

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

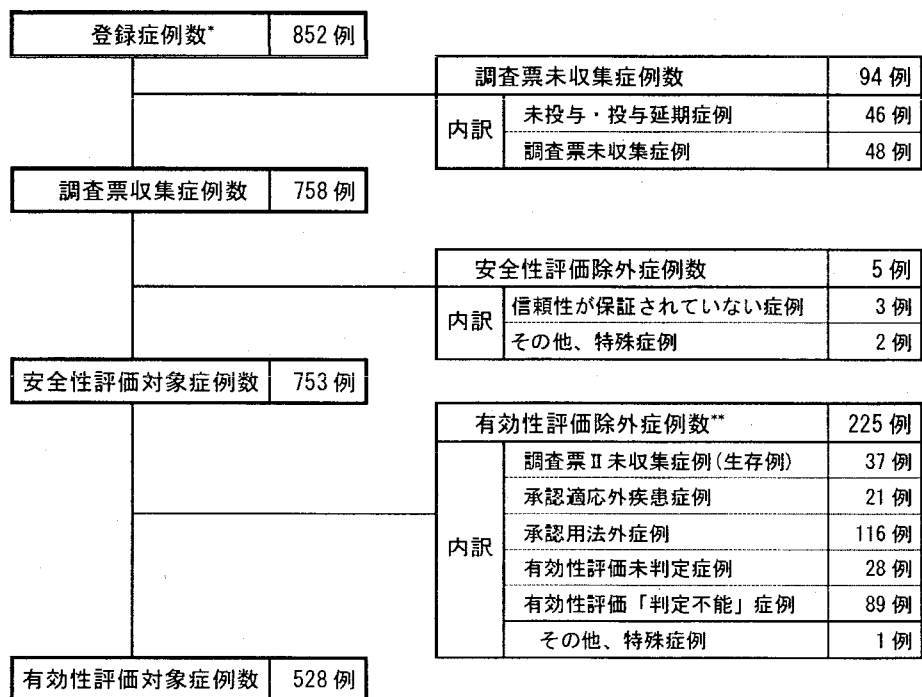
### 1.3.1 症例構成に関する事項

#### 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	79.0%
		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 <sup>2</sup> 未満	25	3.3%	
	5 ~ 7 mg/m <sup>2</sup> 未満	66	8.8%	
	7 ~ 9 mg/m <sup>2</sup> 未満	22	2.9%	
	9 mg/m <sup>2</sup>	634	84.2%	
	9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 未満	20	4.2%	
	5 ~ 7 mg/m <sup>2</sup> 未満	37	7.8%	
	7 ~ 9 mg/m <sup>2</sup> 未満	9	1.9%	
	9 mg/m <sup>2</sup>	402	85.0%	
	9 mg/m <sup>2</sup> 超	2	0.4%	
	その他	3	0.6%	
総投与量	9 mg/m <sup>2</sup> 未満	57	7.6%	
	9 ~ 18 mg/m <sup>2</sup> 未満	285	37.8%	
	18 mg/m <sup>2</sup>	383	50.9%	
	18 mg/m <sup>2</sup> 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			$\chi^2$ 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			$\chi^2$ 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、 $\gamma$ -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			$\chi^2$ 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 <sup>2</sup> 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%

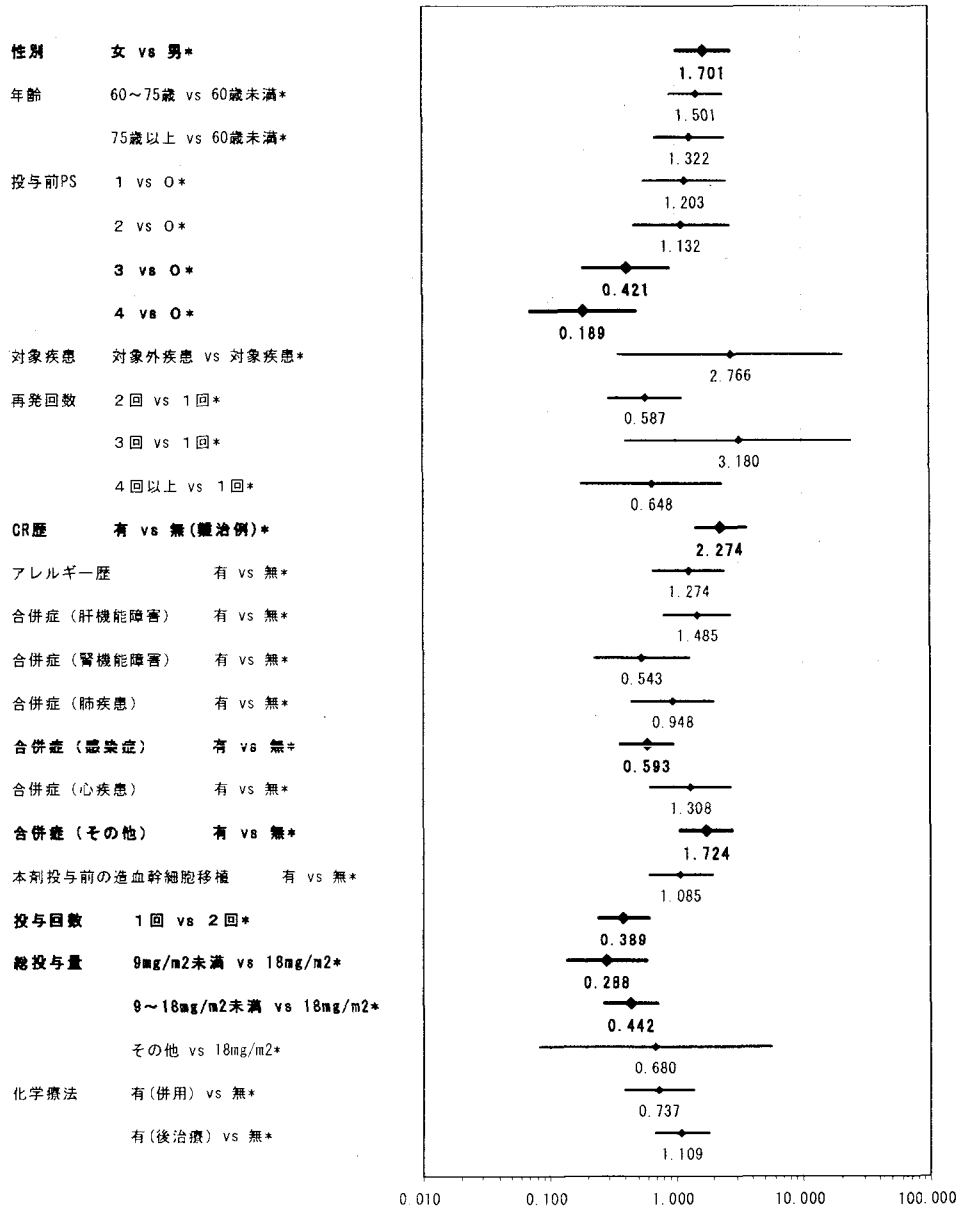
表 1.3.3.4-1 患者背景要因別副作用発現状況一覧表(その2)

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 <sup>2</sup> 未満		120	101	84.17%	84	70.00%
	9 mg/m <sup>2</sup>		623	553	88.76%	503	80.74%
	9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 未満		57	44	77.19%	34	59.65%
	9~18 mg/m <sup>2</sup> 未満		285	239	83.86%	212	74.39%
	18 mg/m <sup>2</sup>		383	353	92.17%	324	84.60%
	18 mg/m <sup>2</sup> 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)