

平成22年度第7回 薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

日時:平成22年11月2日(火)17:00~19:00

場所:厚生労働省 共用第8会議室

議事次第:

1. ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)の安全対策について
2. その他

配布資料一覧

議題1：

資料1 調査結果報告書

資料2 Southwest Oncology Group (SWOG) S0106 試験の結果について

資料2-1 SWOG 公表資料（企業から米国FDAへの提出資料）

資料2-2 Blood. 2009;114:Abstract790

資料3 Prospective Observational Study (POS) の結果について
（企業から米国FDAへの提出資料）

資料4 全例調査結果の概要（第7回安全性定期報告）

資料5 Acute myeloid leukemia (AML) 15 試験について（中間解析）

資料5-1 Blood. 2006;108:Abstract13

資料5-2 ONKOLOGIE. 2007;30:657-662

資料6 今後の安全対策措置について（案）

資料6-1 医療機関への情報提供資料

資料6-2 投与前チェックリスト

資料6-3 同意書

参考資料1 マイロターグ®点滴静注用5mg（一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン）
に関する米国での措置について（平成22年6月22日報道資料）

参考資料2 ゲムツズマブオゾガマイシンに係る米国での対応について

参考資料2-1 米国FDAのプレスリリース（FDA News Release）について

参考資料2-2 米ファイザーのプレスリリース等について

参考資料3 ゲムツズマブオゾガマイシンに係る欧州EMAの対応について
（Refusal Assessment Report）

参考資料4 日本臨床腫瘍学会「米国マイロターグ発売中止に対する日本臨床腫瘍学会
の見解」（2010年9月18日）

参考資料5 マイロターグ®点滴静注用5mg 審査報告書

参考資料6 マイロターグ®点滴静注用5mg 添付文書

参考資料7 成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）が実施した臨床第I/II相試験
（JALSG AML-206）について

その他：

資料7 レブラミド適正管理手順（RevMate®）の改訂について

資料8 レブラミド適正管理手順（RevMate®）新旧対照表

資料9 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告件数
等について

薬機発第 1025003 号
平成 22 年 10 月 25 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

平成 22 年 9 月 28 日付薬食安発 0928 第 3 号にて厚生労働省医薬食品局安全対策課長より依頼があったゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）に係る安全性に関する調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査の結果を以下の通り報告する。

調査結果報告書

平成 22 年 10 月 25 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

| | |
|---------|--|
| 〔販売名〕 | マイロターゲット点滴静注用 5mg |
| 〔一般名〕 | ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） |
| 〔承認取得者〕 | ファイザー株式会社 |
| 〔効能・効果〕 | 再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病 |
| 〔用法・用量〕 | 通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 $9\text{mg}/\text{m}^2$ （たん白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔を以て、2 回とする。 |
| 〔調査担当部〕 | 安全第二部 |

II. これまでの経緯

1. 米国等における承認までの経緯

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、 γ -カリケアマイシンの誘導体である *N*-アセチル- γ -カリケアマイシンと遺伝子組換えヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体 hP67.6 を結合させた CD33 抗原陽性急性骨髄性白血病（Acute Myeloid Leukemia、以下、「AML」）に対する抗悪性腫瘍剤である。

本剤の開発は、平成 7 年に CD33 抗原陽性の再発又は難治 AML 患者を対象に海外第 I 相試験が実施され、平成 9 年から平成 10 年にかけて CD33 抗原陽性の初回再発 AML 患者を対象として、本剤を単独で投与した 3 つの海外第 II 相試験が開始された。

米国においては、平成 11 年 10 月に海外第 II 相試験の中間成績をもって、Wyeth-Ayerst Laboratories（現 Pfizer Inc）により本剤の迅速承認（accelerated approval）申請がなされた。平成 12 年 3 月 14 日に開催された Oncology Drug Advisory Committee において、60 歳以上の患者集団においては、本剤は従来当該患者集団に用いられている化学療法に匹敵する有効性があり、有用性が期待されるとされたことから、当該患者集団での迅速承認が勧告された。

平成 12 年 5 月に米国食品医薬品局（以下、FDA）は、製造販売後に本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験を実施し、当該成績を提出することを Postmarket Commitment とした上で、本剤の効能・効果を、「細胞傷害性化学療法の適応とならない 60 歳以上の初回再発 CD33 抗原陽性の急性骨髄性白血病患者」とし、本剤の単独での投与を迅速承認した。

一方、欧州においては、平成 11 年より、米国の承認申請に用いた資料に基づく承認申請の可能性について、Wyeth Europa Ltd（現 Pfizer Limited）と欧州医薬品庁（以下、「EMA」）との間で協議が実施されてきたところである。平成 13 年 4 月の Scientific Advice and Protocol Assistance での協議において、必ずしも本薬の臨床的有用性を明確とするためのランダム化比較臨床試験を追加で実施しなくとも承認の可能性があるとの見解が得られたことから¹⁾、平成 17 年 12 月に米国の承認申請に用いた海外第 II 相試験成績を主要なデータとして EMA に承認申請が行われた。しかしながら、提出された臨床試験において観察された完全寛解率はわずかで、寛解期間、無増悪生存期間、全生存期間をランダム化比較対象試験なしで評価することは困難であり、本剤の臨床的有用性は確立されていないと評価されたことから、承認に至っていない²⁾。

なお、本剤は、平成 22 年 6 月までに米国を除いては、アルゼンチン、インド、イスラエル、韓国、メキシコ、シンガポール、南アフリカ、ベネズエラの 8 カ国にて承認されている。

2. 国内における承認までの経緯¹⁾

国内においては、本剤は平成 11 年 1 月 21 日に予定される効能・効果を「再発・難治 AML」として希少疾病用医薬品に指定された。平成 15 年 6 月に、CD33 抗原陽性の再発 AML 患者を対象とした国内第 I / II 相試験の第 I 相試験に相当する部分の成績、海外第 I 相試験、及び 3 つの海外第 II 相試験（最終成績）成績を評価資料として日本ワイスレダリー株式会社（現

ファイザー株式会社))により承認申請がなされ、また、国内第 I/II 相試験のうち第 II 相試験に相当する部分の成績が、参考資料として提出された。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)は、提出された資料を審査した結果、国内では急性前骨髄球性白血病以外の AML の再寛解導入療法として、60 歳未満の初回再発症例において、シタラビン大量療法が標準的に行われているため、本剤の「60 歳未満の初回再発例」に対する臨床的位置付けについては、ランダム化比較対照試験を実施しない限り、明確にはならないと判断している。一方、シタラビン大量療法等の他の再寛解導入療法の適応とならないと考えられる症例に対しては、提出された臨床試験にて完全寛解となった例が確認されており、臨床的位置付けは認められると判断している。

したがって、本剤の単独投与は、他の再寛解導入療法の適応がない、再発又は難治性の CD33 抗原陽性の AML 患者にのみ使用されるのであれば、本剤の有用性が期待できるとして、以下の効能・効果、用法・用量で平成 17 年 7 月 25 日に承認された。承認時より、本剤の臨床的位置付け及び投与の適応となる対象患者を明確とするために、「警告」には、本剤は他の抗悪性腫瘍薬と併用しないことが、「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本剤は他の再寛解導入療法の適応がない患者を対象とすることが注意喚起されている。

また、国内での治験症例が極めて限られており、国内外の臨床試験において感染症、出血、肝機能障害等の重篤な副作用の発生が認められていることから、製造販売後は、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を登録した使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じることが「承認条件」とされた。

【効能・効果】

再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病

【用法・用量】

通常成人には、ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 $9\text{mg}/\text{m}^2$ (たん白質量として表記) を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔において、2 回とする。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。

- (1) 再寛解導入療法(シタラビン大量療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
- (2) 高齢者(60 歳以上の初回再発患者)
- (3) 再発を 2 回以上繰り返す患者
- (4) 同種造血幹細胞移植後の再発患者(「警告」の項参照)
- (5) 急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法(トレチノイン療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される患者

3. 今回の調査の経緯

米国においては、Southwest Oncology Group(以下、「SWOG」)により、初発 AML 患者を対象に標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法に本剤を上乗せした場合の有用性、並びに大量シタラビン療法による地固め療法後に本剤を追加投与した場合の有用性を確認するための比較臨床試験(以下、「S0106 試験」)が平成 16 年から平成 21 年にかけて実施され、米国ファイザー株式会社は、当該試験成績を Postmarket Commitment である本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験成績として活用することとした。

平成 21 年 12 月に米国血液学会総会(American Society of Hematology)にて公表された S0106 試験成績³⁾、並びに平成 22 年 4 月に SWOG から FDA に提出された S0106 試験成績に基づき、平成 22 年 6 月 21 日に FDA と Pfizer, Inc は、S0106 試験において、標準的な寛解導入療法に本剤を併用した場合並びに地固め療法後に本剤を追加投与した場合における臨床的有用性が確認出来なかったため(Ⅲ. 1 参照)、Pfizer, Inc は、米国における本剤の承認を自主的に取下げる旨を公表した⁴⁾。

機構は、製造販売業者に、平成 22 年 6 月時点で承認を有する 8 カ国(米国除く)におけ

る今後の対応について確認したところ、アルゼンチン、インドを除く6カ国については、既に自主的な承認取下げがなされており、アルゼンチンでは既に販売を中止し、インドでは未発売であったと回答された。

機構は、米国において、本剤が承認取下げに至ったこと、並びに承認を有する諸外国においても自主的な承認取下げがなされていることを踏まえ、国内における承認効能・効果、用法・用量における有効性及び安全性に係る調査を行った。

III. 提出された資料の概略と機構における調査の概要

1. 米国で実施されたS0106試験の概要

機構は、S0106試験に関する公表文献³⁾、並びに製造販売業者より提出された資料より、S0106試験の概要が以下のとおりであったことを確認した。

S0106試験は、18歳から60歳の初発 AML患者 (FAB分類⁵⁾ におけるM3¹を除く) を対象として、標準的な寛解導入療法に本剤を上乗せした場合の有効性及び安全性、並びに地固め療法後に本剤を追加投与した場合の有効性及び安全性の評価を目的としたランダム化非盲検比較試験として、SWOGにより実施された。S0106試験では、まず、寛解導入療法として、被験者は標準的な寛解導入療法又は標準的な寛解導入療法への本剤の上乗せ投与のいずれかにランダムに割付けられ、完全寛解 (Complete Remission : CR) に達した場合には、大量シタラビン療法による地固め療法が実施された。次に、地固め療法後に完全寛解を維持した患者を対象として、本剤の追加投与又は追加投与なしのいずれかにランダムに割付けられた。なお、用法・用量はそれぞれ表1のとおりであった。

表1. S0106試験で設定された治療群の用法・用量

| 治療群 | 用法・用量 |
|----------------------|--|
| 寛解導入療法 | ダウノルビシン塩酸塩 (60mg/m ² , Day1, 2, 3) シタラビン (100mg/m ² /day, Day1-7) |
| 寛解導入療法への 本剤の上乗せ投与 | ダウノルビシン塩酸塩 (45mg/m ² , Day1, 2, 3) シタラビン (100mg/m ² /day, Day1-7) 、本剤 (6mg/m ² , Day4) |
| 大量シタラビン療法 | シタラビン (3g/m ² /q12h, Day1, 3, 5 every 28days) 3サイクル |
| 本剤追加投与 | 本剤 (5mg/m ² , every 28days) 3サイクル |

S0106試験では、3回の中間解析 (期待イベント数の約25%、50%及び75%が得られた時点) が計画された。寛解導入療法に対する2回目の中間解析が実施されたデータカットオフ時点 (平成21年7月23日) で627例 (本剤上乗せ群313例、寛解導入療法群314例) が登録され、そのうち、有効性解析対象は506例 (本剤上乗せ群277例、寛解導入療法群229例)、安全性解析対象は515例 (本剤上乗せ群260例、寛解導入療法群255例) であった。

完全寛解率は本剤上乗せ群で66%【機構注: 54.6%】 (150/277例)、寛解導入療法群で69% (159/229例) であった。また、無再発生存期間の標準寛解導入療法群に対するハザード比 [95%信頼区間] は1.00 [0.69-1.44] であり、有意差が認められなかった (P=0.50)。一方で、治療との関連が否定できない致死性有害事象の発現率は本剤上乗せ群で5.8% (15件/260例)、寛解導入療法群で0.8% (2件/255例) と本剤上乗せ群で有意に高かった (Fisher検定 P=0.002)。本剤上乗せ群の致死性有害事象の内訳は出血5例、感染症5例、肝不全1例、急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome 以下、「ARDS」) 1例、呼吸困難・ARDS併発1例、出血・感染症・ARDS・アシドーシス併発1例、多臓器不全・敗血症併発1例であった。Grade4の非血液毒性の有害事象は本剤上乗せ群で43件、寛解導入療法群で29件に認められており、そのうちの感染症はそれぞれ23件、16件であった。

地固め療法後の本剤追加投与に対する1回目の中間解析が実施されたデータカットオフ時点 (平成21年7月23日) で178例 (本剤追加投与群88例、無治療群90例) が登録され、そのうち、有効性解析対象は150例 (本剤追加投与群77例、無治療群73例)、安全性解析対象は67例 (本剤追加投与群67例、無治療群0例) とされた。無病生存期間の無治療群に対するハザード比 [95%信頼区間] は、0.66 [0.40-1.08] であり、有意差が認められなかった (one-sided

¹ 急性前骨髄球性白血病

P=0.95)。一方で、本剤追加投与群において、治療との関連が否定できない致死性有害事象の発現は認められないものの、Grade4の有害事象は67% (45/67例) に認められ、主な発現事象は血液毒性であった。

本中間解析結果より、①寛解導入療法への本剤上乘せによる完全寛解率の増加並びに無再発生存期間の延長が認められないこと、②地固め療法後の本剤追加投与による無病生存期間の延長が認められないこと、③寛解導入療法期における治療関連死亡が本剤上乘せ群で有意に増加したことから、本剤の臨床的有用性が期待できないとして、平成21年8月にS0106試験は中止された。

2. 国内における製造販売後調査結果の概要

国内においては、治験にて本剤が投与された症例が極めて限られており、また、国内外の臨床試験において感染症、出血、肝機能障害等の重篤な副作用の発現が認められていることから、本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査が承認条件に基づいて実施された。目標解析症例数は300例、観察期間は6ヶ月間として、本剤投与2年後までは、半年毎に追跡調査を実施する計画とした。使用成績調査は、販売開始日である平成17年9月22日より開始され、平成19年8月17日に登録終了、平成21年12月14日に調査終了をむかえた。平成22年8月11日に製造販売業者より提出された使用成績調査結果の概要は以下の通りである。

(1) 患者背景

852例が登録され、758例の調査票が回収された。そのうち、記載不備があるにもかかわらず再調査不能であった5例を除外した753例が安全性評価対象症例とされた。

また、安全性評価対象症例753例から、「承認効能・効果外に使用された症例²」、「承認用法外に使用された症例³」、「有効性の評価が未判定又は判定不能であった症例」、「調査期間外に登録又は観察された症例」の225例を除外した528例を有効性評価対象症例とされた。なお、「承認効能・効果外で使用された症例」並びに「承認用法外で使用された症例」の内訳は表2、表3に示した。

表2. 承認効能・効果外で使用された症例

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

² 調査票において、報告医が「再発又は難治性のCD33陽性のAML」以外として記載した症例

³ 他の抗悪性腫瘍剤と併用した症例、又は効果判定日より前に本剤の投与が3回以上あった症例

表 3. 承認用法外で使用された症例

| 使用方法 | 症例数 ^{注1)} |
|------------------------------|--------------------|
| 抗悪性腫瘍剤を併用した症例 ^{注2)} | 110 |
| 効果判定日より前に本剤の投与が3回以上あった症例 | 8 |
| 合 計 | 116 |

注 1) 重複あり

注 2) 本剤投与開始日（同日含む）から効果判定日前日までに抗悪性腫瘍剤を併用した、又は、抗悪性腫瘍剤の投与終了日以前に本剤投与を開始した症例

安全性評価対象症例における患者背景は表 4、本剤の使用状況は表 5 の通りであり、本剤投与 1 回のみで中止した理由は、「病状進行」が 169 例（58.9%）、次いで「有害事象」が 62 例（21.6%）、「患者死亡」が 12 例（4.2%）の順であった。

表 4. 患者背景

| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 構成比 |
|-------------------|--------------|-------------|-------|
| 性別 | 男 | 437 | 58.0% |
| | 女 | 316 | 42.0% |
| 年齢 | 60 歳未満 | 276 | 36.7% |
| | 60 ～ 75 歳未満 | 345 | 45.8% |
| | 75 歳 以上 | 132 | 17.5% |
| | 中央値（最小値、最大値） | 64.0 (1,90) | |
| 投与前 PS | 0 | 174 | 23.1% |
| | 1 | 220 | 29.2% |
| | 2 | 117 | 15.5% |
| | 3 | 82 | 10.9% |
| | 4 | 27 | 3.6% |
| | 不明・未記載 | 133 | 17.7% |
| FAB 分類 (n=732) | M0 | 55 | 7.3% |
| | M1 | 114 | 15.1% |
| | M2 | 300 | 39.8% |
| | M3 | 27 | 3.6% |
| | M4 | 96 | 12.7% |
| | M5 | 60 | 8.0% |
| | M6 | 25 | 3.3% |
| | M7 | 12 | 1.6% |
| | 未確定 | 41 | 5.4% |
| | 不明・未記載 | 2 | 0.3% |
| 再発回数 (n=501) | 1 回 | 308 | 40.9% |
| | 2 回 | 130 | 17.3% |
| | 3 回 | 37 | 4.9% |
| | 4 回以上 | 25 | 3.3% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |
| CR 歴 (n=732) | CR 歴なし（難治） | 230 | 30.5% |
| | CR 歴あり | 501 | 66.5% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.1% |

表 5. 本剤の使用状況

| 使用状況 | | 対象症例数 | 構成比 |
|----------------|-----------------------------|-------|-------|
| 投与回数 | 1回 | 280 | 37.2% |
| | 2回 | 444 | 59.0% |
| | 3回 | 13 | 1.7% |
| | 4回 | 12 | 1.6% |
| | 5回 | 1 | 0.1% |
| | 6回 | 3 | 0.4% |
| 1日投与量 (1回目) | 5 mg/m ² 未満 | 25 | 3.3% |
| | 5 ~ 7 mg/m ² 未満 | 66 | 8.8% |
| | 7 ~ 9 mg/m ² 未満 | 22 | 2.9% |
| | 9 mg/m ² | 634 | 84.2% |
| | 9 mg/m ² 超 | 1 | 0.1% |
| | その他 | 5 | 0.7% |
| 総投与量 | 9 mg/m ² 未満 | 57 | 7.6% |
| | 9 ~ 18 mg/m ² 未満 | 285 | 37.8% |
| | 18 mg/m ² | 383 | 50.9% |
| | 18 mg/m ² 超 | 19 | 2.5% |
| | その他 | 9 | 1.2% |

(2) 安全性

1) 副作用発現状況の概要

安全性評価対象症例 753 例における副作用発現率は 88.1% (663 例 3,291 件)、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 による Grade3 以上の副作用発現率は 78.9% (594 例 1,804 件) であった。MedDRA の器官別大分類別副作用発現率は『臨床検査』57.1% (430 例) が最も高く、『血液およびリンパ系障害』47.8% (360 例)、『全身障害および投与局所様態』34.4% (259 例)、『感染症および寄生虫症』34.1% (257 例)、『肝胆道系障害』25.2% (190 例) の順であった。

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

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

死亡との関連性が否定できない副作用は 64 例 95 件であり、敗血症 18 件、肺炎、静脈閉塞性肝疾患各 11 件、脳出血 5 件、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、肺出血各 4 件、間質性肺疾患、好中球数減少各 3 件、気管支肺アスペルギルス症、出血性ショック、出血性膀胱炎各 2 件、真菌血症、ブドウ球菌性肺炎、ニューモシスティスジロヴェン肺炎、小脳出血、肺胞出血、胃腸出血、硬膜下血腫、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、胸水、貪食細胞性組織球症、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、血栓性微小血管症、骨髓機能不全、心不全、低酸素症、小腸潰瘍、肝障害、急性腎不全、腎後性腎不全、死亡、多臓器不全、突然死、血圧低下、白血球数減少各 1 件であった。

なお、安全性評価対象から除外された 5 例における有害事象の発現状況は、血小板減少 1 例、調査協力が得られず不明 1 例、有害事象なし 3 例であった。

2) 承認時までの試験との比較

使用成績調査における副作用発現状況について、承認時までの試験（国内 I / II 相試験）成績との比較の結果は、以下のとおりであった。

表 6. 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率

| 副作用の種類 | 時期 | 対象 症例数 | 副作用 | | |
|---------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| | | | 発現 症例数 | 発現 件数 | 発現 症例率 |
| 全副作用 | 承認時までの試験 | 40 | 40 | 1,072 | 100.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 663 | 3,291 | 88.1% |
| Grade3 以上の副作用 | 承認時までの試験 | 40 | 39 | 210 | 97.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 594 | 1,804 | 78.9% |

表 7. 承認時までの試験と使用成績調査の器官別大分類別副作用発現率^{注)}
(使用成績調査での発現率が高かった器官別大分類に限る)

| 副作用の種類 | 器官別大分類 | 承認時までの試験 (40 例) | | 使用成績調査 (753 例) | |
|-------------------|-------------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | | 発現 症例数 | 発現 症例率 | 発現 症例数 | 発現 症例率 |
| 全副作用 | 血液およびリンパ系障害 | 9 | 22.5% | 360 | 47.8% |
| | 肝胆道系障害 | 2 | 5.0% | 190 | 25.2% |
| Grade3 以上の 副作用 | 血液およびリンパ系障害 | 2 | 5.0% | 333 | 44.2% |
| | 肝胆道系障害 | 0 | 0.0% | 76 | 10.1% |

注) 器官別大分類に含まれる事象をまとめて集計した。

表 8. 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率（血液毒性、肝障害）

| 種類 | 時期 | 対象 症例数 | 発現 症例数 | 発現 件数 | 発現 症例率 |
|----------------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 全血液毒性 ^{注1)} | 承認時までの試験 | 40 | 38 | 187 | 95.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 500 | 1,161 | 66.4% |
| Grade3 以上の 血液毒性 | 承認時までの試験 | 40 | 38 | 153 | 95.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 482 | 1,037 | 64.0% |
| 全肝障害 ^{注2)} | 承認時までの試験 | 40 | 38 | 111 | 95.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 303 | 495 | 40.2% |
| Grade3 以上の 肝障害 | 承認時までの試験 | 40 | 7 | 13 | 17.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 106 | 142 | 14.1% |

注 1) 器官別大分類の『血液およびリンパ系障害』に『臨床検査』に分類された血液毒性に関連する検査値異常も加えて集計した。

注 2) 器官別大分類の『肝胆道系障害』に『臨床検査』に分類された血液毒性に関連する検査値異常も加えて集計した。

表 9. 承認時までの試験と使用成績調査における関連性が否定できない死亡症例

| 時期 | 対象症例数 | 死亡症例数 | 死亡率 |
|----------|-------------------|-------|------|
| 承認時までの試験 | 40 | 2 | 5.0% |
| 使用成績調査 | 652 ^{注)} | 64 | 9.8% |

注) 安全性評価対象症例 753 例から、転院のため生存確認不能の 101 例を除いた。

製造販売業者は、使用成績調査における副作用発現状況について、以下のとおり述べている。

使用成績調査の安全性解析対象症例における副作用及び Grade3 以上の副作用発現率は、承認時までの試験成績と比較して低かった（表 6）。器官別大分類別に比較したところ、『血液およびリンパ系障害』、『肝胆道系障害』の発現率が高かったが（表 7）、『臨床検査』に分類される血液毒性、肝障害の副作用も含めて検討した結果、承認時までの試験と比較して、大きく異なるものではなかった（表 8）。また、本剤との関連性が否定できない死亡症例の割合は、承認時と比較して大きく異なるものではなく（表 9）、承認時までの試験と比較して、副作用発現率が著しく高い等の問題となる事項は認められなかった。

3) 重点調査項目の検討

機構は、本剤の承認審査において、国内外の臨床試験において本剤に特徴的に認められた静脈閉塞性肝疾患（Veno-Occlusive Disease of liver 以下、「VOD」）、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群、血小板数の回復⁴に注目して使用成績調査を行うよう製造販売業者に指示した。機構の指示を受けて、製造販売業者が実施した検討は、以下の通りであった。

血小板数回復症例は、安全性評価対象症例 753 例中 203 例で、回復率は 27.0%であった。本剤の投与開始から血小板数の回復までの期間の中央値は 47.0 日、最小値は 7 日、最大値は 1,112 日であった。なお、本剤投与後に血小板数が 50000 / μ L 以下に低下しなかった症例が 9 例あった。

表 10. 承認時までの試験と使用成績調査における重点調査項目の副作用発現率

| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 |
|-----------------------------------|----------|-------|-------|------|--------|
| 全 VOD | 承認時までの試験 | 40 | 1 | 1 | 2.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 42 | 42 | 5.6% |
| Grade3 以上の VOD | 承認時までの試験 | 40 | 0 | 0 | 0.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 33 | 33 | 4.4% |
| 全感染症 | 承認時までの試験 | 40 | 26 | 33 | 65.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 257 | 331 | 34.1% |
| Grade3 以上の感染症 | 承認時までの試験 | 40 | 5 | 5 | 12.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 206 | 255 | 27.4% |
| 全出血 | 承認時までの試験 | 40 | 29 | 61 | 72.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 106 | 143 | 14.1% |
| Grade3 以上の出血 | 承認時までの試験 | 40 | 3 | 3 | 7.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 65 | 81 | 8.6% |
| 全 Infusion reaction ^{注)} | 承認時までの試験 | 40 | 40 | 316 | 100.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 340 | 716 | 45.2% |
| Grade3 以上の Infusion reaction | 承認時までの試験 | 40 | 23 | 49 | 57.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 166 | 285 | 22.1% |
| 全肺障害 | 承認時までの試験 | 40 | 1 | 2 | 2.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 27 | 30 | 3.6% |

⁴血小板数の回復日は血小板輸血なしで 1 週間以上経過後、血小板数が 50000 / μ L 以上となった日と定義して検討した。

| | | | | | |
|-------------------|----------|-----|----|----|------|
| Grade3 以上の 肺障害 | 承認時までの試験 | 40 | 1 | 1 | 2.5% |
| | 使用成績調査 | 753 | 23 | 24 | 3.1% |
| 全 腫瘍崩壊症候群 | 承認時までの試験 | 40 | 0 | 0 | 0.0% |
| | 使用成績調査 | 753 | 17 | 17 | 2.3% |

注) 承認時までの試験と同様、本剤投与当日及び翌日に発現した副作用と定義して、集計した。

表 11. 移植の有無別の VOD 発現率

| 移植の有無 | 対象 症例数 | 移植後の VOD | | |
|--------------|--------------------|------------------|------------------|-----------|
| | | 発現 症例数 | 発現 件数 | 発現 症例率 |
| 移植なし | 577 | 21 | 21 | 3.6% |
| 本剤投与前のみ移植 | 129 ^{注1)} | 15 | 15 | 11.6% |
| 本剤投与後のみ移植 | 34 | 2 | 2 | 5.9% |
| 本剤投与前・後ともに移植 | 13 | 4 ^{注2)} | 4 ^{注2)} | 30.8% |

注 1) 本剤投与後の移植の有無が「不明」の 1 例を含む

注 2) 移植前に VOD が発現した 1 例を除く

表 12. POS と使用成績調査における VOD 発現率

| 種類 | 時期 | 対象 症例数 | 発現 症例数 | 発現 件数 | 発現 症例率 |
|----------------------------|--------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 全 VOD/SOS | POS | 482 | 44 | 44 | 9.1% |
| 全 VOD | 使用成績調査 | 753 | 42 | 42 | 5.6% |
| 重症 ^{注)} の VOD/SOS | POS | 482 | 19 | 19 | 3.9% |
| Grade3 以上の VOD | 使用成績調査 | 753 | 33 | 33 | 4.4% |

注) 主治医判定による重篤度

製造販売業者は、使用成績調査における重点調査項目の検討結果について、以下のとおり、述べている。

承認時までの試験と比較して、使用成績調査での重点調査項目の全副作用及び Grade3 以上の副作用発現率は大きく異なるものではなかった (表 10)。

VOD については、本剤の投与前後における造血幹細胞移植 (以下、「移植」) の有無別の発現率を確認した結果、本剤投与後のみ移植された症例における発現率と移植されなかった症例における発現率とは大きく異ならなかった。一方、本剤投与前のみ移植された症例、及び本剤投与前・後ともに移植された症例における移植後の VOD の発現率は、いずれも、移植されなかった症例よりも高かった (表 11)。

米国においても、VOD/類洞閉塞症候群 (Sinusoidal Obstruction Syndrome 以下、「SOS」) の発現率の推定及び危険因子の抽出を目的とした Prospective Observational Study (以下、「POS」) が実施されたことから、POS の最終報告結果と使用成績調査の結果を比較したところ、POS における全 VOD の発現率は、使用成績調査での発現率よりも高かった。また、重篤度の判定基準が各調査で異なることから、単純に比較することはできないが、POS における重症の VOD 発現率と使用成績調査における Grade3 以上の VOD 発現率については同程度であった (表 12)。

(3) 有効性

1) 完全寛解率、奏効率

使用成績調査における効果判定は、表 13 に示した効果判定基準に従い評価され、完全寛解率⁵は 9.8%であり、奏効率⁶は 18.0%であった。

表 13. 効果判定基準

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

また、有効性評価対象における患者背景別の完全寛解率及び奏効率は表 14、使用状況別の完全寛解率及び奏効率は表 15 に示したとおりであった。

表 14. 患者背景別の完全寛解率及び奏効率

| 患者背景要因 | | 対象 症例数 | CR 症例数 | CRp 症例数 | NR 症例数 | 完全 寛解率 | 奏効率 |
|--------|----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------|
| 性別 | 男 | 312 | 28 | 23 | 261 | 9.0% | 16.3% |
| | 女 | 216 | 24 | 20 | 172 | 11.1% | 20.4% |
| 年齢 | 60歳未満 | 186 | 21 | 14 | 151 | 11.3% | 18.8% |
| | 60~75歳未満 | 255 | 23 | 20 | 212 | 9.0% | 16.9% |
| | 75歳以上 | 87 | 8 | 9 | 70 | 9.2% | 19.5% |
| 投与前 PS | 0 | 127 | 22 | 19 | 86 | 17.3% | 32.3% |
| | 1 | 160 | 14 | 12 | 134 | 8.8% | 16.3% |
| | 2 | 83 | 4 | 4 | 75 | 4.8% | 9.6% |
| | 3 | 64 | 6 | 0 | 58 | 9.4% | 9.4% |
| | 4 | 11 | 0 | 0 | 11 | 0.0% | 0.0% |
| | 不明・未記載 | 83 | 6 | 8 | 69 | 7.2% | 16.9% |
| FAB 分類 | M0 | 41 | 3 | 4 | 34 | 7.3% | 17.1% |
| | M1 | 74 | 4 | 7 | 63 | 5.4% | 14.9% |
| | M2 | 220 | 23 | 15 | 182 | 10.5% | 17.3% |
| | M3 | 16 | 8 | 1 | 7 | 50.0% | 56.3% |
| | M4 | 71 | 5 | 12 | 54 | 7.0% | 23.9% |

⁵完全寛解率 (%) = 完全寛解症例数 (CR) ÷ 有効性評価対象症例数 (CR + CRp + NR) × 100

⁶奏効率 (%) = 奏効症例数 (CR + CRp) ÷ 有効性評価対象症例数 (CR + CRp + NR) × 100

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---------|-----|----|----|-----|-------|-------|
| | M5 | 42 | 6 | 3 | 33 | 14.3% | 21.4% |
| | M6 | 20 | 1 | 1 | 18 | 5.0% | 10.0% |
| | M7 | 11 | 2 | 0 | 9 | 18.2% | 18.2% |
| | 未確定 | 31 | 0 | 0 | 31 | 0.0% | 0.0% |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0.0% | 0.0% |
| 染色体異常による 予後分類 (n=528) | 予後良好群 | 100 | 18 | 9 | 73 | 18.0% | 27.0% |
| | 中間群 | 251 | 23 | 24 | 204 | 9.2% | 18.7% |
| | 予後不良群 | 135 | 9 | 9 | 117 | 6.7% | 13.3% |
| | 不明・未記載 | 42 | 2 | 1 | 39 | 4.8% | 7.1% |
| 再発回数 (n=357) | 1回 | 222 | 23 | 18 | 181 | 10.4% | 18.5% |
| | 2回 | 92 | 10 | 9 | 73 | 10.9% | 20.7% |
| | 3回 | 27 | 3 | 2 | 22 | 11.1% | 18.5% |
| | 4回以上 | 15 | 1 | 2 | 12 | 6.7% | 20.0% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.0% | 0.0% |
| 初回寛解 持続期間 (n=357) | 1年未満 | 248 | 17 | 18 | 213 | 6.9% | 14.1% |
| | 1年以上 | 93 | 17 | 13 | 63 | 18.3% | 32.3% |
| | 不明・未記載 | 16 | 3 | 0 | 13 | 18.8% | 18.8% |
| 対象疾患 に対する 治療歴 | 無 | 437 | 46 | 36 | 355 | 10.5% | 18.8% |
| | 移植 有 | 91 | 6 | 7 | 78 | 6.6% | 14.3% |

表 15. 使用状況別の完全寛解率及び奏効率

| 使用状況 | | 対象 症例数 | CR 症例数 | CRp 症例数 | NR 症例数 | 完全 寛解率 | 奏効率 |
|------|--------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------|
| 投与回数 | 1回 | 204 | 12 | 7 | 185 | 5.9% | 9.3% |
| | 2回 | 324 | 40 | 36 | 248 | 12.3% | 23.5% |
| 総投与量 | 9mg/m ² 未満 | 35 | 4 | 1 | 30 | 11.4% | 14.3% |
| | 9~18mg/m ² 未満 | 209 | 15 | 13 | 181 | 7.2% | 13.4% |
| | 18mg/m ² | 281 | 33 | 29 | 219 | 11.7% | 22.1% |
| | 18mg/m ² 超 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0.0% | 0.0% |
| | その他 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0.0% | 0.0% |

2) 全生存期間

投与開始から最長2年まで生存調査が実施された結果、安全性解析対象症例753例における全生存期間⁷⁾の中央値〔95%信頼区間〕は126日〔110~144日〕であり、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月における全生存率（Kaplan-meier 推定生存率）は各々40.4%、23.5%、16.9%、13.6%であった。

3) 無再発生存期間

有効性評価対象症例528例のうちCR又はCRpであった95例における無再発生存期間⁸⁾の中央値〔95%信頼区間〕は158日〔113~273日〕であり、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月における無再発生存率（Kaplan-meier 推定無再発生存率）は各々44.4%、26.7%、22.1%、20.3%であった。

⁷⁾ 1回目投与日を起算日とし、患者のあらゆる原因による死亡日又は最終生存確認日までの期間を全生存期間とした。

⁸⁾ 本剤の治療によりCR又はCRpに至った日を起算日とし、「再発と判断された日」、「あらゆる原因による死亡日」、又は「無再発生存の最終確認日」のうち最も早い日までの期間を、無再発生存期間とした。

4) 承認時までの試験との比較

使用成績調査における完全寛解率、奏効率について、承認時までの試験（国内Ⅰ/Ⅱ相試験）成績との比較の結果は、以下のとおりであった。

表 16. 承認時までの試験と使用成績調査における完全寛解率及び奏効率

| 時期 | 対象 症例数 | CR 症例数 | CRp 症例数 | NR 症例数 | 完全 寛解率 | 奏効率 |
|----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------|
| 承認時までの試験 | 20 | 5 | 1 | 14 | 25.0% | 30.0% |
| 使用成績調査 | 528 | 52 | 43 | 433 | 9.8% | 18.0% |

表 17. 初回寛解持続期間別の完全寛解率及び奏効率

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

製造販売業者は、使用成績調査における完全寛解率及び奏効率について、以下のとおり、述べている。

使用成績調査の有効性解析対象症例における完全寛解率は、承認時までの試験と比較して低く ($p=0.0466$ 、Fisher 検定)、奏効率は承認時までの試験と比較して大きく異なるものではなかった ($p=0.2334$ 、Fisher 検定) (表 16)。

使用成績調査における有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景要因並びに使用状況と奏効率との関連性をロジスティック回帰分析にて検討したところ、染色体異常による予後分類、初回寛解持続期間及び投与回数が抽出された。有効性に影響を及ぼす要因の一つである初回寛解持続期間が「1年未満」の患者では「1年以上」の患者と比較して奏効率は低かった。承認時までの試験では初回寛解持続期間「1年未満」の症例が 30.0%であったのに対し、使用成績調査では 47.0%であり、承認時よりも構成比が高かったことから、使用成績調査における完全寛解率及び奏効率が承認時までの試験よりも低かった要因の一つとして、この患者背景の違いが考えられた (表 17)。

3. 機構における調査の概要

機構は、国内の承認効能・効果、用法・用量の範囲における本剤の有用性並びに適正使用に係る方策について、製造販売業者に見解を求めたところ、製造販売業者は以下のとおり回答した。

S0106 試験は国内添付文書に定められた患者群（高齢者を含む再発・難治例）及び投与方法（単剤投与）とは異なる患者群（18-60 歳の初発例）及び投与方法（他の標準治療との併用投与及び地固め療法後の追加投与）にて行われていることから、S0106 試験成績を国内での本剤投与の安全性及び有効性の議論に用いることは必ずしも適切ではないと考える。また、使用成績調査から得られた情報からは、重点調査事項とした VOD、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群を含む副作用の発現状況、特別な背景を有する患者への投与、治療関連死亡例等について、新たな安全性の懸念は認められないと考える。

したがって、今後は、従前の安全対策に加えて、以下の安全対策を講じ、適正使用の推

進を図っていきたい。

- (1) S0106 試験成績については、既に資材等で医療現場に対し情報提供を行っているが、この試験成績に加えて、使用成績調査で得られた副作用発現率、副作用事象名を添付文書に記載し、医療関係者に情報提供を行う。
- (2) 新規採用施設における本剤の納入の適否に関する社内審査機能の充実を図り、以下の要件を満たす施設・医師による使用であることを確認し、かつ適切な患者への使用であることを可能な限り確認するとともに、本剤使用前に文書等による適正使用に関する情報提供を継続し、同時に (3) に述べる新たな安全対策資材の活用による新規採用施設での適正使用推進の強化を図る。
 - ・白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備が整えられた施設で使用されること
 - ・白血病治療に十分な経験をもつ医師（例えば、日本血液学会員、JALSG のメンバー）によって使用されること。
 - ・本剤使用予定の患者は添付文書にて注意喚起された内容に該当すること（可能な限り）。
- (3) 本剤投与前の「患者チェックリスト」および患者に対する本剤の使用に関する「同意書」を作成・配布し、これらの資材を活用して、適切な投与対象・投与方法による使用を推進する。なお、これらの資材の活用状況並びに本剤使用施設毎の患者選択方法および患者同意取得状況を1年に1回程度調査し、本安全対策の効果を検討する予定である。
- (4) 少なくとも年1回の頻度で、添付文書にて注意喚起された内容の遵守の推進を図るために、医療関係者に資材にてリマインドを実施する。

機構は、以下のとおり考える。

米国において、承認を取り下げる根拠となった S0106 試験は、国内にて承認されている効能・効果（対象患者）、用法・用量、添付文書で注意喚起された内容と異なる使用方法にて実施されたものであることから、国内の承認効能・効果、用法・用量における本剤の有効性及び安全性への外挿性は乏しく、S0106 試験成績のみで、国内における本剤の有効性に及ぼす影響を評価することは適切ではないと考える。

国内における使用成績調査から得られた情報を確認した結果、有効性については、直接的な比較には限界があるものの、承認時までの国内第 I / II 相試験と比較して完全寛解率及び奏効率は低値を示していた。機構は、使用成績調査において完全寛解率及び奏効率が低値を示した要因として、製造販売業者が述べているとおり、承認時までの試験と使用成績調査の患者背景の構成割合の相違による可能性は否定できないと考える。機構は、再発回数が2回以上等の、化学療法の有効性が期待されにくい患者群においても、CR となった症例が認められていることから、本剤の有効性に関する判断は承認時と変わるものではないと考える。

また、安全性について、承認時までの試験と比較して、本剤との関連性が否定できない副作用による死亡率は高値を示した。しかしながら、承認時までの試験の登録例数は限られており、死亡率の値のみをもって、本剤による死亡リスクが増加する可能性を考察することは困難である。使用成績調査における死亡例は、高齢者、再発回数が多い、PS 不良例等の全身状態が悪いと考えられる要因を有しており、このような患者の状態が死亡に至る一因となった可能性は否定できないため、直接的な比較には限界があると考え。以上より、承認以降、新たな安全性の問題点は見いだされていないと考える。

更に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用については、機構は、S0106 試験の結果に加えて、英国で実施された標準的な寛解導入療法に本剤を上乗せしたランダム化比較試験（以下、AML15 試験）に係る製造販売業者からの提出資料を確認したところ、本剤の上乗せによる無再発生存期間、全生存期間の改善は示されていなかったことから、承認時と同様、推奨されないと考える。

なお、承認時より、添付文書の「警告」にて「本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用しない」旨が注意喚起されていたが、使用成績調査において、抗悪性腫瘍薬の併用例が110例認められたことについては、AML15 試験の preliminary analysis 段階での結果が、2006年のアメリカ血液学会において報告されており⁶⁾、「本剤を上乗せしたことによる重要な毒性の追加はな

く、再発リスクが減少する可能性がある」とされたことも一因と考える。

以上より、承認時と同様、他の再寛解導入療法の適応とならない患者においては、本剤の単独投与時の有用性は期待できると考える。

なお、今後も、承認時より特定されていた VOD、感染症、出血、**Infusion reaction**、肺障害、腫瘍崩壊症候群の発現には引き続き注意すべきであり、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設において、急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師によって、適切な患者への投与がなされ、かつ、有害事象の観察や管理が適切に行なわれる必要があり、製造販売業者が計画している方策を講じて、適正使用の推進を図ることは適切であると考え。また、S0106 試験の情報に加えて、AML15 試験成績の概要についても適切に情報提供を行い、「本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用しない」旨を徹底する必要があると考える。加えて、今後も引き続き、製造販売業者は本剤の使用患者の背景情報の把握、並びに安全性及び有効性に関する情報収集に努めるとともに、必要に応じて、更なる適正使用のための措置を講じる必要があると考える。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、機構の判断は支持された。

IV. 総合評価

機構は、以上の調査を踏まえ、従前の安全対策に加えて、上述の安全対策が適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、他の再寛解導入療法の適応とならない患者においては、本剤の単独投与時の臨床的有用性は承認時と変わるものではないと判断した。

以上

参考文献

- 1) マイロターグ注射用5mg審査報告書（平成17年5月18日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
- 2) REFUSAL ASSESSMENT REPORT FOR MYLOTARG (January 24, 2008 EMEA)
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/000705/WC500070677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000705/WC500070677.pdf)
- 3) Blood 2009;114(22):326-327
- 4) FDA News Release (June 21, 2010 FDA)
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>
- 5) Br J Haematol 1976;33:451-458
- 6) Blood 2006;108: Abstract 13

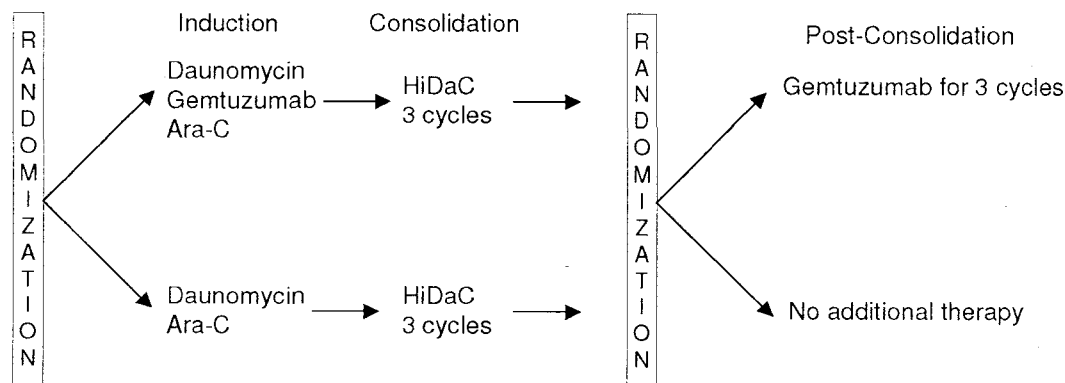
S0106 Phase III

Coordinating Group: SWOG

A Phase III Study of the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) Induction Therapy Versus Standard Induction with Daunomycin and Cytosine Arabinoside Followed by Consolidation and Subsequent Randomization to Post-Consolidation Therapy with Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) or No Additional Therapy for Patients under Age 61 with Previously Untreated de novo Acute Myeloid Leukemia (AML)

| | |
|---|-------------------------------------|
| Participants: SWOG, CTSU (endorsed by NCIC CTG and the Leukemia Group of Middle Sweden) | Date Activated: 5/15/2004 |
| Study Coordinators: S Petersdorf, M Slovak, C Willman | Date Closed: 8/20/2009 |
| Statisticians: K Kopecky, H Gundacker | |
| Data Coordinators: T Maher, C White | |

Schema

**Objectives**

To compare disease-free survival (DFS) of patients under age 61 with previously untreated, de novo, non-M3, AML who receive gemtuzumab ozogamicin as post-consolidation therapy versus patients who receive no post-consolidation therapy.

To compare the complete remission (CR) rate achieved by the addition of gemtuzumab ozogamicin to standard induction chemotherapy to that achieved with standard induction chemotherapy in patients under the age of 61 with previously

untreated, de novo, non-M3 AML. The durability of complete responses will also be measured.

To estimate the frequency and severity of toxicities of the addition of gemtuzumab ozogamicin to induction therapy and post-consolidation therapy.

To evaluate the prognostic significance of CD33 expression on the response rate of patients who receive gemtuzumab ozogamicin.

To evaluate the prognostic significance of FLT3 mutations prior to therapy, and of minimal residual disease in remission specimens collected be-

fore and after consolidation therapy and after post-consolidation therapy with gemtuzumab ozogamicin.

To evaluate the prognostic significance of the flow cytometric detection of minimal residual disease in specimens collected before and after consolidation therapy and after post-consolidation therapy with gemtuzumab ozogamicin.

Patient Population

Patients must have a morphologically confirmed diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) with FAB classification other than M3, based on bone marrow aspiration and biopsy performed within 14 days prior to registration. Patients with M3 AML or blastic transformation of chronic myelogenous leukemia are not eligible. Patients with a preexisting hematologic disorder evolving to AML such as myelodysplasia or secondary leukemia are not eligible.

Patients must not have received systemic chemotherapy or more than one dose of intrathecal chemotherapy for acute leukemia. Administration of hydroxyurea to control high cell counts prior to registration is permitted.

Patients must have reached their 18th birthday but not reached their 61st birthday and must have a Zubrod performance status of 0, 1, 2, or 3. Patients must have normal hepatic and left ventricular function. Patients with unstable cardiac arrhythmias or unstable angina are not eligible.

Stratification/Descriptive Factors

At first (induction) randomization, patients will be stratified by age at enrollment: less than 35 years vs 35 years or older.

At the second (post-consolidation) randomization, patients will be stratified by (1) gemtuzumab ozogamicin therapy in step 1: Yes vs. No, and (2) pre-induction cytogenetic risk group: favorable vs intermediate vs unfavorable vs indeterminate.

Accrual Goals

The accrual goal for this study is to randomize 342 eligible patients (171 per arm) to the second (post-consolidation) randomization. It is estimated that approximately 50% of the patients enrolled will proceed to the second randomization. Therefore, approximately 684 patients will be enrolled and randomized to the first (induction) randomization.

Three interim analyses will be conducted during the course of the study; they will be done when approximately 25%, 50% and 75% of the anticipated relapse events have occurred.

Summary Statement

The study was closed on August 20, 2009 with a total of 637 patients accrued. Currently 33 patients are ineligible and are excluded from the analysis: 17 with preexisting hematologic disorders or secondary leukemia, ten without documented AML, five with M3 AML, and one who was older than 60 at randomization. Three other patients who withdrew consent after registration and received no protocol therapy are excluded from this analysis.

Induction Therapy:

Thirteen major protocol deviations were reported. Three patients received no protocol treatment for various reasons. Three patients assigned to the gemtuzumab arm did not receive gemtuzumab due to refusal, high LFTs, and lung hemorrhage. Two patients did not receive the second induction course for residual disease, two received a higher dose of Ara-C than prescribed in the protocol, one received gemtuzumab in error, one was given a second induction cycle after achieving CR, and one did not receive daunomycin during the first induction cycle.

Eight patients on the gemtuzumab arm were taken off protocol treatment due to toxicity: three due to VOD and other liver toxicity, two due to renal failure, and one each due to skin/neurologic toxicities, lung hemorrhage, and infusion reaction to gemtuzumab. No patients were taken off standard therapy due to toxicity. Eleven patients on the gemtuzumab arm and 23 patients on the standard treatment arm came off protocol treatment early for various other reasons primarily to pursue therapy off protocol.

The three patients who received no protocol treatment are excluded from the analysis of induction toxicities, along with four treated patients whose toxicities were not assessed. Of 283 patients on the gemtuzumab arm who have been evaluated for induction toxicities, sixteen (5.7%) suffered fatal toxicities: five due to hemorrhage, five due to infection, two due to ARDS, one due to liver failure, one due to ARDS with dyspnea, one due to hemorrhage, infection, ARDS and acidosis, and one due to multi-organ failure. Various Grade 4 non-hematologic toxicities have been reported for 45 additional patients, including 26 with infection and one with VOD.

Of 281 patients on the standard arm who have been evaluated for induction toxicities, four (1.4%) suffered fatal toxicities: two due to infection and one each due to hemorrhage and gastrointestinal colitis. Grade 4 non-hematologic toxicities have been reported for 30 patients, including 15 with infection.

The fatal induction toxicity rate is significantly higher in the gemtuzumab arm compared to the standard arm (5.7% vs 1.4%, two-sided $p = 0.01$ by Fisher's exact test). Notably, the fatal toxicity rate on the gemtuzumab arm is similar to the rates in earlier SWOG studies using induction regimens similar to the standard arm of S0106, while the rate on the standard arm is significantly lower than in the earlier studies.

One patient who received no treatment due to insurance refusal and another whose diagnosis was revised to ALL are excluded from the analysis of response. Of the 287 patients who have been evaluated for response to induction on the gemtuzumab arm, 214 (75%) achieved CR or CRi (95% CI: 70% - 80%) and 47 (16%) had resistant disease. Of the 285 patients evaluated for response on the standard arm, 207 (73%) achieved CR or CRi and 60 (21%) had resistant disease.

One hundred seven of the 297 evaluable patients with follow-up on the gemtuzumab arm have died and the median overall survival is 31 months (95% CI: 25 - 39 months). One hundred four of the 299 evaluable patients with follow-up on the standard arm have died, with median overall survival 34 months (95% CI: 24 - 41 months). Of the 214 patients who achieved CR on the gemtuzumab arm, 60 have reports of relapse and 20 died without a report of relapse, and the estimated probability of relapse-free survival (RFS) at two years is 50% (95% CI: 42% - 59%). Of the 207 patients who achieved CR on the standard arm, 61 have reports of relapse and 19 died without a report of relapse, and the estimated two-year RFS is 49% (95% CI: 41% - 58%).

Consolidation Therapy:

Of 402 patients registered for consolidation, 24 were not eligible because they were not shown to have a complete response to induction therapy, had inadequate liver function, or were ineligible for the initial registration. Major deviations were recorded for two patients who did not receive consolidation due to detection of peripheral blood blasts on the day of registration and late induction toxicities. Ten patients were removed from protocol consolidation therapy due to consolidation toxicities: five due to slow platelet recovery, two due to neurotoxicities and one each due to late induction toxicities, febrile neutropenia, and unspecified toxicity. Forty-six additional patients were taken off therapy early for other reasons, primarily to pursue transplant. Of 353 patients evaluated for consolidation toxicities, one fatal consolidation toxicity (infection) has been reported. Grade 4 non-hematologic toxicities have been reported for 52 patients during consolidation therapy, including 38 with infection.

Post-consolidation Therapy:

Of 182 patients registered for post-consolidation randomization, twelve are ineligible: eight because they were ineligible for a previous registration on this study, two without neutrophil recovery when registered, one due to progression, and one due to relapse. Major protocol deviations were reported for six patients who refused to receive gemtuzumab before starting treatment. Five other patients refused to complete post-consolidation gemtuzumab therapy. Eleven patients were taken off post-consolidation therapy due to toxicity, most frequently prolonged hematologic recovery.

Among the 73 patients evaluated for toxicity of post-consolidation gemtuzumab, no fatal toxicities have been reported. Forty-eight have Grade 4 toxicities, primarily hematologic. Five patients had Grade 4 non-hematologic toxicities, four with infection.

Of the 84 evaluable patients with follow-up on the post-consolidation gemtuzumab arm, 41 have relapsed and two have died without a report of relapse, and the estimated disease-free survival (DFS) two years after the post-consolidation randomization is 39% (95% CI: 27% - 51%) for the gemtuzumab arm. Of the 84 evaluable patients on the post-consolidation observation arm, 34 have reports of relapse and two have died without a report of relapse, and the estimated two-year DFS is 50% (95% CI: 38% - 62%).

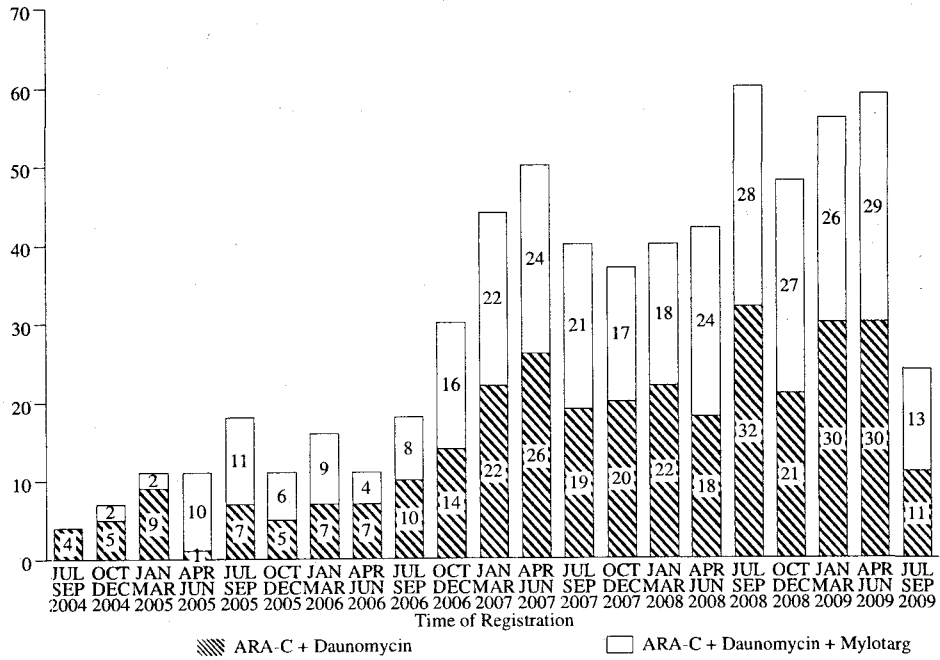
Early Closure of the Study:

On August 11, 2009 the SWOG Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) reviewed the second scheduled interim analysis of CR rates, which was based, as planned, on the first 456 evaluable patients. The CR rates in that analysis were similar to those for all patients in the present analysis, 66% in 227 patients on the gemtuzumab arm, and 69% in 229 patients on the standard arm. With these data the hypothesis that the gemtuzumab arm increases the CR rate by 12% was rejected at the predefined significance level ($p < 0.0025$). In addition, as shown above, RFS was not significantly better on the gemtuzumab arm. The DSMC also reviewed the first planned interim analysis of post-consolidation DFS, the results of which were similar to those described above. That analysis rejected the hypothesis that gemtuzumab improves DFS with a hazard ratio (observation : gemtuzumab) of 1.5 at the prespecified significance level ($p < 0.001$). Based on these results, as well as the higher incidence of fatal toxicities in the gemtuzumab induction arm similar to that described above, the DSMC recommended closure of both the induction and

post-consolidation randomizations. This recommendation was reviewed and accepted by the study team, Leukemia Committee, and SWOG

leadership, and the study was closed to accrual on August 20, 2009.

Initial Registrations By 3 Month Intervals



Registration by Institution

Initial Registration / Randomization

| Institutions | Total Reg | Institutions | Total Reg |
|--|-----------|---|-----------|
| CTSU | 250 | Boston Univ Med Ctr | 5 |
| Michigan, U of | 36 | Providence Hosp | 5 |
| MUSC, Hollings CC | 30 | Upstate Carolina | 5 |
| Loyola University | 29 | Sutter Hlth Western/Davis, U of CA | 4 |
| Puget Sound | 28 | Akron Gen Med Ctr/Cleveland Clinic OH | 3 |
| Rochester, Univ of | 23 | Arkansas, U of | 3 |
| Stanford University | 21 | Central IL CCOP | 3 |
| New Mexico MBCCOP | 19 | Kansas City CCOP | 3 |
| Wichita CCOP | 19 | LSU-New Orleans CCOP | 3 |
| Wayne State Univ | 18 | BAMC/WHMC | 2 |
| Karolinska Univ Hosp | 13 | Madigan Army Med Ctr/BAMC/WHMC | 2 |
| LSU-Shreveport | 11 | Michigan CRC CCOP | 2 |
| Utah, U of | 11 | Montana CCOP | 2 |
| Kentucky, U of | 10 | Sahlgrenska U Hosp/Karolinska Univ Hosp | 2 |
| LSU-Shreveport CCOP | 10 | So Calif, U of | 2 |
| Cleveland Clinic OH | 9 | St Edward Mercy MC/Arkansas, U of | 2 |
| Southeast CCC CCOP | 9 | St Louis CCOP | 2 |
| Grand Rapids CCOP | 7 | Stormont-Vail Health/Kansas, U of | 2 |
| Columbus CCOP | 6 | Watson Clinic Center/H Lee Moffitt CC | 2 |
| Dayton CCOP | 6 | All Other Institutions | 7 |
| San Antonio, U of TX | 6 | Total (48 Institutions) | 637 |
| Akademiska Hospital/Karolinska Univ Hosp | 5 | | |

Registration, Eligibility, and Evaluability

Initial Registration / Randomization

Data as of February 15, 2010

| | <u>TOTAL</u> | <u>ARA-C + Daunomycin + Mylotarg</u> | <u>ARA-C + Daunomycin</u> |
|--------------------------|--------------|--|-------------------------------|
| NUMBER REGISTERED | 637 | 317 | 320 |
| INELIGIBLE | 33 | 16 | 17 |
| ELIGIBLE | 604 | 301 | 303 |
| Not Analyzable | 3 | 2 | 1 |
| RESPONSE ASSESSMENT | | | |
| Determinable | 534 | 263 | 271 |
| Not Determinable | 38 | 24 | 14 |
| Too Early | 27 | 12 | 15 |
| Not Applicable | 2 | 0 | 2 |
| ADVERSE EVENT ASSESSMENT | | | |
| Evaluable | 564 | 283 | 281 |
| Not Evaluable | 7 | 2 | 5 |
| Too Early | 30 | 14 | 16 |

Patient Characteristics

Initial Registration / Randomization

Data as of February 15, 2010

| | <u>ARA-C + Daunomycin + Mylotarg (n=299)</u> | | <u>ARA-C + Daunomycin (n=302)</u> | |
|------------------|--|-----|---------------------------------------|-----|
| AGE | | | | |
| Median | 47.2 | | 48.5 | |
| Minimum | 18.7 | | 18.5 | |
| Maximum | 60.7 | | 60.9 | |
| < 35 years | 63 | 21% | 63 | 21% |
| ≥ 35 years | 236 | 79% | 239 | 79% |
| SEX | | | | |
| Males | 164 | 55% | 153 | 51% |
| Females | 135 | 45% | 149 | 49% |
| HISPANIC | | | | |
| Yes | 10 | 3% | 18 | 6% |
| No | 226 | 76% | 240 | 79% |
| Unknown | 63 | 21% | 44 | 15% |
| RACE | | | | |
| White | 240 | 80% | 262 | 87% |
| Black | 27 | 9% | 11 | 4% |
| Asian | 9 | 3% | 18 | 6% |
| Pacific Islander | 3 | 1% | 1 | 0% |
| Native American | 3 | 1% | 3 | 1% |
| Unknown | 17 | 6% | 7 | 2% |

Treatment Summary

Initial Registration / Randomization

Data as of February 15, 2010

| | <u>TOTAL</u> | <u>ARA-C + Daunomycin + Mylotarg</u> | <u>ARA-C + Daunomycin</u> |
|-------------------------------------|--------------|--|-------------------------------|
| NUMBER ON PROTOCOL TREATMENT | 10 | 8 | 2 |
| NUMBER OFF PROTOCOL TREATMENT | 591 | 291 | 300 |
| REASON OFF TREATMENT | | | |
| Treatment completed as planned | 513 | 256 | 257 |
| Adverse Events or side effects | 8 | 8 | 0 |
| Refusal unrelated to adverse events | 3 | 1 | 2 |
| Progression/relapse | 7 | 3 | 4 |
| Death | 10 | 7 | 3 |
| Other - not protocol specified | 34 | 11 | 23 |
| Reason under review | 16 | 5 | 11 |
| MAJOR PROTOCOL DEVIATIONS | 13 | 7 | 6 |

Number of Patients with a Given Type and Grade of Adverse Event

Initial Registration / Randomization

Non-Hematologic Toxicities Only

Adverse Events Unlikely or Not Related to Treatment Excluded

Adverse Events with No Entries for Grades 3 to 5 Have Been Suppressed

Data as of February 15, 2010

| ADVERSE EVENT | ARA-C + Daunomycin + Mylotarg (n=283) | | | | | ARA-C + Daunomycin (n=281) | | | | |
|--|---|-----|-----|----|----|-------------------------------|-----|-----|----|---|
| | Grade | | | | | Grade | | | | |
| | Unk | ≤2 | 3 | 4 | 5 | Unk | ≤2 | 3 | 4 | 5 |
| Allergy/immunology | 0 | 277 | 4 | 2 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac General | 0 | 273 | 6 | 4 | 0 | 0 | 276 | 3 | 2 | 0 |
| Cardiovascular Infect., Gr. 3-4 ANC | 0 | 282 | 0 | 1 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Clotting | 0 | 281 | 1 | 1 | 0 | 0 | 280 | 0 | 1 | 0 |
| Death | 0 | 282 | 0 | 0 | 1 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Dermatologic/Skin | 0 | 277 | 6 | 0 | 0 | 1 | 272 | 8 | 0 | 0 |
| Endocrine | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Eye | 0 | 283 | 0 | 0 | 0 | 0 | 278 | 2 | 1 | 0 |
| Flu-Like Symptoms | 0 | 253 | 27 | 3 | 0 | 0 | 251 | 29 | 1 | 0 |
| GI Fistula | 0 | 282 | 0 | 1 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| GI Hemorrhage | 0 | 280 | 3 | 0 | 0 | 0 | 279 | 2 | 0 | 0 |
| GI Infection, Gr. 0-2 ANC | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| GI Infection, Gr. 3-4 ANC | 1 | 274 | 7 | 0 | 1 | 0 | 270 | 11 | 0 | 0 |
| GI Infection, Unk ANC | 0 | 283 | 0 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| GI Pain | 0 | 275 | 8 | 0 | 0 | 0 | 277 | 4 | 0 | 0 |
| GI Perforation | 0 | 283 | 0 | 0 | 0 | 0 | 280 | 0 | 1 | 0 |
| GU | 0 | 275 | 6 | 2 | 0 | 0 | 275 | 6 | 0 | 0 |
| GU Fistula | 0 | 282 | 0 | 1 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| GU Hemorrhage | 0 | 278 | 5 | 0 | 0 | 0 | 278 | 3 | 0 | 0 |
| GU Infection, Gr. 0-2 ANC | 0 | 283 | 0 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| GU Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 277 | 6 | 0 | 0 | 0 | 274 | 7 | 0 | 0 |
| GU Infection, Unk ANC | 0 | 281 | 2 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal | 0 | 253 | 30 | 0 | 0 | 0 | 243 | 36 | 1 | 1 |
| Hemorrhage | 0 | 265 | 13 | 1 | 4 | 0 | 273 | 7 | 0 | 1 |
| Hepatobiliary Infect., Gr. 0-2 ANC | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary/Pancreas | 0 | 278 | 2 | 2 | 1 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Infection | 0 | 111 | 146 | 22 | 4 | 0 | 92 | 176 | 13 | 0 |
| Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 248 | 30 | 3 | 2 | 0 | 253 | 24 | 3 | 1 |
| Infection, Unk ANC | 0 | 280 | 3 | 0 | 0 | 0 | 276 | 5 | 0 | 0 |
| Lung | 0 | 261 | 11 | 7 | 4 | 0 | 273 | 6 | 2 | 0 |
| Lung Hemorrhage | 0 | 275 | 4 | 2 | 2 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Lung Infection, Gr. 0-2 ANC | 0 | 277 | 5 | 1 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Lung Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 260 | 19 | 4 | 0 | 0 | 250 | 26 | 4 | 1 |
| Lung Infection, Unk ANC | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 278 | 3 | 0 | 0 |
| Lung Pain | 0 | 281 | 2 | 0 | 0 | 0 | 279 | 1 | 1 | 0 |
| Lymphatics | 0 | 281 | 2 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Metabolic/Laboratory | 0 | 185 | 82 | 15 | 1 | 0 | 217 | 54 | 10 | 0 |
| Mood Alteration | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Mucositis, Clinical | 0 | 277 | 6 | 0 | 0 | 0 | 267 | 14 | 0 | 0 |
| Mucositis, Functional | 0 | 278 | 5 | 0 | 0 | 0 | 272 | 8 | 1 | 0 |
| Muscle Weakness | 0 | 283 | 0 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Musculoskel. Infect., Gr. 0-2 ANC | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal Pain | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 1 | 278 | 2 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal/Soft Tissue | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologic | 0 | 275 | 7 | 1 | 0 | 0 | 276 | 4 | 1 | 0 |
| Neurologic Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 280 | 0 | 1 | 0 |
| Neurologic Pain | 0 | 275 | 8 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Pain | 0 | 282 | 1 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Sexual/Repro. Infect., Gr. 3-4 ANC | 0 | 282 | 0 | 1 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Skin Infection, Gr. 0-2 ANC | 0 | 281 | 2 | 0 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| Skin Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 278 | 5 | 0 | 0 | 0 | 277 | 4 | 0 | 0 |
| Skin Infection, Unk ANC | 0 | 279 | 4 | 0 | 0 | 0 | 278 | 3 | 0 | 0 |
| Skin Pain | 0 | 283 | 0 | 0 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Supraventricular Arrhythmia | 0 | 282 | 0 | 1 | 0 | 0 | 280 | 1 | 0 | 0 |
| Syndromes | 0 | 281 | 2 | 0 | 0 | 0 | 279 | 2 | 0 | 0 |
| Vascular | 0 | 278 | 3 | 2 | 0 | 0 | 277 | 3 | 1 | 0 |
| Ventricular Arrhythmia | 0 | 282 | 0 | 1 | 0 | 0 | 281 | 0 | 0 | 0 |
| MAXIMUM GRADE ANY ADVERSE EVENT Number | 0 | 58 | 164 | 45 | 16 | 0 | 48 | 199 | 30 | 4 |

Response

Initial Registration

Data as of February 15, 2010

| | <u>ARA-C + Daunomycin + Mylotarg</u> | | <u>ARA-C + Daunomycin</u> | |
|-------------------------------|--|------|-------------------------------|------|
| Complete Response | 194 | 68% | 192 | 67% |
| CR w/Incomplete Hem. Recovery | 20 | 7% | 15 | 5% |
| Partial Response | 2 | 1% | 4 | 1% |
| Assessment Inadequate | 13 | 5% | 9 | 3% |
| Resistant Disease | 47 | 16% | 60 | 21% |
| Died During Aplasia | 1 | 0% | 0 | 0% |
| Died <7 Days After 1st Course | 4 | 1% | 0 | 0% |
| Died Without Bone Marrow Exam | 6 | 2% | 5 | 2% |
| Total | 287 | 100% | 285 | 100% |

Registration, Eligibility, and Evaluability

Consolidation

Data as of February 15, 2010

| | <u>ARA-C Consolidation</u> | | <u>ARA-C Consolidation</u> |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| NUMBER REGISTERED | 402 | ADVERSE EVENT ASSESSMENT | |
| INELIGIBLE | 24 | Evaluable | 353 |
| ELIGIBLE | 378 | Not Evaluable | 2 |
| Analyzable, Pend. Elig. | 1 | Too Early | 23 |

Treatment Summary

Consolidation

Data as of February 15, 2010

| | <u>ARA-C Consolidation</u> |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| NUMBER ON PROTOCOL TREATMENT | 22 |
| NUMBER OFF PROTOCOL TREATMENT | 356 |
| REASON OFF TREATMENT | |
| Treatment completed as planned | 245 |
| Adverse Events or side effects | 10 |
| Refusal unrelated to adverse events | 10 |
| Progression/relapse | 8 |
| Death | 2 |
| Other - not protocol specified | 46 |
| Reason under review | 35 |
| MAJOR PROTOCOL DEVIATIONS | 2 |

Number of Patients with a Given Type and Grade of Adverse Event

Consolidation

Non-Hematologic Toxicities Only

Adverse Events Unlikely or Not Related to Treatment Excluded

Adverse Events with No Entries for Grades 3 to 5 Have Been Suppressed

Data as of February 15, 2010

| ADVERSE EVENT | ARA-C Consolidation (n=353) | | | | | ADVERSE EVENT | ARA-C Consolidation (n=353) | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----|-----|----|---|------------------------------------|--------------------------------|-----|-----|----|---|
| | Grade | | | | | | Grade | | | | |
| | Unk | ≤2 | 3 | 4 | 5 | | Unk | ≤2 | 3 | 4 | 5 |
| Airway Obstruction | 0 | 352 | 0 | 1 | 0 | Lung Infection, Gr. 3-4 ANC | 1 | 332 | 19 | 0 | 1 |
| Cardiac Arrhythmia | 0 | 351 | 1 | 1 | 0 | Lung Infection, Unk ANC | 0 | 350 | 3 | 0 | 0 |
| Cardiac General | 0 | 341 | 8 | 4 | 0 | Lung Pain | 0 | 351 | 2 | 0 | 0 |
| Cardiovascular Infect., Gr. 0-2 ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Lymphatics | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| Clotting | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Metabolic/Laboratory | 0 | 290 | 54 | 9 | 0 |
| Dermatologic/Skin | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Mood Alteration | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| Eye Pain | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Mucositis, Clinical | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| Flu-Like Symptoms | 0 | 317 | 35 | 1 | 0 | Mucositis, Functional | 0 | 351 | 1 | 1 | 0 |
| GI Hemorrhage | 0 | 351 | 2 | 0 | 0 | Muscle Weakness | 0 | 351 | 2 | 0 | 0 |
| GI Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 344 | 8 | 1 | 0 | Musculoskel. Infect., Gr. 3-4 ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| GI Necrosis | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Musculoskeletal Infection, Unk ANC | 0 | 351 | 2 | 0 | 0 |
| GI Pain | 1 | 348 | 4 | 0 | 0 | Musculoskeletal Pain | 0 | 348 | 5 | 0 | 0 |
| GU Hemorrhage | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Neurologic | 0 | 342 | 11 | 0 | 0 |
| GU Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 344 | 8 | 1 | 0 | Neurologic Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal | 0 | 340 | 12 | 1 | 0 | Neurologic Pain | 0 | 348 | 5 | 0 | 0 |
| Hematologic | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Sexual/Repro. Infect., Gr. 0-2 ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| Hemorrhage | 0 | 338 | 14 | 1 | 0 | Sexual/Repro. Infect., Gr. 3-4 ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary Infect., Gr. 3-4 ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Skin Infection, Gr. 3-4 ANC | 1 | 344 | 8 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary Infection, Unk ANC | 0 | 352 | 1 | 0 | 0 | Skin Infection, Unk ANC | 1 | 349 | 3 | 0 | 0 |
| Infection | 0 | 182 | 141 | 30 | 0 | Syndromes | 0 | 351 | 2 | 0 | 0 |
| Infection, Gr. 0-2 ANC | 0 | 344 | 9 | 0 | 0 | Vascular | 0 | 350 | 1 | 2 | 0 |
| Infection, Gr. 3-4 ANC | 0 | 297 | 43 | 13 | 0 | | | | | | |
| Infection, Unk ANC | 0 | 346 | 7 | 0 | 0 | MAXIMUM GRADE | | | | | |
| Lung | 0 | 333 | 16 | 4 | 0 | ANY ADVERSE EVENT | | | | | |
| Lung Hemorrhage | 0 | 349 | 4 | 0 | 0 | Number | 0 | 117 | 183 | 52 | 1 |
| Lung Infection, Gr. 0-2 ANC | 0 | 346 | 6 | 1 | 0 | | | | | | |

Registration, Eligibility, and Evaluability

Post-Consolidation

Data as of February 15, 2010

| | TOTAL | Mylotarg | Observation |
|--------------------------|-------|----------|-------------|
| NUMBER REGISTERED | 182 | 91 | 91 |
| INELIGIBLE | 12 | 5 | 7 |
| ELIGIBLE | 170 | 86 | 84 |
| Analyzable, Pend. Elig. | 16 | 12 | 4 |
| ADVERSE EVENT ASSESSMENT | | | |
| Evaluable | 73 | 73 | 0 |
| Not Evaluable | 6 | 6 | 0 |
| Too Early | 7 | 7 | 0 |
| Not Applicable | 84 | 0 | 84 |

Treatment Summary

Post-Consolidation

Data as of February 15, 2010

| | Mylotarg |
|-------------------------------------|----------|
| NUMBER ON PROTOCOL TREATMENT | 4 |
| NUMBER OFF PROTOCOL TREATMENT | 82 |
| REASON OFF TREATMENT | |
| Treatment completed as planned | 36 |
| Adverse Events or side effects | 11 |
| Refusal unrelated to adverse events | 11 |
| Progression/relapse | 4 |
| Death | 0 |
| Other - not protocol specified | 3 |
| Reason under review | 17 |
| MAJOR PROTOCOL DEVIATIONS | 6 |

Number of Patients with a Given Type and Grade of Adverse Event

Post-Consolidation

Includes Hematologic Toxicities

Adverse Events Unlikely or Not Related to Treatment Excluded

Adverse Events with No Entries for Grades 3 to 5 Have Been Suppressed

Data as of February 15, 2010

| ADVERSE EVENT | Mylotarg (n=73) | | | | ADVERSE EVENT | Mylotarg (n=73) | | | |
|----------------------------|--------------------|----|----|---|---------------------------------|--------------------|----|----|---|
| | Grade | | | | | Grade | | | |
| | ≤2 | 3 | 4 | 5 | | ≤2 | 3 | 4 | 5 |
| ALT | 71 | 1 | 1 | 0 | Lung Inf, 3-4 ANC: pharynx | 72 | 1 | 0 | 0 |
| AST | 71 | 1 | 1 | 0 | Lymphopenia | 69 | 3 | 1 | 0 |
| Dehydration | 72 | 1 | 0 | 0 | Musculo. Pain: back | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Fatigue | 69 | 4 | 0 | 0 | Musculo. Pain: limb | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Febrile neutropenia | 51 | 19 | 3 | 0 | Nausea | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Fever | 72 | 0 | 1 | 0 | Neuro Pain: head/headache | 72 | 1 | 0 | 0 |
| GI Pain: anus | 72 | 1 | 0 | 0 | Neutrophils | 34 | 3 | 36 | 0 |
| GI Pain: rectum | 72 | 1 | 0 | 0 | Opportunistic infection | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Hemoglobin | 71 | 2 | 0 | 0 | Petechiae | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Hyperglycemia | 71 | 1 | 1 | 0 | Platelets | 36 | 21 | 16 | 0 |
| Hypokalemia | 70 | 3 | 0 | 0 | Serum sickness | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Hypophosphatemia | 72 | 1 | 0 | 0 | Skin Inf, 3-4 ANC: skin | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Hypotension | 72 | 1 | 0 | 0 | Vomiting | 72 | 1 | 0 | 0 |
| Inf, 3-4 ANC: blood | 69 | 3 | 1 | 0 | | | | | |
| Inf, 3-4 ANC: cath-related | 71 | 2 | 0 | 0 | MAXIMUM GRADE ANY ADVERSE EVENT | | | | |
| Leukocytes | 35 | 7 | 31 | 0 | Number | 9 | 16 | 48 | 0 |

SEARCH:

GO

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: Abstract 790
© 2009 American Society of Hematology

Advanced

Current Issue

First Edition

e-Letters

Future Articles

Archives

Submit to Blood

Search Blood

ASH®

Meeting Abstracts

E-Mail Alerts

Oral Session

ACUTE MYELOID LEUKEMIA - THERAPY, EXCLUDING
TRANSPLANTATION: BIOLOGICALLY DIRECTED THERAPY OF
ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106: An International Intergroup Phase 3 Randomized Trial Comparing the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Standard Induction Therapy Versus Standard Induction Therapy Followed by a Second Randomization to Post-Consolidation Gemtuzumab Ozogamicin Versus No Additional Therapy for Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.

Stephen Petersdorf, MD¹, Kenneth Kopecky, PhD^{*2}, Robert K Stuart, MD³,
Richard A. Larson, MD⁴, Thomas J. Nevill, MD, FRCPC⁵, Leif Stenke, MD, PhD⁶,
Marilyn L. Slovak, PhD⁷, Martin S. Tallman, MD^{*8}, Cheryl L. Willman, MD⁹, Harry Erba, MD^{*10}
and Frederick R Appelbaum¹¹

¹ Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA, USA,

² Southwest Oncology Group Statistical Center, Seattle, WA,

³ Medical Univ of South Carolina, Charleston, SC, USA,

⁴ University of Chicago, Chicago, IL, USA,

⁵ Division of Hematology and Leukemia/BMT, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada,

⁶ Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden,

⁷ City of Hope, Duarte, CA, USA,

⁸ Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA,

⁹ UNM Cancer Research Facility, University of New Mexico Cancer Research and Treatment Center, Albuquerque, NM, USA,

¹⁰ Comprehensive Cancer Ctr., Univ of Michigan, Ann Arbor, MI, USA,

¹¹ Fred Hutchinson Cancer Research Center & U. of Washington, Seattle, WA, USA

Abstract 790

Study S0106 is an open-label randomized phase III trial to evaluate the benefit and toxicity of adding Gemtuzumab ozogamicin [GO] to standard induction therapy, followed by a post-consolidation randomization to receive either 3 additional doses of GO or no additional therapy [OBS]. Eligible patients were adults (age 18-60) with previously untreated de novo nonM3 AML. Patients were randomized (stratified by age <35 vs 35+) to receive induction therapy with daunorubicin (45 mg/m² D1,2,3) and cytarabine (100mg/m²/d CI D1-7) and GO (6 mg/m² D4) [AD+GO] (DeAngelo,2003) versus standard induction therapy with daunorubicin (60 mg/m² IV D1,2,3) and cytarabine (100mg/m²/d CI D1-7) [AD]. Patients in either arm who failed to achieve aplasia at D14 were retreated with AD. Patients achieving CR received consolidation therapy with 3 courses of high dose cytarabine (3 gm/m²/q12h D1,3,5 every 28 days). Patients remaining in CR after consolidation were eligible for a second randomization (stratified by cytogenetic risk category at diagnosis and use of GO during induction) between 3 doses of GO (5 mg/m² every 28 days) or OBS.

627 patients were registered on study S0106 from May 15, 2004 though July 23, 2009, the cutoff for the second interim analysis of induction outcomes (which by protocol plan was based on the first 456 eligible patients) and first planned interim analysis of disease-free survival measured from the post-consolidation randomization [DFS] (based on the first 64 relapses or deaths). Complete response [CR] rates were 150/277=66% (AD+GO) and 159/229=69% (AD), ruling out the originally hypothesized 12% increase with AD+GO at the prespecified significance level (P<0.0025). Including CRs with incomplete hematologic recovery, the response rates were 74% in both arms. Importantly, relapse-free survival measured from the date of CR [RFS] was not significantly better in the AD+GO arm (hazard ratio [HR]=1.00, 95% confidence interval [CI] 0.69-1.44, P=0.50), unlike preliminary results of the MRC AML15 trial (Burnett, Blood 2006 108: Abstract 13). Among all patients evaluable for induction toxicity, the rate of fatal adverse events [AEs] at least possibly attributable to treatment (most commonly hemorrhage, infection and/or ARDS) was

This Article

Services

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)

Citing Articles

- ▶ [Citing Articles via Google Scholar](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Petersdorf, S.](#)
- ▶ [Articles by Appelbaum, F. R.](#)
- ▶ [Search for Related Content](#)

PubMed

- ▶ [Articles by Petersdorf, S.](#)
- ▶ [Articles by Appelbaum, F. R.](#)

Social Bookmarking



What's this?

significantly higher in the AD+GO arm (15/260=5.8% vs 2/255=0.8%, P=0.002). One death in the AD+GO arm was attributable to sinusoidal obstruction syndrome (SOS). Notably, the AE rate in the AD+GO arm is similar to previous SWOG AML trials, while the rate in the AD arm is remarkably low (CI 0.1-2.8%). The first planned interim analysis of post-consolidation therapy evaluated 150 patients randomized between GO and OBS, only 7 of whom had unfavorable cytogenetics. 36 GO and 25 OBS patients have relapsed, and one GO and 2 OBS patients have died without report of relapse. DFS was not significantly better in the GO arm (HR=0.66 for OBS compared to GO, CI 0.40-1.08, one-sided P=0.95); moreover the hypothesized benefit of GO (HR=1.5) was rejected at the prespecified significance level (P<0.001). Based on these results – the lack of improvement in CR rate or RFS and the higher fatal induction AE rate on the AD+GO induction arm, and the lack of improvement in DFS on the post-consolidation GO arm – the SWOG DSMC on August 11, 2009 recommended closure of both the induction and post-consolidation randomizations. Among all eligible patients with any follow-up, the estimated median overall survival from study entry was 31 months with AD+GO induction (CI 22-39 months) and 35 months with AD (CI 24-41 months).

In this study, the addition of GO to induction therapy or as post-consolidation therapy did not improve the CR rate, RFS, post-consolidation DFS, or overall survival, but was associated with a significantly higher risk of fatal induction adverse events.

Disclosures: No relevant conflicts of interest to declare.

Footnotes

* Asterisk with author names denotes non-ASH members.

 CiteULike  Connotea  Del.icio.us  Digg  Facebook  Reddit  Technorati  Twitter [What's this?](#)

Click for information regarding free online access to various full-text *Blood* articles

[Home](#) [About 'Blood'](#) [Authors](#) [Subscriptions](#) [Permissions](#) [Advertising](#) [Public Access](#) [Contact Us](#)
Copyright © 2009 by American Society of Hematology Online ISSN: 1528-0020

別紙(2)

調査結果の概要

1. 使用成績調査

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

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

1.1 調査の概要

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

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

表 1.1-1 調査票の種類

| 調査票の種類 | 観察期間、安全性、有効性に関する主な事項 |
|----------------|--|
| 調査票Ⅰ【投与期】 | 初回投与～2 回目投与後 4 週間(ただし、1 回投与にて終了の場合は 6 週間) ・安全性：有害事象、重点調査項目 ・有効性：効果判定(死亡又は生存不明症例) |
| 調査票Ⅱ【投与後 6 ヶ月】 | 2 回目投与の 4 週後(ただし、1 回投与にて終了の場合は 6 週後)～最終投与後 6 ヶ月間 ・安全性：重篤な有害事象、重点調査項目 ・有効性：効果判定 |
| 追跡調査票【1 年後】 | 最終投与の 6 ヶ月後～初回投与後 1 年間 ・安全性：静脈閉塞性肝疾患 ・有効性：効果判定(再発の有無) |
| 追跡調査票【1 年半後】 | 初回投与の 1 年後～1 年半 ・安全性、有効性：追跡調査票【1 年後】と同じ |
| 追跡調査票【2 年後】 | 初回投与の 1 年半後～2 年間 ・安全性、有効性：追跡調査票【1 年後】と同じ |

1.2 調査の実施状況

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

表 1.2-1 調査実施状況

| 回数 | 調査単位期間 | 契約施設数 (累積) | 登録施設数 | 登録症例数 | 収集症例数 | 収集調査票数 | | | | |
|-------|------------------------|---------------|-------|-------|-------|----------------|-------------------------|--------|---------|--------|
| | | | | | | 調査票 I 【投与期】 | 調査票 II 【投与後 6 ヶ月】 | 追跡調査票 | | |
| | | | | | | | | 【1 年後】 | 【1 年半後】 | 【2 年後】 |
| 第 1 回 | H17. 5. 17~H17. 11. 16 | 81 | 50 | 88 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第 2 回 | H17. 11. 17~H18. 5. 16 | 244 | 135 | 219 | 34 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第 3 回 | H18. 5. 17~H18. 11. 16 | 292 | 130 | 202 | 113 | 113 | 41 | 0 | 0 | 0 |
| 第 4 回 | H18. 11. 17~H19. 5. 16 | 333 | 139 | 229 | 170 | 170 | 94 | 27 | 0 | 0 |
| 第 5 回 | H19. 5. 17~H20. 5. 16 | 345 | 93 | 114 | 205 | 205 | 139 | 53 | 31 | 4 |
| 第 6 回 | H20. 5. 17~H21. 5. 16 | 345 | 0 | 0 | 114 | 114 | 84 | 48 | 40 | 27 |
| 第 7 回 | H21. 5. 17~H22. 5. 16 | 345 | 0 | 0 | 122 | 122 | 111 | 71 | 56 | 57 |
| 合計 | | 345 | 275 | 852 | 758 | 758 | 469 | 199 | 127 | 88 |

1.3 調査結果

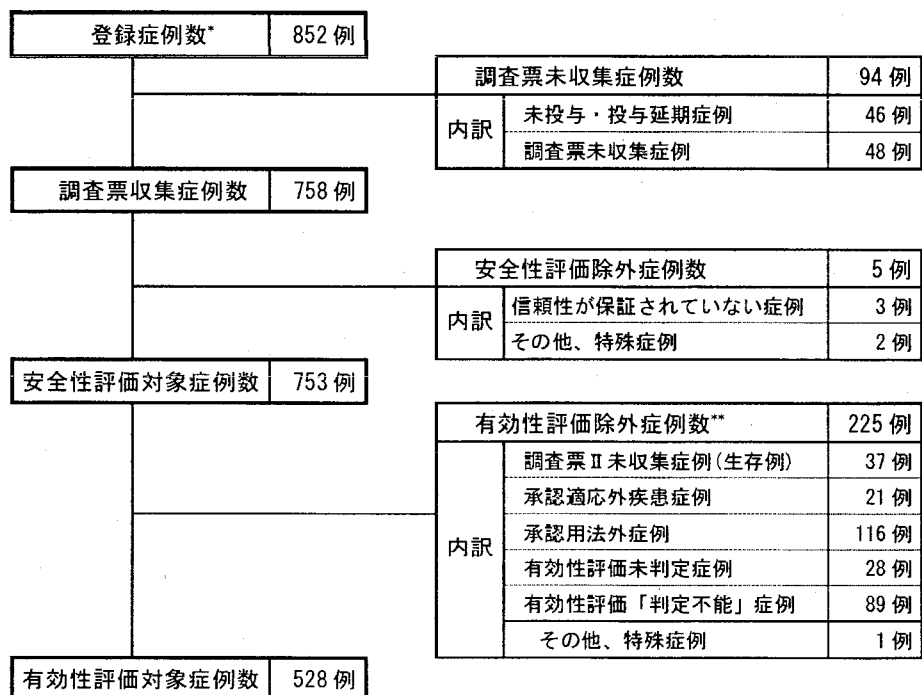
1.3.1 症例構成に関する事項

1.3.1.1 症例構成

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

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

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



* :登録症例の重複あり(投与延期による再登録症例)

** :除外理由の重複あり

図 1.3.1.1-1 症例構成

表 1.3.1.1-1 承認適応外疾患に使用された症例

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

1.3.1.2 未投与、投与延期症例

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

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

表 1.3.1.2-1 未投与理由

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

(未投与理由の重複症例あり)

1.3.1.3 投与 1 回のみ症例

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

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

表 1.3.1.3-1 2 回目投与の中止理由

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

(中止理由の重複症例あり)

1.3.2 患者背景要因

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

表 1.3.2-1 患者背景要因(その1)

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

*: ECOG の Performance Status

表 1.3.2-1 患者背景要因(その2)

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

表 1.3.2-1 患者背景要因(その3)

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

1.3.3 安全性に関する事項

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

1.3.3.1 副作用発現状況【参照：別紙様式 2】

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

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

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

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

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

1.3.3.2 承認時までの試験との比較

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

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

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

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

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

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

表 1.3.3.2-1 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現症例率

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

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

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

表 1.3.3.2-3 承認時までの試験と使用成績調査の器官別大分類別副作用発現症例率
(Grade3 以上の副作用)

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

(1) 血液毒性

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

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

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

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

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

表 1.3.3.2-5 血液毒性の発現状況

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

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

(2)肝障害

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

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

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

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

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

表 1.3.3.2-8 発現状況(肝障害)

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

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

注) MedDRA/J 12.1 の PT で集計した。

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

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

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

(1)患者背景

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

(2)重篤な有害事象

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

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

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

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

*: 重複症例あり

1.3.3.4 安全性に影響を及ぼす要因

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

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

患者背景要因別の副作用発現状況を表 1.3.3.4-1 に示した。

表 1.3.3.4-1 患者背景要因別副作用発現状況一覧表(その1)

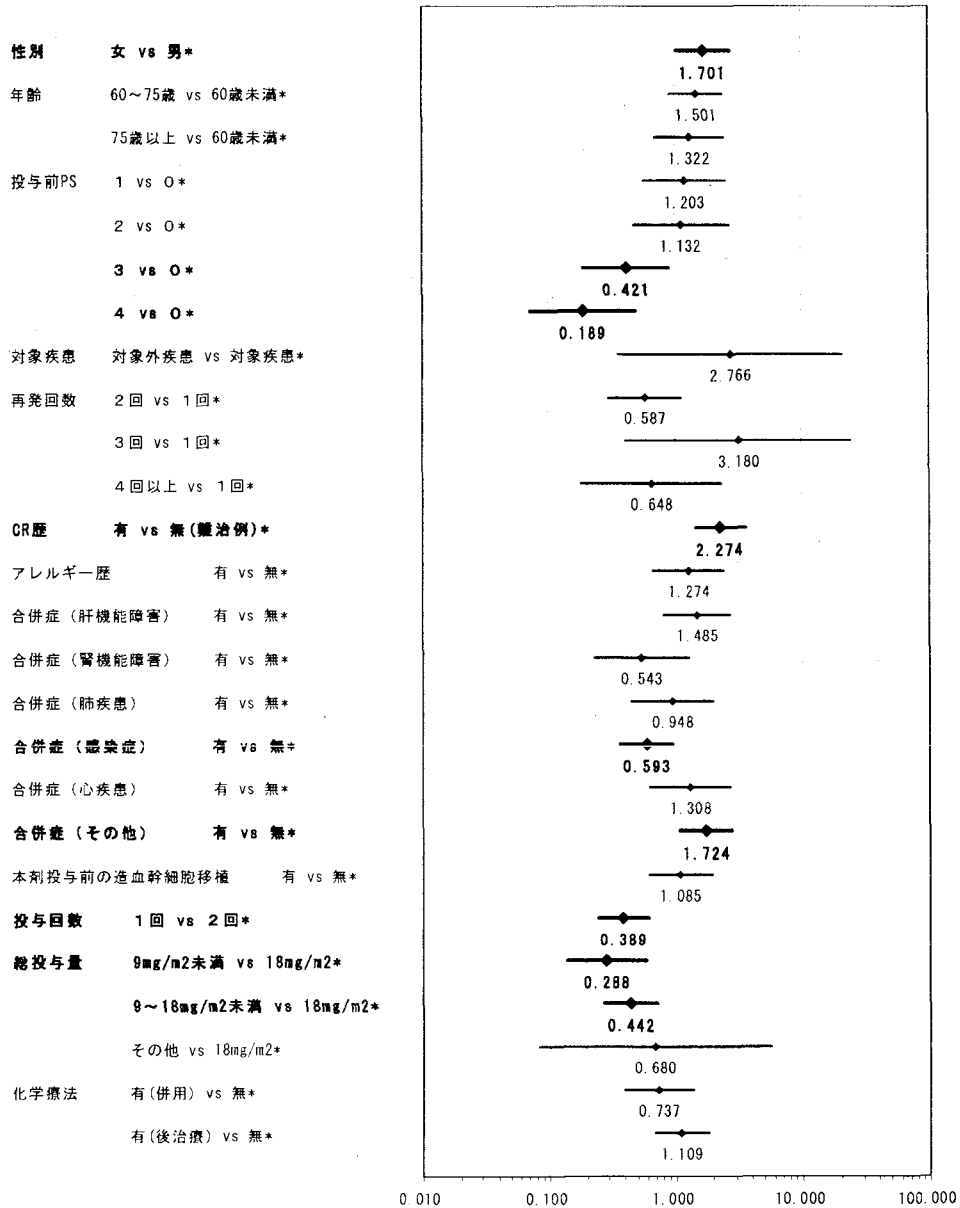
| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 全副作用 | | Grade3以上の副作用 | |
|-----------------|------------|-------|-------|---------|--------------|---------|
| | | | 発現症例数 | 発現症例率 | 発現症例数 | 発現症例率 |
| 性別 | 男 | 437 | 375 | 85.81% | 339 | 77.57% |
| | 女 | 316 | 288 | 91.14% | 255 | 80.70% |
| 年齢 | 60歳未満 | 276 | 236 | 85.51% | 210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

表 1.3.3.4-1 患者背景要因別副作用発現状況一覧表(その2)

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

(1) 全副作用

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



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

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

性別 女 vs 男*

年齢 60~75歳 vs 60歳未満*

75歳以上 vs 60歳未満*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*

再発回数 2回 vs 1回*

3回 vs 1回*

4回以上 vs 1回*

アレルギー歴 有 vs 無*

合併症(肝機能障害) 有 vs 無*

合併症(腎機能障害) 有 vs 無*

合併症(肺疾患) 有 vs 無*

合併症(感染症) 有 vs 無*

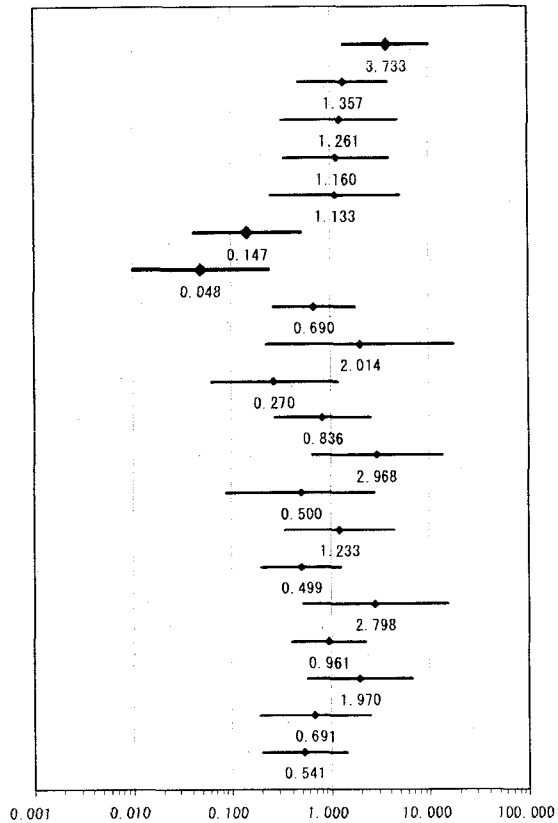
合併症(心疾患) 有 vs 無*

合併症(その他) 有 vs 無*

本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

化学療法 有(併用) vs 無*

有(後治療) vs 無*



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

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

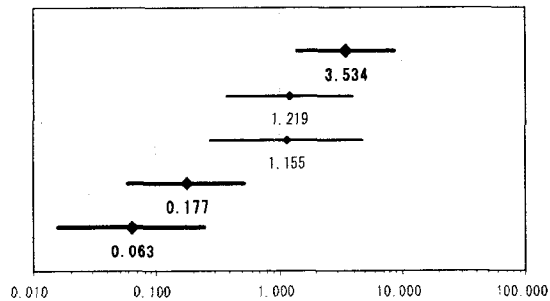
性別 女 vs 男*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*



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

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

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

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

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

(2) Grade3 以上の副作用

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

性別 女 vs 男*

年齢 60~75歳 vs 60歳未満*

75歳以上 vs 60歳未満*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*

対象疾患 対象外疾患 vs 対象疾患*

再発回数 2回 vs 1回*

3回 vs 1回*

4回以上 vs 1回*

CR歴 有 vs 無(難治例)*

アレルギー歴 有 vs 無*

合併症(肝機能障害) 有 vs 無*

合併症(腎機能障害) 有 vs 無*

合併症(肺疾患) 有 vs 無*

合併症(感染症) 有 vs 無*

合併症(心疾患) 有 vs 無*

合併症(その他) 有 vs 無*

本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

投与回数 1回 vs 2回*

3回以上 vs 2回*

総投与量 9mg/m2未満 vs 18mg/m2*

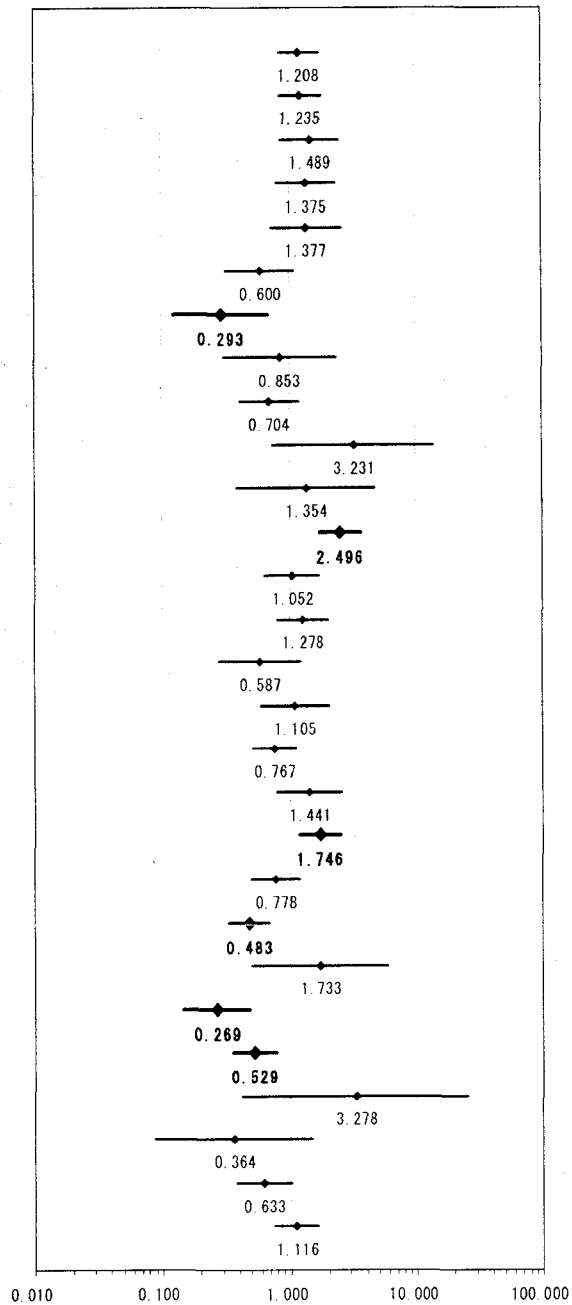
9~18mg/m2未満 vs 18mg/m2*

18mg/m2超 vs 18mg/m2*

その他 vs 18mg/m2*

化学療法 有(併用) vs 無*

有(後治療) vs 無*



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

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

性別 女 vs 男*

年齢 60~75歳 vs 60歳未満*

75歳以上 vs 60歳未満*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*

再発回数 2回 vs 1回*

3回 vs 1回*

4回以上 vs 1回*

アレルギー歴 有 vs 無*

合併症(肝機能障害) 有 vs 無*

合併症(腎機能障害) 有 vs 無*

合併症(肺疾患) 有 vs 無*

合併症(感染症) 有 vs 無*

合併症(心疾患) 有 vs 無*

合併症(その他) 有 vs 無*

本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

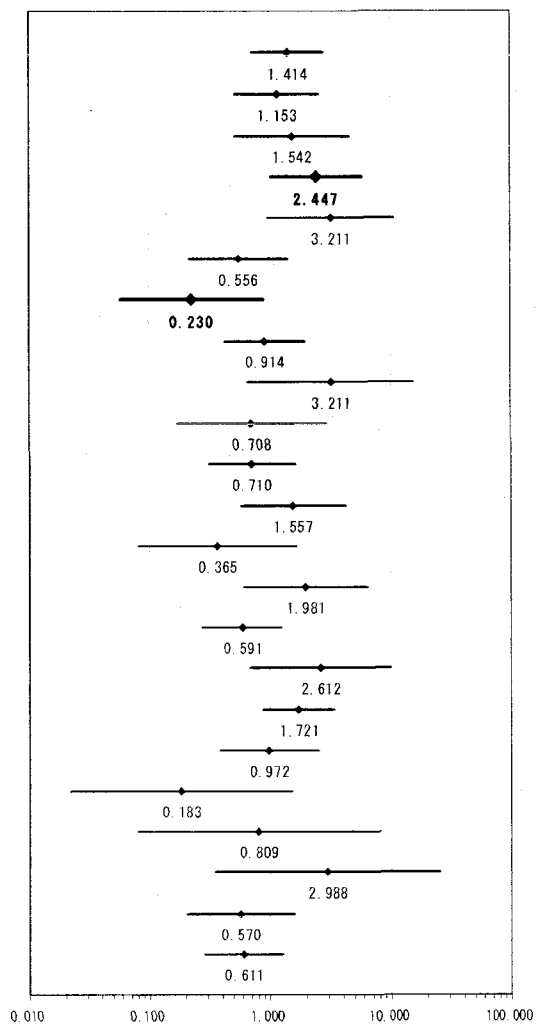
投与回数 1回 vs 2回*

総投与量 9mg/m2未満 vs 18mg/m2*

9~18mg/m2未満 vs 18mg/m2*

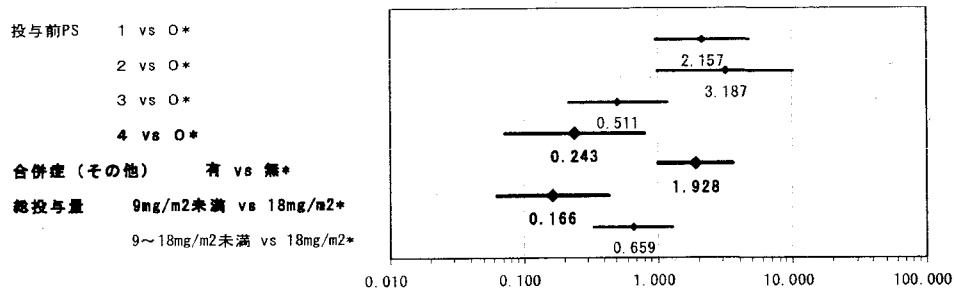
化学療法 有(併用) vs 無*

有(後治療) vs 無*



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

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



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

図 1. 3. 3. 4-6 変数選択(変数増加法)を行ったモデルによるロジスティック回帰分析
(Grade3 以上の副作用)

表 1. 3. 3. 4-4 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因
(Grade3 以上の副作用)

| | | 単変量 | | 多変量 (フルモデル) | | 変数選択 (変数増加法) | |
|--------------------------|----------------------|-------|---------|----------------|--------|-----------------|--------|
| | | オッズ比 | p 値 | オッズ比 | p 値 | オッズ比 | p 値 |
| 投与前 PS | 1 vs 0 (0=0) | 0.421 | <0.0279 | 2.447 | 0.0401 | | |
| | 4 vs 0 (0=0) | 0.293 | 0.0045 | 0.230 | 0.0342 | 0.243 | 0.0197 |
| CR 歴 | 有 vs 無(難治例) (無=0) | 2.496 | <0.0001 | | | | |
| 合併症(その他) | 有 vs 無 (無=0) | 1.746 | 0.0028 | | | 1.928 | 0.0435 |
| 投与前回数(回) | 1 vs 2 (2=0) | 0.483 | <0.0001 | | | | |
| 総投与量(mg/m ²) | 9 未満 vs 18 (18 =0) | 0.269 | <0.0001 | | | 0.166 | 0.0003 |
| | 9~18 vs 18 (18 未満=0) | 0.529 | 0.0012 | | | | |

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

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

1.3.3.5 重点調査事項

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

(1) 静脈閉塞性肝疾患

1) 静脈閉塞性肝疾患の発現状況

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 1. 3. 3. 5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その4)

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

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その5)

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

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

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

表 1.3.3.5-2 静脈閉塞性肝疾患発現症例及び造血幹細胞移植症例(本剤投与前、投与後)の概要(その7)

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

* : mg/body

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

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

2) 造血幹細胞移植

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

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

表 1.3.3.5-9 造血幹細胞移植の有無別の静脈閉塞性肝疾患発現状況

| 造血幹細胞移植 | 対象 症例数 | 造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患 | | | Fisher 検定 p 値 |
|--------------|-----------|-------------------|------|--------|------------------|
| | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 | |
| 移植なし | 577 | 21 | 21 | 3.64% | |
| 本剤投与前のみ移植 | 129* | 15 | 15 | 11.63% | 0.0007 |
| 本剤投与後のみ移植 | 34 | 2 | 2 | 5.88% | 0.3704 |
| 本剤投与前・後ともに移植 | 13 | 4** | 4** | 30.77% | 0.0014 |

*: 本剤投与後の移植の有無が「不明」の 1 例を含む

** : 造血幹細胞移植前に静脈閉塞性肝疾患が発現した 1 例を除く

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

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

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

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

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

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

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

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

*: 本剤投与前にも移植が施行された10例を含む

3) 静脈閉塞性肝疾患発現に影響を及ぼす要因

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

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

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

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

表 1.3.3.5-12 患者背景要因別静脈閉塞性肝疾患発現状況一覧表

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

性別 女 vs 男*

年齢 60~75歳未満 vs 60歳未満*

75歳以上 vs 60歳未満*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*

対象疾患 対象外疾患 vs 対象疾患*

再発回数 2回 vs 1回*

3回 vs 1回*

4回以上 vs 1回*

CR歴 有 vs 無(難治例)*

合併症(肝機能障害) 有 vs 無*

合併症(感染症) 有 vs 無*

本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

投与前回数 1回 vs 2回*

3回以上 vs 2回*

総投与量 9mg/m2未満 vs 18mg/m2*

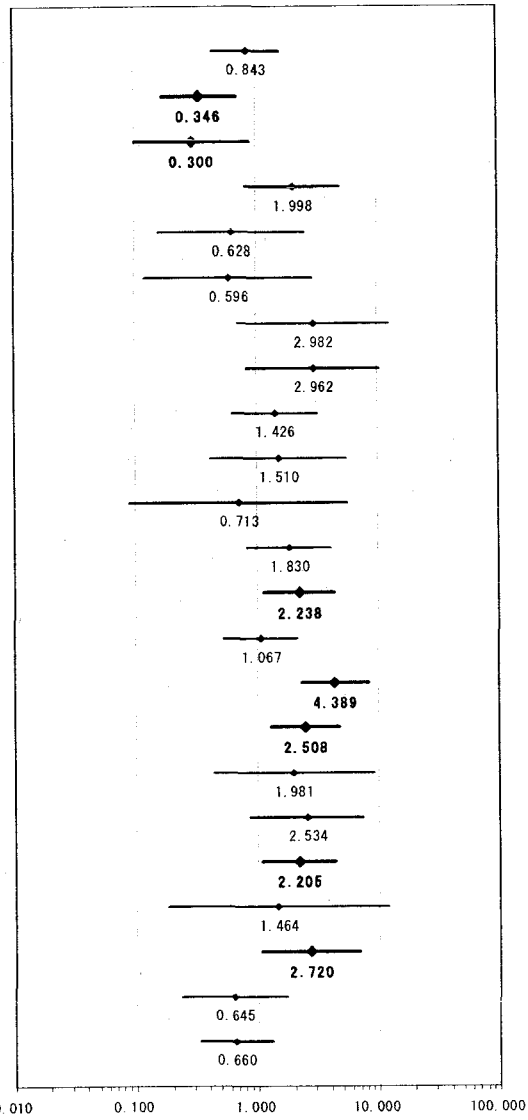
9~18mg/m2未満 vs 18mg/m2*

18mg/m2超 vs 18mg/m2*

造血幹細胞移植(VOD発現前まで) 有 vs 無*

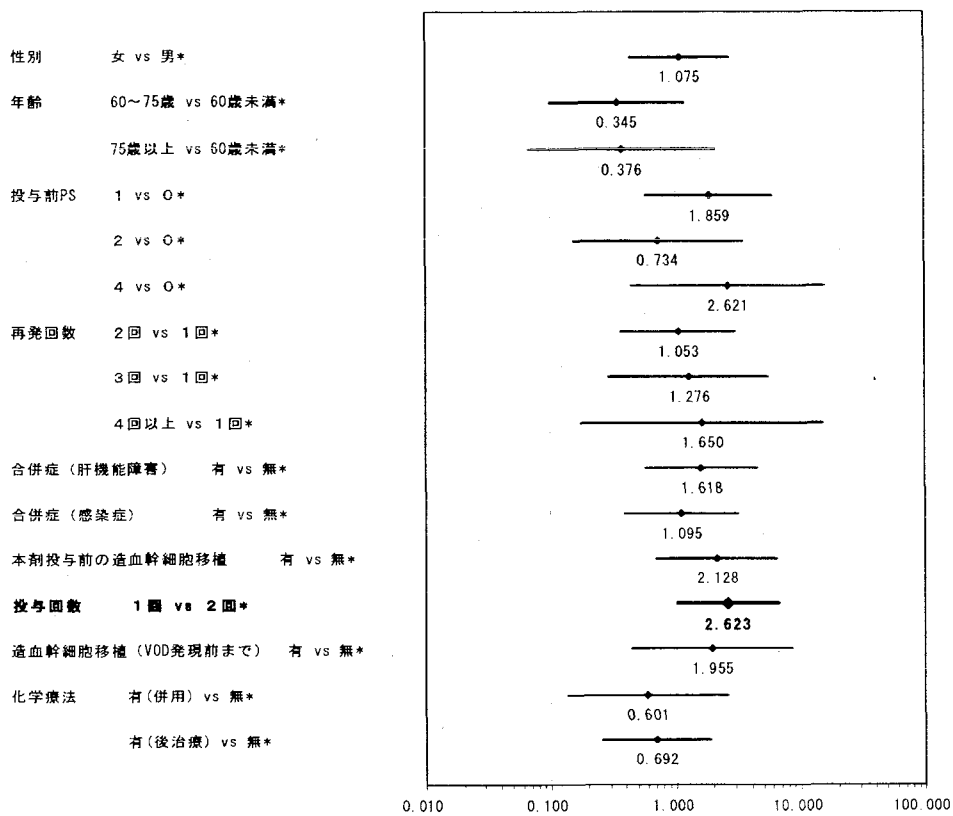
化学療法 有(併用) vs 無*

有(後治療) vs 無*



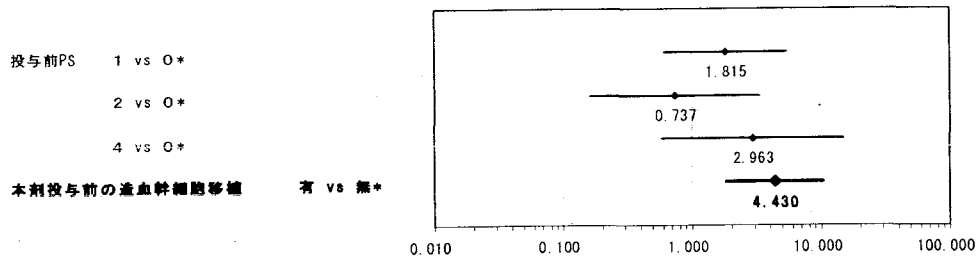
解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例) : 753例、静脈閉塞性肝疾患発現症例 : 42例
 * : 基準カテゴリー

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



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

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



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

*: 基準カテゴリー

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

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

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

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

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

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

4) POS の最終報告との比較

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

① 静脈閉塞性肝疾患の発現状況

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

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

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

② 造血幹細胞移植

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

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

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

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

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

(2) 感染症

1) 感染症の発現状況

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

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

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

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

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

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

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

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その1)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その2)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その3)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その4)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その5)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その6)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

** : mg/body

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その7)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

表 1.3.3.5-17 発現症例の概要(感染症)(その8)

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

各投与回数に発現した全ての感染症を表示した。

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

2) 感染症発現に影響を及ぼす要因

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

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

患者背景要因別の感染症発現現状を表1.3.3.5-18に示す。

表 1.3.3.5-18 患者背景要因別感染症発現状況一覧表(その1)

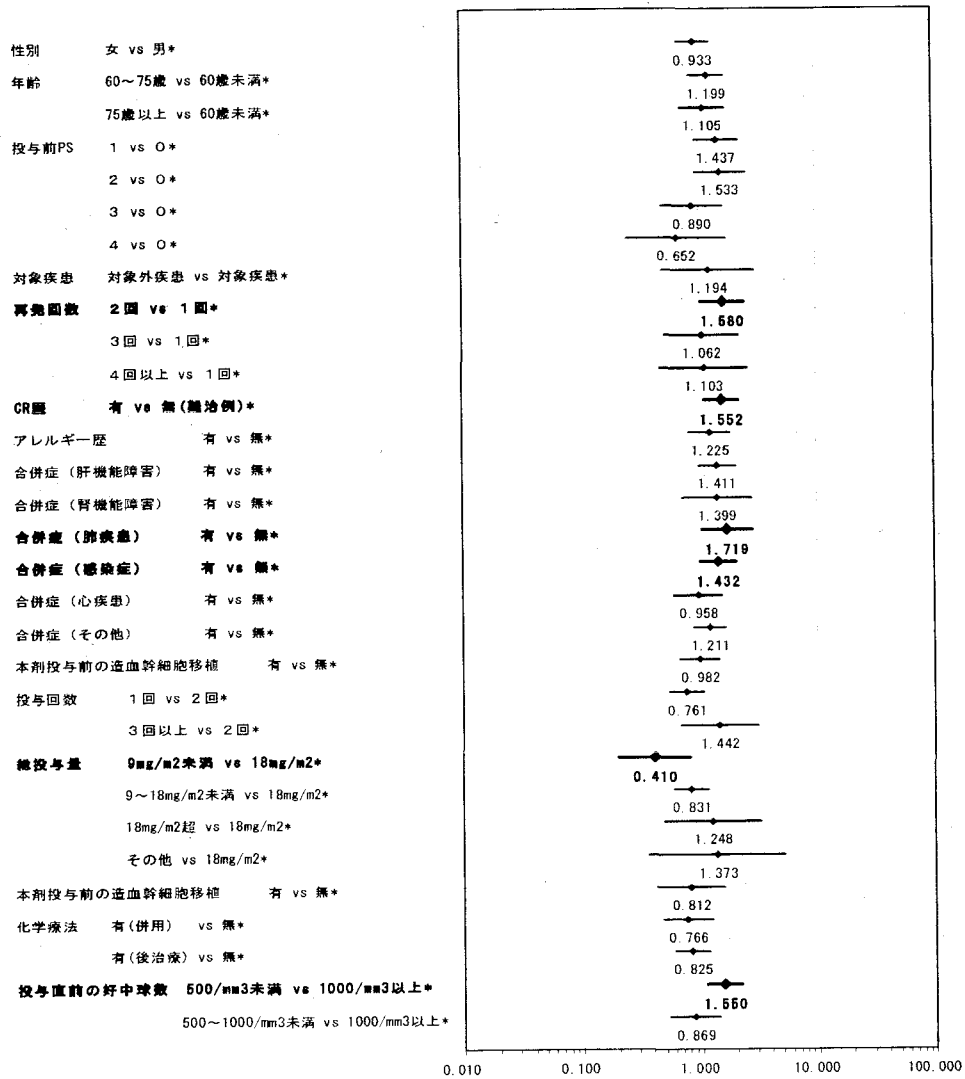
| 患者背景要因 | | 対象症例数 | 全感染症 | | Grade3以上の感染症 | | |
|-----------------|----------|--------|-------|---------|--------------|---------|--------|
| | | | 発現症例数 | 発現症例率 | 発現症例数 | 発現症例率 | |
| 性別 | 男 | 437 | 152 | 34.78% | 126 | 28.83% | |
| | 女 | 316 | 105 | 33.23% | 80 | 25.32% | |
| 年齢 | 60歳未満 | 276 | 88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

表 1.3.3.5-18 患者背景要因別感染症発現状況一覧表(その2)

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

①全感染症

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



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

*：基準カテゴリー

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

性別 女 vs 男*

年齢 60~75歳 vs 60歳未満*

75歳以上 vs 60歳未満*

投与前PS 1 vs 0*

2 vs 0*

3 vs 0*

4 vs 0*

再発回数 2回 vs 1回*

3回 vs 1回*

4回以上 vs 1回*

アレルギー歴 有 vs 無*

合併症(肝機能障害) 有 vs 無*

合併症(腎機能障害) 有 vs 無*

合併症(肺疾患) 有 vs 無*

合併症(感染症) 有 vs 無*

合併症(心疾患) 有 vs 無*

合併症(その他) 有 vs 無*

本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

投与前回数 1回 vs 2回*

3回以上 vs 2回*

総投与量 9mg/m2未満 vs 18mg/m2*

9~18mg/m2未満 vs 18mg/m2*

18mg/m2超 vs 18mg/m2*

その他 vs 18mg/m2*

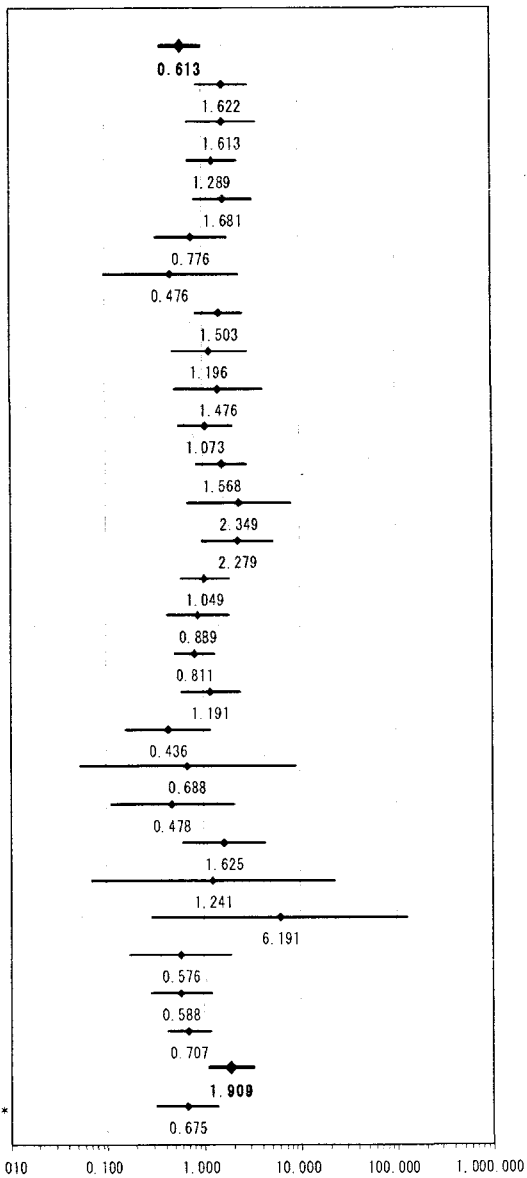
本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

化学療法 有(併用) vs 無*

有(後治療) vs 無*

投与前の好中球数 500/mm3未満 vs 1000/mm3以上*

500~1000/mm3未満 vs 1000/mm3以上*



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

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

性別 女 vs 男*

合併症 (肺疾患) 有 vs 無*

総投与量 0mg/m²未満 vs 18mg/m²*

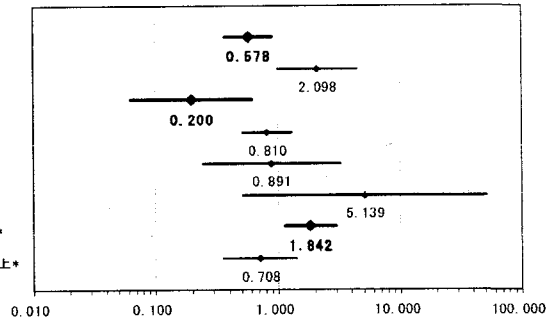
9~18mg/m²未満 vs 18mg/m²*

18mg/m²超 vs 18mg/m²*

その他 vs 18mg/m²*

投与直前の好中球数 500/mm³未満 vs 1000/mm³以上*

500~1000/mm³未満 vs 1000/mm³以上*



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

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

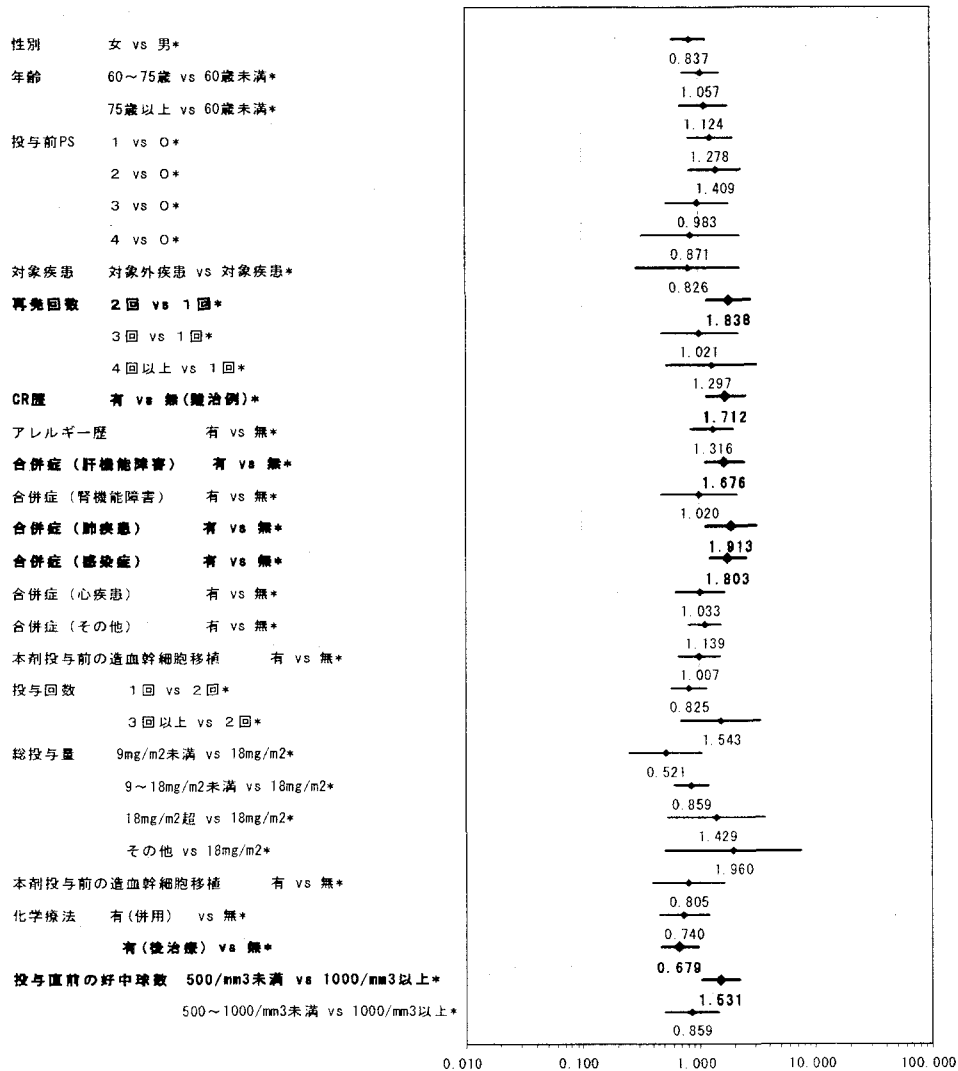
表 1.3.3.5-19 ロジスティック回帰モデルの各モデルで
有意差が認められた要因 (全感染症)

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

全てのモデルにおいて有意差が認められた要因は投与直前の好中球数であり、「500/mm³未満」における感染症の発現リスクは「1000/mm³以上」と比較して有意に高かった。多変量モデル及び変数選択 (変数増加法) を行ったモデルにおいて有意差が認められた要因は性別であり、「男」における感染症の発現リスクは「女」と比較して有意に高かった。なお、単変量モデル及び変数選択 (変数増加法) を行ったモデルにおいて有意差が認められた要因は総投与量であり、「18 mm²」における感染症の発現リスクは「9~18 mm²未満」と比較して有意に高かった。

②Grade3以上の感染症

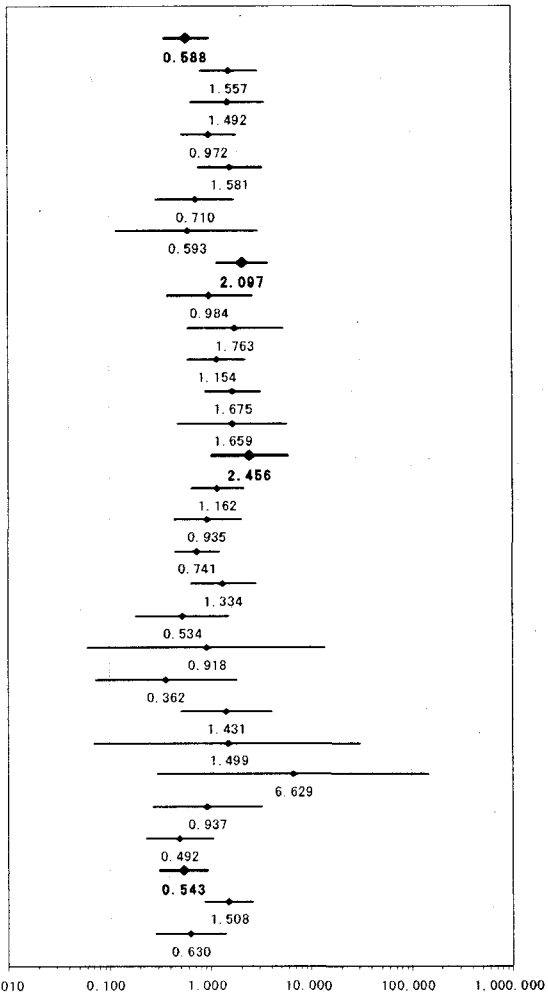
各患者背景要因とGrade3以上の感染症発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図1.3.3.5-7～図1.3.3.5-9に示した。また、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表1.3.3.5-20に示した。



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

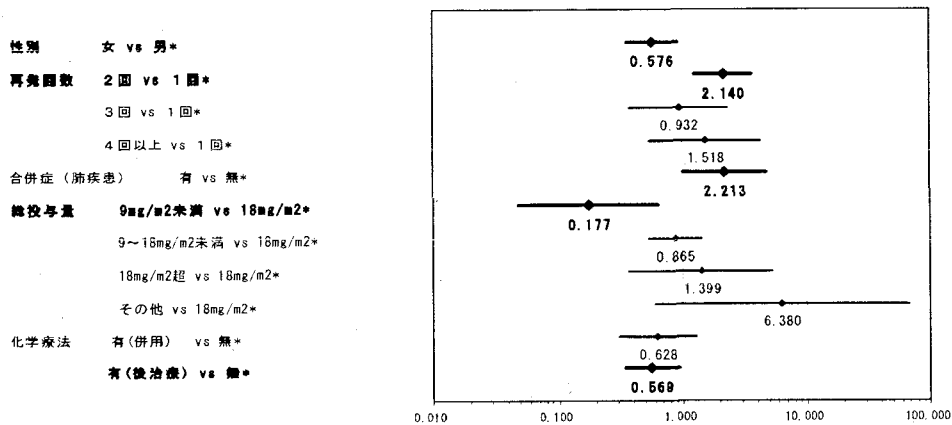
図1.3.3.5-7 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(Grade3以上の感染症)

| | |
|---------------|-------------------------------|
| 性別 | 女 vs 男* |
| 年齢 | 60~75歳 vs 60歳未満* |
| | 75歳以上 vs 60歳未満* |
| 投与前PS | 1 vs 0* |
| | 2 vs 0* |
| | 3 vs 0* |
| | 4 vs 0* |
| 再発回数 | 2回 vs 1回* |
| | 3回 vs 1回* |
| | 4回以上 vs 1回* |
| アレルギー歴 | 有 vs 無* |
| 合併症 (肝機能障害) | 有 vs 無* |
| 合併症 (腎機能障害) | 有 vs 無* |
| 合併症 (肺疾患) | 有 vs 無* |
| 合併症 (感染症) | 有 vs 無* |
| 合併症 (心疾患) | 有 vs 無* |
| 合併症 (その他) | 有 vs 無* |
| 本剤投与前の造血幹細胞移植 | 有 vs 無* |
| 投与回数 | 1回 vs 2回* |
| | 3回以上 vs 2回* |
| 総投与量 | 9mg/m2未満 vs 18mg/m2* |
| | 9~18mg/m2未満 vs 18mg/m2* |
| | 18mg/m2超 vs 18mg/m2* |
| | その他 vs 18mg/m2* |
| 本剤投与前の造血幹細胞移植 | 有 vs 無* |
| 化学療法 | 有 (併用) vs 無* |
| | 有 (後治療) vs 無* |
| 投与前の好中球数 | 500/mm3未満 vs 1000/mm3以上* |
| | 500~1000/mm3未満 vs 1000/mm3以上* |



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

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



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

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

表 1.3.3.5-20 ロジスティック回帰モデルの各モデルで有意差が認められた要因(Grade3以上の感染症)

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

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

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

(3)出血

1) 出血の発現状況

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

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

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

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

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

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

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

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その1)

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

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その2)

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

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

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

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その3)

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

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

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

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その4)

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

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

(4) 血小板数の回復

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

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

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

表 1.3.3.5-23 血小板数回復までの期間

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

(5) Infusion reaction

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

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

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

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

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

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

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

表 1.3.3.5-25 Infusion reaction の内訳

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

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

(6) 肺障害

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

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

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

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

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

表 1.3.3.5-26 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率(肺障害)

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

表 1.3.3.5-27 発現症例の概要(肺障害)

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

各投与回数に発現した全ての肺障害を表示した。

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

(7) 腫瘍崩壊症候群

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

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

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

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

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

Grade3 以上の腫瘍崩壊症候群：全腫瘍崩壊症候群と同じ

表 1.3.3.5-29 発現症例の概要(腫瘍崩壊症候群)

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

各投与回数に発現した全ての腫瘍崩壊症候群を表示した。

1.3.3.6 死亡症例

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

(1) 死亡率

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

表 1.3.3.6-1 承認時までの試験と使用成績調査の死亡率

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

(2) 死因

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

表 1.3.3.6-2 承認時までの試験と使用成績調査の死因

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

使用成績調査の死因：重複あり

(3) 治療関連死

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

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

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

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

表 1.3.3.6-4 関連性が否定できない死亡症例の概要(その1)

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

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

表 1.3.3.6-4 関連性が否定できない死亡症例の概要(その2)

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

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

表 1.3.3.6-4 関連性が否定できない死亡症例の概要(その3)

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

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

1.4 有効性に関する事項

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

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

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

1.4.1 効果判定基準

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

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

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

表 1.4.1-1 効果判定基準

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

1.4.2 完全寛解率、奏効率

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

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

表 1.4.2-1 承認時までの試験と使用成績調査の完全寛解率・奏効率

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

承認時までの試験：第 I / II 相臨床試験の II 相部分

表 1.4.2-2 初回寛解期間

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

1.4.3 有効性に影響を及ぼす要因

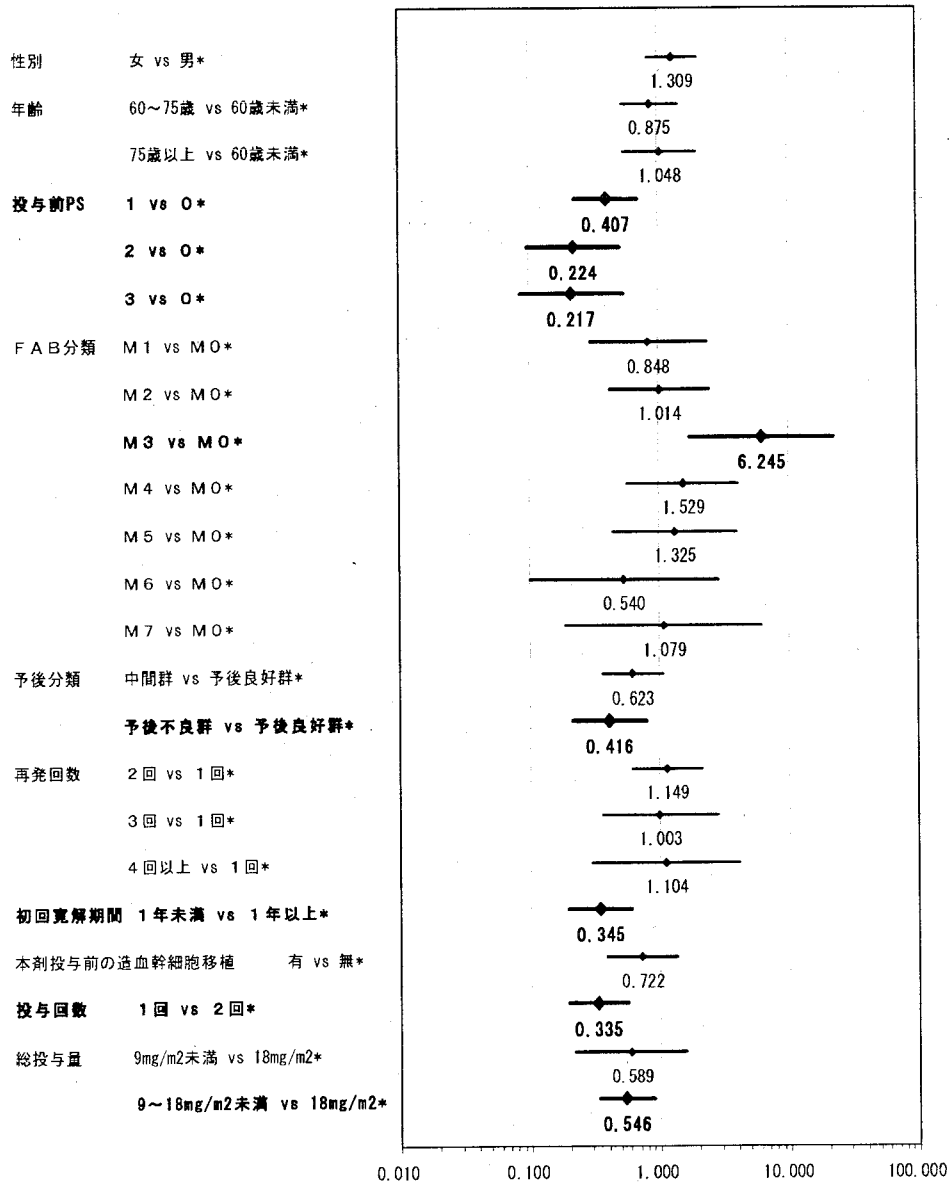
有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因に関して、性別、年齢、投与前 PS、FAB 分類、染色体異常による予後分類、再発回数、初回寛解期間、治療歴(寛解導入化学療法の回数、造血幹細胞移植の有無)、投与回数、1 日投与量、総投与量、化学療法について、奏効率との関連性の検討を行った。

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

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

表 1.4.3-1 患者背景要因別奏効率

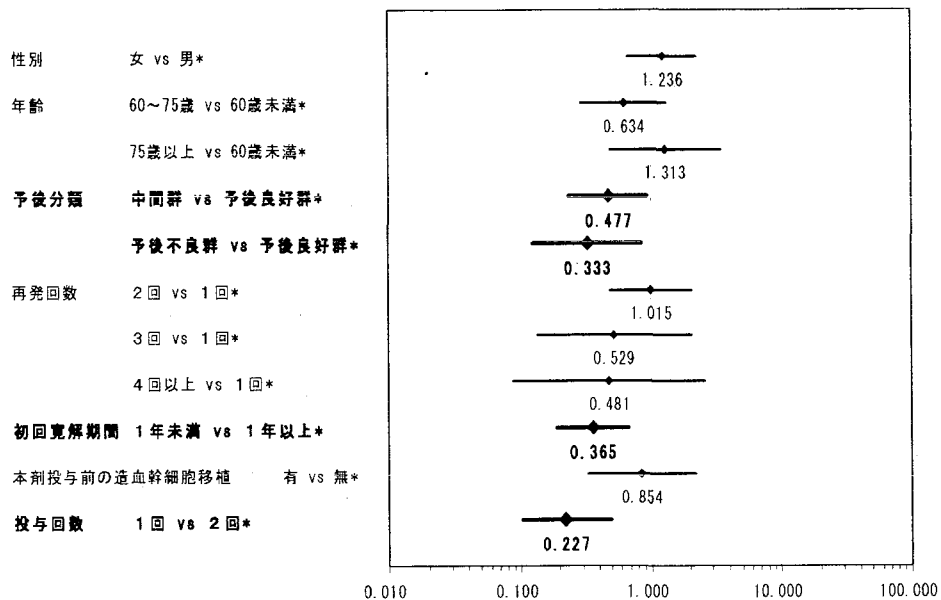
| 患者背景要因 | | 対象症例数 | CR 症例数 | CRp 症例数 | NR 症例数 | 奏効率 | |
|-------------------------|---------------------------|-------|--------|---------|--------|-------|-------|
| 性別 | 男 | 312 | 28 | 23 | 261 | 16.3% | |
| | 女 | 216 | 24 | 20 | 172 | 20.4% | |
| 年齢 | 60 歳未満 | 186 | 21 | 14 | 151 | 18.8% | |
| | 60~75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



解析症例(各要因毎に当該要因が非欠測の症例): 528例、奏効症例: 95例

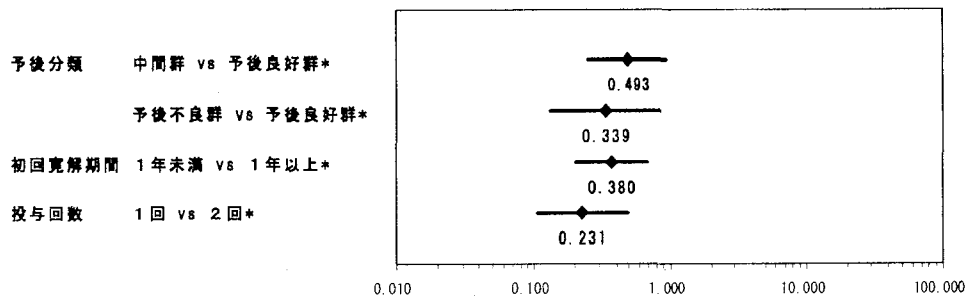
*: 基準カテゴリー

図 1.4.3-1 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(奏効率)



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

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



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

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

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

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

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

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

1.4.4 生存期間

1.4.4.1 全生存期間

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

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

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

表 1.4.4.1-1 全生存期間

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

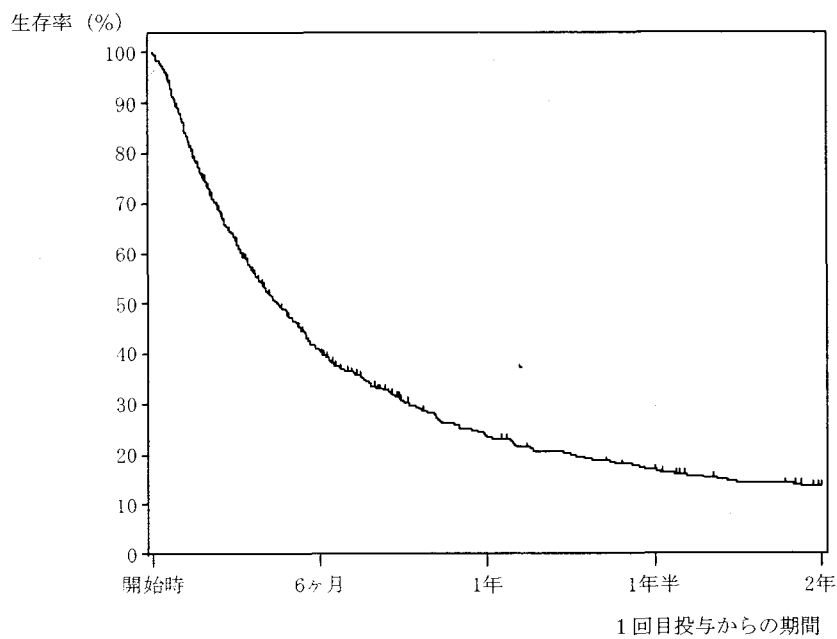


図 1.4.4.1-1 全生存期間

1.4.4.2 無再発生存期間

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

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

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

表 1.4.4.2-1 無再発生存期間 (RFS)

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

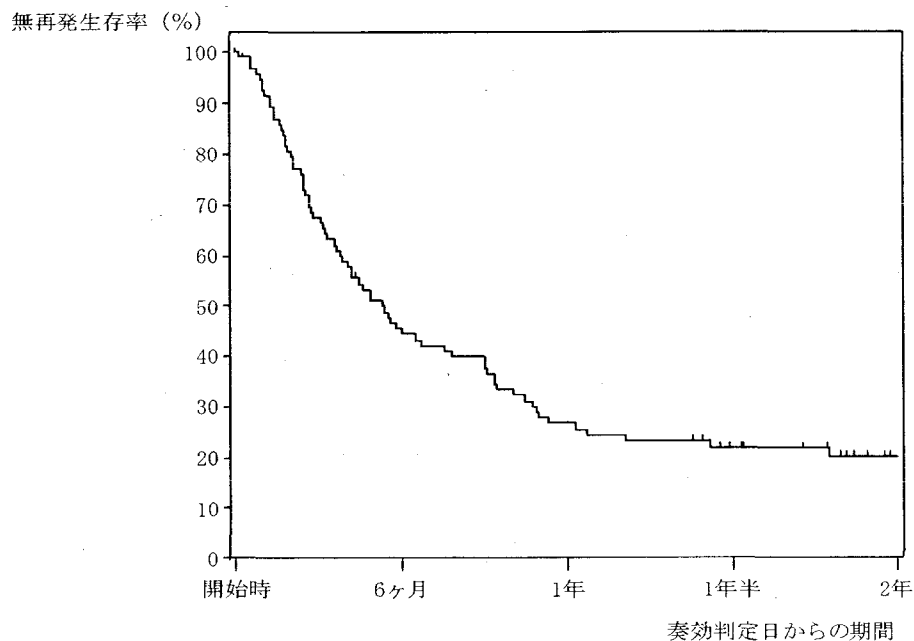


図 1.4.4.2-1 無再発生存期間

1.5 特別な背景を有する患者に関する事項

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

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

表 1.5-1 背景要因別副作用発現状況一覧表(特別な背景を有する患者)

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

表 1.5-2 完全寛解率・奏効率(特別な背景を有する患者)

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

1.5.1 小児に対する検討

1.5.1.1 安全性

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

副作用発現症例は16例93件(Grade3以上の副作用発現症例:14例45件)であり、主な副作用は、発熱8件、血小板数減少7件、白血球数減少5件、発熱性好中球減少症、好中球数減少各4件、貧血、播種性血管内凝固、下痢、肝機能異常、悪寒、C-反応性蛋白増加各3件、敗血症、嘔吐、肝腫大、肝圧痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少各2件等であった。

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

1.5.1.2 有効性

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

1.5.2 高齢者に対する検討

1.5.2.1 安全性

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

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

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

1.5.2.2 有効性

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

1.5.3 腎機能障害を有する患者に対する検討

1.5.3.1 安全性

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

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

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

1.5.3.2 有効性

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

1.5.4 肝機能障害を有する患者に対する検討

1.5.4.1 安全性

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

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

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

1.5.4.2 有効性

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

2. 特定使用成績調査

特定使用成績調査は実施していない。

3. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施していない。

4. 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例(外国症例を除く)

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

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

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

調査報告はなかった。

SEARCH:



Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 13
© 2006 American Society of Hematology

Advanced

Current Issue

First Edition

e-Letters

Future Articles

Archives

Submit to Blood

Search Blood

ASH®

Meeting Abstracts

E-Mail Alerts

Oral Sessions

The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy for AML Improves Disease Free Survival without Extra Toxicity: Preliminary Analysis of 1115 Patients in the MRC AML15 Trial.

Alan K. Burnett, MD, FRCPATH, FRCP^{1,*}, William J. Kell, MD^{1,*}, Anthony H. Goldstone, DM^{2,*}, Donald Milligan, FRCP^{3,*}, Ann Hunter, FRCP^{4,*}, Archie G. Prentice, FRCP^{5,*}, Nigel H. Russell, MD⁶, Brenda Gibson, FRCP^{7,*}, Keith Wheatley, DPhil^{8,*} and Robert K. Hills, MA, MSc, DPhil^{1,*}

¹ Haematology, Welsh School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Wales, United Kingdom; ² Haematology, North London Cancer Network, London, England, United Kingdom; ³ Haematology, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, England, United Kingdom; ⁴ Haematology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, England, United Kingdom; ⁵ Haematology, Royal Free Hospital, London, England, United Kingdom; ⁶ Haematology, Nottingham City Hospital, Nottingham, England, United Kingdom; ⁷ Haematology, Yorkhill Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, Scotland, United Kingdom and ⁸ Clinical Trials Unit, University of Birmingham, Birmingham, England, United Kingdom.

Abstract

The MRC AML15 Trial is primarily for patients with any form of AML who are under 60 years. One of the questions addressed was whether the addition of the immunoconjugate, Gemtuzumab Ozogamicin (GO) to induction (course 1) and/or consolidation (course 3) is beneficial. In induction patients are randomised to receive either DA (Daunorubicin/Ara-C) or ADE (Ara-C/Daunorubicin/Etoposide) or FLAG-Ida (Fludarabine/Ara-C/Idarubicin/G-CSF) and in consolidation either MACE (Amsacrine/Etoposide) or HD Ara-C (3.0g/m² or 1.5g/m² per dose). Our prior pilot trial had shown that GO 3mg/m² could be safely added to day 1 of each of these treatments (Kell et al Blood 102, 4277-4283). Here we report the preliminary results of the effect of combining GO with induction chemotherapy. This randomisation achieved its recruitment target and was closed on 30 June 2006. All other comparisons in the trial, including GO in consolidation, remain open.

Patients: A total of 1115 patients were randomised between July 2002 and June 2006. The median age was 49 (range 0-71) years: 53% of patients were male: 92% (n=1027) had de novo disease: 95% had WHO performance score of <2: 43% received DA, 43% FLAG-Ida, and 14% ADE. (Recruitment to ADE+GO opened in June 2005). Patients with WBC > 30 x 10⁹/l and LFT's > normal were initially excluded but admitted from March 2004. APL patients were not eligible for entry. 15% of patients with data had favourable 71% intermediate, and 14% adverse cytogenetics. Over 83% were CD33 positive.

Results: The overall remission rate was 85% with no differences between the arms for GO vs no GO in CR (85% vs 85%) induction death (8% vs 7%) or resistant disease (7% vs 8%). There was a modest increase in mucositis on the GO arm in course 1 only (p=0.04) and increased AST and Alt toxicity in C1 (p=.002; p=.03) but no difference in bilirubin grades. GO patients used more platelets (19 vs 14; p<0.0001), but not red cells, and had more days on IV antibiotics (20.6 vs 18.6 p=0.001). The haemopoietic recovery and days in hospital were similar. With a median follow-up of 15 months (range 0-45), there is no significant difference in deaths in CR (GO vs no GO): 36 vs 45 (HR 0.75; CI.49-1.16 p=0.2), but relapse was reduced: 37% vs 52% at 3 years (HR 0.70 (0.52-0.92) p=0.01) resulting in an improved DFS: 51% vs 40% at 3 years (HR 0.72 (0.56-0.91) p=0.008). There is so far no significant difference in OS (53% vs 46% at 3 years; HR 0.91(0.73-1.14) p=0.4). Conclusion: This preliminary analysis of 1115 randomised patients indicates that the addition of GO to induction chemotherapy can reduce the relapse risk without adding significant extra toxicity and this has significantly improved the DFS in the GO arm. Longer follow up is required to determine the impact on survival.

Footnotes

* Corresponding author

Disclosures: Investigational medicinal product evaluated in this trial was used outside its licenced indication.; European Advisory Board.; Trial received modest unrestricted research support.; European

[This Article](#)

[Services](#)

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)

[Citing Articles](#)

- ▶ [Citing Articles via Google Scholar](#)

[Google Scholar](#)

- ▶ [Articles by Burnett, A. K.](#)
- ▶ [Articles by Hills, R. K.](#)
- ▶ [Search for Related Content](#)

[PubMed](#)

- ▶ [Articles by Burnett, A. K.](#)
- ▶ [Articles by Hills, R. K.](#)


[Social Bookmarking](#)



What's this?

Advisory Committee.

 CiteULike  Connotea  Del.icio.us  Digg  Facebook  Reddit  Technorati  Twitter [What's this?](#)

 [Click for information regarding free online access to various full-text *Blood* articles](#)

[Home](#) [About 'Blood'](#) [Authors](#) [Subscriptions](#) [Permissions](#) [Advertising](#) [Public Access](#) [Contact Us](#)
Copyright © 2006 by American Society of Hematology Online ISSN 1528-0020

Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia – Ongoing Trials

Beate Gleissner^a Richard Schlenk^b Martin Bornhäuser^c Wolfgang E. Berdel^d

^aDepartment of Medicine I, University Hospital Saarland, Homburg,

^bDepartment of Medicine III, University Ulm,

^cDepartment of Medicine I, Technical University Dresden,

^dDepartment of Medicine A, University Hospital Münster, Germany

Key Words

Acute myeloid leukemia · Gemtuzumab ozogamicin

Summary

The value of the combination of gemtuzumab ozogamicin (GO) and chemotherapy for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) is currently analyzed within clinical trials. GO (6 mg/m²) and standard-dose cytarabine (100 mg/m²) is evaluated for the treatment of newly diagnosed AML in elderly patients in the SAL phase II trial. Preliminary results of the MRC AML15 trial support the application of GO 3 mg/m² with standard- and high-dose cytarabine and anthracyclines for the treatment of de novo AML. Within this trial the addition of GO seems especially of value for favorable and intermediate cytogenetic risk groups. The combination of GO (3 mg/m²) and high-dose cytarabine (3 g/m²) is safe and more effective for the treatment of refractory AML than previous combinations from the AMLSG study group. First results prove the possibility of allogeneic stem cell transplantation after GO therapy. Initial data of a phase II trial document the safety and efficacy profile of GO within a reduced-intensity conditioning protocol applying fludarabine and total body irradiation.

Schlüsselwörter

Akute myeloische Leukämie · Gemtuzumab Ozogamicin

Zusammenfassung

Der Stellenwert von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in der Kombination mit Chemotherapie für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) wird derzeit auch in Europa untersucht. Der Einsatz von GO (6 mg/m²) in Kombination mit Cytarabin (100 mg/m²) bei der Primärbehandlung älterer Patienten mit AML wird in der SAL-Phase-II-Studie geprüft. Das in der MRC-AML15-Studie nachgewiesene verbesserte krankheitsfreie Überleben belegt den Stellenwert von GO (3 mg/m²) in Kombination mit Standard- und hoch dosiertem Cytarabin und einem Anthrazyklin für die Induktion und Konsolidierung bei neu diagnostizierter AML. Insbesondere Patienten mit einem günstigen und intermediären zytogenetischen Risikoprofil scheinen von der Gabe von GO zu profitieren. In der Behandlung von AML-Rezidiven oder refraktärer Erkrankung erwies sich GO (3 mg/m²) als sicher mit hoch dosiertem Cytarabin (3 g/m²) kombinierbar und war in der Wirksamkeit historischen Vergleichskollektiven der AMLSG-Studiengruppe überlegen. Erste Ergebnisse dokumentieren die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation nach GO-Therapie. Erste Daten einer laufenden Studie belegen auch die Einsatzmöglichkeit und das Sicherheitsprofil von GO als Bestandteil einer Konditionierungstherapie von reduzierter Intensität mit Fludarabin und Ganzkörperbestrahlung.

Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) is the most frequent leukemia in adults with an incidence of 3.7 in 100,000. Induction therapy with cytarabine (Ara-C) and an anthracycline achieves a complete remission (CR) in 60–80% of the patients [1–3]. However, recurrence occurs in the majority of the patients (50–80%). Salvage therapy is not standardized, and only a median of 25% of patients enter a second CR lasting in most cases 6–8 months [4–7]. 40–50% of the AML patients in 2nd CR achieve a long-term survival after HLA-matched stem cell transplantation (SCT) [8, 9]. However, not every patient qualifies for this treatment approach [10].

After many attempts to improve results with conventional combination chemotherapy, biological agents offer the possibility of an increased response rate [11]. Such therapeutic options include gemtuzumab ozogamicin (GO), which is a humanized monoclonal murine Ig4 antibody (hP67.6) targeting the CD33 antigen. A bifunctional linker conjugates hP67.6 with the antibiotic calicheamicin, which is 1,000 times more cytotoxic than doxorubicin. After internalization of the antigen-antibody complex, the low pH of the endosome induces hydrolysis of the linker. Calicheamicin binds sequence specific to DNA, leading to DNA double-strand breaks and apoptosis. GO is an attractive substance, as the CD33 glycoprotein is expressed on 90% of AML blasts. CD33 is also present on myeloid precursor cells, macrophages, monocytes and dendritic cells, but not on hematopoietic stem cells, which are necessary for hematopoietic repopulation [12–14].

Three multicenter phase II trials for relapsed AML were conducted with 2 doses of GO 9 mg/m² within 14 days in 277 patients and achieved 13% CR and 13% CR without complete platelet recovery (CRp) [15, 16]. Clinically relevant toxicity was bone marrow suppression and hepatopathy. GO is approved by the Food and Drug Administration (FDA) under the name Mylotarg for monotherapy of relapsed AML in patients older than 60 years and is currently under review for approval at the European Medicines Agency (EMA). Trials are ongoing that analyze the toxicity profile and the efficacy of GO with combination chemotherapy.

GO Chemotherapy for Relapsed or Refractory AML – the AMLSG 05-04 Trial

In relapsed and refractory AML several combinations of GO (4–9 mg/m²) with Ara-C (100 mg/m²) containing regimens have been reported [17–22]. The AMLSG 05-04 trial combines GO (3 mg/m²) with all-trans retinoic acid (ATRA, 45 mg/m² day 4–6, 15 mg/m² day 7–28), mitoxantrone (12 mg/m² day 2, 3) and high-dose Ara-C (3 g/m² day 1–3) (GO-A-HAM) in patients < 60 years with refractory AML. The study recruited up to now 76 patients (84 patients planned). In an interim analysis, GO-A-HAM had similar treatment-related

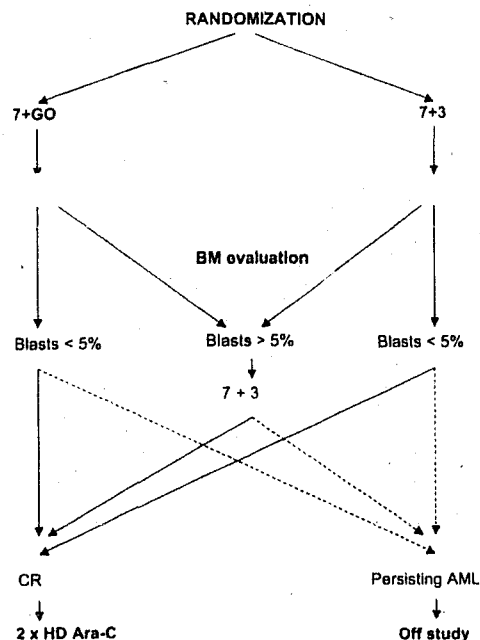


Fig. 1. Design of the SAL phase II trial. The patients are randomized after initial diagnosis to receive either treatment arm A (7+GO: GO 6 mg/m², day 1; 4 mg/m², day 8 and Ara-C 100 mg/m² day 1–7, every 12 h) or Arm B (7+3: daunorubicin 45 mg/m² day 1–3 and Ara-C 100 mg/m² day 1–7 every 12 h). In case of persisting leukemic blasts, patients change to the 7+3 regimen. All patients in complete remission (CR) receive high-dose Ara-C (HD Ara-C) for consolidation treatment. Patients with persisting leukemia go off study. GO = gemtuzumab ozogamicin; Ara-C = cytarabine, BM = bone marrow.

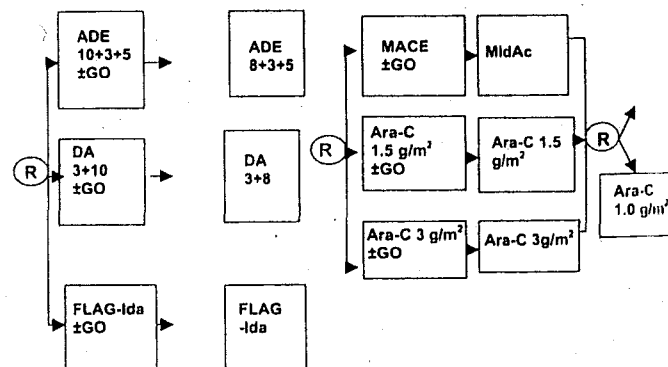


Fig. 2. Design of the MRC AML15 trial. After initial diagnosis patients without an FLT mutation are randomized to a treatment with or without gemtuzumab ozogamicin (GO) and 1. ADE 10+3+5: Ara-C (cytarabine) 100 mg/m² twice daily day 1–10, daunorubicin 50 mg/m² day 1, 3, 5, etoposide 100 mg/m² day 1–5. The second course ADE 8+3+5: Ara-C 100 mg/m² twice daily day 1–8, daunorubicin 50 mg/m² day 1, 3, 5, etoposide 100 mg/m² day 1–5 versus 2. DA 3+10: daunorubicin 50 mg/m² day 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m² twice daily day 1–10. The second course of treatment is DA 3+8: daunorubicin 50 mg/m² day 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m² twice daily day 1–8 versus 3. FLAG-Ida: fludarabine 30 mg/m² day 2–6, Ara-C 2 g/m², G-CSF day 1–7, idarubicin 8 mg/m² day 4, 5, 6. Patients in complete remission (CR) after induction therapy receive one course of consolidation with or without GO and another consolidation course: 1. MACE: amsacrine 100 mg/m² day 1–5, Ara-C 200 mg/m² day 1–5, etoposide 100 mg/m² day 1–5, followed by MidAc: mitoxantrone 10 mg/m² day 1–5 and Ara-C 1 g/m² day 1–3 versus 2. Ara-C 1.5 g/m² day 1, 3, 5 versus 3. Ara-C 3 g/m² day 1, 3, 5.

Table 1. Gemtuzumab ozogamicin (GO) in combination with chemotherapy

| GO dosage | Chemotherapy | Number of patients treated | Complete remission, % | Nonhematologic toxicity, % ¹ | Reference |
|---|---|----------------------------|-----------------------|---|-----------|
| <i>Relapsed AML</i> | | | | | |
| 6 mg/m ² day 9 | Ara-C, G-CSF | 14 | 57 | infections 23% | [20] |
| 6 mg/m ² day 1, 15 | IA | 14 | 42 | sepsis 71% | [17] |
| 9 mg/m ² day 1 | Ara-C, topotecan | 17 | 12 | transaminitis 29% | [19] |
| 9 mg/m ² day 4 | MA G-CSF | 17 | 70 | transaminitis 29% | [18] |
| | | | | hyperbilirubinemia 24% | |
| | | | | infections 53% | |
| 4.5 mg/m ² day 1 | CSA, fludarabine, Ara-C | 32 | 34 | hyperbilirubinemia 44% | [22] |
| 6 mg/m ² day 1 | Ara-C | 9 | 55 | bleeding 33% | [21] |
| 4 mg/m ² day 8 | | | | sepsis 33% | |
| | | | | transaminitis 33% | |
| <i>De novo AML</i> | | | | | |
| 6 mg/m ² day 9 | Ara-C, G-CSF | 12 | 58 | | [20] |
| 6 mg/m ² day 1 | Ara-C | 7 | | | [31] |
| 4 mg/m ² day 8 | | | | | |
| 6 mg/m ² day 1 | Ara-C | 24 | 36 | | [31] |
| 3 mg/m ² day 1 | H-DAT | 22 | 91 | hepatotoxicity 27% | [28] |
| 6 mg/m ² day 1 | H-DAT | 9 | 89 | hepatotoxicity 56% | [28] |
| 3 mg/m ² day 1 | DAT | 10 | 60 | hepatotoxicity 40% | [28] |
| | | | | SOS 20% | |
| | | | | early deaths 20% | |
| 3 mg/m ² day 1 | DA | 8 | 100 | not given | [28] |
| 3 mg/m ² day 1 | FLAG-Ida | 15 | 87 | hyperbilirubinemia 20% | [28] |
| 3 mg/m ² day 1 | H-DAT | 15 | 89 | hepatotoxicity 33% | [28] |
| | | | | SOS 33% | |
| 9 mg/m ² day 1, 8/15 | ±IL11 15 µg/kg | 51 | 36 | | [35] |
| 4.5 mg/m ² day 1 | CSA, fludarabine, Ara-C | 22 | | neutropenic fever 23% | [32] |
| 6 mg/m ² day 1 | CSA, fludarabine, Ara-C | 59 | 48 | pneumonia 38% | [32] |
| | | | | FUO 38% | |
| | | | | hyperbilirubinemia 31% | |
| 6 mg/m ² day 6 | CSA, Ara-C, liposomal daunorubicin | 11 | 18 | sepsis 63% | [27] |
| | | | | hyperbilirubinemia 54% | |
| | | | | mucositis 27% | |
| 6 mg/m ² day 4 | DA | 53 | 83 | mucositis 33% | [33] |
| 6 mg/m ² day 1/8 | Ara-C | 21 | 43 | fever 29% | [33] |
| | | | | chills 41% | |
| | | | | infections 40% | |
| 9 mg/m ² day 1/15 | | 40 | | | [26] |
| 3 mg/m ² day 1 | DAT, DA, or FLAG-Ida followed by MACE | 18 | | | [28] |
| 3 mg/m ² day 1 | DAT, DA, or FLAG-Ida, with HD Ara-C | 13 | | | [28] |
| 3 mg/m ² day 1 course 1 and 3 | DAT, DA, or FLAG-Ida, with MACE or HD Ara-C | 23 | | | [28] |
| GO 9 mg/m ² day 1/15 of induction | | 11 | | FUO 83% | [29, 30] |
| GO 6 mg/m ² once day 45-60 for consolidation | | | | cardial 25% | |
| GO 3 mg/m ² once a month for maintenance | | | | pulmonal 25% | |
| | | | | hypotension 25% | |

AML = Acute myeloid leukemia; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; FUO = fever of unknown origin; HD Ara-C = high-dose Ara-C; IL 11 = interleukin 11; CSA = cyclosporin.

Ara-C, G-CSF: G-CSF 5 µg/kg, day 0-8; Ara-C (cytarabine) 100 mg/m² day 4-8.

IA: Idarubicin 12 mg/m² day 2-4; Ara-C 1.5 g/m² day 2-5.

Ara-C, topotecan: Ara-C 1 g/m² day 1-5, topotecan 1.25 mg/m² day 1-5.

MA G-CSF: Ara-C 1 g/m²/12 h day 1-5, mitoxantrone 12 mg/m² day 1-3, G-CSF.

CSA, fludarabine, Ara-C: Fludarabine 15 mg/m² day 2-6 (every 12 h), Ara-C 0.5 g/m² day 2-6 (every 12 h), CSA 6 mg/kg day 1 + 16 mg/kg continuously iv day 1, 2.

Ara-C: Ara-C 100 mg/m² day 1-7 continuously iv.

H-DAT: Daunorubicin day 1, 3, 5; Ara-C 200 mg/m² day 1-10; thioguanine 2x/day, day 1-10.

DAT: Daunorubicin day 1, 3, 5; Ara-C 100 mg/m² day 1-10; thioguanine 2x/day, day 1-10.

DA: Daunorubicin day 1, 3, 5; Ara-C 100 mg/m² day 1-10.

FLAG-Ida: Fludarabine 30 mg/m² day 2-6; Ara-C 2 g/m², day 2-6; G-CSF, idarubicin 10 mg/m² day 4-6.

CSA, Ara-C, liposomal daunorubicin: Ara-C 1 g/m² day 1-5 (every 12 h), CSA 6 mg/kg day 6 + 16 mg/kg continuously iv day 6-8, liposomal daunorubicin 75 mg/m² day 6-8.

MACE: Amsacrine 100 mg/m² day 1-5, Ara-C 200 mg/m² day 1-5, etoposide 100 mg/m² day 1-5.

¹Nonhematologic toxicity grade III/IV occurring in more than 20% of the patients.

lethality as A-HAM (ATRA and HAM), S-HAM (sequential high-dose Ara-C) or HAM (high-dose Ara-C). GO-A-HAM induced a CR in 49% of patients, while A-HAM reached a CR in 34%, S-HAM in 23%, and HAM in 24% of patients. 64% of patients with refractory AML responded to the GO-A-HAM regimen (CR and PR). In a retrospective cohort analysis, treatment with ATRA ($p = 0.05$) and GO ($p = 0.05$) correlated with a good prognosis. Median survival after GO-A-HAM accounted for 16.2 months ($p = 0.002$) as compared to 12.5 months after A-HAM or 7.2 months after S-HAM or HAM [23].

Randomized Trials for the Treatment of de novo AML – the SAL Phase II Trial and the MRC AML15 Trial

As the addition of GO to standard chemotherapy 7+3 seemed to be too toxic for elderly patients with AML, the randomized SAL phase II trial compares 7+GO (GO 6 mg/m², day 1; 4 mg/m², day 8 and Ara-C 100 mg/m² day 1–7, every 12 h) with 7+3 (daunorubicin 45 mg/m² day 1–3 and Ara-C 100 mg/m² day 1–7 every 12 h) for induction treatment of AML in patients > 60 years. The trial design provides consolidation with Ara-C 1 g/m² every 12 h day 1, 3, 5. This randomized trial has recruited more than 50 patients so far. The trial is open for participation within the German 'Studien-Allianz Leukämien' (SAL) (fig. 1). The combination of 7+GO may establish a less cardiotoxic primary treatment for newly diagnosed AML in elderly and frail patients, as far as both regimens reach equal toxicity and efficacy.

In patients of all age groups, the MRC AML15 trial analyzed GO (3 mg/m²) for remission induction and consolidation (GO 6 mg/m²). This study is based on a 2 × 2 multifactorial design providing different induction and consolidation treatments with and without GO (fig. 2). So far more than 2,000 patients are recruited into the trial. GO was combined in the induction treatment with either ADE (Ara-C, daunorubicin, etoposide; $n = 160$), DA (daunorubicin, Ara-C; $n = 474$) or FLAG-Ida (fludarabine, Ara-C, G-CSF, idarubicin; $n = 479$) in 1,113 patients (median age: 49 years; cytogenetics: favorable 129, intermediate 631, adverse 132) [24]. No increased liver toxicity was observed after GO therapy; similar recovery times were observed for neutrophils (20 days) and platelets (20 days vs 18 days) with and without GO. Similar CR rates were achieved with and without GO (84% with GO vs 86% without GO). Interestingly, at a median follow-up of 16 months in 964 patients, GO led to fewer relapses (37% vs 52% at 3 years, $p = 0.01$), resulting in a significantly improved disease-free survival (51% vs 40%, $p = 0.008$) of the patients with de novo AML. No extra liver toxicity was seen in subsequent stem cell transplantations.

GO and Stem Cell Transplantation

Several trials confirmed feasibility of allogeneic SCT in GO-treated patients. After a GO-containing regimen, CR/CRp patients reached a median survival of > 18.3 months ($n = 14$) with allogeneic SCT, 16.5 months ($n = 11$) with autologous SCT, 12.2 months with additional chemotherapy ($n = 11$), and 11.2 months without further treatment ($n = 35$; $p = 0.007$) [16]. The German Study Initiative on Leukemias conducted a phase II trial in relapsed AML with reduced-intensity conditioning therapy. So far, results of 19 patients are available that have been treated with GO (GO 6 mg/m² day –21 and GO 3 mg/m² day –14), fludarabine (30 mg/m² day –3 up to day –1), and total body irradiation (TBI; 800 or 200 cGY depending on the relapse-free interval and age), followed by allogeneic SCT in aplasia. After TBI, 75% of patients reached a CR. Seven patients are alive and in CR. With a median follow-up of 21 months no sinusoidal obstruction syndrome (SOS) and delayed liver toxicity was documented. The probability of overall and disease-free survival at 2 years accounted for 51% and 46%, respectively [25].

Conclusion

De novo AML

The toxicity profile allows the application of GO together with chemotherapy (table 1) [20, 26–32]. GO in combination with intensive induction or consolidation therapy was initially analyzed by Kell et al. [28, 33]. GO 3 mg/m² proved applicable for induction therapy with daunorubicin and Ara-C or FLAG-Ida as well as MACE (amsacrine, Ara-C, etoposide) or high-dose Ara-C [28]. In the MRC AML15 trial GO (3 mg/m²) reduced the risk of relapse in de novo AML and improved disease-free survival without additional toxicity. Preliminary data indicate that favorable and intermediate cytogenetic risk groups may particularly benefit from addition of GO. Randomized comparisons of GO and Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT-3) inhibitors are ongoing in patients with FLT-3 mutations. Results of the randomized German SAL phase II trial are awaited, that analyzes in elderly patients the substitution of daunorubicin by GO in a setting with standard-dose Ara-C (100 mg/m² for 5–7 days).

Relapsed and Refractory AML

Single-agent GO therapy (9 mg/m²) is approved for the treatment of relapsed AML. Application of GO (3–9 mg/m²) and chemotherapy (Ara-C 100 mg/m²–1 g/m²) achieved CR rates of 12–70% and a median overall survival of 2–11 months in refractory or relapsed AML (table 1) [17–22]. In line with these results are the data of the AMLSG trial that favor the GO-A-HAM (GO 3 mg/m²) regimen in comparison to other modifications of high-dose Ara-C-containing protocols. Randomized trials are outstanding and data are preliminary.

GO and SCT

The results of Larson et al. confirm feasibility of SCT and GO for the treatment of AML in first relapse [16]. In the context of myeloablative conditioning chemotherapy, SOS developed in 5/27 (19%) patients transplanted prior to GO. SOS occurred in 8/40 (17%) patients transplanted after GO. GO

2 mg/m² was applicable with fludarabine/melphalan before allogeneic SCT [34]. The ongoing German trial supports incorporation of GO in a reduced-intensity conditioning regimen with fludarabine and TBI exploiting the aplastic potential of GO within this indication.

References

- 1 Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, Kopel S, Preisler H, McIntyre OR, Schiffer C: A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991;78:2520-2526.
- 2 Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK: Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML 10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 1997;89:2311-2318.
- 3 Buchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J, Schnittger S, Kern W, Tchinda J, Reichle A, Lengfelder E, Staib P, Ludwig WD, Aul C, Eimermacher H, Balleisen L, Sauerland MC, Heinecke A, Wormann B, Hiddemann W: Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:2480-2489.
- 4 Craddock C, Tauro S, Moss P, Grimwade D: Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005;129:18-34.
- 5 Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W: Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:197-222.
- 6 Ferrara F, Palmieri S, Mele G: Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004;89:998-1008.
- 7 Jackson G, Taylor P, Smith GM, Marcus R, Smith A, Chu P, Littlewood TJ, Duncombe A, Hutchinson M, Mehta AB, Johnson SA, Carey P, MacKie MJ, Ganly PS, Turner GE, Deane M, Schey S, Brookes J, Tollerfield SM, Wilson MP: A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol* 2001;112:127-137.
- 8 Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, Frassoni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V: Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005;19:2304-2312.
- 9 Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola AM, di Grazia C, Dominietto A, Tedone E, Piaggio G, Podesta M, Bruno B, Oneto R, Lombardi A, Frassoni F, Rolla D, Rollandi G, Viscoli C, Ferro C, Garbarino L, Van Lint MT: Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2004;89:1238-1247.
- 10 Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds): *Hematopoietic Cell Transplantation*. Boston, Blackwell Science, 2006, pp 823-834.
- 11 Frankel AE, Sievers EL, Scheinberg DA: Cell surface receptor-targeted therapy of acute myeloid leukemia: a review. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:459-476.
- 12 Bernstein ID, Singer JW, Smith FO, Andrews RG, Flowers DA, Petersens J, Steinmann L, Najfeld V, Savage D, Fruchtman S: Differences in the frequency of normal and clonal precursors of colony-forming cells in chronic myelogenous leukemia and acute myelogenous leukemia. *Blood* 1992;79:1811-1816.
- 13 Griffin JD, Linch D, Sabbath K, Larcom P, Schlossman SF: A monoclonal antibody reactive with normal and leukemic human myeloid progenitor cells. *Leuk Res* 1984;8:521-534.
- 14 Scheinberg DA, Lovett D, Divgi CR, Graham MC, Berman E, Pentlow K, Feirt N, Finn RD, Clarkson BD, Gee TS: A phase I trial of monoclonal antibody M195 in acute myelogenous leukemia: specific bone marrow targeting and internalization of radionuclide. *J Clin Oncol* 1991;9:478-490.
- 15 Sievers EL, Larson RA, Stadtmayer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombret H, Karanes C, Theobald M, Bennett JM, Sherman ML, Berger MS, Eten CB, Loken MR, van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR: Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-3254.
- 16 Larson RA, Sievers EL, Stadtmayer EA, Lowenberg B, Estey EH, Dombret H, Theobald M, Voliotis D, Bennett JM, Richie M, Leopold LH, Berger MS, Sherman ML, Loken MR, van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR: Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005;104:1442-1452.
- 17 Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H, Cortes J, Garcia-Manero G, Faderl S, Thomas D, Estey E, Giles FJ: Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:87-90.
- 18 Chevallier P, Roland V, Mahe B, Juge-Morineau N, Dubruille V, Guillaume T, Vigouroux S, Moreau P, Milpied N, Garand R, vet-Loiseau H, Harousseau JL: Administration of Mylotarg 4 days after beginning of a chemotherapy including intermediate-dose ara-cytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2005;29:1003-1007.
- 19 Cortes J, Tsimberidou AM, Alvarez R, Thomas D, Beran M, Kantarjian H, Estey E, Giles FJ: Mylotarg combined with topotecan and cytarabine in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:497-500.
- 20 Fianchi L, Leoni F, Storti S, Rutella S, Gianfaldoni G, Voso MT, Bosi S, Pagano L, Leone G: Gemtuzumab-ozogamicin, cytosine arabinoside, G-CSF combination in the treatment of elderly patients with poor prognosis acute myeloid leukemia. A multicentric study. *Blood* 2005;106:230B.
- 21 Piccaluga PP, Martinelli G, Rondoni M, Malagola M, Gaitani S, Visani G, Baccarani M: First experience with gemtuzumab ozogamicin plus cytarabine as continuous infusion for elderly acute myeloid leukaemia patients. *Leuk Res* 2004;28:987-990.
- 22 Tsimberidou A, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Faderl S, Albitar M, Kantarjian H, Estey E, Giles FJ: Gemtuzumab ozogamicin, fludarabine, cytarabine and cyclosporine combination regimen in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2003;27:893-897.
- 23 Schlenk RF, Dochner K, Kerz M, Hartman R, del Valle F, Glasmacher A, Pralle H, Goetze K, Koller E, Gastl G, Mergenthaler HG, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Nerl C, Heobald M, Matzdorf AC, Ganser A, Doehner H for the German-Austrian AML Study Group AMLSG: All-trans retinoic acid and gemtuzumab ozogamicin as adjunct to salvage therapy in primary refractory acute myeloid leukemia: results of consecutive phase II studies of the AMLSG. *Blood* 2006;106:526a.
- 24 Burnett AK, Kell WJ, Goldstone AH, Milligan DW, Hunter A, Prentice AG, Russellm BG, Gibson B, Willemze R, Hills RK: The addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for AML improves disease free survival without extra toxicity. Preliminary analysis of 1115 patients in the MTC AML15 trial. *Blood* 2006;106:8a.
- 25 Bornhauser M, Illmer T, Platzbecker U, Ordemann R, Schetelig J, Schaich M, Kiani A, Schuler U, Ehninger G: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) followed by dose-reduced total-body irradiation and fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory CD33+ acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:S121.

- 26 Amadori S, Suci S, Stasi R, Willemze R, Mandelli F, Selleslag D, Denzlinger C, Muus P, Stauder R, Berneman Z, Pruijt J, Nobile F, Cassibba V, Marie JP, Beeldens F, Baila L, Vignetti M, de Witte T: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as single-agent treatment for frail patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-15B, a phase 2 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Leukemia Groups. *Leukemia* 2005;19:1768-1773.
- 27 Apostolidou E, Cortes J, Tsimberidou A, Estey E, Kantarjian H, Giles FJ: Pilot study of gemtuzumab ozogamicin, liposomal daunorubicin, cytarabine and cyclosporine regimen in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2003;27:887-891.
- 28 Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JA, Clark RE, Rohatiner A, Culligan D, Hunter A, Prentice AG, Milligan DW: A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2003;102:4277-4283.
- 29 Nabhan C, Rundhaugen L, Jatoi M, Riley MB, Boehlke L, Peterson LC, Tallman MS: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg™) is infrequently associated with sinusoidal obstructive syndrome/veno-occlusive disease. *Ann Oncol* 2004;15:1231-1236.
- 30 Nabhan C, Rundhaugen LM, Riley MB, Rademaker A, Boehlke L, Jatoi M, Tallman MS: Phase II pilot trial of gemtuzumab ozogamicin (GO) as first line therapy in acute myeloid leukemia patients age 65 or older. *Leuk Res* 2005;29:53-57.
- 31 Roboz GJ, Ritchie EK, Schuster MW, Shore T, Curcio TJ, Allen-Bard S, Provenzano JL, Feldman EJ: Gemtuzumab ozogamicin is an acceptable alternative to anthracyclines in combination with standard dose infusional cytarabine as induction therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006;106:528a.
- 32 Tsimberidou AM, Estey E, Cortes JE, Garcia-Manero G, Faderl S, Verstovsek S, Thomas DA, Ferrajoli A, Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian HM, Giles FJ: Mylotarg, fludarabine, cytarabine (ara-C), and cyclosporine (MFAC) regimen as post-remission therapy in acute myelogenous leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:449-452.
- 33 De Angelo DJ, Stone RM, Durrant S, Liu D, Bacarani M, Schiffer CA, Amrein P, Sherman ML, Mylotarg Study Group: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in combination induction chemotherapy for the treatment of patients with de novo acute myeloid leukemia: two age-specific phase 2 trials. *Blood* 2003;102:341a.
- 34 de Lima M, Giral S, Caldera Z, McCormick G, Qazilbash M, Anderlini P, Shpall EJ, Hosing C, Donato M, Kornblau S, Khouri I, Martin T, Couriel D, Champlin R: Results of a phase I/II study of gemtuzumab ozogamicin added to fludarabine (F); melphalan (M) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for relapsed myeloid leukemias. *Blood* 2006;106:248a.
- 35 Estey EH, Thall PF, Giles FJ, Wang XM, Cortes JE, Beran M, Pierce SA, Thomas DA, Kantarjian HM: Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood* 2002;99:4343-4349.

Erratum

Retraction: Intraoperative Touch Imprint Cytological Analysis of Sentinel Lymph Nodes for the Presence of Metastases in Breast Cancer

To the editor: The conclusions of our 2006 article [1] were based on data later discovered to be incorrect. Therefore, we hereby retract the paper.

N. Papadopoulos, C. Simopoulos, G. Galazios, V. Limberis, C. Romanidis, M. Lambropoulou, G. Petrakis, G. Koutsougeras, D. Tamiolakis, J. Venizelos

Reference

- 1 Tamiolakis D, Papadopoulos N, Venizelos J, Lambropoulou M, Romanidis C, Petrakis G, Limberis V, Galazios G, Koutsougeras G, Simopoulos C: Intraoperative touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for the presence of metastases in breast cancer. *Onkologie* 2006;29:372-375.

2010年11月

「マイロターグ®点滴静注用 5mg」のご使用に関するお願い

ファイザー株式会社

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます

平素は、弊社製品に格別のご高配を賜り、誠にありがとうございます。

この度、ファイザー株式会社は、2010年11月2日に行われました平成22年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会の結果をうけ、「マイロターグ®点滴静注用 5mg」の日本における販売を継続することといたしました。

すでにご案内させていただきましたように、Pfizer Inc.は、米国におけるマイロターグの承認を自主的に取下げることを決定し、2010年10月15日に販売を中止しました。しかし、日本国内においては、使用成績調査（全例調査）の結果等を詳細検討し、本剤のリスク・ベネフィットを医学専門家、行政等の各署と協議を行いました。これらの結果より、弊社としましては他の再寛解導入療法の適応とされない再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病患者において、本剤の単独投与時の臨床的有用性は承認時と変わらないものと考え、引き続き国内における販売を継続いたしますが、承認された効能・効果、用法・用量の範囲内での適正使用をお願い申し上げます。

なお、本剤のご使用に当たっては、適切な症例選択、効能・効果および用法・用量を含む使用上の注意の遵守が求められることから、今般、「マイロターグ投与前チェックリスト」を作成いたしました。本剤投与前に、当資材を適正使用にご活用いただきますようお願い申し上げます。

また、投与に際しては患者様又はそのご家族の方に有効性及び安全性を十分に説明し、同意書を取得するなど、内容を理解したことを十分にご確認いただいた後、投与を開始してください。

特に本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関しては、現時点で安全性と有効性は確立されていません*。

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用したり、他の併用化学療法に組み込んで使用したりすることは避けてください。

* 米国で実施された第Ⅲ相臨床試験（SWOG S0106 試験）及び英国で実施された医師主導型臨床試験（AML15 試験）の概要を次頁に記載しています。

今後とも、弊社製品の適正使用に関し引き続きご理解を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

米国で実施された第Ⅲ相臨床試験 (SWOG S0106 試験) 及び英国で実施された 医師主導型臨床試験 (AML15 試験) の概要

SWOG S0106 試験の概要

海外で実施された18歳から60歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビン塩酸塩とシタラビンの併用療法 (DA) への本剤 (GO) の併用効果並びに大量シタラビン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果を検討したが、この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率の改善、並びに地固め療法後の追加による無病生存期間の改善はみられなかった。

また、寛解導入期に生じた治療との関連性を否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高かった。(DA+GO 群 16/283=5.7%、DA 群: 4/281=1.4%, p=0.01)

(S0106 Phase III : <https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202010/Leukemia.pdf>

2010年11月1日時点)

AML15 試験の概要

英国のMRC (Medical Research Council) が実施した60歳未満のAML患者を対象としたAML15試験において、寛解導入療法および地固め療法における本剤の併用意義を検討した。寛解導入療法ではDA^{注1)}、ADE^{注2)}またはFLAG-Ida^{注3)}、地固め療法ではMACE^{注4)}またはHD Ara-C^{注5)}に本剤を併用する群としない群に患者は無作為割付された。本試験に登録された1,115名の preliminary analysis において、寛解導入療法に本剤を併用した場合、明らかな毒性の増加がなく、再発リスクを低下させると報告されたが¹⁾、以降に実施された解析結果においては、本剤の併用による無再発生存期間及び全生存期間の改善は示されなかった。

注1) DA: Daunorubicin/Ara-C、注2) ADE: Ara-C/Daunorubicin/Etoposide、注3) FLAG-Ida: Fludarabine/Ara-C/Idarubicin/G-CSF、

注4) MACE: Amsacrine/Etoposide、注5) HD Ara-C: Ara-C 3.0g/m² or 1.5g/m²

1) Blood 2006; 108(11): Abstract 13.

マイロターグ点滴静注用 5mg

全例調査結果の概要と
ファイザー（株）の安全対策

ファイザー株式会社

【症例構成】

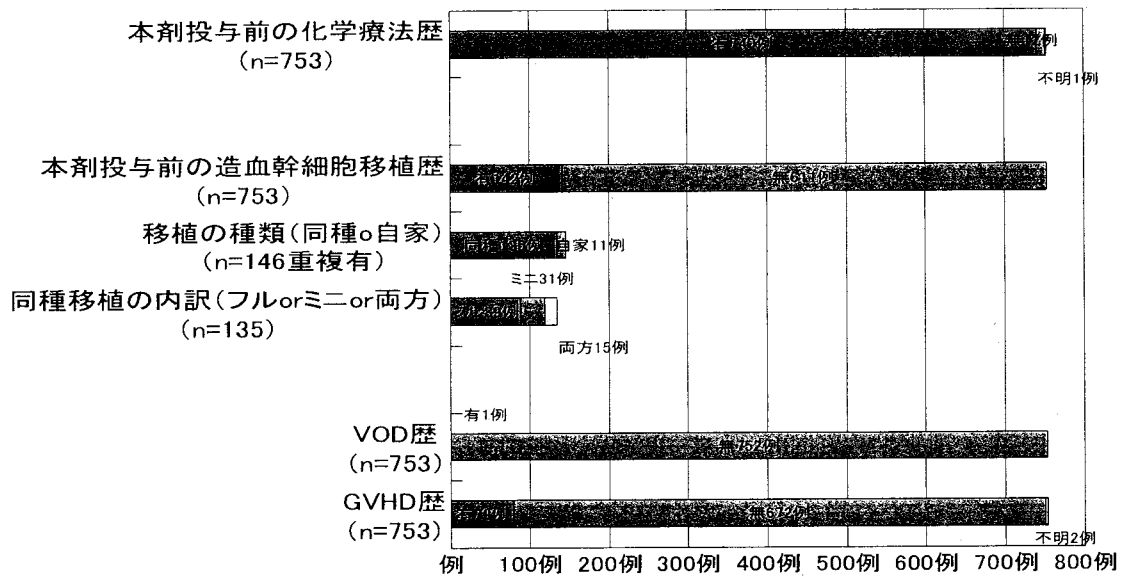
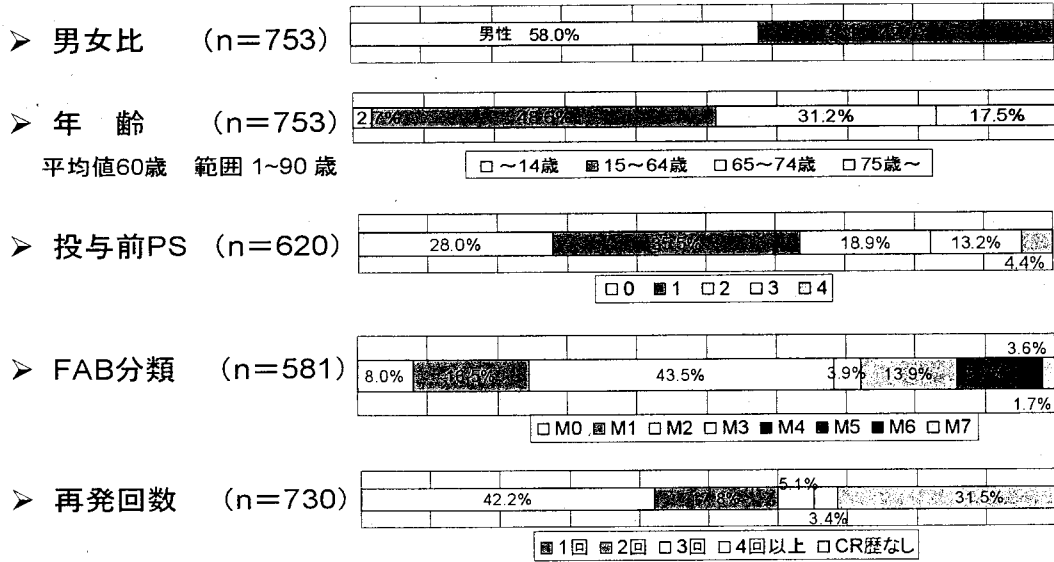
| | | | | |
|------------|-------|----------------|----------------|-------|
| 登録症例数 * | 852 例 | | | |
| | | 調査票未収集症例数 | 94 例 | |
| | | 内訳 | 未投与・投与延期症例 | 46 例 |
| | | | 調査票未収集症例 | 48 例 |
| 調査票収集症例数 | 758 例 | | | |
| | | 安全性評価除外症例数 | 5 例 | |
| | | 内訳 | 信頼性が保障されていない症例 | 3 例 |
| | | | その他 | 2 例 |
| 安全性評価対象症例数 | 753 例 | | | |
| | | 有効性評価除外症例数 * * | 225 例 | |
| | | 内訳 | 調査票Ⅱ未収集症例(生存例) | 37 例 |
| | | | 承認適応外疾患症例 | 21 例 |
| | | | 承認用法外症例 | 116 例 |
| | | | 有効性評価未判定症例 | 28 例 |
| | | | 有効性評価「判定不能」症例 | 89 例 |
| | | | その他 | 1 例 |
| 有効性評価対象症例数 | 528 例 | | | |

* :登録症例の重複あり(投与延期による再登録症例)

* * :除外理由の重複あり

登録症例 852 例中 758 例を収集し、安全性評価除外症例として 5 例を除外した 753 例を安全性評価対象症例として安全性の検討を行いました。
また、有効性については、安全性評価対象症例 753 例から、調査票Ⅱ未収集症例(生存例)等 225 例を除外した 528 例を有効性評価対象症例として検討を行いました。

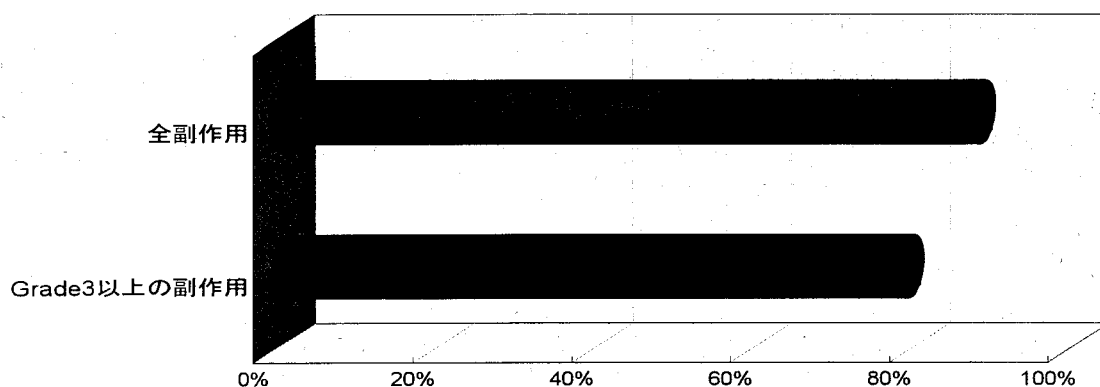
【患者背景】



主な患者背景は上記の通りです。

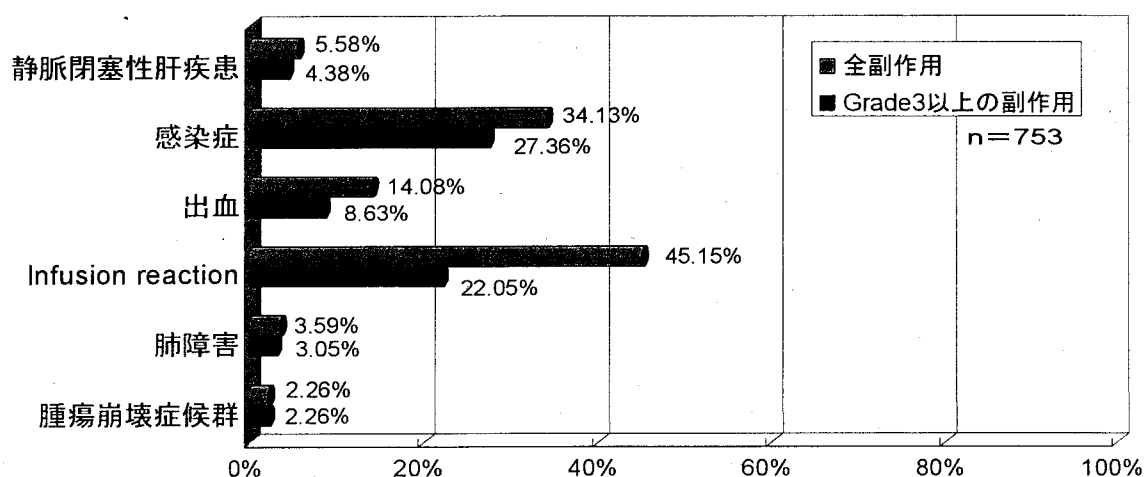
【安全性】

副作用発現状況(全ての副作用)



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

副作用発現状況(重点調査項目)



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

重点調査事項である静脈閉塞性肝疾患、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群の発現状況については上記の通りです。

<全副作用・Grade3以上の副作用>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現状況

| 副作用の種類 | 時期 | 対象症例数 | 副作用 | | |
|--------------|----------|-------|-------|-------|--------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 |
| 全副作用 | 承認時までの試験 | 40 | 40 | 1,072 | 100% |
| | 使用成績調査 | 753 | 663 | 3,291 | 88.05% |
| Grade3以上の副作用 | 承認時までの試験 | 40 | 39 | 210 | 97.50% |
| | 使用成績調査 | 753 | 594 | 1,804 | 78.88% |

本調査における全副作用、Grade3以上の副作用発現症例率はそれぞれ88.05%、78.88%でした。

なお、承認時までの試験の全副作用、Grade3以上の副作用の発現症例率100%、97.50%でした。

<VOD>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用状況(静脈閉塞性肝疾患)

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

本調査における静脈閉塞性肝疾患(VOD)の発現症例率は全VOD、Grade3以上のVODで、それぞれ5.58%、4.38%でした。

なお、承認時までの試験の全VOD、Grade3以上のVODの発現症例率は2.50%、0%でした。

造血幹細胞移植の有無別の静脈閉塞性肝疾患発現状況

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

*：本剤投与後の移植の有無が「不明」の1例を含む

**：造血幹細胞移植前に静脈閉塞性肝疾患が発現した1例を除く

造血幹細胞移植が本剤投与後のみ施行された症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 5.88%であり、造血幹細胞移植が施行されなかった症例での静脈閉塞性肝疾患の発現症例率 3.64%と比較して有意差は認められませんでした。本剤投与前のみ造血幹細胞移植が施行された症例および投与前・後ともに施行された症例での造血幹細胞移植後の静脈閉塞性肝疾患の発現症例率は 11.63%、30.77%と高い傾向が認められました。

<感染症>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現状況(感染症)

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

本調査における感染症の発現症例率は全感染症、Grade3以上の感染症でそれぞれ 34.13%、27.36%でした。

なお、承認時までの試験の全感染症、Grade3以上の感染症の発現症例率は 65.00%、12.50%でした。

<出血>

承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現状況(出血)

| 種類 | 時期 | 対象症例数 | 出血 | | |
|-------------|----------|-------|-------|------|--------|
| | | | 発現症例数 | 発現件数 | 発現症例率 |
| 全出血 | 承認時までの試験 | 40 | 29 | 61 | 72.50% |
| | 使用成績調査 | 753 | 106 | 143 | 14.08% |
| Grade3以上の出血 | 承認時までの試験 | 40 | 3 | 3 | 7.50% |
| | 使用成績調査 | 753 | 65 | 81 | 8.63% |

本調査における出血の発現症例率は全出血、Grade3以上の出血でそれぞれ 14.08%、8.63%でした。

なお、承認時までの試験の全出血、Grade3以上の出血の発現症例率は 72.50%、7.50%でした。

【本剤との関連性が否定できない死亡症例】

<死亡症例>

承認時までの試験と使用成績調査の本剤との関連性が否定できない死亡症例

| 時期 | 対象 症例数 | 死亡 症例数 | 死亡率 |
|----------|-----------|-----------|------|
| 承認時までの試験 | 40 | 2 | 5.0% |
| 使用成績調査 | 652 | 64 | 9.8% |

本調査における本剤との関連性が否定できない死亡症例の死亡率は9.8%でした。

なお、承認時までの試験における本剤との関連性が否定できない死亡症例の死亡率は5.0%でした。

本調査での死亡との関連性が否定できない死亡例が64例、死亡との関連性が否定できない副作用が95件で、主な死因は敗血症18件、肺炎、静脈閉塞性肝疾患各11件、脳出血5件、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、肺出血各4件、間質性肺疾患、好中球数減少各3件などでした。

【有効性】

<完全寛解率・奏効率>

承認時までの試験と使用成績調査の完全寛解率・奏効率

| | 対象 症例数 | CR 症例数 | CR p 症例数 | NR 症例数 | 完全 寛解率 | 奏 効率 |
|----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|---------|
| 承認時までの試験 | 20 | 5 | 1 | 14 | 25.0% | 30.0% |
| 使用成績調査 | 528 | 52 | 43 | 433 | 9.8% | 18.0% |

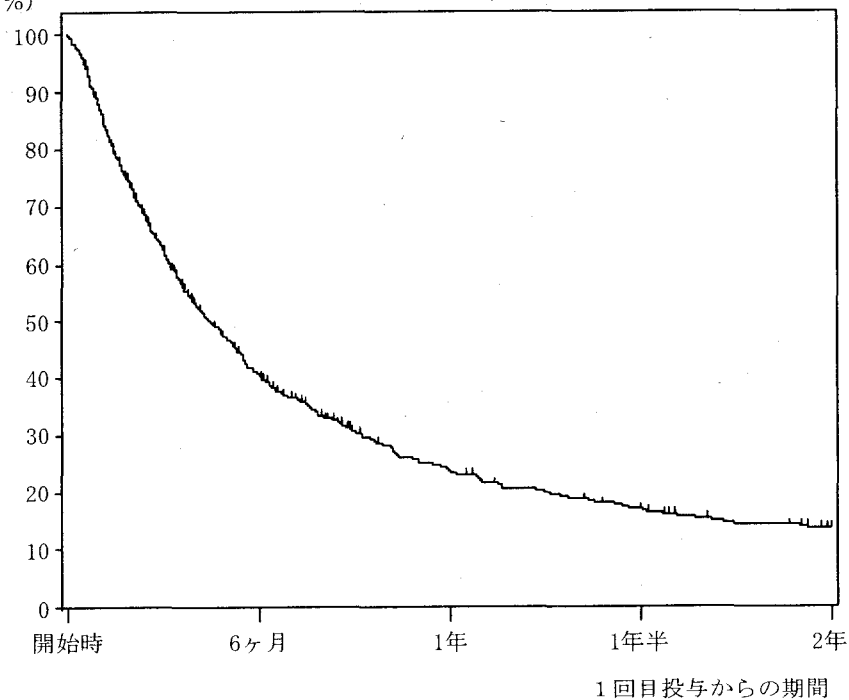
承認時までの試験：第 I / II 相臨床試験の II 相部分

本調査の完全寛解率、奏効率はそれぞれ 9.8%、18.0%でした。

なお、承認時までの試験の完全寛解率、奏効率は 25.0%、30.0%でした。

<生存期間>

生存率 (%)



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

【まとめ】

この全例調査から得られた結果からは、副作用の発現状況の他、特別な背景を有する患者への投与、治療関連死亡例等につき新たな安全性シグナルは認められませんでした。さらに静脈閉塞性肝疾患（VOD）、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群の重点調査項目について、発現状況やリスク要因等を検討した結果に関しても、同様に追加の注意喚起を必要とするような新たな安全性シグナルは認められませんでした。

また、外部の専門医師3名による第三者委員会（マイロターゲット安全対策検討会：2010年8月26日開催）による全例調査結果の検討においても、「全例調査の最終報告結果概要からは新たな懸念事項の認識はなく、本剤の安全性プロファイルに関する評価が変更されるものではない。」との結論に至っております。

【ファイザー株式会社の安全対策】

本剤が国内において販売を継続するにあたり、ファイザーは安全対策として、以下を実施いたします。

- 1) 添付文書の使用上の注意に関して、全例調査結果から収集した副作用およびその頻度等を反映するとともに、SWOG 試験の結果概要を掲載し、本剤の最新の安全性情報に改訂します。
- 2) 本剤未使用医療機関における新規採用可否の、社内審査を強化するために、社内審査委員会を設立し、新規採用先の納入前確認を実施します。
- 3) 本剤投与前の「マイロターゲット投与前チェックリスト」（次頁参照）および患者に対する本剤の使用に関する「同意書（案）」を作成・配布し、本剤使用施設において、これら適正使用確認用資材の活用により、本剤の適正使用の推進を図ります。
- 4) 添付文書改訂に伴う情報伝達以外に、定期的（1年に1回程度）に、添付文書に記載された「使用上の注意」の適正使用に関する遵守内容のリマインドを、文書あるいは適正使用情報冊子等で医療関係者に情報提供することで注意喚起を実施します。

以上、今後とも本剤の適正使用にご協力を賜りますよう、お願い申し上げます。

マイロターグ投与前チェックリスト

| 患者名(又はイニシャル) | 性別 | 年齢 | カルテ番号 |
|---|--|---|-------|
| | 男 女 | 歳 | |
| チェックポイント | 回答 | 対応 | |
| 【使用方法に関する注意】 他の抗悪性腫瘍剤を併用しない単剤療法である。(警告欄より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していません。本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用は避けてください。(※下欄参照) | |
| 【禁忌】 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者である | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 投与禁忌です。他の療法をご選択ください。 | |
| 【効能・効果および関連する使用上の注意】 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病である。 他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者に該当する。 (1)再寛解導入療法(シタラピン大量療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者 (2)高齢者(60歳以上の初回再発患者) (3)再発を2回以上繰り返す患者 (4)同種造血幹細胞移植後の再発患者 (5)急性骨髄性白血病患者で、再寛解導入療法(トレチノイン療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される患者 以下のいずれかに該当する。 (1)骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄性白血病患者 (2)抗悪性腫瘍剤に曝露して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者 (3)60歳以上の高齢者において、第2再発以降の患者での再寛解導入療法 (4)本剤を投与した後の再発患者 | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 本剤の適応ではありません。他の適切な治療法をご検討下さい。 | |
| 【特に注意すべき患者】 末梢血芽球数の多い患者(警告欄より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 肺障害および循環器障害の発症リスクが高くなる恐れがあります。本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/ μ L未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。 | |
| 本剤投与前に造血幹細胞移植の施行歴がある患者又は本剤投与後に造血幹細胞移植の施行を予定している患者(警告欄より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 特発性肝臓病(VOD)の発症リスクが高くなる恐れがあります。 | |
| 肝障害のある患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 副作用が強くなる恐れがあります。またVODの発症リスクが高くなる恐れがあります。 | |
| 腎障害のある患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 副作用が強くなる恐れがあります。 | |
| 感染症を合併している患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 骨髄抑制により感染症が増悪することがあります。 | |
| 肺疾患のある患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ | 肺障害が増悪することがあります。 | |
| <p>※本剤における本剤を含む併用療法の実験的臨床試験(SWOG-S0106試験)結果より、再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした再寛解導入療法において、標準的な初回寛解導入療法であるオプゾルヒン塩酸塩とシタラピンの併用療法(IA)への本剤(GO)の併用効果(1.2g/m²シタラピン療法による他剤併用療法の本剤の追加投与の効果を検討したが、この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率の改善、並びに他剤併用療法後の追加2.4g/m²シタラピン療法による無病生存期間の改善はみられなかった。また、寛解導入後に生じた骨髄性白血病の再発率も、本剤併用療法患者と比較して有意に高くなることはなかった。(DL:GO製16/283-SYN-PART-4/2A1-LAN-01)</p> | | | |

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読して下さい。

マイロターゲット投与前チェックリスト

| | | | |
|--------------|-----|----|-------|
| 患者名(又はイニシャル) | 性別 | 年齢 | カルテ番号 |
| | 男 女 | 歳 | |

| チェックポイント | 回答 | 対応 |
|--|---|---|
| 【使用方法に関する注意】 | | |
| 他の抗悪性腫瘍剤を併用しない単剤療法である。(警告欄より) | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ→ | 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していません。本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用は避けてください。(※下欄参照) |
| 【禁忌】 | | |
| 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者である | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 投与禁忌です。他の療法をご選択ください。 |
| 【効能・効果および関連する使用上の注意】 | | |
| 再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病である。 | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ→ | 本剤の適応ではありません。 他の適切な治療法をご検討下さい。 |
| 他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者に該当する。 (1)再寛解導入療法(シタラピン大量療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者 (2)高齢者(60歳以上の初回再発患者) (3)再発を2回以上繰り返す患者 (4)同種造血幹細胞移植後の再発患者 (5)急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法(トレチノイン療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される患者 | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ→ | 本剤の適応ではありません。 他の適切な治療法をご検討下さい。 |
| 以下のいずれかに該当する。 (1)骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者 (2)抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者 (3)60歳以上の高齢者において、第2再発以降の患者での再寛解導入療法 (4)本剤を投与した後の再発患者 | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 本剤の有効性及び安全性は確立していません。 再度、本剤の使用の必要性を慎重にご検討下さい。 |
| 【特に注意すべき患者】 | | |
| 末梢血芽球数の多い患者(警告欄より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 肺障害および腫瘍崩壊症候群の発症リスクが高くなる恐れがあります。本剤投与前に末梢血白血球数を30,000/ μ l未満に抑えるよう、白血球除去を考慮してください。 |
| 本剤投与前に造血幹細胞移植の施行歴がある患者又は本剤投与後に造血幹細胞移植の施行を予定している患者(警告欄より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 静脈閉塞性肝疾患(VOD)の発症リスクが高くなる恐れがあります。 |
| 肝障害のある患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 副作用が強く現れる恐れがあります。またVODの発症リスクが高くなる恐れがあります。 |
| 腎障害のある患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 副作用が強く現れる恐れがあります。 |
| 感染症を合併している患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 骨髄抑制により感染症が増悪することがあります。 |
| 肺疾患のある患者である(慎重投与の項より) | <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→ | 肺障害が増悪することがあります。 |

*海外における、本剤を含む併用化学療法の臨床試験(SWOG SO106試験)結果より

海外で実施された18歳から60歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシン塩酸塩とシタラピンの併用療法(DA)への本剤(GO)の併用効果並びに大量シタラピン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果を検討したが、この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率の改善、並びに地固め療法後の追加による無病生存期間の改善はみられなかった。
また、寛解導入期に生じた治療との関連性を否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高かった。(DA+GO群16/283=5.7%、DA群:4/281=1.4%、 $p=0.01$)

同意書(案)

病院長殿

私は、「マイロターゲット点滴静注用 5mg」の投与を受けるにあたり、以下の説明事項について十分な説明を受け、内容等を十分理解した上で、本剤の投与を受けることに同意します。

<説明事項>

- 1) 本剤の有効性及び安全性
- 2) 本剤による重篤副作用や治療関連死亡例が報告されていること
- 3) 他の治療方法の有無と、その方法での有効性及び安全性
- 4) 本剤の米国での措置の内容と日本の状況

<署名>

ご本人

患者様氏名：_____ (自署) 同意日：____年__月__日

代諾者 (必要な場合)

代諾者氏名：_____ (自署) 続柄：__ 同意日：____年__月__日

説明者

担当医師：_____ (自署) 説明日：____年__月__日