≦ <49.4 女：34.4≦ <45.6 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定 値/血小板数 (×10 ⁴ /mm ³) | <2.5 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.973 ²⁾ |
| | 2.5≦ <5.0 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 5.0≦ <7.5 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | |
| | 7.5≦ <15.8 | 15 | 14 | 93.3 | 1 | 6.7 | |
| | 15.8≦ <34.8 | 15 | 13 | 86.7 | 2 | 13.3 | |
| 前治療前の血液学的検査測定 値/網状赤血球比率 (%) | <0.5 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.471 ²⁾ |
| | 0.5≦ <1.5 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 1.5≦ | 23 | 20 | 87.0 | 3 | 13.0 | |
| | 不明 | 7 | 6 | 85.7 | 1 | 14.3 | |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-3 患者背景因子別重篤な『胃腸障害』発現状況（続き）

| 重篤な『胃腸障害』 | | なし | | あり | | 検定 | |
|--|--------------------------------|------|-----|-------|-----|------|-----------------------|
| | | 全症例数 | 症例数 | % | 症例数 | | % |
| 臨床検査値 前治療前の血液学的検査測定値/好中球数 (/mm ³) | <500 | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.320 ²⁾ |
| | 500≤ <1000 | 11 | 10 | 90.9 | 1 | 9.1 | |
| | 1000≤ <1500 | 7 | 7 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 男：1500≤ <3900 女：1500≤ <3500 | 11 | 8 | 72.7 | 3 | 27.3 | |
| | 男：3900≤ 女：3500≤ | 2 | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/好酸球数 (/mm ³) | <30 | 19 | 17 | 89.5 | 2 | 10.5 | p=1.000 ¹⁾ |
| | 30≤ <500 | 15 | 13 | 86.7 | 2 | 13.3 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/好塩基球数 (/mm ³) | 0≤ <90 | 33 | 29 | 87.9 | 4 | 12.1 | - |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/単球数 (/mm ³) | <102 | 3 | 2 | 66.7 | 1 | 33.3 | p=0.888 ²⁾ |
| | 102≤ <500 | 26 | 24 | 92.3 | 2 | 7.7 | |
| | 500≤ | 4 | 3 | 75.0 | 1 | 25.0 | |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液学的検査測定値/リンパ球数 (/mm ³) | <200 | 3 | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.326 ²⁾ |
| | 200≤ <500 | 15 | 14 | 93.3 | 1 | 6.7 | |
| | 500≤ <800 | 8 | 6 | 75.0 | 2 | 25.0 | |
| | 800≤ <4000 | 7 | 6 | 85.7 | 1 | 14.3 | |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/総蛋白 (g/dL) | <6.5 | 20 | 17 | 85.0 | 3 | 15.0 | p=1.000 ¹⁾ |
| | 6.5≤ <8.0 | 10 | 9 | 90.0 | 1 | 10.0 | |
| | 不明 | 4 | 4 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/アルブミン (g/dL) | <4.0 | 17 | 15 | 88.2 | 2 | 11.8 | p=1.000 ¹⁾ |
| | 4.0≤ | 17 | 15 | 88.2 | 2 | 11.8 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/総ビリルビン (mg/dL) | 0.2≤ <1.0 | 33 | 29 | 87.9 | 4 | 12.1 | - |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/AST (IU/L) | <30 | 14 | 11 | 78.6 | 3 | 21.4 | p=0.150 ²⁾ |
| | 30≤ <100 | 19 | 18 | 94.7 | 1 | 5.3 | |
| | 100≤ <200 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/ALT (IU/L) | <30 | 19 | 16 | 84.2 | 3 | 15.8 | p=1.000 ²⁾ |
| | 30≤ <100 | 13 | 13 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 100≤ <200 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/ALP (IU/L) | <322 | 6 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | p=0.521 ¹⁾ |
| | 322≤ <1795 | 14 | 13 | 92.9 | 1 | 7.1 | |
| | 不明 | 14 | 12 | 85.7 | 2 | 14.3 | |
| 前治療前の血液生化学的検査測定値/LDH (IU/L) | <240 | 20 | 18 | 90.0 | 2 | 10.0 | p=0.821 ²⁾ |
| | 240≤ <612.5 | 13 | 11 | 84.6 | 2 | 15.4 | |
| | 612.5≤ | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

表2.4-3 患者背景因子別重篤な『胃腸障害』発現状況（続き）

| 重篤な『胃腸障害』 | | 全症例数 | なし | | あり | | 検定 |
|---|--------------------------------|------|-----|-------|-----|------|-----------------------|
| 臨床検査値 | | | 症例数 | % | 症例数 | % | |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/γ-GTP (IU/L) | 男：<70 女：<30 | 23 | 19 | 82.6 | 4 | 17.4 | p=1.000 ¹⁾ |
| | 男：70≤ <350 女：30≤ <150 | 5 | 5 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 不明 | 6 | 6 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/BUN (mg/dL) | <21 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/血清クレアチニン (mg/dL) | 男：<1.04 女：<0.79 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/eGFR (mL/min/1.73m ²) | 45≤ <60 | 1 | 1 | 100.0 | 0 | 0.0 | p=0.406 ²⁾ |
| | 60≤ <90 | 4 | 4 | 100.0 | 0 | 0.0 | |
| | 90≤ | 29 | 25 | 86.2 | 4 | 13.8 | |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/Na (mEq/L) | 130≤ <155 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/K (mEq/L) | 3.0≤ <6.0 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |
| 前治療前の血液生化学的検査 測定値/Cl (mEq/L) | 98≤ <110 | 34 | 30 | 88.2 | 4 | 11.8 | - |

『 』：RMPにおける安全性検討事項

- 1) Fisherの直接確率検定
- 2) Cochran-Armitageの傾向性検定
- 3) メルファランvs本剤以外の前治療薬剤なし+その他
- 4) その他vs本剤以外の前治療薬剤なし+メルファラン

2.5 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 34 例のうち、全例に重篤な有害事象が発現しました。本調査では骨髄抑制を有害事象として取り扱い、また、好中球数が $500 /\text{mm}^3$ 未満等の場合には医師が非重篤とした事象でも重篤と取り扱っています。

発現した重篤な有害事象の発現件数は、骨髄抑制 33 件、発熱性好中球減少症 21 件、下痢、口内炎、血小板数減少（臨床検査）各 2 件、クレブシエラ性敗血症、貧血、血小板減少症、好中球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、体液貯留、消化管浮腫、大腸炎、腹痛、嘔吐、リンパ球数減少各 1 件でした。

これらすべての重篤な有害事象は調査医師により本剤との因果関係が否定されませんでした。いずれも転帰は回復又は軽快でした。事象別の転帰は、骨髄抑制が回復（25 件）及び軽快（8 件）、発熱性好中球減少症が回復（15 件）及び軽快（6 件）、下痢、口内炎、血小板数減少（臨床検査）が回復、軽快各 1 件、クレブシエラ性敗血症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球数減少各 1 件がすべて回復、血球貪食性リンパ組織球症、体液貯留、消化管浮腫、大腸炎、腹痛、嘔吐各 1 件がすべて軽快でした。

2.5.1 死亡

本調査の観察期間中に、死亡に至った症例はありませんでした。

2.6 臨床検査等

2.6.1 期間別血液学的検査値

期間別血液学的検査値の平均及び標準偏差一覧を表 2.6-1 に示します。また、血液学的検査値の推移を図 2.6-1~6 に示します。白血球数、血小板数、網状赤血球数比率、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）等の血液学的検査値は、本剤投与後に大きく低下し、移植期（4 週目）までに回復傾向が見られました。赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットは臨床的に問題となる大きな変動は見られませんでした。

表 2.6-1 期間別血液学的検査値の平均及び標準偏差一覧

解析対象集団：安全性解析対象症例

| 項目 | 時期 | 検査値 | | | 前治療前からの変化量 | | | | 検定※ |
|--|----------------------|-----|--------|----------|----------------------|--------|----------|------------------------|-----------|
| | | 例数 | 平均値 | ± SD | 中央値 (最小～最大) | 平均値 | ± SD | 中央値 (最小～最大) | |
| 白血球数 [/mm ³] | 前治療前 | 34 | 2703.5 | ± 1834.7 | 1905 (470 ~ 8320) | | | | |
| | 前治療期 (本剤投与開始の3～7日目) | 24 | 1560.8 | ± 1018.5 | 1455 (250 ~ 3900) | -1149 | ± 2092.7 | -830 (-7380 ~ 2300) | p=0.013 * |
| | 前移植期 (移植直近) | 34 | 841.9 | ± 1182.4 | 280 (0 ~ 3890) | -1862 | ± 2142.2 | -1600 (-8200 ~ 1400) | p<0.001 * |
| | 移植期 (1週目) | 27 | 101.6 | ± 97.3 | 70 (0 ~ 390) | -2491 | ± 1805.6 | -1800 (-8200 ~ -420) | p<0.001 * |
| | 移植期 (2週目) | 34 | 4043.5 | ± 2614.3 | 4010 (30 ~ 9420) | 1340.0 | ± 2947.0 | 790 (-6270 ~ 7130) | p=0.012 * |
| | 移植期 (3週目) | 33 | 3081.5 | ± 1814.6 | 2580 (450 ~ 7700) | 341.5 | ± 2458.5 | 600 (-5720 ~ 5900) | p=0.431 |
| | 移植期 (4週目) 又は観察中止時 | 31 | 3561.6 | ± 2809.1 | 2800 (80 ~ 15000) | 848.7 | ± 3063.7 | 540 (-5530 ~ 13200) | p=0.133 |
| 赤血球数 [×10 ⁶ /mm ³] | 前治療前 | 34 | 3.23 | ± 0.52 | 3.14 (2.51 ~ 4.22) | | | | |
| | 前治療期 (本剤投与開始の3～7日目) | 24 | 3.11 | ± 0.53 | 3.02 (2.31 ~ 4.35) | -0.23 | ± 0.34 | -0.22 (-1.03 ~ 0.31) | p=0.003 * |
| | 前移植期 (移植直近) | 34 | 3.06 | ± 0.50 | 3.04 (1.95 ~ 3.93) | -0.17 | ± 0.58 | -0.18 (-1.40 ~ 1.11) | p=0.088 |
| | 移植期 (1週目) | 34 | 3.00 | ± 0.57 | 2.87 (2.32 ~ 4.79) | -0.24 | ± 0.73 | -0.26 (-1.86 ~ 1.45) | p=0.067 |
| | 移植期 (2週目) | 34 | 3.06 | ± 0.61 | 3.11 (1.82 ~ 4.97) | -0.18 | ± 0.66 | -0.23 (-1.26 ~ 0.96) | p=0.125 |
| | 移植期 (3週目) | 33 | 2.98 | ± 0.45 | 3.03 (1.67 ~ 3.92) | -0.26 | ± 0.57 | -0.18 (-1.58 ~ 0.94) | p=0.012 * |
| | 移植期 (4週目) 又は観察中止時 | 31 | 2.97 | ± 0.47 | 2.93 (2.16 ~ 4.18) | -0.23 | ± 0.66 | -0.08 (-1.80 ~ 1.40) | p=0.057 |
| ヘモグロビン [g/dL] | 前治療前 | 34 | 9.83 | ± 1.51 | 9.75 (7.4 ~ 12.2) | | | | |
| | 前治療期 (本剤投与開始の3～7日目) | 24 | 9.41 | ± 1.45 | 8.90 (7.0 ~ 12.5) | -0.60 | ± 0.97 | -0.55 (-2.8 ~ 0.9) | p=0.006 * |
| | 前移植期 (移植直近) | 34 | 9.29 | ± 1.50 | 9.15 (6.0 ~ 12.4) | -0.54 | ± 1.74 | -0.60 (-4.0 ~ 3.1) | p=0.081 |
| | 移植期 (1週目) | 34 | 8.94 | ± 1.69 | 8.45 (6.7 ~ 14.1) | -0.88 | ± 2.02 | -0.75 (-4.7 ~ 4.0) | p=0.016 * |
| | 移植期 (2週目) | 34 | 9.06 | ± 1.68 | 9.10 (5.5 ~ 14.8) | -0.77 | ± 1.91 | -0.75 (-4.0 ~ 2.7) | p=0.025 * |
| | 移植期 (3週目) | 33 | 8.94 | ± 1.31 | 9.10 (5.6 ~ 11.4) | -0.92 | ± 1.68 | -0.70 (-4.8 ~ 2.9) | p=0.003 * |
| | 移植期 (4週目) 又は観察中止時 | 31 | 9.05 | ± 1.42 | 9.00 (6.6 ~ 12.7) | -0.66 | ± 1.88 | -0.50 (-4.8 ~ 4.3) | p=0.059 |

* : p<0.05 ※対応のある t-検定

表 2.6-1 期間別血液学的検査値の平均及び標準偏差一覧（続き）

| 項目 | 時期 | 検査値 | | | 前治療前からの変化量 | | | | 検定※ |
|--|---------------------|-----|--------------|-----------------------|---------------|------------------------|--|-----------|-----|
| | | 例数 | 平均値 ± SD | 中央値（最小～最大） | 平均値 ± SD | 中央値（最小～最大） | | | |
| ヘマトクリット [%] | 前治療前 | 34 | 28.86 ± 4.74 | 27.40 (21.0 ~ 36.0) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 24 | 27.50 ± 4.37 | 26.70 (19.8 ~ 37.2) | -1.82 ± 2.71 | -1.95 (-7.3 ~ 2.8) | | p=0.003 * | |
| | 前移植期（移植直近） | 34 | 26.90 ± 4.39 | 26.70 (16.8 ~ 36.0) | -1.96 ± 5.05 | -1.65 (-12.4 ~ 9.4) | | p=0.030 * | |
| | 移植期（1週目） | 34 | 25.85 ± 4.96 | 25.05 (18.4 ~ 41.0) | -3.00 ± 6.25 | -2.05 (-16.0 ~ 12.2) | | p=0.008 * | |
| | 移植期（2週目） | 34 | 26.36 ± 4.93 | 26.15 (16.2 ~ 42.6) | -2.50 ± 5.94 | -2.00 (-13.5 ~ 7.1) | | p=0.020 * | |
| | 移植期（3週目） | 33 | 26.27 ± 4.09 | 27.00 (15.7 ~ 33.7) | -2.74 ± 5.17 | -2.30 (-14.1 ~ 7.9) | | p=0.005 * | |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 31 | 26.56 ± 4.41 | 25.70 (19.0 ~ 37.3) | -1.99 ± 5.88 | -1.50 (-15.4 ~ 13.8) | | p=0.069 | |
| 血小板数 [×10 ⁴ /mm ³] | 前治療前 | 34 | 15.16 ± 6.73 | 14.90 (1.6 ~ 27.1) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 24 | 12.88 ± 6.32 | 14.00 (2.2 ~ 24.1) | -1.81 ± 5.65 | -2.55 (-15.3 ~ 15.5) | | p=0.130 | |
| | 前移植期（移植直近） | 34 | 8.70 ± 6.35 | 5.85 (1.6 ~ 24.6) | -6.46 ± 6.66 | -4.55 (-18.5 ~ 6.8) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（1週目） | 34 | 4.08 ± 2.77 | 3.50 (1.0 ~ 12.7) | -11.08 ± 6.95 | -10.65 (-24.0 ~ 4.1) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（2週目） | 34 | 4.44 ± 3.78 | 3.20 (0.5 ~ 14.5) | -10.72 ± 6.84 | -10.50 (-24.7 ~ 1.9) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（3週目） | 33 | 6.39 ± 3.90 | 5.80 (0.4 ~ 17.6) | -8.68 ± 6.73 | -7.90 (-24.1 ~ 7.3) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 31 | 7.50 ± 4.21 | 7.20 (0.9 ~ 16.8) | -8.05 ± 7.02 | -8.20 (-22.2 ~ 4.7) | | p<0.001 * | |
| 網状赤血球 比率 [%] | 前治療前 | 27 | 3.19 ± 1.94 | 2.83 (0.38 ~ 8.13) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 10 | 1.40 ± 0.78 | 1.33 (0.20 ~ 2.70) | -1.77 ± 1.67 | -1.20 (-5.10 ~ 0.10) | | p=0.009 * | |
| | 前移植期（移植直近） | 23 | 0.89 ± 0.88 | 0.60 (0.10 ~ 3.25) | -2.16 ± 2.01 | -1.99 (-5.80 ~ 2.83) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（1週目） | 23 | 0.28 ± 0.19 | 0.21 (0.00 ~ 0.82) | -3.11 ± 1.95 | -2.45 (-7.31 ~ 0.01) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（2週目） | 26 | 1.39 ± 1.26 | 0.78 (0.20 ~ 4.70) | -1.84 ± 2.07 | -1.75 (-6.30 ~ 2.92) | | p<0.001 * | |
| | 移植期（3週目） | 25 | 2.81 ± 3.02 | 2.53 (0.24 ~ 14.50) | -0.42 ± 3.11 | -0.10 (-5.70 ~ 8.50) | | p=0.509 | |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 25 | 3.40 ± 1.74 | 3.46 (0.38 ~ 6.45) | 0.29 ± 2.39 | 0.28 (-5.90 ~ 5.46) | | p=0.550 | |

* : p<0.05 ※対応のある t-検定

表 2.6-1 期間別血液学的検査値の平均及び標準偏差一覧（続き）

| 項目 | 時期 | 検査値 | | | | 前治療前からの変化量 | | | | 検定※ |
|-----------------------------|---------------------|-----|--------|----------|-----------------------|------------|----------|-------------------------|--|-----------|
| | | 例数 | 平均値 | ± SD | 中央値（最小～最大） | 平均値 | ± SD | 中央値（最小～最大） | | |
| 好中球数 [/ mm^3] | 前治療前 | 33 | 1648.2 | ± 1327.1 | 1250.0 (368 ~ 6213) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 22 | 1270.5 | ± 802.0 | 889.5 (240 ~ 2749) | -383.0 | ± 1601.8 | -60.0 (-4900 ~ 1848) | | p=0.275 |
| | 前移植期（移植直近） | 33 | 724.4 | ± 1078.7 | 140.0 (0 ~ 3369) | -923.9 | ± 1636.4 | -730.0 (-6213 ~ 1968) | | p=0.003 * |
| | 移植期（1週目） | 24 | 25.9 | ± 65.0 | 0.0 (0 ~ 300) | -1747 | ± 1459.9 | -1268 (-6202 ~ -360) | | p<0.001 * |
| | 移植期（2週目） | 33 | 2660.5 | ± 2176.8 | 2620.0 (20 ~ 6930) | 1012.2 | ± 2179.0 | 640.0 (-4450 ~ 5830) | | p=0.012 * |
| | 移植期（3週目） | 32 | 1694.1 | ± 1627.9 | 1000.5 (40 ~ 6468) | 17.8 | ± 2012.7 | -117.5 (-4870 ~ 5316) | | p=0.960 |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 30 | 2077.8 | ± 2704.7 | 1207.5 (10 ~ 13950) | 415.1 | ± 2909.4 | -41.0 (-4698 ~ 12798) | | p=0.441 |
| 好酸球数 [/ mm^3] | 前治療前 | 34 | 80.18 | ± 117.37 | 21.5 (0 ~ 423) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 23 | 22.43 | ± 31.42 | 9.0 (0 ~ 106) | -55.61 | ± 119.73 | 0.0 (-414 ~ 106) | | p=0.036 * |
| | 前移植期（移植直近） | 32 | 10.89 | ± 27.31 | 0.0 (0 ~ 135) | -73.64 | ± 114.61 | -19.0 (-388 ~ 18) | | p=0.001 * |
| | 移植期（1週目） | 23 | 0.00 | ± 0.00 | 0.0 (0 ~ 0) | -74.52 | ± 101.53 | -27.0 (-388 ~ 0) | | p=0.002 * |
| | 移植期（2週目） | 31 | 2.90 | ± 13.35 | 0.0 (0 ~ 74) | -60.42 | ± 94.48 | -20.0 (-388 ~ 53) | | p=0.001 * |
| | 移植期（3週目） | 28 | 9.25 | ± 25.41 | 0.0 (0 ~ 100) | -55.61 | ± 104.37 | -15.0 (-388 ~ 100) | | p=0.009 * |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 30 | 116.93 | ± 238.42 | 18.0 (0 ~ 991) | 34.07 | ± 261.58 | 0.0 (-316 ~ 991) | | p=0.481 |
| 好塩基球数 [/ mm^3] | 前治療前 | 33 | 14.15 | ± 18.63 | 9.0 (0 ~ 72) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 23 | 4.09 | ± 5.10 | 0.0 (0 ~ 15) | -6.13 | ± 13.85 | 0.0 (-50 ~ 10) | | p=0.045 * |
| | 前移植期（移植直近） | 32 | 2.03 | ± 3.79 | 0.0 (0 ~ 10) | -12.47 | ± 17.88 | -8.5 (-62 ~ 10) | | p<0.001 * |
| | 移植期（1週目） | 23 | 0.17 | ± 0.83 | 0.0 (0 ~ 4) | -15.30 | ± 20.63 | -9.0 (-72 ~ 0) | | p=0.002 * |
| | 移植期（2週目） | 31 | 15.55 | ± 26.79 | 0.0 (0 ~ 100) | 0.87 | ± 35.57 | 0.0 (-72 ~ 100) | | p=0.892 |
| | 移植期（3週目） | 29 | 13.55 | ± 18.90 | 10.0 (0 ~ 60) | -1.17 | ± 19.22 | 0.0 (-50 ~ 49) | | p=0.745 |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 28 | 25.64 | ± 37.83 | 8.0 (0 ~ 150) | 10.11 | ± 41.50 | 0.0 (-40 ~ 150) | | p=0.208 |

* : p<0.05 ※対応のある t-検定

表 2.6-1 期間別血液学的検査値の平均及び標準偏差一覧（続き）

| 項目 | 時期 | 検査値 | | | | 前治療前からの変化量 | | | | 検定※ |
|-----------------------------|---------------------|-----|--------|----------|----------------------|------------|----------|-------------------------|-----------|-----|
| | | 例数 | 平均値 | ± SD | 中央値（最小～最大） | 平均値 | ± SD | 中央値（最小～最大） | | |
| 単球数 [/ mm^3] | 前治療前 | 33 | 321.91 | ± 164.48 | 300.0 (59 ~ 700) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 22 | 48.20 | ± 69.07 | 20.0 (0 ~ 210) | -278.1 | ± 174.96 | -292.5 (-640 ~ 151) | p<0.001 * | |
| | 前移植期（移植直近） | 31 | 46.66 | ± 100.29 | 0.0 (0 ~ 381) | -277.5 | ± 185.02 | -250.0 (-690 ~ 132) | p<0.001 * | |
| | 移植期（1週目） | 22 | 20.61 | ± 27.40 | 12.7 (0 ~ 104) | -317.1 | ± 168.81 | -282.0 (-680 ~ -70) | p<0.001 * | |
| | 移植期（2週目） | 33 | 740.42 | ± 476.05 | 798.0 (10 ~ 1719) | 418.52 | ± 502.29 | 473.0 (-480 ~ 1296) | p<0.001 * | |
| | 移植期（3週目） | 32 | 608.25 | ± 371.16 | 501.0 (70 ~ 1620) | 278.47 | ± 362.74 | 236.5 (-304 ~ 1134) | p<0.001 * | |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 30 | 536.13 | ± 359.43 | 414.5 (0 ~ 1399) | 210.37 | ± 355.32 | 187.0 (-350 ~ 1140) | p=0.003 * | |
| リンパ球数 [/ mm^3] | 前治療前 | 33 | 656.70 | ± 574.37 | 470.0 (177 ~ 2780) | | | | | |
| | 前治療期（本剤投与開始の3～7日目） | 23 | 122.58 | ± 182.76 | 40.0 (0 ~ 661) | -544.8 | ± 628.39 | -360.0 (-2740 ~ 91) | p<0.001 * | |
| | 前移植期（移植直近） | 33 | 42.94 | ± 60.10 | 20.0 (0 ~ 230) | -613.8 | ± 571.44 | -431.0 (-2770 ~ -39) | p<0.001 * | |
| | 移植期（1週目） | 24 | 38.93 | ± 41.68 | 31.0 (0 ~ 140) | -673.5 | ± 646.28 | -390.0 (-2780 ~ -91) | p<0.001 * | |
| | 移植期（2週目） | 33 | 500.58 | ± 479.74 | 320.0 (0 ~ 1940) | -156.1 | ± 709.18 | -170.0 (-2710 ~ 1206) | p=0.215 | |
| | 移植期（3週目） | 32 | 706.72 | ± 596.41 | 545.0 (112 ~ 3070) | 42.31 | ± 847.98 | 51.5 (-2480 ~ 2790) | p=0.780 | |
| | 移植期（4週目） 又は観察中止時 | 30 | 795.87 | ± 554.60 | 707.0 (70 ~ 2509) | 146.83 | ± 719.45 | 116.5 (-2040 ~ 1989) | p=0.273 | |

* : p<0.05 ※対応のあるt-検定

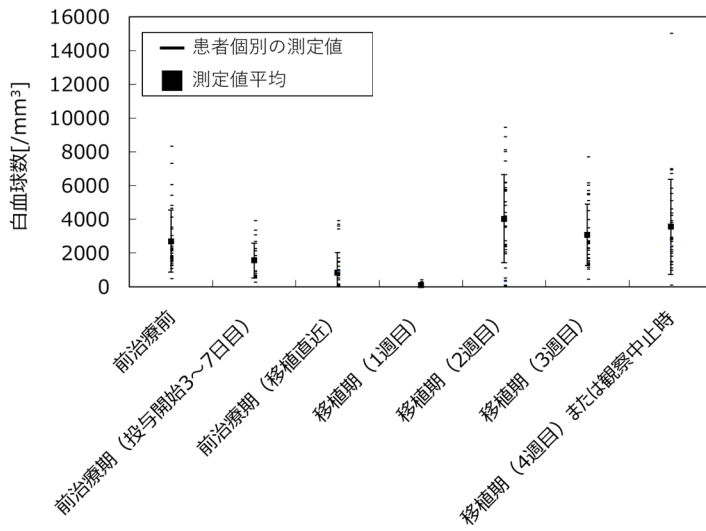


図 2.6-1 白血球数の推移

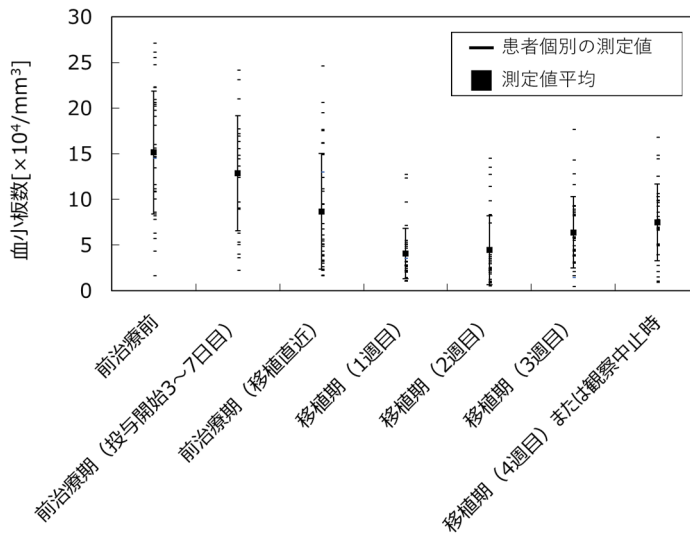


図 2.6-2 血小板数の推移

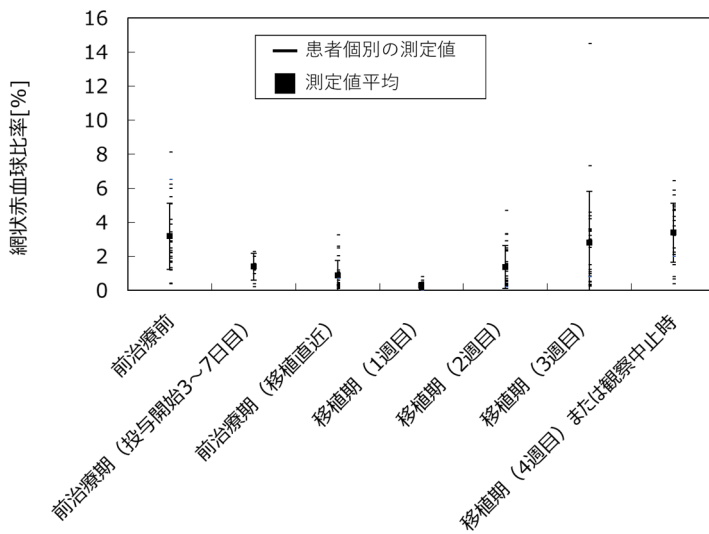


図 2.6-3 網状赤血球比率の推移

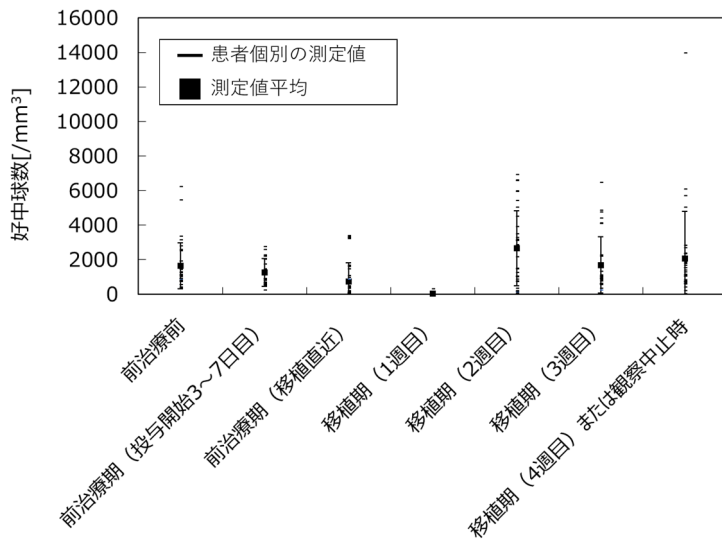


図 2.6-4 好中球数の推移

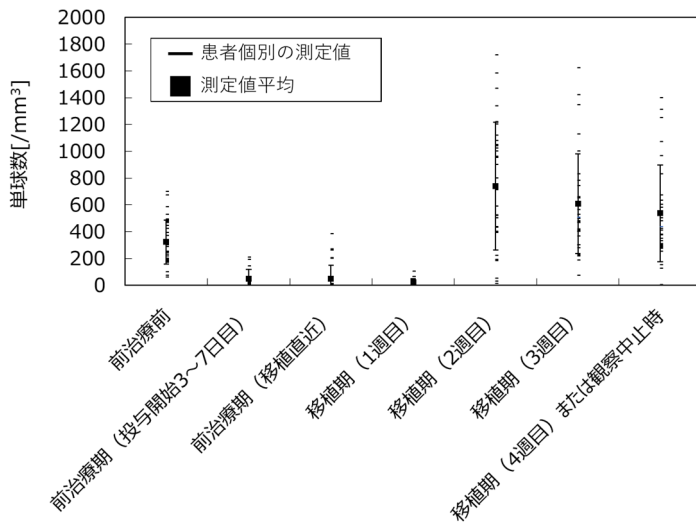


図 2.6-5 単球数の推移

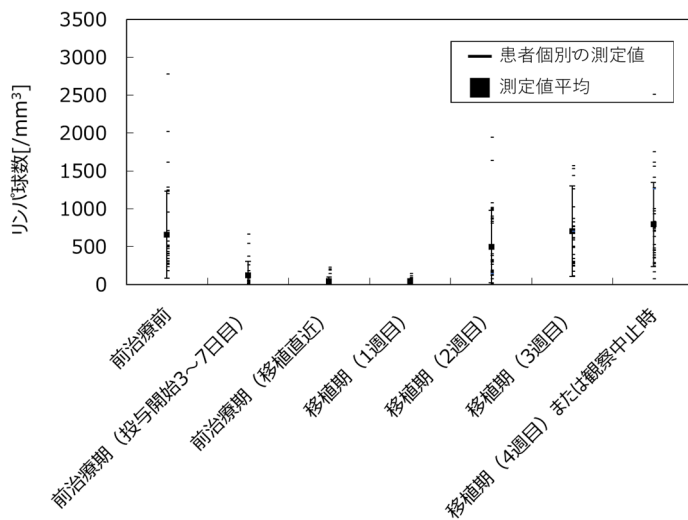


図 2.6-6 リンパ球数の推移

2.6.2 好中球数が 500 /mm³ 未満となる状況

本剤投与後造血幹細胞移植前に好中球数が 500 /mm³ 未満となった症例数は、安全性解析対象症例 34 例中 33 例でした。1 例は造血幹細胞移植の 2 日後に好中球数が 500 /mm³ 未満となりました。本症例は本剤とカルボプラチン及びラステットを併用した前治療プロトコルで移植されており、本剤投与から移植までが短期間でした。

2.6.3 造血幹細胞生着状況

安全性解析対象症例 34 例のうち、生着率は 100.0% (34/34 例) でした。

2.6.4 生着までの日数

生着までの日数（造血幹細胞移植後に 3 日間連続で好中球数が 500 /mm³ 以上となった時、移植日からその 3 日間の最終日までの日数）を表 2.6-2 に示します。安全性解析対象症例で生着ありの 34 例の移植施行日から生着までの日数中央値は 12 日（平均日数 12.62 日）でした。

表 2.6-2 生着までの日数

安全性解析対象症例で生着ありの症例

| 症例数 | 生着までの日数 | | | |
|-----|---------|---|------|------------|
| | 平均値 | ± | SD | 中央値（最小～最大） |
| 34 | 12.62 | ± | 2.41 | 12 (9～20) |

ウ. 一般使用成績調査のまとめ

1. 安全性

1.1 副作用

安全性解析対象症例 34 例のうち、34 例 140 件の副作用を認め、副作用発現割合は 100.0% (34/34 例) でした。発現割合が高かった副作用は、器官別大分類別では、血液およびリンパ系障害 100.0% (34 例)、胃腸障害 82.4% (28 例)、皮膚および皮下組織障害 17.6% (6 例)、代謝および栄養障害 14.7% (5 例) でした。副作用別では、骨髄抑制 97.1% (33 例)、発熱性好中球減少症 61.8% (21 例)、下痢 44.1% (15 例)、口内炎 35.3% (12 例) でした。転帰はすべて回復又は軽快でした。また、副作用の多くが本剤投与 14 日目もしくは移植後 7 日目までに発現していました。

1.2 安全性検討事項に設定した副作用

安全性解析対象症例 34 例のうち、34 例 133 件の安全性検討事項に該当する副作用を認め、副作用発現割合は 100.0% (34/34 例) でした。内訳は『感染症』が 3 例 4 件、『骨髄抑制』が 34 例 63 件、『肺水腫、浮腫、体液貯留』が 2 例 3 件、『腎機能障害』が 1 例 1 件、『胃腸障害』が 30 例 55 件、『皮膚障害』が 6 例 7 件でした。うち、重篤な副作用は 34 例 71 件発現し、発現割合は 100.0% (34/34 例) でした。

患者背景要因別の『胃腸障害』発現状況に関し、『胃腸障害』発現割合に有意な差が認められた要因は「メルファランあり」でした。しかしながら、「メルファランあり」の比較対象群である「本剤以外の前治療薬剤なし」群 + 「本剤以外の前治療薬剤（その他）」群の症例数が少なく詳細な検討ができませんでした。

患者背景要因別の重篤な『胃腸障害』発現状況に関し、重篤な『胃腸障害』の発現割合に有意な差が認められた要因はありませんでした。

(『 』: RMP における安全性検討事項)

製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間/月~金 9:00~17:30(祝・祭日を除く)

<https://sumitomo-pharma.jp/>