

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 <sup>2</sup> )			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 559日	2回目	12日	回復
			呼吸不全	3							12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 <sup>2</sup> )				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 <sup>3</sup> )	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 <sup>2</sup> )				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
17	男	30	* 出血性膀胱炎	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
			* 腎後性腎不全								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 <sup>2</sup> )				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 <sup>2</sup> )				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。

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

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

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。

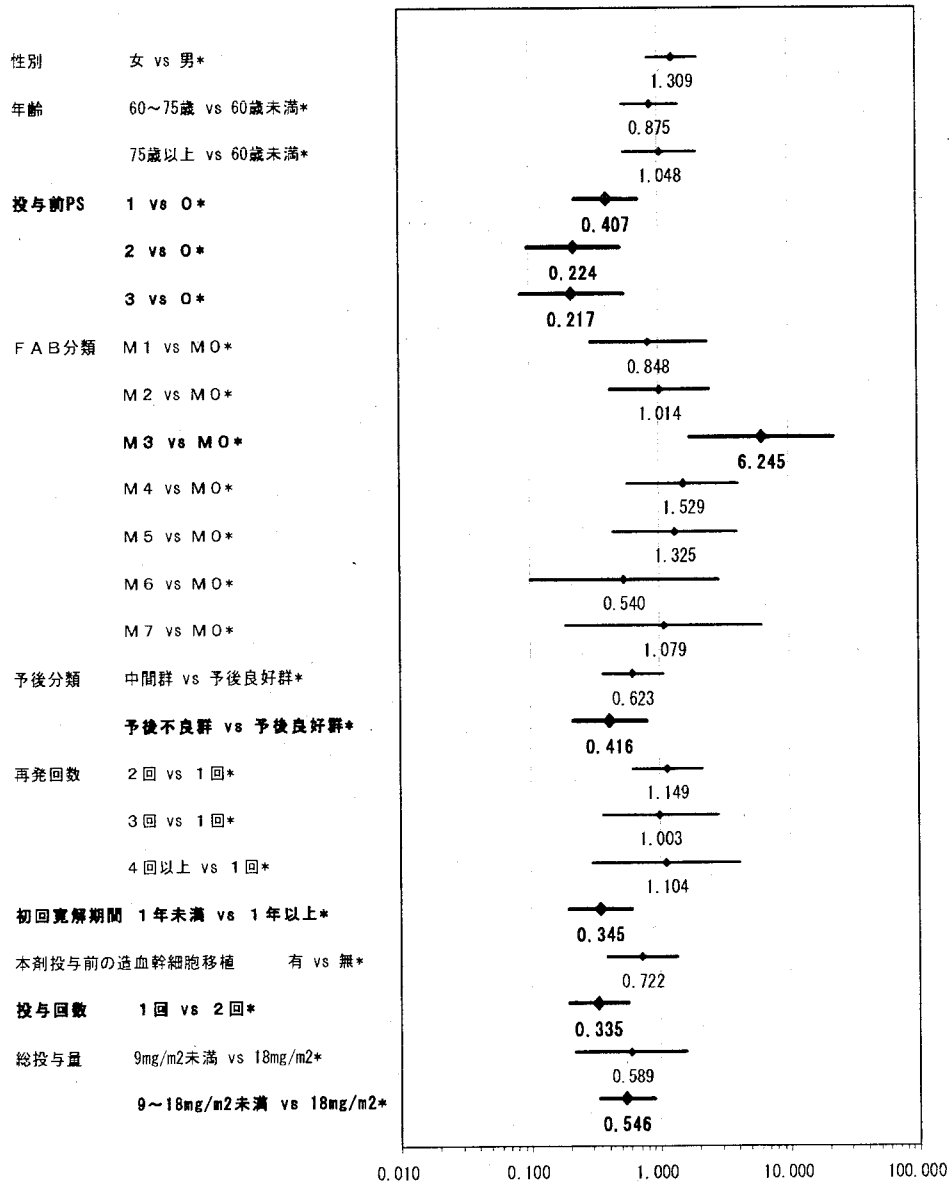
各要因と有効性との関連性については、各要因での奏効症例数および奏効率を算出し、ロジスティック回帰モデルを用いた検討を行った。ロジスティック回帰モデルは、まず、各要因について単変量モデルにより検討し、さらに全ての要因を含めた多変量モデル(フルモデル)及び変数選択(変数増加法、 $p=0.05$ )を行ったモデルにより検討した。

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

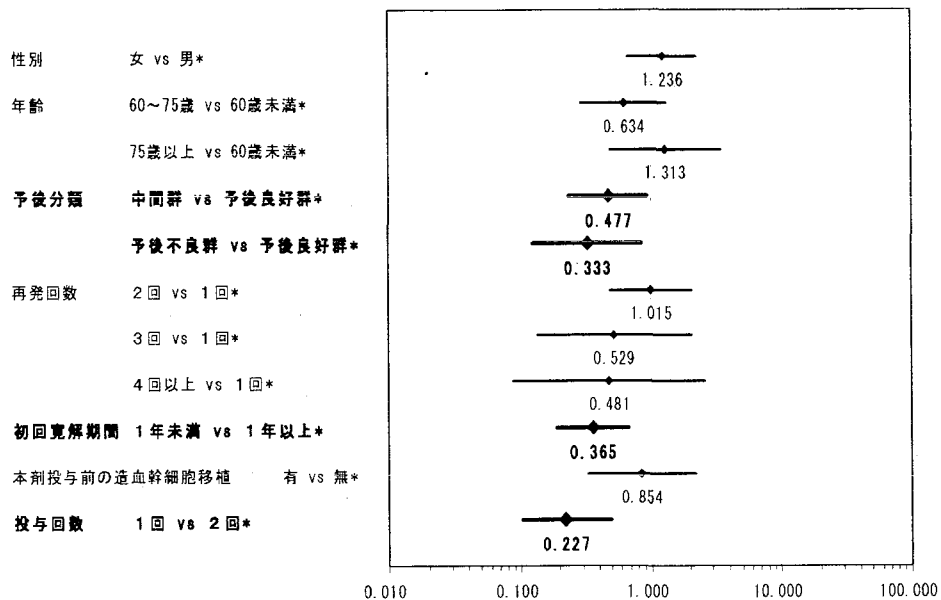
患者背景要因		対象症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	奏効率	
性別	男	312	28	23	261	16.3%	
	女	216	24	20	172	20.4%	
年齢	60 歳未満	186	21	14	151	18.8%	
	60~75 歳未満	255	23	20	212	16.9%	
	75 歳以上	87	8	9	70	19.5%	
投与前 PS	0	127	22	19	86	32.3%	
	1	160	14	12	134	16.3%	
	2	83	4	4	75	9.6%	
	3	64	6	0	58	9.4%	
	4	11	0	0	11	0.0%	
	不明・未記載	83	6	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 <sup>2</sup> 未満	35	4	1	30	14.3%	
	9~18 mg/m <sup>2</sup> 未満	209	15	13	181	13.4%	
	18 mg/m <sup>2</sup>	281	33	29	219	22.1%	
	18 mg/m <sup>2</sup> 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

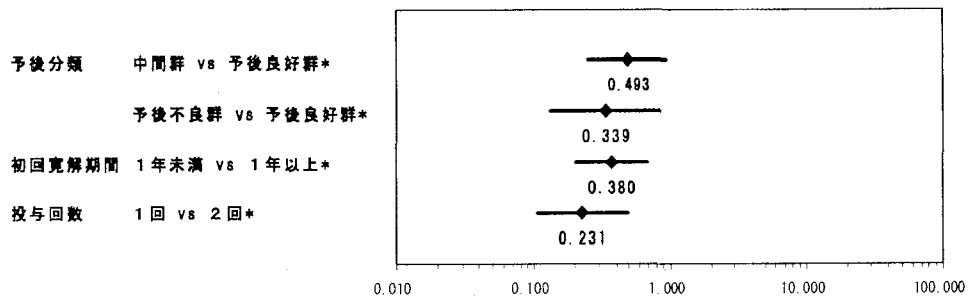
\*: 基準カテゴリー

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 <sup>2</sup> )	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%

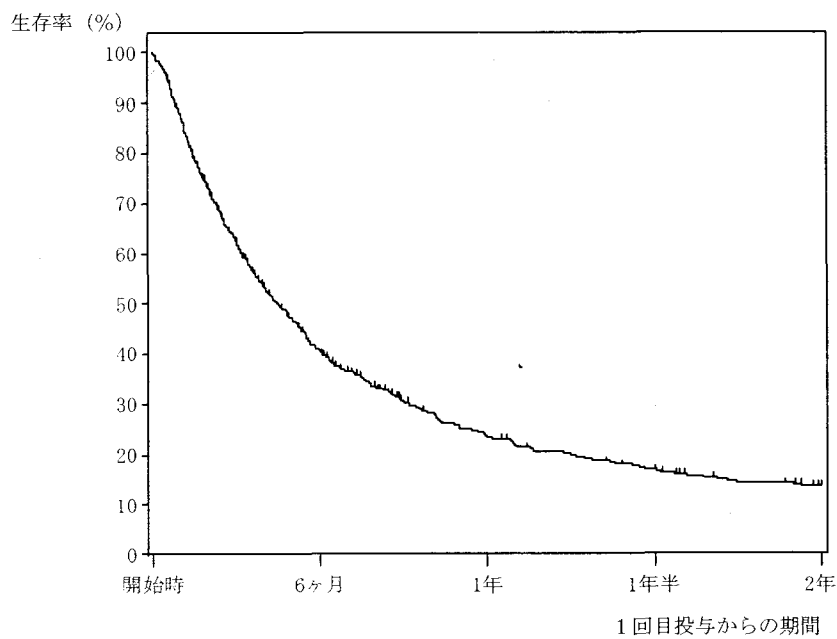


図 1.4.4.1-1 全生存期間

#### 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%

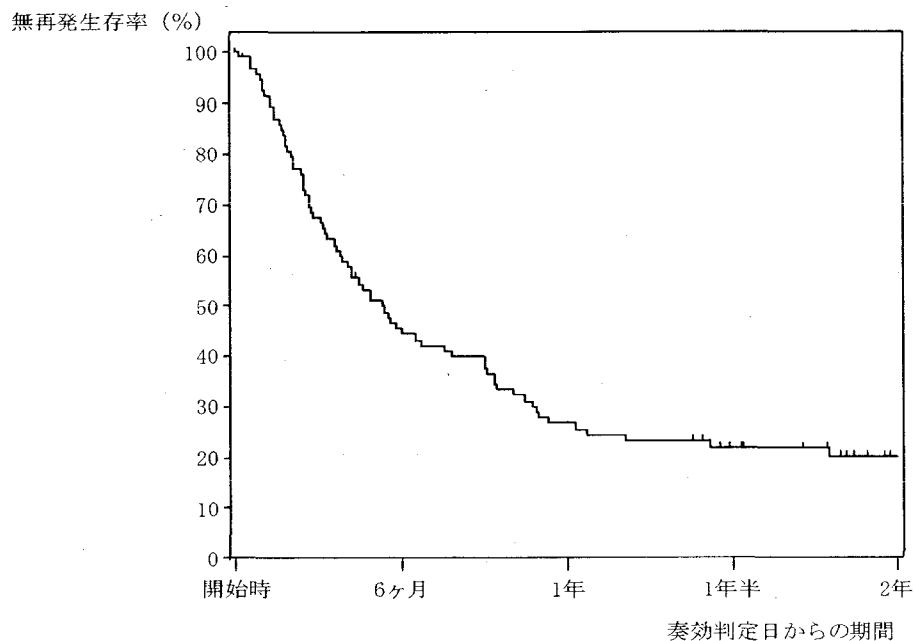


図 1.4.4.2-1 無再発生存期間

### 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		$\chi^2$ 検定 p 値	Grade3 以上の副作用		$\chi^2$ 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	$\chi^2$ 検定 p値	奏効率	$\chi^2$ 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。