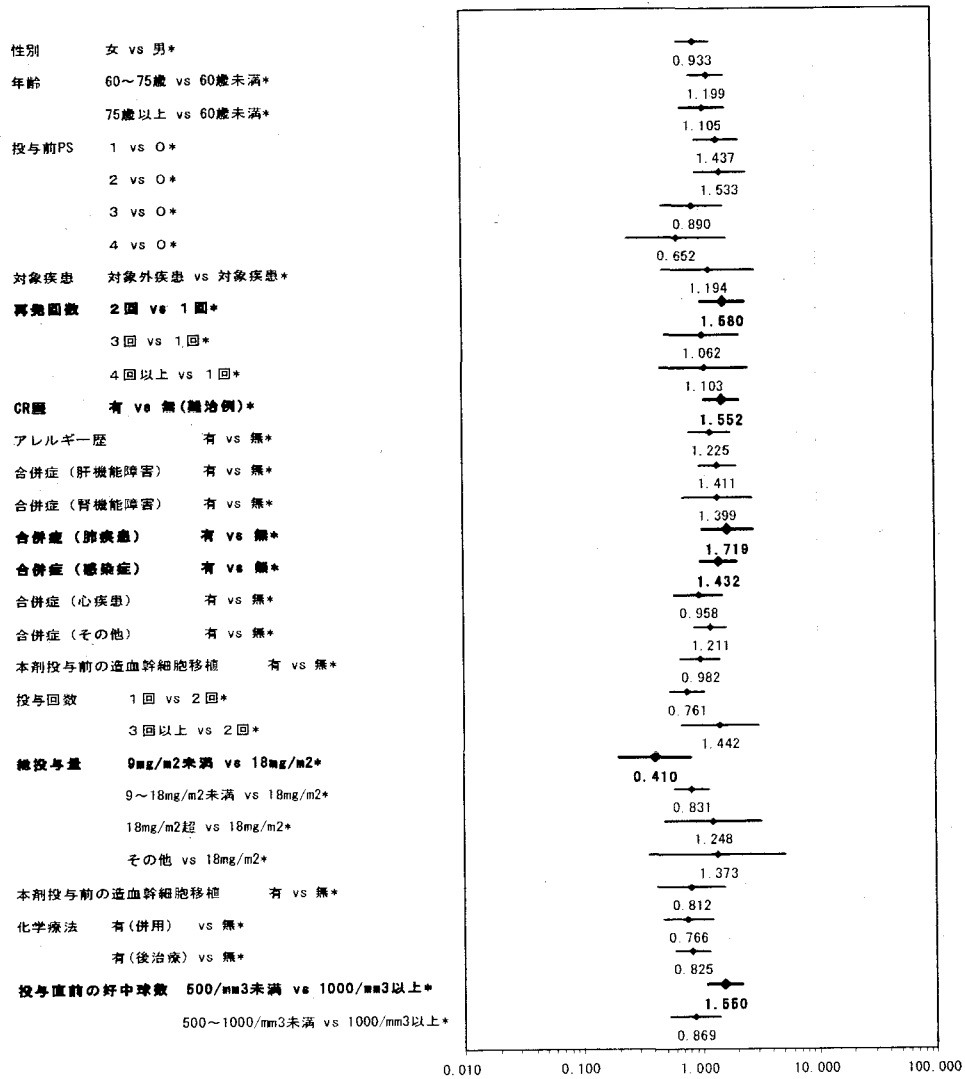


①全感染症

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*

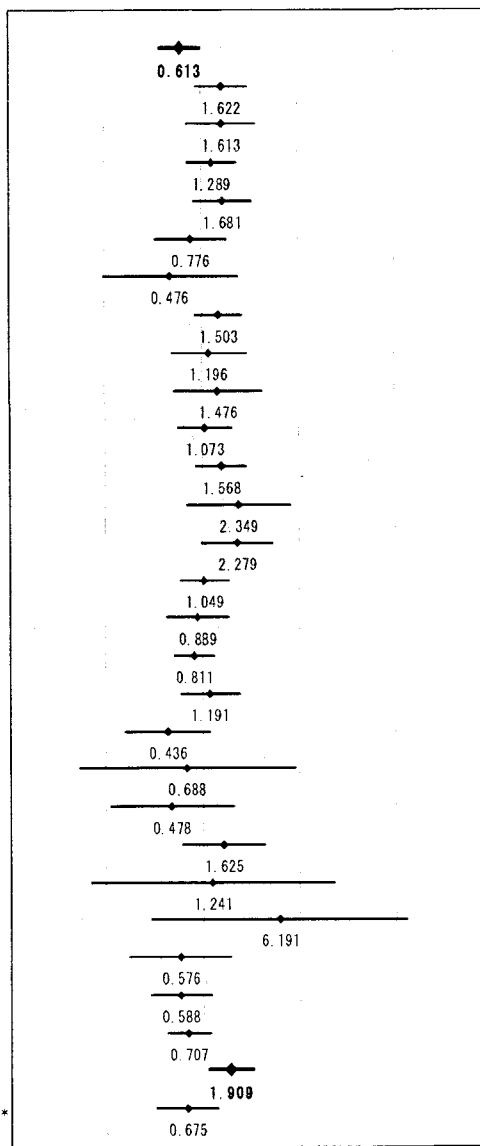
本剤投与前の造血幹細胞移植 有 vs 無*

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*

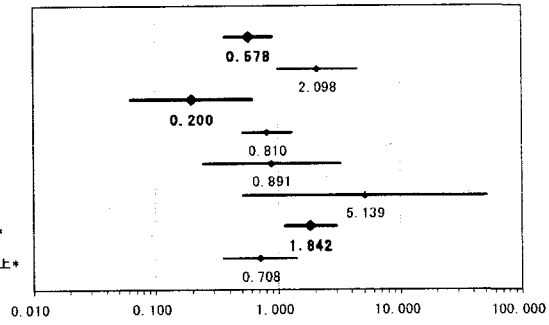
9~18mg/m²未満 vs 18mg/m²*

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)

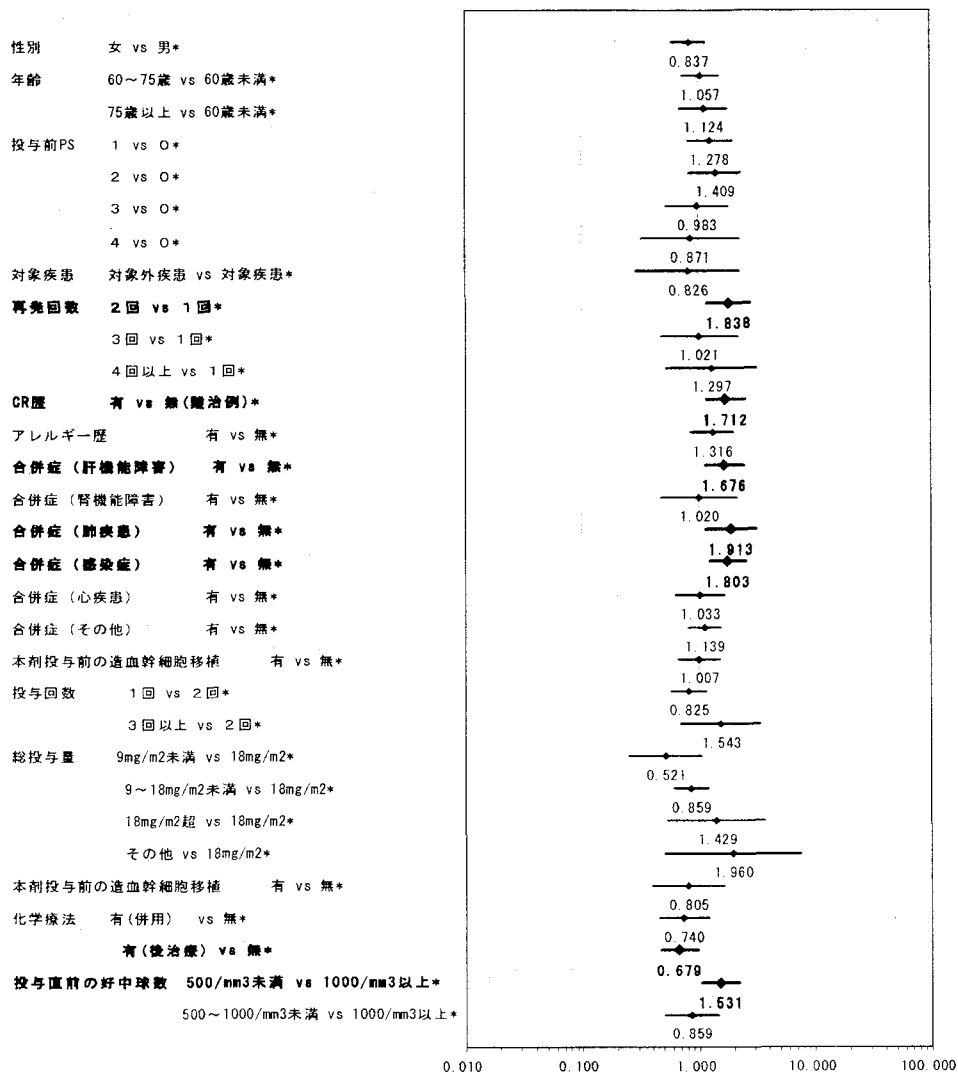
表 1.3.3.5-19 ロジスティック回帰モデルの各モデルで
有意差が認められた要因 (全感染症)

		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

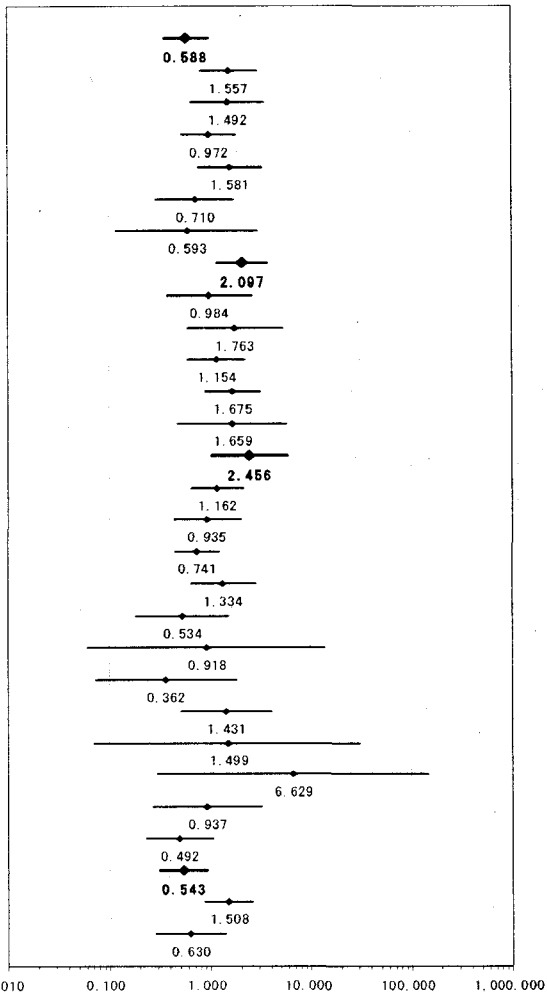
各患者背景要因とGrade3以上の感染症発現との関連性について、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおける解析結果を図1.3.3.5-7～図1.3.3.5-9に示した。また、ロジスティック回帰モデルの各モデルにおいて有意差が認められた要因を表1.3.3.5-20に示した。



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

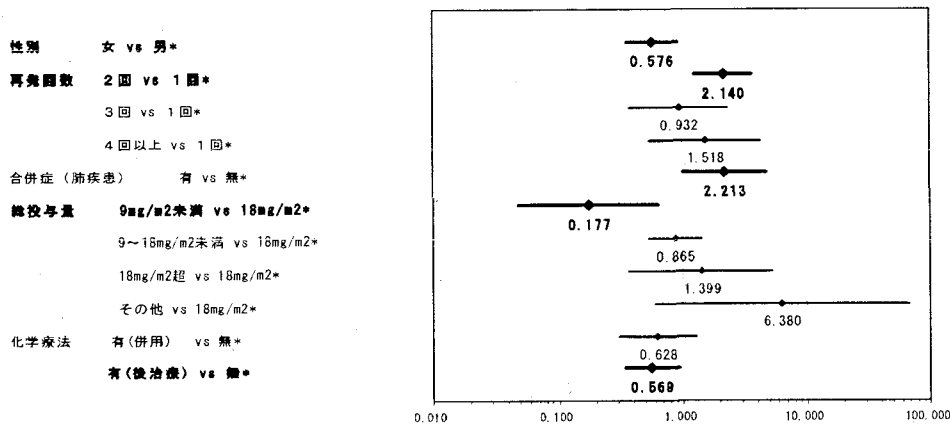
図1.3.3.5-7 単変量モデルによるロジスティック回帰分析(Grade3以上の感染症)

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、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	1回目	9日	回復
			穿刺部位出血	1							341日	13日	回復	
			鼻出血	1							14日	2回目	11日	回復
7	女	64	脳出血	5	1回	9	-	-	-	-	1回目	4日	死亡	
8	男	68	播種性血管内凝固	5	1回	9	-	-	-	-	1回目	12日	死亡	
9	女	64	鼻出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	4日	軽快
			歯肉出血	1									4日	軽快
10	男	84	鼻出血	1	2回	9	10	-	-	-	14日	2回目	4日	回復
11	女	74	鼻出血	1	2回	9	9	-	-	-	14日	1回目	10日	回復
			歯肉出血	1								2回目	13日	回復
12	女	26	歯肉出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	11日	軽快
13	男	58	鼻出血	1	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	14日	回復
14	男	67	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	5日	未回復
15	男	66	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	20日	1回目	2日	未回復
16	女	50	播種性血管内凝固	3	4回	9	9	9	9	-	14日	1回目	2日	回復
			426日											
17	男	57	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	4日	未回復
			鼻出血	3									10日	未回復
			胃腸出血	2									13日	未回復
18	男	23	くも膜下出血	2	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	62日	軽快
19	女	61	硬膜下血腫	4	2回	9	9	-	-	-	21日	2回目	22日	後遺症
20	男	72	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	34日	回復
21	女	70	メレナ	1	2回	9	9	-	-	-	15日	2回目	149日	未回復
22	女	55	吐血	2	2回	6	6	-	-	-	21日	1回目	11日	回復

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その2)

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

各投与回数に発現した全ての出血を表示した。

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

表 1.3.3.5-22 発現症例の概要(出血)(その3)

No.	性別	年齢	副作用	Grade	投与回数	投与量(mg/m ²)					投与間隔	発現時期	直前投与～発現の期間	転帰
						1回目	2回目	3回目	4回目	5回目				
53	女	59	* 網膜出血	2	2回	9	9	-	-	-	17日	2回目	16日	後遺症
			皮下血腫	1									16日	軽快
54	男	81	上部消化管出血	3	2回	9	9	-	-	-	14日	2回目	57日	軽快
55	女	51	歯肉出血	不明	2回	9	9	-	-	-	28日	不明	不明	未回復
56	男	18	播種性血管内凝固	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	10日	軽快
57	女	5	播種性血管内凝固	3	2回	9	9	-	-	-	16日	1回目	6日	軽快
			出血性素因	3									6日	軽快
58	女	64	胃腸出血	4	2回	9	9	-	-	-	19日	2回目	27日	未回復
59	男	65	脳出血	4	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	12日	未回復
60	女	74	肺胞出血	5	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	11日	死亡
61	男	73	皮下出血	不明	2回	9	9	-	-	-	14日	不明	不明	不明
			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								1回目	3日	軽快
			胃腸出血	3	2回	9	9	-	-	-	16日	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	1回	9	-	-	-	-	-	1回目	8日	不明
75	女	69	播種性血管内凝固	4								1回目	22日	未回復
			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、骨髄機能不全、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%	