

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（悪性リンパ腫）
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（悪性リンパ腫）を実施しましたので、概要を報告致します。

調査に協力を賜りました多くの先生方並びに医療関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。また、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）。

本結果には「用法及び用量」外で使用した症例が含まれています。

6. 用法及び用量（電子化された添付文書 抜粋）

＜悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療＞

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

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.....	11
2.1 評価・解析方法.....	11
2.2 副作用・感染症の発現状況.....	11
2.3 患者背景因子別の副作用発現状況.....	21
2.4 安全性検討事項に設定した事象の発現状況.....	21
2.5 重篤な有害事象発現状況.....	39
2.6 臨床検査等.....	41
2.7 安全性解析対象から除外した症例の副作用発現状況.....	47
ウ. 一般使用成績調査のまとめ.....	48
1. 安全性.....	48
1.1 副作用.....	48
1.2 安全性検討事項に設定した副作用.....	48

ア. 調査方法

目的	悪性リンパ腫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	悪性リンパ腫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	2020年7月～2021年11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：22 施設

調査施設数：22 施設

1 施設当たりの平均症例数：2.0 例

最少症例数：1 例、最多症例数：8 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 43 例であり、調査票未収集症例は無く、全例（43 例）調査票を収集し、全例（43 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 43 例のうち、除外症例は 1 例（連続登録が確認できなかった症例）でした。

1.2.3 安全性解析対象症例

データを固定した 43 例のうち除外症例を除く 42 例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 42 例のうち、観察中止症例の割合は 2.4%（1/42 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 42 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 66.7%（28/42 例）、年齢は 59.05±9.65 歳（平均±SD、以下同様）でした。

本剤総投与量は 10.39±2.17 mg/kg でしたが、承認用量（5 mg/kg×2 day）を大幅に超えた投与が 2 例ありました（本剤総投与量 20.7 mg/kg、18.2 mg/kg）。該当 2 例は、ブスルファンに加えシクロホスファミドが前治療薬として投与されていました。

すべての症例でブスルファンが投与されており、ブスルファン総投与量は 11.96 ± 1.85 mg/kg でした。また、本剤及びブスルファン以外の前治療薬剤を投与した割合は 14.3% (6/42 例) 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 100.0% (42/42 例)、造血幹細胞移植の施行歴ありの割合は 2.4% (1/42 例) でした。

悪性リンパ腫発症回数が初発の割合は 50.0% (21/42 例) でした。原疾患（複数選択可）の割合は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）で、それぞれ 95.2% (40/42 例)、4.8% (2/42 例) でした。

CNS 病変なしの割合は 16.7% (7/42 例)、CNS 病変ありの割合は 81.0% (34/42 例)、不明が 2.4% (1/42 例) でした。

合併症ありの割合は 54.8% (23/42 例) であり、合併症ありの内訳は感染症、肝機能障害、腎機能障害、その他がそれぞれ 14.3% (6/42 例)、9.5% (4/42 例)、9.5% (4/42 例)、40.5% (17/42 例) でした。

重複癌ありの割合は 2.4% (1/42 例)、既往歴ありの割合は 50.0% (21/42 例) でした。

前治療前の悪性リンパ腫の評価は、CR（Complete Response、完全奏効）、PR（Partial Response、部分奏効）、SD（Stable Disease、安定）、PD（Progressive Disease、進行）、評価不能又は不明の割合がそれぞれ 64.3% (27/42 例)、26.2% (11/42 例)、0.0% (0/42 例)、4.8% (2/42 例)、4.8% (2/42 例) でした。

前治療前の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下、ECOG PS）が 0、1、2、3、4、未調査の割合はそれぞれ 31.0% (13/42 例)、40.5% (17/42 例)、11.9% (5/42 例)、4.8% (2/42 例)、0.0% (0/42 例)、11.9% (5/42 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 (%)	
性別	男	42	(100.0)
	女	28	(66.7)
年齢 (歳)	30歳未満	14	(33.3)
	30~39歳	1	(2.4)
	40~49歳	0	(0.0)
	50~59歳	8	(19.0)
	60~69歳	9	(21.4)
	70~79歳	18	(42.9)
	80歳以上	6	(14.3)
	平均値±SD	0	(0.0)
	中央値 (最小~最大)	59.05 ± 9.65	61
本剤総投与量 (mg/kg)	<10	21	(50.0)
	10 ≤ <12	19	(45.2)
	12 ≤	2	(4.8)
本剤以外の前治療薬剤	なし	0	(0.0)
	あり	42	(100.0)
		6	(14.3)
プスルファン総投与量 (mg/kg)	<12	12	(28.6)
	12 ≤ <14	28	(66.7)
	14 ≤	2	(4.8)
	不明	0	(0.0)
薬剤以外の前治療	なし	42	(100.0)
	あり	0	(0.0)
		0	(0.0)
移植細胞の種類	末梢血	42	(100.0)
	その他	0	(0.0)
造血幹細胞移植の施行歴 (移植方法)	なし	41	(97.6)
	あり	1	(2.4)
		0	(0.0)
		0	(0.0)
造血幹細胞移植の施行歴 (移植時期)	なし	41	(97.6)
	あり	0	(0.0)
		1	(2.4)
		0	(0.0)
初発又は再発の区分	初発	21	(50.0)
	再発	21	(50.0)
原疾患名	濾胞性リンパ腫 (FL)	0	(0.0)
	辺縁帯リンパ腫 (MALTリンパ腫等を含む)	0	(0.0)
	リンパ形質細胞性リンパ腫/WM (LPL/WM)	0	(0.0)
	マンテル細胞リンパ腫 (MCL)	0	(0.0)
	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)	40	(95.2)
	バーキットリンパ腫 (BL)	2	(4.8)
	末梢性T 細胞リンパ腫 (PTCL)	0	(0.0)
	成人T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)	0	(0.0)
	節外性NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型 (ENKL)	0	(0.0)
	ホジキンリンパ腫 (HL)	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
	CNS病変	なし	7
あり (PCNSL, その他)		34	(81.0)
不明		1	(2.4)

表1.3-1 患者背景（続き）

項目		症例数 (%)	
		42	(100.0)
合併症	なし	19	(45.2)
	あり	23	(54.8)
	感染症	6	(14.3)
	肝機能障害	4	(9.5)
	腎機能障害	4	(9.5)
	その他	17	(40.5)
重複癌	なし	41	(97.6)
	あり	1	(2.4)
既往歴	なし	21	(50.0)
	あり	21	(50.0)
前治療前の悪性リンパ腫の評価	CR (Complete Response、完全奏効)	27	(64.3)
	PR (Partial Response、部分奏効)	11	(26.2)
	SD (Stable Disease、安定)	0	(0.0)
	PD (Progressive Disease、進行)	2	(4.8)
	評価不能又は不明	2	(4.8)
前治療前のECOG PS* *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	0	13	(31.0)
	1	17	(40.5)
	2	5	(11.9)
	3	2	(4.8)
	4	0	(0.0)
	未調査	5	(11.9)
前治療前 収縮期血圧 (mmHg)	<85	0	(0.0)
	85≦ <130	31	(73.8)
	130≦ <140	8	(19.0)
	140≦	2	(4.8)
	不明	1	(2.4)
前治療前 拡張期血圧 (mmHg)	<40	0	(0.0)
	40≦ <80	30	(71.4)
	80≦ <90	7	(16.7)
	90≦	4	(9.5)
	不明	1	(2.4)
前治療前 脈拍数 (bpm)	<40	0	(0.0)
	40≦ <60	3	(7.1)
	60≦ <85	26	(61.9)
	85≦ <100	9	(21.4)
	100≦	3	(7.1)
	不明	1	(2.4)
前治療前 体温 (°C)	<35	0	(0.0)
	35≦ <37	38	(90.5)
	37≦ <39	3	(7.1)
	39≦	0	(0.0)
	不明	1	(2.4)
前治療前 白血球数 (/mm ³)	<1000	0	(0.0)
	1000≦ <2000	5	(11.9)
	2000≦ <3500	14	(33.3)
	3500≦ <9800	22	(52.4)
	9800以上	0	(0.0)
	不明	1	(2.4)
前治療前 赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³)	男 : <4.20、女 : <3.84	33	(78.6)
	男 : 4.20≦ <5.54、女 : 3.84≦ < : 4.88	8	(19.0)
	男:5.54≦、女:4.88≦	0	(0.0)
	不明	1	(2.4)

表1.3-1 患者背景（続き）

項目	症例数 (%)	
		42 (100.0)
前治療前 ヘモグロビン (g/dL)	<8.0	2 (4.8)
	男: 8.0 ≤ <13.5、女: 8.0 ≤ <11.3	33 (78.6)
	男: 13.5 ≤ <17.6、女: 11.3 ≤ <15.2	6 (14.3)
	男: 17.6 ≤、女: 15.2 ≤	0 (0.0)
	不明	1 (2.4)
前治療前 ヘマトクリット (%)	男: <40.2、女: <34.4	35 (83.3)
	男: 40.2 ≤ <49.4、女: 34.4 ≤ <45.6	6 (14.3)
	男: 49.4 ≤、女: 45.6 ≤	0 (0.0)
	不明	1 (2.4)
前治療前 血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	<2.5	0 (0.0)
	2.5 ≤ <5.0	0 (0.0)
	5.0 ≤ <7.5	3 (7.1)
	7.5 ≤ <15.8	6 (14.3)
	15.8 ≤ <34.8	30 (71.4)
	34.8 ≤	2 (4.8)
	不明	1 (2.4)
前治療前 網状赤血球比率 (%)	<0.5	0 (0.0)
	0.5 ≤ <1.5	8 (19.0)
	1.5 ≤ <2.5	9 (21.4)
	2.5 ≤	17 (40.5)
	不明	8 (19.0)
前治療前 好中球数 (/mm ³)	<500	0 (0.0)
	500 ≤ <1000	5 (11.9)
	1000 ≤ <1500	6 (14.3)
	男: 1500 ≤ <3900、女: 1500 ≤ <3500	25 (59.5)
	男: 3900 ≤ <6500、女: 3500 ≤ <6500	5 (11.9)
	6500 ≤	0 (0.0)
	不明	1 (2.4)
前治療前 好酸球数 (/mm ³)	<30	9 (21.4)
	30 ≤ <500	27 (64.3)
	500 ≤	4 (9.5)
	不明	2 (4.8)
前治療前 好塩基球数 (/mm ³)	0 ≤ <90	36 (85.7)
	90 ≤ <300	4 (9.5)
	300 ≤	0 (0.0)
	不明	2 (4.8)
前治療前 単球数 (/mm ³)	<120	1 (2.4)
	120 ≤ <500	32 (76.2)
	500 ≤	7 (16.7)
	不明	2 (4.8)
前治療前 リンパ球数 (/mm ³)	<200	2 (4.8)
	200 ≤ <500	7 (16.7)
	500 ≤ <800	14 (33.3)
	800 ≤ <1300	11 (26.2)
	1300 ≤ <3300	5 (11.9)
	3300 ≤ <20000	1 (2.4)
	20000 ≤	0 (0.0)
	不明	2 (4.8)
前治療前 総蛋白 (g/dL)	<6.5	31 (73.8)
	6.5 ≤ <8.0	9 (21.4)
	8.0 ≤	0 (0.0)
	不明	2 (4.8)
前治療前 アルブミン (g/dL)	<3.8	12 (28.6)
	3.8 ≤ <5.2	29 (69.0)
	5.2 ≤	0 (0.0)
	不明	1 (2.4)

表1.3-1 患者背景 (続き)

項目	症例数 (%)	
		42 (100.0)
前治療前 総ビリルビン (mg/dL)	<0.2	0 (0.0)
	0.2≤ <1.0	42 (100.0)
	1.0≤ <2.0	0 (0.0)
	2.0≤ <5.0	0 (0.0)
	5.0≤	0 (0.0)
前治療前 AST (IU/L)	<10	0 (0.0)
	10≤ <40	40 (95.2)
	40≤ <100	2 (4.8)
	100≤ <200	0 (0.0)
	200≤	0 (0.0)
前治療前 ALT (IU/L)	<5	0 (0.0)
	5≤ <40	38 (90.5)
	40≤ <200	4 (9.5)
	200≤	0 (0.0)
前治療前 ALP (IU/L)	<38	0 (0.0)
	38≤ <113	31 (73.8)
	113≤ <2260	10 (23.8)
	2260≤	0 (0.0)
	不明	1 (2.4)
前治療前 LDH (IU/L)	<124	0 (0.0)
	124≤ <222	32 (76.2)
	222≤	8 (19.0)
	不明	2 (4.8)
前治療前 γ-GTP (IU/L)	男 : <70、女 : <30	31 (73.8)
	男 : 70≤ <350、女 : 30≤ <150	10 (23.8)
	男 : 350≤ <1400、女 : 150≤ <600	0 (0.0)
	男 : 1400≤、女 : 600≤	0 (0.0)
	不明	1 (2.4)
前治療前 BUN (mg/dL)	<21	39 (92.9)
	21≤ <40	3 (7.1)
	40≤	0 (0.0)
前治療前 血清クレアチニン (mg/dL)	男 : <1.04、女 : <0.79	35 (83.3)
	男 : 1.04≤ <3.12、女 : 0.79≤ <2.37	7 (16.7)
	男 : 3.12≤ <6.24、女 : 2.37≤ <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	2 (4.8)
	45≤ <60	9 (21.4)
	60≤ <90	24 (57.1)
	90≤	7 (16.7)
前治療前 Na (mEq/L)	<120	0 (0.0)
	120≤ <130	1 (2.4)
	130≤ <155	41 (97.6)
	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	42 (100.0)
	6.0≤ <7.0	0 (0.0)
	7.0≤	0 (0.0)
前治療前 Cl (mEq/L)	<98	2 (4.8)
	98≤ <110	34 (81.0)
	110≤	6 (14.3)

表1.3-2 安全性解析対象症例での本剤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/kg)				本剤以外の薬剤/ブスルファン総投与量 (mg/kg)		
			症例数 (%)			平均値±SD	中央値 (最小～最大)	総平均値±SD	中央値 (最小～最大)
			<10	10≦ <12	12≦				
全症例			21 (50.0)	19 (45.2)	2 (4.8)	10.39±2.17	9.98 (7.83～20.73)	11.96±1.85	12.62 (6.40～14.23)
ブスルファン 製剤	<12	(mg/kg)	8 (19.0)	2 (4.8)	2 (4.8)	11.41±3.84	9.79 (8.89～20.73)	9.59±1.88	9.56 (6.40～11.90)
	12≦ <14		13 (31.0)	15 (35.7)	0 (0.0)	9.91±0.62	10.00 (7.83～10.85)	12.82±0.39	12.74 (12.14～13.56)
	14≦		0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	10.99±0.23	10.99 (10.83～11.15)	14.20±0.05	14.20 (14.17～14.23)
本剤以外の薬剤/その他			3 (7.1)	1 (2.4)	2 (4.8)	12.96±5.23	10.70 (7.83～20.73)	9.80±2.23	9.33 (7.39～12.53)

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.24.1) 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
- ・骨髄抑制率（本剤投与後、観察期間終了日までに好中球数が $500 /\text{mm}^3$ 未満となった患者の割合）
- ・生着率（骨髄抑制の確認日以降に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（骨髄抑制の確認日以降に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、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。検定結果が $p < 0.05$ 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 (全例の重篤な有害事象の発現状況一覧は表 2.5-1 に示します)。

安全性解析対象症例 42 例のうち、42 例 166 件の副作用を認めました。発現割合が 10%以上の副作用は、器官別大分類別で感染症および寄生虫症 19.0% (8/42 例)、血液およびリンパ系障害 100.0% (42/42 例)、代謝および栄養障害 14.3% (6/42 例)、胃腸障害 35.7% (15/42 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 14.3% (6/42 例)、臨床検査 23.8% (10/42 例) でした。

感染症および寄生虫症のうち副作用別では「感染」、「敗血症」、「サイトメガロウイルス感染」が各 4.8% (2/42 例)、「ブドウ球菌性菌血症」、「ブドウ球菌感染」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」が各 2.4% (1/42 例) でした。「感染」1 例 1 件、「サイトメガロウイルス感染」2 例 2 件以外すべて重篤でした。血液およびリンパ系障害のうち副作用別では「骨髄抑制」95.2% (40/42 例)、「発熱性好中球減少症」64.3% (27/42 例)、「貧血」14.3% (6/42 例)、「血小板減少症」9.5% (4/42 例)、「好中球減少症」4.8% (2/42 例)、「播種性血管内凝固」2.4% (1/42 例) であり、「貧血」5 例 5 件以外すべて重篤でした。代謝および栄養障害のうち副作用別では「食欲減退」9.5% (4/42 例)、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「低ナトリウム血症」が各 2.4% (1/42 例) で、すべて非重篤でした。胃腸障害のうち副作用別では「下痢」23.8% (10/42 例)、「口内炎」9.5% (4/42 例)、「悪心」7.1% (3/42 例)、「嘔吐」、「口腔障害」が各 4.8% (2/42 例)、「肛門周囲痛」、「肛門紅斑」、「胃腸障害」、「消化管浮腫」、「胃腸粘膜剥脱」、「メレナ」、「腸炎」、「胃腸の炎症」、「麻痺性イレウス」、「腹痛」、「肛門びらん」、「口腔浮腫」、「舌浮腫」が各 2.4% (1/42 例) でした。うち、「下痢」3 例 3 件、「胃腸粘膜剥脱」、「腸炎」1 例 1 件、「麻痺性イレウス」、「口腔障害」、「腹痛」1 例 1 件の重篤な胃腸障害を認めました。一般・全身障害および投与部位の状態

のうち副作用別では「発熱」7.1% (3/42 例)、「倦怠感」4.8% (2/42 例)、「粘膜障害」、「末梢性浮腫」が各 2.4% (1/42 例) で、「発熱」1 例 1 件を除きすべて非重篤でした。

臨床検査のうち副作用別では「血小板数減少」14.3% (6/42 例)、「リンパ球数減少」、「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」が各 4.8% (2/42 例)、「ヘモグロビン減少」、「好中球数減少」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 2.4% (1/42 例) で、「血小板数減少」6 例 6 件、「好中球数減少」、「リンパ球数減少」1 例 1 件が重篤でした。

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 102 件と最も多く、次いで「本剤投与 1～7 日目」群が 46 件、「本剤投与 15～21 日目」群、「本剤投与 22～28 日目」群が各 8 件、「本剤投与 29 日目～観察期間終了日」群が 2 件でした。

また、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から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「移植後 0～7 日目」群が 114 件と最も多く、次いで「本剤投与 1 日目～移植前日」群が 32 件、「移植後 8～14 日目」群が 13 件、「移植後 15～21 日目」群が 5 件、「移植後 22～28 日目」群が 2 件でした。

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 52.4%でした。また、多くの器官別大分類で、本剤投与 1～7 日目又は本剤投与 8～14 日目の発現率が高い結果となりました。

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）	42
副作用等の発現症例数（例）	42
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	8（19.0％）
ブドウ球菌性菌血症	1（2.4％）
ブドウ球菌感染	1（2.4％）
感染	2（4.8％）
敗血症	2（4.8％）
敗血症性ショック	1（2.4％）
サイトメガロウイルス感染	2（4.8％）
サイトメガロウイルス性腸炎	1（2.4％）
血液およびリンパ系障害	42（100.0％）
貧血	6（14.3％）
骨髄抑制	40（95.2％）
血小板減少症	4（9.5％）
発熱性好中球減少症	27（64.3％）
好中球減少症	2（4.8％）
播種性血管内凝固	1（2.4％）
代謝および栄養障害	6（14.3％）
食欲減退	4（9.5％）
高カリウム血症	1（2.4％）
低カリウム血症	1（2.4％）
低ナトリウム血症	1（2.4％）
精神障害	1（2.4％）
譫妄	1（2.4％）
神経系障害	1（2.4％）
味覚障害	1（2.4％）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（7.1％）
胸水	1（2.4％）
咽頭びらん	1（2.4％）
口腔咽頭痛	3（7.1％）
胃腸障害	15（35.7％）
肛門周囲痛	1（2.4％）
肛門紅斑	1（2.4％）
胃腸障害	1（2.4％）
消化管浮腫	1（2.4％）
胃腸粘膜剥脱	1（2.4％）
メレナ	1（2.4％）
腸炎	1（2.4％）
胃腸の炎症	1（2.4％）
下痢	10（23.8％）
麻痺性イレウス	1（2.4％）
腹痛	1（2.4％）
悪心	3（7.1％）
嘔吐	2（4.8％）
肛門びらん	1（2.4％）
口腔障害	2（4.8％）
口腔浮腫	1（2.4％）
口内炎	4（9.5％）
舌浮腫	1（2.4％）
肝胆道系障害	1（2.4％）
肝機能異常	1（2.4％）

MedDRA/J（Ver.24.1）

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	3 (7.1 %)
水疱性皮膚炎	1 (2.4 %)
皮膚障害	1 (2.4 %)
おむつ皮膚炎	1 (2.4 %)
皮膚潰瘍	1 (2.4 %)
腎および尿路障害	1 (2.4 %)
出血性膀胱炎	1 (2.4 %)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (14.3 %)
発熱	3 (7.1 %)
倦怠感	2 (4.8 %)
粘膜障害	1 (2.4 %)
末梢性浮腫	1 (2.4 %)
臨床検査	10 (23.8 %)
血小板数減少	6 (14.3 %)
ヘモグロビン減少	1 (2.4 %)
リンパ球数減少	2 (4.8 %)
好中球数減少	1 (2.4 %)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.8 %)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.8 %)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4 %)

MedDRA/J (Ver.24.1)

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）

		全症例	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日目～ 観察期間 終了日	回復	軽快	未回復
		166	46	102	8	8	2	112	46	8
SOC	PT									
胃腸障害	メナ	1	.	.	.	1	.	.	1	.
	悪心	3	3	3	.	.
	胃腸の炎症	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	胃腸障害	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	胃粘膜剥脱	1	.	1	1	.
	下痢	10	8	2	.	.	.	5	5	.
	口腔障害	2	.	2	.	.	.	1	1	.
	口腔浮腫	1	.	1	1	.
	口内炎	4	1	3	.	.	.	2	2	.
	消化管浮腫	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	舌浮腫	1	.	1	1	.
	腸炎	1	.	.	.	1	.	.	1	.
	腹痛	1	1	1	.
	麻痺性イレウス	1	.	1	1	.
	嘔吐	2	2	1	1	.
	肛門びらん	1	.	1	1	.
	肛門紅斑	1	.	1	1	.
肛門周囲痛	1	.	1	.	.	.	1	.	.	
一般・全身障害および 投与部位の状態	倦怠感	2	1	1	.	.	.	1	1	.
	粘膜障害	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	発熱	3	1	1	1	.	.	1	2	.
	末梢性浮腫	1	.	.	1	1
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	2	1	.	.	1	.	2	.	.
	サイトメガロウイルス性腸炎	1	.	.	.	1	.	1	.	.
	ブドウ球菌感染	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	ブドウ球菌性菌血症	1	1	.	1	.
	感染	2	1	1	.	.	.	1	1	.
	敗血症	2	.	2	.	.	.	1	1	.
	敗血症性ショック	1	.	1	1	.
肝胆道系障害	肝機能異常	1	.	.	1	.	.	1	.	.
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	4	2	2	.	.	.	1	2	1
	好中球減少症	2	1	1	.	.	.	2	.	.
	骨髄抑制	40	7	33	.	.	.	33	4	3
	播種性血管内凝固	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	発熱性好中球減少症	27	4	23	.	.	.	22	5	.
	貧血	6	1	4	1	.	.	4	2	.
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	咽頭びらん	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	胸水	1	.	.	.	1	.	.	1	.
	口腔咽頭痛	3	.	3	.	.	.	3	.	.
神経系障害	味覚障害	1	.	.	.	1	.	.	1	.
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	1	.	.	1	.	.	.	1	.
精神障害	譫妄	1	1	1	.	.
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1	1	1	.	.
	食欲減退	4	1	3	.	.	.	3	1	.
	低カリウム血症	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	低ナトリウム血症	1	1	1	.	.
皮膚および皮下組織障 害	おむつ皮膚炎	1	.	.	.	1	.	1	.	.
	水疱性皮膚炎	1	.	.	1	1
	皮膚障害	1	1	1	.	.
	皮膚潰瘍	1	.	.	.	1	.	.	1	.

MedDRA/J (Ver.24.1) 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2.2-2 投与開始日からの期間別副作用発現状況（続き）

		全症例	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日目～ 観察期間 終了日	回復	軽快	未回復
SOC	PT									
臨床検査	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	2	2	1	1	.
	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	2	2	1	1	.
	ヘモグロビン減少	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	リンパ球数減少	2	2	2	.	.
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	血小板数減少	6	2	3	1	.	.	4	.	2
	好中球数減少	1	.	1	.	.	.	1	.	.

MedDRA/J（Ver.24.1）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（件数）

		全症例	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	未回復
			166	32	114	13	5	2	112	46
SOC	PT									
胃腸障害	メレナ	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	悪心	3	3	3	.	.
	胃腸の炎症	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	胃腸障害	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	胃粘膜剥脱	1	.	1	1	.
	下痢	10	4	6	.	.	.	5	5	.
	口腔障害	2	.	2	.	.	.	1	1	.
	口腔浮腫	1	1	1	.
	口内炎	4	.	4	.	.	.	2	2	.
	消化管浮腫	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	舌浮腫	1	1	1	.
	腸炎	1	.	.	.	1	.	.	1	.
	腹痛	1	.	1	1	.
	麻痺性イレウス	1	.	1	1	.
	嘔吐	2	2	1	1	.
	肛門びらん	1	1	1	.
	肛門紅斑	1	1	1	.
肛門周囲痛	1	.	1	.	.	.	1	.	.	
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	2	1	.	1	.	.	1	1	.
	粘膜障害	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	発熱	3	1	1	1	.	.	1	2	.
	末梢性浮腫	1	.	1	1
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	2	1	.	.	1	.	2	.	.
	サイトメガロウイルス性腸炎	1	.	.	.	1	.	1	.	.
	ブドウ球菌感染	1	1	1	.	.
	ブドウ球菌性菌血症	1	1	.	1	.
	感染	2	1	1	.	.	.	1	1	.
	敗血症	2	.	2	.	.	.	1	1	.
	敗血症性ショック	1	.	1	1	.
肝胆道系障害	肝機能異常	1	.	.	.	1	.	1	.	.
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	4	.	4	.	.	.	1	2	1
	好中球減少症	2	.	2	.	.	.	2	.	.
	骨髄抑制	40	3	36	1	.	.	33	4	3
	播種性血管内凝固	1	1	1	.	.
	発熱性好中球減少症	27	1	25	1	.	.	22	5	.
	貧血	6	.	5	1	.	.	4	2	.
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭びらん	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	胸水	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	口腔咽頭痛	3	.	3	.	.	.	3	.	.
神経系障害	味覚障害	1	.	.	.	1	.	.	1	.
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	1	.	.	1	.	.	.	1	.
精神障害	譫妄	1	1	1	.	.
代謝および栄養障害	高カルウム血症	1	1	1	.	.
	食欲減退	4	2	2	.	.	.	3	1	.
	低カルウム血症	1	.	1	.	.	.	1	.	.
	低ナトリウム血症	1	1	1	.	.

MedDRA/J (Ver.24.1) 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（続き）

		全症例	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	未回復
SOC	PT									
皮膚および皮下組織障害	おむつ皮膚炎	1	.	.	1	.	.	1	.	.
	水疱性皮膚炎	1	.	1	1
	皮膚障害	1	1	1	.	.
	皮膚潰瘍	1	.	.	1	.	.	.	1	.
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1	1	.	.	.	1	1	.
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1	1	.	.	.	1	1	.
	ヘモグロビン減少	1	.	.	1	.	.	.	1	.
	リンパ球数減少	2	1	1	.	.	.	2	.	.
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	.	.	1	.	.	1	.	.
	血小板数減少	6	1	4	1	.	.	4	.	2
	好中球数減少	1	.	1	.	.	.	1	.	.

MedDRA/J（Ver.24.1）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日目～ 観察期間 終了日	
期間内当初症例数	42	20	.	.	.	
期間内中止・脱落・終了症例数	0	0	.	.	.	
有効症例数	42	20	.	.	.	
期間内副作用発現症例数	22	20	.	.	.	
期間内副作用発現率 (%)	52.4	100.0	.	.	.	
累積発現率 (%)	52.4	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	9	6	0	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	21.4	18.2	0.0	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	21.4	35.7	35.7	35.7	35.7
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	2	3	1	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	4.8	7.5	2.7	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	4.8	11.9	14.3	14.3	14.3
感染症および寄生虫症	期間内副作用発現症例数	2	5	0	1	0
	期間内副作用発現率 (%)	4.8	12.5	0.0	2.9	0.0
	累積発現率 (%)	4.8	16.7	16.7	19.0	19.0
肝胆道系障害	期間内副作用発現症例数	0	0	1	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	0.0	0.0	2.4	2.4	2.4
血液およびリンパ系障害	期間内副作用発現症例数	9	33	.	.	.
	期間内副作用発現率 (%)	21.4	100.0	.	.	.
	累積発現率 (%)	21.4	100.0	.	.	.
呼吸器、胸郭および縦隔障害	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	7.1	0.0	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	0.0	7.1	7.1	7.1	7.1
神経系障害	期間内副作用発現症例数	0	0	0	1	0
	期間内副作用発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	2.4	0.0
	累積発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	2.4	2.4
腎および尿路障害	期間内副作用発現症例数	0	0	1	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	0.0	0.0	2.4	2.4	2.4
精神障害	期間内副作用発現症例数	1	0	0	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
代謝および栄養障害	期間内副作用発現症例数	2	4	0	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	4.8	10.0	0.0	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	4.8	14.3	14.3	14.3	14.3
皮膚および皮下組織障害	期間内副作用発現症例数	0	0	1	1	1
	期間内副作用発現率 (%)	0.0	0.0	2.4	2.4	4.9
	累積発現率 (%)	0.0	0.0	2.4	4.8	9.4
臨床検査	期間内副作用発現症例数	6	3	1	0	0
	期間内副作用発現率 (%)	14.3	8.3	3.0	0.0	0.0
	累積発現率 (%)	14.3	21.4	23.8	23.8	23.8

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

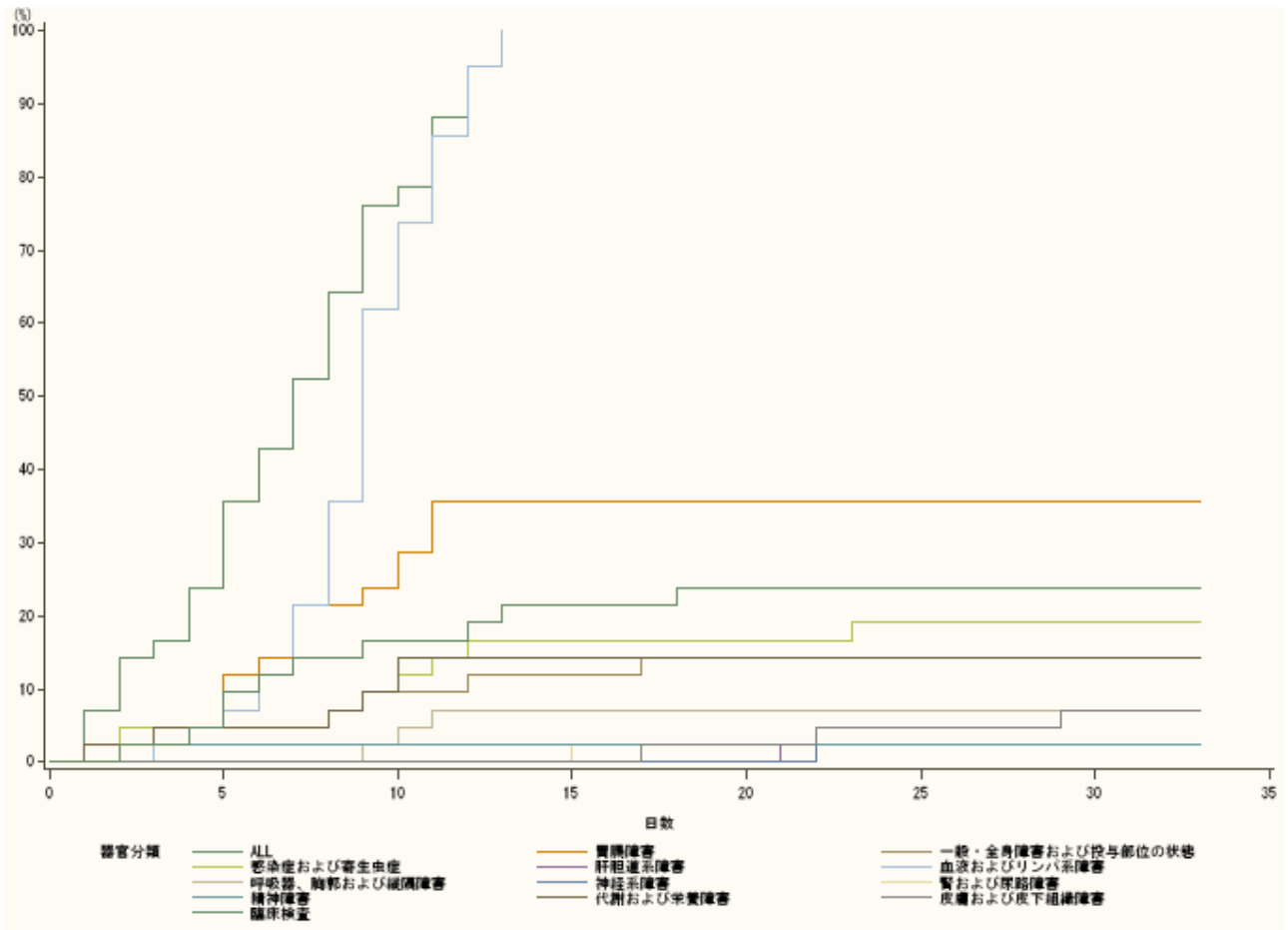


図2.2-1 副作用（初発）の累積発現症例率（Kaplan-Meier法）

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、患者背景因子別の重篤な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 42 例 150 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』であり、『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できませんでした。『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表 2.4-2 及び表 2.4-3 に示します。安全性解析対象症例のうち、承認用量（5 mg/kg×2 day）を大幅に超えた投与（総投与量 20.7 mg/kg、18.2 mg/kg）（以下、承認用量外投与）が 2 例あったため、当該 2 例を除いて『胃腸障害』の患者背景因子別の発現状況を検討しました。結果を表 2.4-4 に示します。当該 2 例以外に重篤な『胃腸障害』の発現が認められた症例は 2 例のため、重篤な『胃腸障害』の患者背景因子別の発現状況は検討できませんでした。

（『 』：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 42 例のうち、8 例 10 件の『感染症』を認め、発現割合は 19.0%でした。『感染症』の内訳は、「感染」、「敗血症」、「サイトメガロウイルス感染」が各 2 例（4.8%）、「ブドウ球菌性菌血症」、「ブドウ球菌感染」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」が各 1 例（2.4%）でした。このうち、重篤なもの「敗血症」2 例 2 件、「ブドウ球菌性菌血症」、「ブドウ球菌感染」、「感染」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」が各 1 例 1 件でした。承認用量外投与の 2 例のうち 1 例で 2 件の『感染症』を認め、内訳は「ブドウ球菌感染」、「サイトメガロウイルス感染」各 1 件でした。

2.4.2 『骨髄抑制』

安全性解析対象症例 42 例のうち、42 例 89 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 40 例（95.2%）、「発熱性好中球減少症」が 27 例（64.3%）、「貧血」、「血小板数減少」が各 6 例（14.3%）、「血小板減少症」が 4 例（9.5%）、「好中球減少症」、「リンパ球数減少」が各 2 例（4.8%）、「ヘモグロビン減少」、「好中球数減少」が各 1 例（2.4%）でした。重篤な『骨髄抑制』は 42 例 82 件発現し、本剤を投与した全症例で発現しました。承認用量外投与の 2 例のうち 2 例で 6 件の『骨髄抑制』を認め、内訳は「骨髄抑制」2 例 2 件、「血小板数減少」2 例 2 件、「発熱性好中球減少症」1 例 1 件、「ヘモグロビン減少」1 例 1 件でした。

2.4.3 『出血』

安全性解析対象症例 42 例のうち、2 例 2 件の『出血』を認め、発現割合は 4.8%でした。『出血』の内訳は「メレナ」、「出血性膀胱炎」が各 1 例（2.4%）で、いずれも非重篤でした。承認用量外投与の 2 例のうち 1 例で 1 件の『出血』を認め、「メレナ」でした。

2.4.4 『肺水腫、浮腫、体液貯留』

安全性解析対象症例 42 例のうち、『肺水腫、浮腫、体液貯留』に該当する事象は 2 例 5 件認められ、発現割合は 4.8%でした。『肺水腫、浮腫、体液貯留』の内訳は、「胸水」、「消化管浮腫」、「口腔浮腫」「舌浮腫」、「末梢性浮腫」が各 1 例（2.4%）で、いずれも非重篤でした。承認用量外投与の 2 例のうち 1 例で 4 件の『肺水腫、浮腫、体液貯留』に該当する事象を認め、内訳は「口腔浮腫」、「舌浮腫」、「胸水」、「末梢性浮腫」各 1 件でした。

2.4.5 『腎機能障害』

安全性解析対象症例 42 例のうち、『腎機能障害』の発現はありませんでした。

2.4.6 『胃腸障害』

安全性解析対象症例 42 例のうち、18 例 40 件の『胃腸障害』を認め、発現割合は 42.9%でした。『胃腸障害』の内訳は「下痢」が 10 例（23.8%）、「食欲減退」、「口内炎」が各 4 例（9.5%）、「悪心」が 3 例（7.1%）、「嘔吐」、「口腔障害」が各 2 例（4.8%）、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「肛門周囲痛」、「肛門紅斑」、「胃腸障害」、「消化管浮腫」、「胃腸粘膜剥脱」、「メレナ」、「腸炎」、「胃腸の炎症」、「麻痺性イレウス」、「腹痛」、「肛門びらん」、「口腔浮腫」、「舌浮腫」、「粘膜障害」が各 1 例（2.4%）でした。重篤な『胃腸障害』は 4 例 9 件発現しました。承認用量外投与の 2 例のうち 2 例で 11 件の『胃腸障害』を認め、内訳は「下痢」が 2 例 2 件、「嘔吐」、「口腔浮腫」、「舌浮腫」、「肛門紅斑」、「肛門びらん」、「胃腸粘膜剥脱」、「メレナ」、「腸炎」、「肛門周囲痛」各 1 例 1 件でした。

患者背景要因別の『胃腸障害』発現状況で、『胃腸障害』発現割合に有意な差が認められた要因は性別、本剤以外の前治療薬剤（その他）の有無、合併症の有無、合併症（感染症）の有無、前治療前の ECOG PS でした。また、患者背景要因別の重篤な『胃腸障害』発現状況で、発現割合に有意な差が認められた要因は本剤以外の前治療薬剤（その他）の有無、合併症（感染症）の有無、重複癌の有無、前治療前血小板数、前治療前 AST でした。

承認用量外投与の 2 例は女性で、いずれもブスルファンに加えてシクロホスファミドを投与されており、重篤な『胃腸障害』を発現しました。そのため、安全性解析対象症例から承認用量外投与の 2 例を除いて解析を行った結果、患者背景要因別の『胃腸障害』発現状況で『胃腸障害』発現割合に有意な差が認められた要因は前治療前の ECOG PS でした。承認用量外投与の 2 例を除いた場合、重篤な『胃腸障害』を発現した症例は 2 例であり、これ以上検討することはできませんでした。

〔前治療前の ECOG PS〕

前治療前の ECOG PS は値が小さいほどすなわち全身状態が良いほど『胃腸障害』の発現割合が高く、本要因により『胃腸障害』発現が増加する理由は不明ですが、安全性解析対象症例数が少なく、これ以上詳細な検討ができませんでした。

2.4.7 『皮膚障害』

安全性解析対象症例 42 例のうち、3 例 4 件の『皮膚障害』を認め、発現割合は 7.1%でした。『皮膚障害』の内訳は「水疱性皮膚炎」、「皮膚障害」、「おむつ皮膚炎」、「皮膚潰瘍」が各 1 例（2.4%）でした。重篤な『皮膚障害』は 2 例 2 件発現しました。承認用量外投与の 2 例のうち 2 例で 3 件の『皮膚障害』を認め、内訳

は「皮膚潰瘍」、「水疱性皮膚炎」、「おむつ皮膚炎」各 1 件でした。

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 42 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 42 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。

2.4.10 『間質性肺疾患』

安全性解析対象症例 42 例のうち、『間質性肺疾患』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

調査症例数	42					
	重篤			非重篤		
安全性検討事項に設定した事象	症例数	件数	発現割合	症例数	件数	発現割合
重要な特定されたリスク						
『感染症』	6	7	14.3	3	3	7.1
ブドウ球菌性菌血症	1	1	2.4	0	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	1	2.4	0	0	0.0
感染	1	1	2.4	1	1	2.4
敗血症	2	2	4.8	0	0	0.0
敗血症性ショック	1	1	2.4	0	0	0.0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	2	2	4.8
サイトメガロウイルス性腸炎*1	1	1	2.4	0	0	0.0
『骨髄抑制』	42	82	100.0	7	7	16.7
貧血	1	1	2.4	5	5	11.9
骨髄抑制	40	40	95.2	0	0	0.0
血小板減少症	4	4	9.5	0	0	0.0
発熱性好中球減少症	27	27	64.3	0	0	0.0
好中球減少症	2	2	4.8	0	0	0.0
血小板数減少	6	6	14.3	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	1	1	2.4
リンパ球数減少	1	1	2.4	1	1	2.4
好中球数減少	1	1	2.4	0	0	0.0
『出血』	0	0	0.0	2	2	4.8
メレナ*2	0	0	0.0	1	1	2.4
出血性膀胱炎	0	0	0.0	1	1	2.4
『肺水腫、浮腫、体液貯留』	0	0	0.0	2	5	4.8
胸水	0	0	0.0	1	1	2.4
消化管浮腫*3	0	0	0.0	1	1	2.4
口腔浮腫*3	0	0	0.0	1	1	2.4
舌浮腫*3	0	0	0.0	1	1	2.4
末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	2.4
『腎機能障害』	0	0	0.0	0	0	0.0
『胃腸障害』	4	9	9.5	16	31	38.1
サイトメガロウイルス性腸炎*1	1	1	2.4	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	4	4	9.5
肛門周囲痛	0	0	0.0	1	1	2.4
肛門紅斑	0	0	0.0	1	1	2.4
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	2.4
消化管浮腫*3	0	0	0.0	1	1	2.4
胃腸粘膜剥脱	1	1	2.4	0	0	0.0
メレナ*2	0	0	0.0	1	1	2.4
腸炎	1	1	2.4	0	0	0.0
胃腸の炎症	0	0	0.0	1	1	2.4
下痢	3	3	7.1	7	7	16.7
麻痺性イレウス	1	1	2.4	0	0	0.0
腹痛	1	1	2.4	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	3	3	7.1
嘔吐	0	0	0.0	2	2	4.8
肛門びらん	0	0	0.0	1	1	2.4
口腔障害	1	1	2.4	1	1	2.4
口腔浮腫*3	0	0	0.0	1	1	2.4
口内炎	0	0	0.0	4	4	9.5
舌浮腫*3	0	0	0.0	1	1	2.4
粘膜障害	0	0	0.0	1	1	2.4
『皮膚障害』	2	2	4.8	1	2	2.4
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	2.4
皮膚障害	1	1	2.4	0	0	0.0
おむつ皮膚炎	0	0	0.0	1	1	2.4
皮膚潰瘍	1	1	2.4	0	0	0.0
重要な潜在的リスク						
『血栓性微血管症』	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
『間質性肺疾患』	0	0	0.0	0	0	0.0

・『 』：RMPIにおける安全性検討事項

*1「サイトメガロウイルス性腸炎」は安全性検討事項に設定した事象の『感染症』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

*2「メレナ」は安全性検討事項に設定した事象の『出血』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

*3「消化管浮腫」、「口腔浮腫」、「舌浮腫」、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.24.1) 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

『胃腸障害』			なし		あり		検定	
『胃腸障害』の発現症例数			24		18			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合		
性別	男	28	19	67.9	9	32.1	p=0.047* ¹⁾	
	女	14	5	35.7	9	64.3		
年齢（歳）	30歳未満	1	1	100.0	0	0.0	p=0.166 ²⁾	
	30～39歳	0	0	0.0	0	0.0		
	40～49歳	8	2	25.0	6	75.0		
	50～59歳	9	6	66.7	3	33.3		
	60～69歳	18	10	55.6	8	44.4		
	70～79歳	6	5	83.3	1	16.7		
	平均値±SD		60.42±10.67		57.22±8.03			
	中央値（最小～最大）		61.5（25～74）		59（46～70）			
本剤総投与量（mg/kg）	<10	21	11	52.4	10	47.6	p=0.939 ²⁾	
	10≤ <12	19	13	68.4	6	31.6		
	12≤	2	0	0.0	2	100.0		
本剤以外の前治療薬剤	あり		42	24	57.1	18	42.9	p=0.030* ¹⁾
		ブスルファン	42	24	57.1	18	42.9	
		その他	6	1	16.7	5	83.3	
ブスルファン総投与量（mg/kg）	<12	12	7	58.3	5	41.7	p=0.866 ²⁾	
	12≤ <14	28	16	57.1	12	42.9		
	14≤	2	1	50.0	1	50.0		
薬剤以外の前治療	なし	42	24	57.1	18	42.9	-	
移植細胞の種類	末梢血	42	24	57.1	18	42.9	-	
造血幹細胞移植の施行歴（移植方法）	なし	41	23	56.1	18	43.9	p=0.381 ¹⁾	
	あり 自家移植	1	1	100.0	0	0.0		
造血幹細胞移植の施行歴（移植時期）	なし	41	23	56.1	18	43.9	p=0.381 ¹⁾	
	あり 直近の移植が6カ月以上前	1	1	100.0	0	0.0		
原疾患名	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）	なし	2	0	0.0	2	100.0	p=0.094 ¹⁾
		あり	40	24	60.0	16	40.0	
	バーキットリンパ腫（BL）	なし	40	24	60.0	16	40.0	p=0.094 ¹⁾
		あり	2	0	0.0	2	100.0	
初発又は再発の区分	初発	21	13	61.9	8	38.1	p=0.533 ¹⁾	
	再発	21	11	52.4	10	47.6		
CNS 病変	なし	7	4	57.1	3	42.9	p=0.951 ¹⁾	
	あり（PCNSL、その他）	34	19	55.9	15	44.1		
	不明	1	1	100.0	0	0.0		

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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
『胃腸障害』の発現症例数			24		18		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
合併症	なし	19	14	73.7	5	26.3	p=0.049* ¹⁾
	あり	23	10	43.5	13	56.5	
感染症	なし	17	9	52.9	8	47.1	p=0.030* ¹⁾
	あり	6	1	16.7	5	83.3	
肝機能障害	なし	19	6	31.6	13	68.4	p=0.069 ¹⁾
	あり	4	4	100.0	0	0.0	
腎機能障害	なし	19	8	42.1	11	57.9	p=0.762 ¹⁾
	あり	4	2	50.0	2	50.0	
その他	なし	6	2	33.3	4	66.7	p=0.276 ¹⁾
	あり	17	8	47.1	9	52.9	
重複癌	なし	41	24	58.5	17	41.5	p=0.243 ¹⁾
	あり	1	0	0.0	1	100.0	
既往歴	なし	21	11	52.4	10	47.6	p=0.533 ¹⁾
	あり	21	13	61.9	8	38.1	
前治療前の悪性リンパ腫の評価	CR (Complete Response、完全奏効)	27	17	63.0	10	37.0	p=0.147 ²⁾
	PR (Partial Response、部分奏効)	11	6	54.5	5	45.5	
	PD (Progressive Disease、進行)	2	0	0.0	2	100.0	
	評価不能又は不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前の ECOG PS* *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	0	13	5	38.5	8	61.5	p=0.025* ²⁾
	1	17	12	70.6	5	29.4	
	2	5	4	80.0	1	20.0	
	3	2	2	100.0	0	0.0	
	不明	5	1	20.0	4	80.0	
前治療前 収縮期 (mmHg)	85 ≤ <130	31	18	58.1	13	41.9	p=0.323 ²⁾
	130 ≤ <140	8	5	62.5	3	37.5	
	140 ≤	2	0	0.0	2	100.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 拡張期血圧 (mmHg)	40 ≤ <80	30	15	50.0	15	50.0	p=0.213 ²⁾
	80 ≤ <90	7	5	71.4	2	28.6	
	90 ≤	4	3	75.0	1	25.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 脈拍数 (bpm)	40 ≤ <60	3	2	66.7	1	33.3	p=0.313 ²⁾
	60 ≤ <85	26	12	46.2	14	53.8	
	85 ≤ <100	9	7	77.8	2	22.2	
	100 ≤	3	2	66.7	1	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 体温 (°C)	35 ≤ <37	38	21	55.3	17	44.7	p=0.702 ¹⁾
	37 ≤ <39	3	2	66.7	1	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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
『胃腸障害』の発現症例数			24		18		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
前治療前 白血球数 (/mm ³)	1000 ≤ <2000	5	1	20.0	4	80.0	p=0.118 ²⁾
	2000 ≤ <3500	14	8	57.1	6	42.9	
	3500 ≤ <9800	22	14	63.6	8	36.4	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³)	男：<4.20 女：<3.84	33	18	54.5	15	45.5	p=0.684 ¹⁾
	男：4.20 ≤ <5.54 女：3.84 ≤ <4.88	8	5	62.5	3	37.5	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ヘモグロビン (g/dL)	<8.0	2	0	0.0	2	100.0	p=0.200 ²⁾
	男：8.0 ≤ <13.5 女：8.0 ≤ <11.3	33	19	57.6	14	42.4	
	男：13.5 ≤ <17.6 女：11.3 ≤ <15.2	6	4	66.7	2	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ヘマトクリット (%)	男：<40.2 女：<34.4	35	19	54.3	16	45.7	p=0.572 ¹⁾
	男：40.2 ≤ <49.4 女：34.4 ≤ <45.6	6	4	66.7	2	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	5.0 ≤ <7.5	3	1	33.3	2	66.7	p=0.210 ²⁾
	7.5 ≤ <15.8	6	3	50.0	3	50.0	
	15.8 ≤ <34.8	30	17	56.7	13	43.3	
	34.8 ≤	2	2	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 網状赤血球比率 (%)	0.5 ≤ <1.5	8	4	50.0	4	50.0	p=0.346 ²⁾
	1.5 ≤ <2.5	9	3	33.3	6	66.7	
	2.5 ≤	17	11	64.7	6	35.3	
	不明	8	6	75.0	2	25.0	
前治療前 好中球数 (/mm ³)	500 ≤ <1000	5	1	20.0	4	80.0	p=0.228 ²⁾
	1000 ≤ <1500	6	4	66.7	2	33.3	
	男：1500 ≤ <3900 女：1500 ≤ <3500	25	15	60.0	10	40.0	
	男：3900 ≤ <6500 女：3500 ≤ <6500	5	3	60.0	2	40.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 好酸球数 (/mm ³)	<30	9	5	55.6	4	44.4	p=0.615 ²⁾
	30 ≤ <500	27	15	55.6	12	44.4	
	500 ≤	4	3	75.0	1	25.0	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 好塩基球数 (/mm ³)	0 ≤ <90	36	19	52.8	17	47.2	p=0.070 ¹⁾
	90 ≤ <300	4	4	100.0	0	0.0	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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
『胃腸障害』の発現症例数			24	18			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
前治療前 単球数 (/mm ³)	<120	1	1	100.0	0	0.0	p=0.676 ²⁾
	120≤ <500	32	17	53.1	15	46.9	
	500≤	7	5	71.4	2	28.6	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 リンパ球数 (/mm ³)	<200	2	2	100.0	0	0.0	p=0.675 ²⁾
	200≤ <500	7	3	42.9	4	57.1	
	500≤ <800	14	7	50.0	7	50.0	
	800≤ <1300	11	9	81.8	2	18.2	
	1300≤ <3300	5	2	40.0	3	60.0	
	3300≤ <20000	1	0	0.0	1	100.0	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 総蛋白 (g/dL)	<6.5	31	17	54.8	14	45.2	p=0.970 ¹⁾
	6.5≤ <8.0	9	5	55.6	4	44.4	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 アルブミン (g/dL)	<3.8	12	7	58.3	5	41.7	p=0.853 ¹⁾
	3.8≤ <5.2	29	16	55.2	13	44.8	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 総ビリルビン (mg/dL)	0.2≤ <1.0	42	24	57.1	18	42.9	-
前治療前 AST (IU/L)	10≤ <40	40	23	57.5	17	42.5	p=0.834 ¹⁾
	40≤ <100	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 ALT (IU/L)	5≤ <40	38	21	55.3	17	44.7	p=0.448 ¹⁾
	40≤ <200	4	3	75.0	1	25.0	
前治療前 ALP (IU/L)	38≤ <113	31	19	61.3	12	38.7	p=0.529 ¹⁾
	113≤ <2260	10	5	50.0	5	50.0	
	不明	1	0	0.0	1	100.0	
前治療前 LDH (IU/L)	124≤ <222	32	18	56.3	14	43.8	p=0.333 ¹⁾
	222≤	8	6	75.0	2	25.0	
	不明	2	0	0.0	2	100.0	
前治療前 γ-GTP (IU/L)	男：<70、女：<30	31	20	64.5	11	35.5	p=0.171 ¹⁾
	男：70≤ <350 女：30≤ <150	10	4	40.0	6	60.0	
	不明	1	0	0.0	1	100.0	
前治療前 BUN (mg/dL)	<21	39	22	56.4	17	43.6	p=0.729 ¹⁾
	21≤ <40	3	2	66.7	1	33.3	
前治療前 血清クレアチ ニン (mg/dL)	男：<1.04、女：<0.79	35	22	62.9	13	37.1	p=0.094 ¹⁾
	男：1.04≤ <3.12 女：0.79≤ <2.37	7	2	28.6	5	71.4	
前治療前 eGFR (mL/min/1.73m ²)	30≤ <45	2	1	50.0	1	50.0	p=0.548 ²⁾
	45≤ <60	9	5	55.6	4	44.4	
	60≤ <90	24	13	54.2	11	45.8	
	90≤	7	5	71.4	2	28.6	
前治療前 Na (mEq/L)	120≤ <130	1	1	100.0	0	0.0	p=0.381 ¹⁾
	130≤ <155	41	23	56.1	18	43.9	
前治療前 K (mEq/L)	3.0≤ <6.0	42	24	57.1	18	42.9	-
前治療前 Cl (mEq/L)	<98	2	2	100.0	0	0.0	p=0.347 ²⁾
	98≤ <110	34	19	55.9	15	44.1	
	110≤	6	3	50.0	3	50.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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

重篤な『胃腸障害』			なし		あり		検定	
重篤な『胃腸障害』の発現症例数			38		4			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合		
性別	男	28	27	96.4	1	3.6	p=0.063 ¹⁾	
	女	14	11	78.6	3	21.4		
年齢（歳）	30歳未満	1	1	100.0	0	0.0	p=0.644 ²⁾	
	30～39歳	0	0	0.0	0	0.0		
	40～49歳	8	7	87.5	1	12.5		
	50～59歳	9	8	88.9	1	11.1		
	60～69歳	18	16	88.9	2	11.1		
	70～79歳	6	6	100.0	0	0.0		
	平均値±SD			59.16±9.87		58.0±8.37		
	中央値（最小～最大）			61（25～74）		60（47～65）		
本剤総投与量（mg/kg）	<10	21	19	90.5	2	9.5	p=0.104 ²⁾	
	10≤ <12	19	19	100.0	0	0.0		
	12≤	2	0	0.0	2	100.0		
本剤以外の前治療薬剤 あり		42	38	90.5	4	9.5	p=0.032* ¹⁾	
ブスルファン		42	38	90.5	4	9.5		
その他		6	4	66.7	2	33.3		
ブスルファン総投与量（mg/kg）	<12	12	10	83.3	2	16.7	p=0.295 ²⁾	
	12≤ <14	28	26	92.9	2	7.1		
	14≤	2	2	100.0	0	0.0		
薬剤以外の前治療	なし	42	38	90.5	4	9.5	-	
移植細胞の種類	末梢血	42	38	90.5	4	9.5	-	
造血幹細胞移植の施行歴（移植方法）	なし	41	37	90.2	4	9.8	p=0.743 ¹⁾	
	あり 自家移植	1	1	100.0	0	0.0		
造血幹細胞移植の施行歴（移植時期）	なし	41	37	90.2	4	9.8	p=0.743 ¹⁾	
	あり 直近の移植が6カ月以上前	1	1	100.0	0	0.0		
原疾患名	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）	あり	40	36	90.0	4	10.0	p=0.638 ¹⁾
		なし	2	2	100.0	0	0.0	
	バーキットリンパ腫（BL）	あり	2	2	100.0	0	0.0	p=0.638 ¹⁾
		なし	40	36	90.0	4	10.0	
初発又は再発の区分	初発	21	18	85.7	3	14.3	p=0.293 ¹⁾	
	再発	21	20	95.2	1	4.8		
CNS病変	なし	7	7	100.0	0	0.0	p=0.339 ¹⁾	
	あり（PCNSL、その他）	34	30	88.2	4	11.8		
	不明	1	1	100.0	0	0.0		

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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	
重篤な『胃腸障害』の発現症例数			38		4			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合		
合併症	なし	19	18	94.7	1	5.3	p=0.393 ¹⁾	
	あり	23	20	87.0	3	13.0		
	感染症	なし	17	16	94.1	1	5.9	p=0.032 ^{*1)}
		あり	6	4	66.7	2	33.3	
	肝機能障害	なし	19	16	84.2	3	15.8	p=0.495 ¹⁾
		あり	4	4	100.0	0	0.0	
	腎機能障害	なし	19	17	89.5	2	10.5	p=0.268 ¹⁾
		あり	4	3	75.0	1	25.0	
その他	なし	6	6	100.0	0	0.0	p=0.139 ¹⁾	
	あり	17	14	82.4	3	17.6		
重複癌		なし	41	38	92.7	3	7.3	p=0.002 ^{*1)}
		あり	1	0	0.0	1	100.0	
既往歴		なし	21	19	90.5	2	9.5	p=1.000 ¹⁾
		あり	21	19	90.5	2	9.5	
前治療前の悪性リンパ腫の評価	CR（Complete Response、完全奏効）	27	25	92.6	2	7.4	p=0.897 ²⁾	
	PR（Partial Response、部分奏効）	11	10	90.9	1	9.1		
	PD（Progressive Disease、進行）	2	2	100.0	0	0.0		
	評価不能又は不明	2	1	50.0	1	50.0		
前治療前のECOG PS* *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	0	13	10	76.9	3	23.1	p=0.102 ²⁾	
	1	17	16	94.1	1	5.9		
	2	5	5	100.0	0	0.0		
	3	2	2	100.0	0	0.0		
	不明	5	5	100.0	0	0.0		

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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
重篤な『胃腸障害』の発現症例数			38		4		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
前治療前 収縮期血圧 (mmHg)	85 ≤ <130	31	28	90.3	3	9.7	p=0.429 ²⁾
	130 ≤ <140	8	8	100.0	0	0.0	
	140 ≤	2	1	50.0	1	50.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 拡張期血圧 (mmHg)	40 ≤ <80	30	27	90.0	3	10.0	p=0.709 ²⁾
	80 ≤ <90	7	6	85.7	1	14.3	
	90 ≤	4	4	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 脈拍数 (bpm)	40 ≤ <60	3	3	100.0	0	0.0	p=0.383 ²⁾
	60 ≤ <85	26	22	84.6	4	15.4	
	85 ≤ <100	9	9	100.0	0	0.0	
	100 ≤	3	3	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 体温 (°C)	35 ≤ <37	38	34	89.5	4	10.5	p=0.554 ¹⁾
	37 ≤ <39	3	3	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 白血球数 (/mm ³)	1000 ≤ <2000	5	5	100.0	0	0.0	p=0.797 ²⁾
	2000 ≤ <3500	14	12	85.7	2	14.3	
	3500 ≤ <9800	22	20	90.9	2	9.1	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³)	男：<4.20 女：<3.84	33	30	90.9	3	9.1	p=0.771 ¹⁾
	男：4.20 ≤ <5.54 女：3.84 ≤ <4.88	8	7	87.5	1	12.5	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ヘモグロビン (g/dL)	<8.0	2	1	50.0	1	50.0	p=0.634 ²⁾
	男：8.0 ≤ <13.5 女：8.0 ≤ <11.3	33	31	93.9	2	6.1	
	男：13.5 ≤ <17.6 女：11.3 ≤ <17.6	6	5	83.3	1	16.7	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ヘマトクリット (%)	男：<40.2 女：<34.4	35	32	91.4	3	8.6	p=0.537 ¹⁾
	男：40.2 ≤ <49.4 女：34.4 ≤ <45.6	6	5	83.3	1	16.7	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	5.0 ≤ <7.5	3	1	33.3	2	66.7	p=0.015 ^{*2)}
	7.5 ≤ <15.8	6	6	100.0	0	0.0	
	15.8 ≤ <34.8	30	28	93.3	2	6.7	
	34.8 ≤	2	2	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 網状赤血球比率 (%)	0.5 ≤ <1.5	8	7	87.5	1	12.5	p=0.969 ²⁾
	1.5 ≤ <2.5	9	8	88.9	1	11.1	
	2.5 ≤	17	15	88.2	2	11.8	
	不明	8	8	100.0	0	0.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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
重篤な『胃腸障害』の発現症例数			38		4		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
前治療前 好中球数 (/mm ³)	500 ≤ <1000	5	4	80.0	1	20.0	p=0.555 ²⁾
	1000 ≤ <1500	6	6	100.0	0	0.0	
	男：1500 ≤ <3900 女：1500 ≤ <3500	25	22	88.0	3	12.0	
	男：3900 ≤ <6500 女：3500 ≤ <6500	5	5	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 好酸球数 (/mm ³)	<30	9	8	88.9	1	11.1	p=0.636 ²⁾
	30 ≤ <500	27	24	88.9	3	11.1	
	500 ≤	4	4	100.0	0	0.0	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 好塩基球数 (/mm ³)	0 ≤ <90	36	32	88.9	4	11.1	p=0.482 ¹⁾
	90 ≤ <300	4	4	100.0	0	0.0	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 単球数 (/mm ³)	<120	1	1	100.0	0	0.0	p=0.453 ²⁾
	120 ≤ <500	32	28	87.5	4	12.5	
	500 ≤	7	7	100.0	0	0.0	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 リンパ球数 (/mm ³)	<200	2	2	100.0	0	0.0	p=0.083 ²⁾
	200 ≤ <500	7	7	100.0	0	0.0	
	500 ≤ <800	14	12	85.7	2	14.3	
	800 ≤ <1300	11	11	100.0	0	0.0	
	1300 ≤ <3300	5	4	80.0	1	20.0	
	3300 ≤ <20000	1	0	0.0	1	100.0	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 総蛋白 (g/dL)	<6.5	31	28	90.3	3	9.7	p=0.900 ¹⁾
	6.5 ≤ <8.0	9	8	88.9	1	11.1	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 アルブミン (g/dL)	<3.8	12	11	91.7	1	8.3	p=0.843 ¹⁾
	3.8 ≤ <5.2	29	26	89.7	3	10.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 総ビリルビン (mg/dL)	0.2 ≤ <1.0	42	38	90.5	4	9.5	-
前治療前 AST (IU/L)	10 ≤ <40	40	37	92.5	3	7.5	p=0.046 ^{*1)}
	40 ≤ <100	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 ALT (IU/L)	5 ≤ <40	38	35	92.1	3	7.9	p=0.268 ¹⁾
	40 ≤ <200	4	3	75.0	1	25.0	
前治療前 ALP (IU/L)	38 ≤ <113	31	28	90.3	3	9.7	p=0.976 ¹⁾
	113 ≤ <2260	10	9	90.0	1	10.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 LDH (IU/L)	124 ≤ <222	32	30	93.8	2	6.3	p=0.548 ¹⁾
	222 ≤	8	7	87.5	1	12.5	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 γ-GTP (IU/L)	男：<70 女：<30	31	30	96.8	1	3.2	p=0.077 ¹⁾
	男：70 ≤ <350 女：30 ≤ <150	10	8	80.0	2	20.0	
	不明	1	0	0.0	1	100.0	
前治療前 BUN (mg/dL)	<21	39	35	89.7	4	10.3	p=0.560 ¹⁾
	21 ≤ <40	3	3	100.0	0	0.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

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
重篤な『胃腸障害』の発現症例数			38	4			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
前治療前 血清クレアチニン (mg/dL)	男：<1.04 女：<0.79	35	32	91.4	3	8.6	p=0.638 ¹⁾
	男：1.04≤ <3.12 女：0.79≤ <2.37	7	6	85.7	1	14.3	
前治療前 eGFR (mL/min/1.73m ²)	30≤ <45	2	2	100.0	0	0.0	p=0.686 ²⁾
	45≤ <60	9	8	88.9	1	11.1	
	60≤ <90	24	22	91.7	2	8.3	
	90≤	7	6	85.7	1	14.3	
前治療前 Na (mEq/L)	120≤ <130	1	1	100.0	0	0.0	p=0.743 ¹⁾
	130≤ <155	41	37	90.2	4	9.8	
前治療前 K (mEq/L)	3.0≤ <6.0	42	38	90.5	4	9.5	-
前治療前 Cl (mEq/L)	<98	2	2	100.0	0	0.0	p=0.638 ²⁾
	98≤ <110	34	30	88.2	4	11.8	
	110≤	6	6	100.0	0	0.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

表2.4-4 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（追加解析）[#]

解析対象集団：安全性解析対象症例

『胃腸障害』			なし		あり		検定	
『胃腸障害』の発現症例数			24		16			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合		
性別	男	28	19	67.9	9	32.1	p=0.121 ¹⁾	
	女	12	5	41.7	7	58.3		
年齢（歳）	30歳未満	1	1	100.0	0	0.0	p=0.284 ²⁾	
	30～39歳	0	0	0.0	0	0.0		
	40～49歳	7	2	28.6	5	71.4		
	50～59歳	8	6	75.0	2	25.0		
	60～69歳	18	10	55.6	8	44.4		
	70～79歳	6	5	83.3	1	16.7		
	平均値±SD			60.42±10.67		57.94±8.10		
中央値（最小～最大）			61.5（25～74）		60.5（46～70）			
本剤総投与量（mg/kg）	<10	21	11	52.4	10	47.6	p=0.301 ¹⁾	
	10≤ <12	19	13	68.4	6	31.6		
本剤以外の前治療薬剤 あり			40	24	60.0	16	40.0	
	ブスルファン		40	24	60.0	16	40.0	p=0.132 ¹⁾
	その他		4	1	25.0	3	75.0	
ブスルファン総投与量（mg/kg）	<12		10	7	70.0	3	30.0	p=0.448 ²⁾
	12≤ <14		28	16	57.1	12	42.9	
	14≤		2	1	50.0	1	50.0	
薬剤以外の前治療	なし		40	24	60.0	16	40.0	
移植細胞の種類	末梢血		40	24	60.0	16	40.0	-
造血幹細胞移植の施行歴（移植方法）	なし		39	23	59.0	16	41.0	p=0.408 ¹⁾
	あり	自家移植	1	1	100.0	0	0.0	
造血幹細胞移植の施行歴（移植時期）	なし		39	23	59.0	16	41.0	p=0.408 ¹⁾
	あり	直近の移植が6カ月以上前	1	1	100.0	0	0.0	
原疾患名	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）	なし	2	0	0.0	2	100.0	p=0.076 ¹⁾
		あり	38	24	63.2	14	36.8	
	パーキットリンパ腫（BL）	なし	38	24	63.2	14	36.8	p=0.076 ¹⁾
		あり	2	0	0.0	2	100.0	
初発又は再発の区分	初発		20	13	65.0	7	35.0	p=0.519 ¹⁾
	再発		20	11	55.0	9	45.0	
CNS病変	なし		7	4	57.1	3	42.9	p=0.913 ¹⁾
	あり（PCNSL、その他）		32	19	59.4	13	40.6	
	不明		1	1	100.0	0	0.0	

1) Fisherの直接確率検定

2) Cochran-Armitageの傾向性検定

* p<0.05

承認用量（5mg/kg×2day）を大幅に超えた投与量の2症例を除きます

表2.4-4 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（追加解析）[#]（続き）

解析対象集団：安全性解析対象症例

『胃腸障害』			なし		あり		検定
『胃腸障害』の発現症例数			24		16		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
合併症	なし	19	14	73.7	5	26.3	p=0.093 ¹⁾
	あり	21	10	47.6	11	52.4	
感染症	なし	16	9	56.3	7	43.8	p=0.051 ¹⁾
	あり	5	1	20.0	4	80.0	
肝機能障害	なし	17	6	35.3	11	64.7	p=0.085 ¹⁾
	あり	4	4	100.0	0	0.0	
腎機能障害	なし	17	8	47.1	9	52.9	p=0.667 ¹⁾
	あり	4	2	50.0	2	50.0	
その他	なし	6	2	33.3	4	66.7	p=0.505 ¹⁾
	あり	15	8	53.3	7	46.7	
重複癌	なし	40	24	60.0	16	40.0	
既往歴	なし	20	11	55.0	9	45.0	p=0.519 ¹⁾
	あり	20	13	65.0	7	35.0	
前治療前の悪性リンパ腫の評価	CR (Complete Response、完全奏効)	26	17	65.4	9	34.6	p=0.112 ²⁾
	PR (Partial Response、部分奏効)	11	6	54.5	5	45.5	
	PD (Progressive Disease、進行)	2	0	0.0	2	100.0	
	評価不能又は不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前の ECOG PS *	0	12	5	41.7	7	58.3	p=0.035 ²⁾
	1	16	12	75.0	4	25.0	
	2	5	4	80.0	1	20.0	
	3	2	2	100.0	0	0.0	
	不明	5	1	20.0	4	80.0	
前治療前 収縮期血圧 (mmHg)	85 ≤ <130	29	18	62.1	11	37.9	p=0.229 ²⁾
	130 ≤ <140	8	5	62.5	3	37.5	
	140 ≤	2	0	0.0	2	100.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 拡張期血圧 (mmHg)	40 ≤ <80	28	15	53.6	13	46.4	p=0.291 ²⁾
	80 ≤ <90	7	5	71.4	2	28.6	
	90 ≤	4	3	75.0	1	25.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 脈拍数 (bpm)	40 ≤ <60	3	2	66.7	1	33.3	p=0.386 ²⁾
	60 ≤ <85	24	12	50.0	12	50.0	
	85 ≤ <100	9	7	77.8	2	22.2	
	100 ≤	3	2	66.7	1	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

承認用量（5mg/kg×2day）を大幅に超えた投与量の2症例を除きます

表2.4-4 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（追加解析）[#]（続き）

『胃腸障害』		症例数	なし		あり		検定
『胃腸障害』の発現症例数			24	16			
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	検定
前治療前 体温（℃）	35≤ <37	36	21	58.3	15	41.7	p=0.778 ¹⁾
	37≤ <39	3	2	66.7	1	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 白血球数（/mm ³ ）	1000≤ <2000	5	1	20.0	4	80.0	p=0.100 ²⁾
	2000≤ <3500	13	8	61.5	5	38.5	
	3500≤ <9800	21	14	66.7	7	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 赤血球数（×10 ⁶ /mm ³ ）	男：<4.20、女：<3.84	31	18	58.1	13	41.9	p=0.820 ¹⁾
	男：4.20≤ <5.54 女：3.84≤ <4.88	8	5	62.5	3	37.5	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ヘモグロビン（g/dL）	<8.0	2	0	0.0	2	100.0	p=0.226 ²⁾
	男：8.0≤ <13.5 女：8.0≤ 11.3	31	19	61.3	12	38.7	
	男：13.5≤ <17.6 女：11.3≤ <15.2	6	4	66.7	2	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ヘマトクリット（%）	男：<40.2、女：<34.4	33	19	57.6	14	42.4	p=0.677 ¹⁾
	男：40.2≤ <49.4 女：34.4≤ <45.6	6	4	66.7	2	33.3	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 血小板数（×10 ⁴ /mm ³ ）	5.0≤ <7.5	2	1	50.0	1	50.0	p=0.357 ²⁾
	7.5≤ <15.8	6	3	50.0	3	50.0	
	15.8≤ <34.8	29	17	58.6	12	41.4	
	34.8≤	2	2	100.0	0	0.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 網状赤血球比率（%）	0.5≤ <1.5	8	4	50.0	4	50.0	p=0.183 ²⁾
	1.5≤ <2.5	9	3	33.3	6	66.7	
	2.5≤	15	11	73.3	4	26.7	
	不明	8	6	75.0	2	25.0	
前治療前 好中球数（/mm ³ ）	500≤ <1000	4	1	25.0	3	75.0	p=0.347 ²⁾
	1000≤ <1500	6	4	66.7	2	33.3	
	男：1500≤ <3900 女：1500≤ <3500	24	15	62.5	9	37.5	
	男：3900≤ <6500 女：3500≤ <6500	5	3	60.0	2	40.0	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 好酸球数（/mm ³ ）	<30	9	5	55.6	4	44.4	p=0.550 ²⁾
	30≤ <500	25	15	60.0	10	40.0	
	500≤	4	3	75.0	1	25.0	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

承認用量（5mg/kg×2day）を大幅に超えた投与量の2症例を除きます

表2.4-4 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（追加解析）[#]（続き）

『胃腸障害』			なし		あり		検定
『胃腸障害』の発現症例数			24		16		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	
前治療前 好塩基球数 (/mm ³)	0≦ <90	34	19	55.9	15	44.1	p=0.088 ¹⁾
	90≦ <300	4	4	100.0	0	0.0	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 単球数 (/mm ³)	<120	1	1	100.0	0	0.0	p=0.777 ²⁾
	120≦ <500	30	17	56.7	13	43.3	
	500≦	7	5	71.4	2	28.6	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 リンパ球数 (/mm ³)	<200	2	2	100.0	0	0.0	p=0.987 ²⁾
	200≦ <500	7	3	42.9	4	57.1	
	500≦ <800	13	7	53.8	6	46.2	
	800≦ <1300	11	9	81.8	2	18.2	
	1300≦ <3300	5	2	40.0	3	60.0	
	不明	2	1	50.0	1	50.0	
前治療前 総蛋白	<6.5	29	17	58.6	12	41.4	p=0.871 ¹⁾
	6.5≦ <8.0	9	5	55.6	4	44.4	
	不明	2	2	100.0	0	0.0	
前治療前 アルブミン (g/dL)	<3.8	12	7	58.3	5	41.7	p=0.957 ¹⁾
	3.8≦ <5.2	27	16	59.3	11	40.7	
	不明	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 総ビリルビン (mg/dL)	0.2≦ <1.0	40	24	60.0	16	40.0	-
前治療前 AST (IU/L)	10≦ <40	39	23	59.0	16	41.0	p=0.408 ¹⁾
	40≦ <100	1	1	100.0	0	0.0	
前治療前 ALT (IU/L)	5≦ <40	37	21	56.8	16	43.2	p=0.141 ¹⁾
	40≦ <200	3	3	100.0	0	0.0	
前治療前 ALP (IU/L)	38≦ <113	30	19	63.3	11	36.7	p=0.674 ¹⁾
	113≦ <2260	9	5	55.6	4	44.4	
	不明	1	0	0.0	1	100.0	
前治療前 LDH (IU/L)	124≦ <222	32	18	56.3	14	43.8	p=0.147 ¹⁾
	222≦	7	6	85.7	1	14.3	
	不明	1	0	0.0	1	100.0	
前治療前 γ-GTP (IU/L)	男：<70、女：<30	31	20	64.5	11	35.5	p=0.279 ¹⁾
	男：70≦ <350 女：30≦ <150	9	4	44.4	5	55.6	
前治療前 BUN (mg/dL)	<21	37	22	59.5	15	40.5	p=0.806 ¹⁾
	21≦ <40	3	2	66.7	1	33.3	
前治療前 血清クレアチン (mg/dL)	男：<1.04 女：<0.79	33	22	66.7	11	33.3	p=0.062 ¹⁾
	男：1.04≦ <3.12 女：0.79≦ <2.37	7	2	28.6	5	71.4	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

承認用量（5mg/kg×2day）を大幅に超えた投与量の2症例を除きます

表2.4-4 患者背景因子別『胃腸障害』発現状況（追加解析）[#]（続き）

『胃腸障害』			なし		あり		
『胃腸障害』の発現症例数			24		16		
患者背景因子		症例数	発現例数	発現割合	発現例数	発現割合	検定
前治療前 eGFR (mL/min/1.73m ²)	30 ≤ <45	2	1	50.0	1	50.0	p=0.336 ²⁾
	45 ≤ <60	9	5	55.6	4	44.4	
	60 ≤ <90	23	13	56.5	10	43.5	
	90 ≤	6	5	83.3	1	16.7	
前治療前 Na (mEq/L)	120 ≤ <130	1	1	100.0	0	0.0	p=0.408 ¹⁾
	130 ≤ <155	39	23	59.0	16	41.0	
前治療前 K (mEq/L)	3.0 ≤ <6.0	40	24	60.0	16	40.0	-
前治療前 Cl (mEq/L)	<98	2	2	100.0	0	0.0	p=0.300 ²⁾
	98 ≤ <110	32	19	59.4	13	40.6	
	110 ≤	6	3	50.0	3	50.0	

1) Fisher の直接確率検定

2) Cochran-Armitage の傾向性検定

* p<0.05

承認用量（5mg/kg×2day）を大幅に超えた投与量の2症例を除きます

2.5 重篤な有害事象発現状況

全例の重篤な有害事象の発現状況一覧を表 2.5-1 に示します。

「骨髄抑制」を有害事象とし、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評価した結果、安全性解析対象症例 42 例のうち、全例に重篤な有害事象が発現しました。『骨髄抑制』に該当する事象を除いた重篤な有害事象発現割合は 23.8% (10/42 例) でした。

重篤な有害事象の内訳は、「骨髄抑制」40 例 (95.2%)、「発熱性好中球減少症」27 例 (64.3%)、「血小板数減少 (臨床検査)」6 例 (14.3%)、「血小板減少症」4 例 (9.5%)、「下痢」3 例 (7.1%)、「敗血症」、「好中球減少症」、「発熱」各 2 例 (4.8%)、「ブドウ球菌性菌血症」、「ブドウ球菌感染」、「感染」、「敗血症性ショック」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「貧血」、「播種性血管内凝固」、「胃腸粘膜剥脱」、「腸炎」、「麻痺性イレウス」、「腹痛」、「口腔障害」、「皮膚障害」、「皮膚潰瘍」、「リンパ球数減少 (臨床検査)」、「好中球数減少 (臨床検査)」、「肝酵素上昇」が各 1 例 (2.4%) でした。なお、「発熱」、「肝酵素上昇」の各 1 例は調査医師により因果関係が否定されました。

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。

表2.5-1 重篤な有害事象の種類別発現状況一覧表

解析対象集団：安全性解析対象症例

	重篤な有害事象	
	例数	%
調査症例数	42	-
発現症例数	42	100.0
有害事象の種類		
感染症および寄生虫症	6	14.3
ブドウ球菌性菌血症	1	2.4
ブドウ球菌感染	1	2.4
感染	1	2.4
敗血症	2	4.8
敗血症性ショック	1	2.4
サイトメガロウイルス性腸炎	1	2.4
血液およびリンパ系障害	42	100.0
貧血	1	2.4
骨髄抑制	40	95.2
血小板減少症	4	9.5
発熱性好中球減少症	27	64.3
好中球減少症	2	4.8
播種性血管内凝固	1	2.4
胃腸障害	4	9.5
胃腸粘膜剥脱	1	2.4
腸炎	1	2.4
下痢	3	7.1
麻痺性イレウス	1	2.4
腹痛	1	2.4
口腔障害	1	2.4
皮膚および皮下組織障害	2	4.8
皮膚障害	1	2.4
皮膚潰瘍	1	2.4
一般・全身障害および投与部位の状態	2	4.8
発熱	2	4.8
臨床検査	8	19.0
血小板数減少	6	14.3
リンパ球数減少	1	2.4
好中球数減少	1	2.4
肝酵素上昇	1	2.4

MedDRA/J (Ver.24.1)

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	41	3855.9 ± 1521.9	3800.0 (1420.0 ~ 7300.0)			
	前治療期 (本剤投与開始翌日～移植日)	37	4003.7 ± 2360.4	3900.0 (6.00 ~ 10010)	133.68 ± 2393.4	300.00 (-4994 ~ 6320.0)	p=0.736
	移植期 (1週目)	41	314.17 ± 638.87	100.00 (0.00 ~ 3890.0)	-3542 ± 1619.8	-3450 (-7200 ~ -30.00)	p<0.001 *
	移植期 (2週目)	41	4137.8 ± 4913.1	3140.0 (100.00 ~ 25700)	281.95 ± 5071.9	-960.0 (-5110 ~ 22600)	p=0.724
	移植期 (3週目)	40	3734.3 ± 1561.8	3560.0 (1130.0 ~ 8400.0)	-160.5 ± 1667.5	-235.0 (-4000 ~ 3800.0)	p=0.546
	移植期 (4週目)又は観察中止時	31	3930.3 ± 1795.2	3200.0 (1160.0 ~ 8300.0)	123.55 ± 1691.5	0.00 (-2950 ~ 3300.0)	p=0.687
赤血球数 [$\times 10^6/\text{mm}^3$]	前治療前	41	3.29 ± 0.59	3.11 (2.38 ~ 4.47)			
	前治療期 (本剤投与開始翌日～移植日)	37	3.29 ± 0.60	3.23 (2.37 ~ 4.48)	-0.03 ± 0.31	-0.02 (-0.89 ~ 0.69)	p=0.610
	移植期 (1週目)	41	2.84 ± 0.52	2.90 (1.97 ~ 3.94)	-0.45 ± 0.43	-0.36 (-1.16 ~ 0.33)	p<0.001 *
	移植期 (2週目)	41	2.69 ± 0.39	2.75 (1.86 ~ 3.49)	-0.61 ± 0.46	-0.52 (-1.47 ~ 0.30)	p<0.001 *
	移植期 (3週目)	40	2.91 ± 0.43	2.83 (2.09 ~ 3.94)	-0.37 ± 0.48	-0.31 (-1.29 ~ 1.06)	p<0.001 *
	移植期 (4週目)又は観察中止時	31	2.92 ± 0.40	2.84 (2.25 ~ 3.89)	-0.25 ± 0.35	-0.16 (-1.19 ~ 0.53)	p<0.001 *
ヘモグロビン [g/dL]	前治療前	41	10.43 ± 1.66	10.40 (7.20 ~ 13.70)			
	前治療期 (本剤投与開始翌日～移植日)	37	10.47 ± 1.61	10.10 (7.90 ~ 13.40)	0.03 ± 0.97	0.20 (-2.20 ~ 2.30)	p=0.853
	移植期 (1週目)	41	9.00 ± 1.38	9.00 (6.20 ~ 12.00)	-1.43 ± 1.32	-1.30 (-3.90 ~ 1.10)	p<0.001 *
	移植期 (2週目)	41	8.48 ± 1.04	8.50 (5.90 ~ 10.80)	-1.95 ± 1.43	-1.60 (-5.00 ~ 0.90)	p<0.001 *
	移植期 (3週目)	40	9.16 ± 1.11	9.20 (6.50 ~ 11.60)	-1.25 ± 1.52	-1.20 (-4.20 ~ 3.60)	p<0.001 *
	移植期 (4週目)又は観察中止時	31	9.37 ± 1.15	9.40 (7.30 ~ 12.10)	-0.81 ± 1.11	-0.70 (-3.10 ~ 1.90)	p<0.001 *
ヘマトクリット [%]	前治療前	41	31.68 ± 4.77	31.20 (23.10 ~ 40.20)			
	前治療期 (本剤投与開始翌日～移植日)	37	30.69 ± 4.39	29.90 (22.90 ~ 38.00)	-0.98 ± 2.95	-0.50 (-9.10 ~ 4.50)	p=0.051
	移植期 (1週目)	41	26.28 ± 4.06	26.00 (17.60 ~ 35.00)	-5.40 ± 4.00	-5.00 (-12.10 ~ 1.70)	p<0.001 *
	移植期 (2週目)	41	24.88 ± 3.03	25.30 (17.90 ~ 31.40)	-6.80 ± 4.49	-6.10 (-16.80 ~ 2.00)	p<0.001 *
	移植期 (3週目)	40	27.08 ± 3.46	27.65 (19.20 ~ 34.50)	-4.53 ± 4.36	-4.75 (-13.20 ~ 8.80)	p<0.001 *
	移植期 (4週目)又は観察中止時	31	28.19 ± 3.79	28.70 (21.50 ~ 36.10)	-2.88 ± 3.13	-2.60 (-8.90 ~ 5.50)	p<0.001 *

※対応のあるt-検定

* : p<0.05

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）	
血小板数 [×10 ⁴ /mm ³]	前治療前	41	20.50 ± 8.79	19.10（6.90～56.60）			
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	37	15.57 ± 7.76	14.20（3.60～39.80）	-5.18 ± 5.94	-4.60（-16.80～7.40）	p<0.001 *
	移植期（1週目）	41	3.92 ± 3.37	2.90（0.80～18.00）	-16.58 ± 8.60	-16.60（-44.20～-1.50）	p<0.001 *
	移植期（2週目）	41	5.01 ± 6.85	3.30（0.90～45.00）	-15.49 ± 10.63	-15.50（-53.60～22.10）	p<0.001 *
	移植期（3週目）	40	11.04 ± 8.94	9.95（1.00～38.10）	-9.52 ± 9.04	-10.90（-31.80～10.70）	p<0.001 *
	移植期（4週目） 又は観察中止時	31	11.68 ± 9.01	8.20（0.70～27.60）	-7.37 ± 8.05	-6.50（-22.90～9.30）	p<0.001 *
網状赤血球 比率 [%]	前治療前	34	2.83 ± 1.99	2.40（0.60～9.00）			
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	21	0.64 ± 0.65	0.50（0.10～3.10）	-2.24 ± 2.11	-1.70（-7.90～0.10）	p<0.001 *
	移植期（1週目）	22	0.25 ± 0.22	0.20（0.10～1.00）	-2.38 ± 1.73	-2.05（-8.00～-0.50）	p<0.001 *
	移植期（2週目）	23	1.13 ± 0.95	0.76（0.10～3.20）	-1.67 ± 2.03	-1.50（-6.64～1.60）	p=0.001 *
	移植期（3週目）	23	2.40 ± 1.66	2.10（0.40～7.30）	-0.46 ± 2.58	-0.08（-6.48～5.10）	p=0.399
	移植期（4週目） 又は観察中止時	22	3.45 ± 1.90	3.20（0.17～8.50）	0.50 ± 2.16	0.49（-5.70～4.90）	p=0.287
好中球数 [/mm ³]	前治療前	41	2439.5 ± 1134.8	2308.0（740.00～5184.0）			
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	36	3659.0 ± 2242.2	3515.0（55.00～9409.0）	1299.3 ± 1952.2	1095.0（-1993～6365.0）	p<0.001 *
	移植期（1週目）	38	221.01 ± 639.15	19.50（0.00～3690.0）	-2070 ± 1143.2	-2123（-4154～850.00）	p<0.001 *
	移植期（2週目）	39	3136.0 ± 4451.3	2032.0（1.00～22600）	722.99 ± 4560.3	-589.0（-3154～20600）	p=0.328
	移植期（3週目）	40	2283.0 ± 1181.2	2266.5（366.00～5880.0）	-186.5 ± 1461.7	-31.00（-3529～2678.0）	p=0.425
	移植期（4週目） 又は観察中止時	31	1873.7 ± 790.21	1755.0（592.00～4108.0）	-540.4 ± 1235.7	-370.0（-3429～1900.0）	p=0.021 *
好酸球数 [/mm ³]	前治療前	40	152.89 ± 201.96	89.00（0.00～891.00）			
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	35	80.68 ± 117.12	39.00（0.00～511.00）	-90.67 ± 188.00	-54.00（-744.0～240.00）	p=0.007 *
	移植期（1週目）	36	1.93 ± 6.92	0.00（0.00～40.00）	-161.8 ± 206.47	-93.00（-891.0～0.00）	p<0.001 *
	移植期（2週目）	38	1.10 ± 3.73	0.00（0.00～20.00）	-158.1 ± 205.90	-96.00（-891.0～0.38）	p<0.001 *
	移植期（3週目）	38	49.19 ± 94.49	22.00（0.00～521.00）	-108.6 ± 232.65	-59.00（-891.0～321.00）	p=0.007 *
	移植期（4週目） 又は観察中止時	30	210.13 ± 295.92	69.50（0.00～1180.0）	66.04 ± 348.86	21.00（-891.0～1162.0）	p=0.308

※対応のあるt-検定

* : p<0.05

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）		
好塩基球数 [/ mm^3]	前治療前	40	29.74 ± 41.38	16.63（0.00～173.00）				
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	35	9.01 ± 23.23	0.00（0.00～128.00）	-21.75 ± 36.70	-9.00（-150.0～25.00）	p=0.001 *	
	移植期（1週目）	36	0.40 ± 1.38	0.00（0.00～6.00）	-30.37 ± 42.48	-20.00（-173.0～6.00）	p<0.001 *	
	移植期（2週目）	38	7.80 ± 16.68	0.00（0.00～69.00）	-22.89 ± 45.50	-10.00（-173.0～69.00）	p=0.004 *	
	移植期（3週目）	39	21.61 ± 34.49	9.00（0.00～181.00）	-8.90 ± 40.77	0.00（-150.0～90.00）	p=0.181	
	移植期（4週目）又は観察中止時	30	30.65 ± 29.76	29.50（0.00～104.00）	7.19 ± 42.70	4.00（-138.0～100.00）	p=0.364	
単球数 [/ mm^3]	前治療前	40	354.85 ± 208.76	307.50（100.00～1368.0）				
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	35	75.43 ± 119.99	23.00（0.00～455.00）	-260.9 ± 143.08	-286.0（-608.0～60.00）	p<0.001 *	
	移植期（1週目）	37	14.77 ± 16.93	7.00（0.00～55.00）	-308.8 ± 126.96	-300.0（-611.0～-98.00）	p<0.001 *	
	移植期（2週目）	38	519.84 ± 520.29	424.50（5.00～2500.0）	158.07 ± 559.53	-33.00（-838.0～2200.0）	p=0.090	
	移植期（3週目）	39	530.01 ± 282.78	493.00（26.50～1140.0）	174.32 ± 282.77	172.00（-407.0～750.00）	p<0.001 *	
	移植期（4週目）又は観察中止時	30	522.43 ± 297.39	437.87（168.00～1383.0）	174.33 ± 254.52	190.47（-412.0～800.00）	p=0.001 *	
リンパ球数 [/ mm^3]	前治療前	40	918.93 ± 656.83	683.50（150.00～3500.0）				
	前治療期（本剤投与開始翌日～移植日）	35	258.43 ± 355.57	141.00（0.00～1860.0）	-681.8 ± 711.44	-573.0（-3500～860.00）	p<0.001 *	
	移植期（1週目）	37	89.89 ± 73.52	67.00（0.00～300.00）	-810.3 ± 638.98	-600.0（-3300～-129.0）	p<0.001 *	
	移植期（2週目）	38	427.33 ± 500.52	231.30（0.00～2200.0）	-503.1 ± 621.43	-440.0（-2098～669.00）	p<0.001 *	
	移植期（3週目）	39	758.67 ± 756.14	532.00（66.00～2878.0）	-166.7 ± 769.73	-176.0（-1493～2147.0）	p=0.184	
	移植期（4週目）又は観察中止時	30	1242.5 ± 1035.9	855.00（32.00～3660.0）	310.10 ± 986.50	2.00（-1800～2322.0）	p=0.096	

※対応のあるt-検定

* : p<0.05

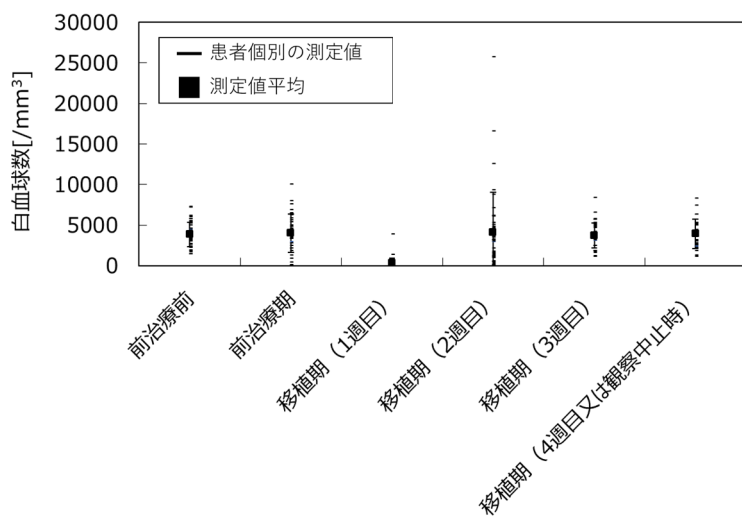


図 2.6-1 白血球数の推移

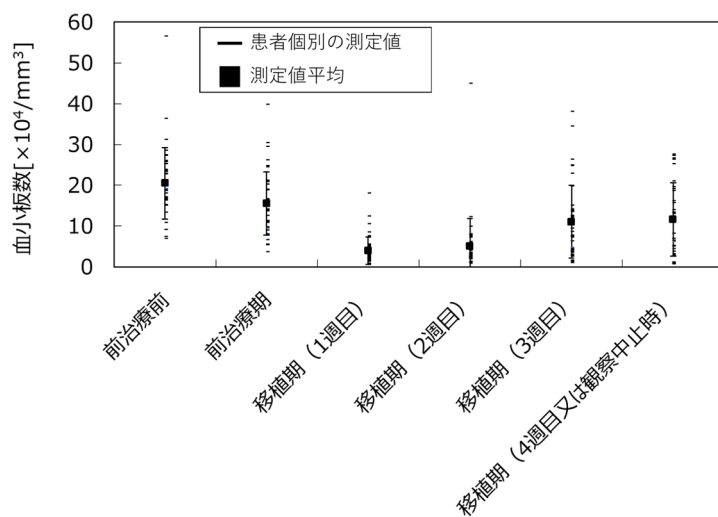


図 2.6-2 血小板数の推移

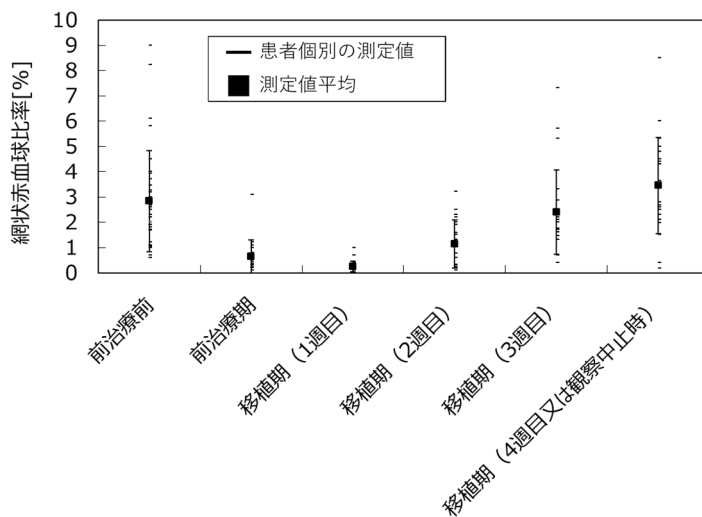


図 2.6-3 網状赤血球比率の推移

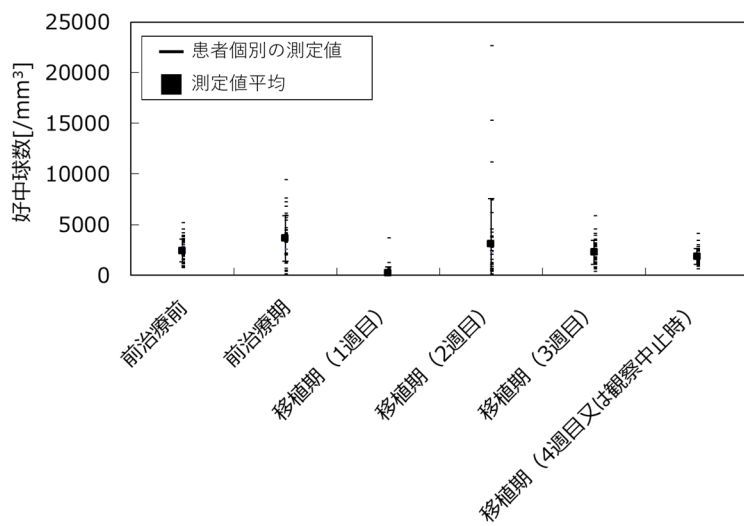


図 2.6-4 好中球数の推移

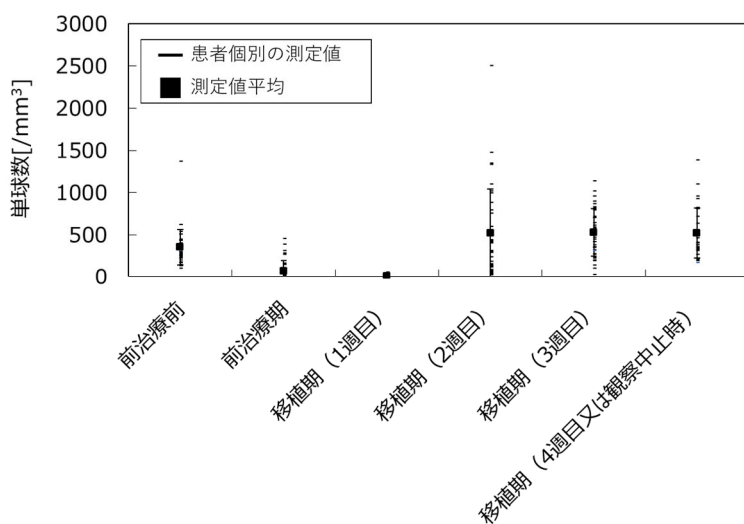


図 2.6-5 単球数の推移

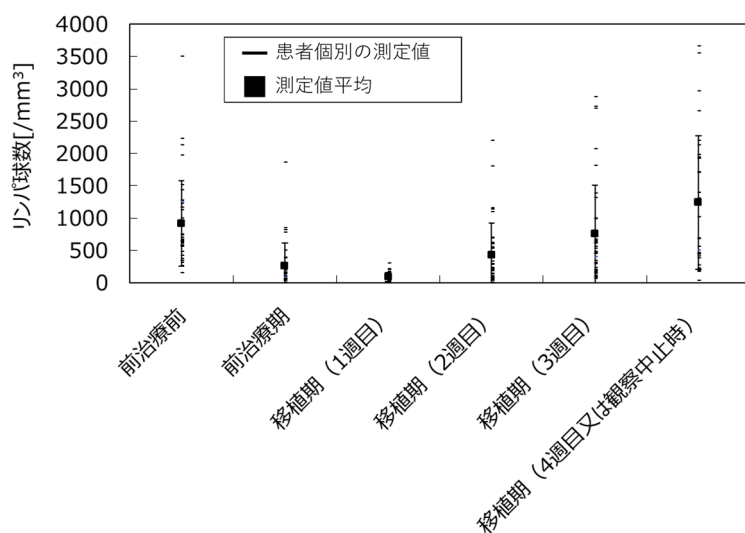


図 2.6-6 リンパ球数の推移

2.6.2 好中球数が 500 /mm³ 未満となる状況

本剤投与後観察期間終了日までに好中球数が 500 /mm³ 未満となった症例数は、安全性解析対象症例 42 例中 42 例でした。

2.6.3 造血幹細胞生着状況

安全性解析対象症例 42 例のうち、生着率は 100.0% (42/42 例) でした。

2.6.4 生着までの日数

生着までの日数（骨髄抑制の確認日以降に 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 42 例の移植施行日から生着までの日数中央値は 13.5 日（平均日数 13.76 日）でした。

表 2.6-2 生着までの日数

例数	生着までの日数			
	平均値	±	SD	中央値（最小～最大）
42	13.76	±	2.49	13.5 (10～20)

2.7 安全性解析対象から除外した症例の副作用発現状況

安全性解析対象から除外した症例は 1 例で、1 件の重篤な「骨髄抑制」が発現しました。

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 42 例のうち、42 例 166 件の副作用を認め、副作用発現割合は 100.0% (42/42 例) でした。発現割合が 10%以上の副作用は、器官別大分類別では、血液およびリンパ系障害 100.0% (42/42 例)、胃腸障害 35.7% (15/42 例)、代謝および栄養障害 14.3% (6/42 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 14.3% (6/42 例)、臨床検査 23.8% (10/42 例) でした。副作用別では、「骨髄抑制」95.2% (40/42 例)、「発熱性好中球減少症」64.3% (27/42 例)、「下痢」23.8% (10/42 例)、「貧血」14.3% (6/42 例)、「血小板数減少」14.3% (6/42 例) 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。

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 42 例のうち、42 例 150 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% (42/42 例) でした。内訳は『感染症』が 8 例 10 件、『骨髄抑制』が 42 例 89 件、『出血』が 2 例 2 件、『肺水腫、浮腫、体液貯留』が 2 例 5 件、『胃腸障害』が 18 例 40 件、『皮膚障害』が 3 例 4 件でした。うち、重篤な副作用は 42 例 101 件発現し、発現割合は 100.0% (42/42 例) でした。本剤の承認用量外投与の 2 例では 24 件の安全性検討事項に該当する副作用を認めました。内訳は『感染症』が 1 例 2 件、『骨髄抑制』が 2 例 6 件、『出血』が 1 例 1 件、『肺水腫、浮腫、体液貯留』が 1 例 4 件、『胃腸障害』が 2 例 11 件、『皮膚障害』が 2 例 3 件でした。うち、重篤な副作用は 2 例 11 件発現しました。

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性別、本剤以外の前治療薬剤（その他）の有無、合併症の有無、合併症（感染症）の有無、前治療前の ECOG PS でした。また、患者背景要因別の重篤な『胃腸障害』発現状況で発現割合に有意な差が認められた要因は本剤以外の前治療薬剤（その他）の有無、合併症（感染症）の有無、重複癌の有無、前治療前血小板数、前治療前 AST でした。本剤の承認用量外投与の 2 例は、重篤な『胃腸障害』を発現し、いずれも女性でブスルファンに加えてシクロホスファミドを投与されていました。安全性解析対象症例からこの 2 例を除いて解析を行った結果、患者背景要因別の『胃腸障害』発現状況で『胃腸障害』発現割合に有意な差が認められた要因は前治療前の ECOG PS でした。なお、症例数が少なくこれ以上詳細な検討ができないため、現時点で ECOG PS による影響を結論づけることはできませんでした。

なお、発現例数が最も多い『骨髄抑制』は、全症例で発現しかつ全症例重篤だったため、患者背景要因別の検討は実施できませんでした。

(『 』: 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/>