ポテリジオ®点滴静注20mg

再発又は難治性の CCR4 陽性の
成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした
特定使用成績調査（全例調査）

最終結果のご報告

（安全性情報）

平素はポテリジオ®点滴静注 20mg（以下、本剤）（一般名：モガムリズマブ）をはじめ弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。また、本剤の承認条件である「再発または難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を対象とした特定使用成績調査（全例調査）に多大なるご協力をいただき、心より御礼申し上げます。

再審査申請資料のうち、「特定使用成績調査」の結果に関する概要について本資料にまとめましたので、ご報告申し上げます。

今後とも、最新の添付文書の「使用上の注意」にご留意いただき、本剤の適正使用の推進にご協力を賜りますよう、お願い申し上げます。

2021 年 4 月

協和キリン株式会社

本資材は使用実態下における症例を集計したものであることから、一部、添付文書の記載と異なる投与方法を含みます。【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する注意＞、【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する注意＞、警告・禁忌を含む使用上の注意に関しましては、各製剤の製品添付文書をご確認ください。

目　次

1　集計結果の要約 1
2　調査内容 2
2.1　調査概要 2
2.2　症例構成 3
2.3　患者背景 4
2.4　投与状況 6
3　安全性 7
3.1　副作用発現状況 7
3.1.1　器官別大分類（SOC）別の副作用及び重篤な副作用発現状況 7
3.1.2　基本語（PT）別の副作用及び重篤な副作用 8
3.1.3　転帰が死亡と報告された副作用 9
3.2　重点調査項目 10
3.2.1　注入に伴う反応 10
3.2.1.1　Pre-medication の状況 12
3.2.1.2　背景因子別における「注入に伴う反応」の発現率 12
3.2.2　皮膚障害 13
3.2.2.1　皮膚障害の詳細 14
3.2.2.2　背景因子別における皮膚障害の発現率 15
3.2.2.3　皮膚障害の原因と推定される医薬品の併用状況 16
3.2.2.4　ATL 皮膚病変の有無と皮膚障害 17
3.2.2.5　注入に伴う反応の副作用有無と皮膚障害 18
3.2.2.6　感染症及び免疫障害の有害事象有無と皮膚障害 19
3.2.3　感染症及び免疫障害 20
3.2.3.1　感染症及び免疫障害の詳細 22
3.2.3.2　背景因子別における感染症及び免疫障害の発現率 22
3.2.3.3　「B 型肝炎」の再活性化 26
3.2.3.4　「自己免疫疾患」の悪化 28
3.2.4　腫瘍崩壊症候群 29
3.2.4.1　背景因子別における腫瘍崩壊症候群の発現率 29
3.3　造血幹細胞移植の状況 30
3.3.1　造血幹細胞移植前投与 30
3.3.2　造血幹細胞移植後投与 36
4　まとめ 40

1　集計結果の要約

【登録期間】

2012 年 5 月 29 日（本剤販売開始日）から 2014 年 5 月 31 日

【解析集団】

安全性解析対象症例：573 例（再投与症例 30 例を含む）

【安全性】

安全性解析対象症例の 73.5%（421 例/573 例）に副作用、38.6%（221 例/573 例）に重篤な副作用、7.3%（42 例/573 例）に転帰が死亡と報告された副作用が認められた。

また、安全性解析対象症例における各重点調査項目の副作用は、「注入に伴う反応」が 30.0%（172 例/573 例）、「皮膚障害」が 32.5%（186 例/573 例）、「感染症及び免疫障害」が 23.0%（132 例/573 例）、「腫瘍崩壊症候群」が 2.8%（16 例/573 例）に認められた。

2　調査内容

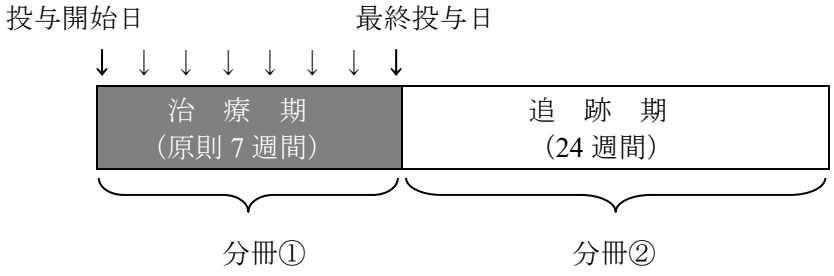
2.1　調査概要

本調査の概要を表 2.1-1 に示した。

表 2.1-1　本調査の概要

調査の目的	ポテリジオ®点滴静注 20mg（以下、本剤）の使用実態下での （1）未知の副作用の検出 （2）副作用発生状況の把握 （3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握 （4）重点調査事項 等 を検討し、安全性及び有効性を確認する。
対象症例	本剤が投与された全症例　（再投与例も対象）
観察期間 （図 2.1-1）	治療期：本剤投与開始から原則 7 週間 追跡期：最終投与日から 24 週間
調査方法	中央登録方式
登録期間	2012 年 5 月 29 日（販売開始日）～2014 年 5 月 31 日（2 年間） なお、2013 年 5 月 1 日以降に投与を開始された症例については、厚生労働省の了解が得られるまでは調査票の記載を必要としない登録のみを継続した。
調査期間	2012 年 5 月 29 日（販売開始日）～2018 年 3 月 31 日（5 年 10 ヵ月）
調査予定症例数	300 例 ※再発又は難治性の CCR4 陽性成人 T 細胞白血病リンパ腫に対し、初めて本剤を投与した症例として
重点調査項目	①注入に伴う反応（Infusion reaction） ②皮膚障害（皮疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等） ③感染症及び免疫障害（HBV 再活性化、感染症、自己免疫疾患の悪化等） ④腫瘍崩壊症候群
有効性	①奏効率：主治医判定による効果判定 ②投与開始から 31 週後の生存率（OS）

図 2.1-1　治療期と追跡期



2.2　症例構成

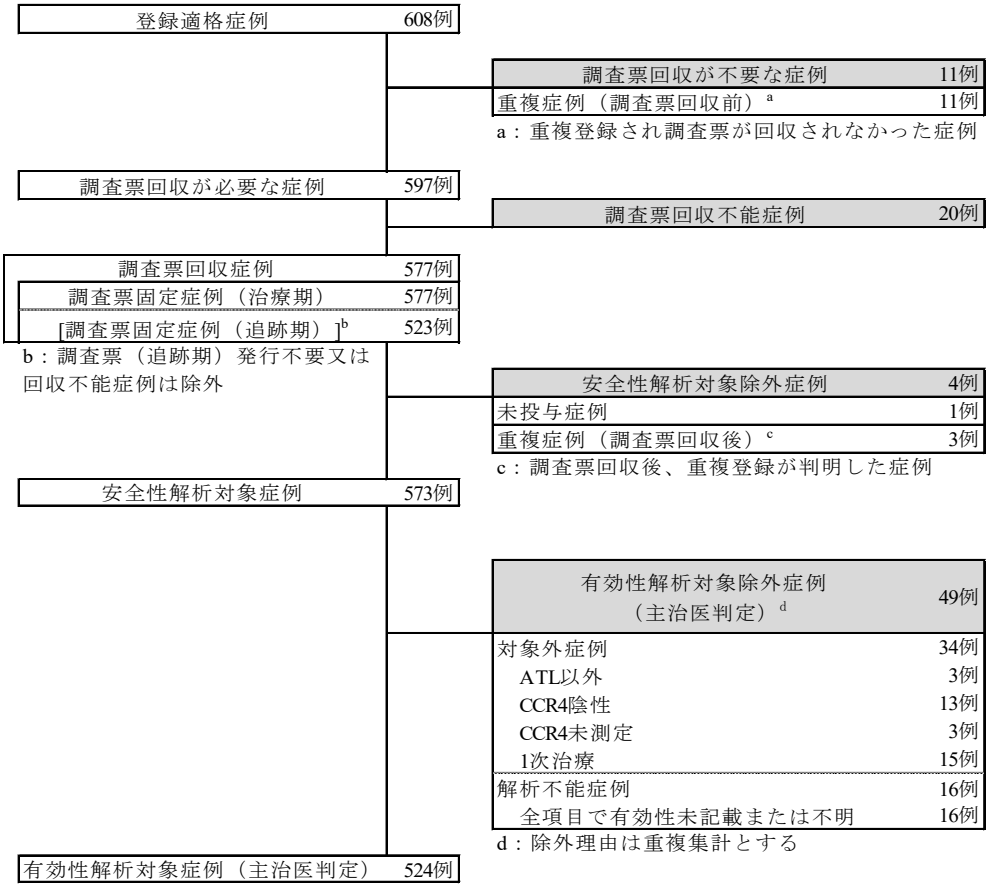
集計症例数は、安全性解析対象症例が 573 例であった。

症例構成を図 2.2-1 に示した。

調査票の回収が必要な期間（2012 年 5 月 29 日～2013 年 4 月 30 日）における本剤納入施設数は 257 施設であり、全 257 施設と契約を締結した。このうち全例登録確認施設（本剤投与症例がいる施設）は 252 施設であり、当該施設における本剤投与症例 614 例のうち、登録不可症例（医師による調査協力拒否）6 例を除いた登録適格症例数は 608 例であった。

安全性解析対象症例は、安全性解析対象除外症例 4 例（未投与症例 1 例、重複症例 3 例）を除いた 573 例とした。

図 2.2-1　症例構成



適正使用に向けて：
本剤の効能又は効果に基づいた患者選定をお願いいたします。
≪効能又は効果≫
・CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
（本最終集計結果は、このうち「再発又は難治性」の患者を対象としています）
・再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫
・再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

2.3　患者背景

安全性解析対象症例 573 例の主な患者背景について表 2.3-1 に示した。

なお、本調査では、承認時までの臨床試験に組み入れられなかった「慢性型」が 10 例、「くすぶり型」が 9 例及び「皮膚型」が 4 例登録された。

表 2.3-1　主な患者背景

項目			例数（%）	
対象例数			573	
性別	男		307	（ 53.6）
	女		266	（ 46.4）
		授乳中	0	（ 0.0）
		妊娠中	0	（ 0.0）
年齢（中央値：67.0歳）	区分①（若年齢層を15歳で区分）	15歳未満	0	（ 0.0）
		15歳～64歳	217	（ 37.9）
		65歳以上	356	（ 62.1）
	区分②（若年齢層を50歳で区分）	50歳未満	25	（ 4.4）
		50歳～64歳	192	（ 33.5）
		65歳以上	356	（ 62.1）
体重		50kg未満	241	（ 42.1）
		50kg以上60kg未満	187	（ 32.6）
		60kg以上70kg未満	99	（ 17.3）
		70kg以上	43	（ 7.5）
		不明	3	（ 0.5）
対象疾患		ATL	570	（ 99.5）
		その他	3	（ 0.5）
	ATLのLSG分類	急性型	340	（ 59.6）
		リンパ腫型	195	（ 34.2）
		予後不良因子を有する慢性型	12	（ 2.1）
		慢性型	10	（ 1.8）
		くすぶり型	9	（ 1.6）
		その他（皮膚型）	4	（ 0.7）
診断から投与開始までの期間		1年未満	388	（ 67.7）
		1年以上3年未満	120	（ 20.9）
		3年以上5年未満	27	（ 4.7）
		5年以上	38	（ 6.6）
本剤投与歴の有無		無	550	（ 96.0）
		有	23	（ 4.0）
全身状態（PS）		0	165	（ 28.8）
		1	219	（ 38.2）
		2	90	（ 15.7）
		3	64	（ 11.2）
		4	33	（ 5.8）
		不明	2	（ 0.3）
CCR4タンパク検査（FCM or IHC）		無	3	（ 0.5）
		有	570	（ 99.5）
	判定結果	陰性	13	（ 2.3）
		陽性	557	（ 97.7）
前治療		無	15	（ 2.6）
		有	558	（ 97.4）
	本剤投与開始時の状態	再発	105	（ 18.8）
		難治性	444	（ 79.6）
		その他	9	（ 1.6）
	前治療の詳細 ※重複集計	放射線療法	4	（ 0.7）
		ステロイド単剤	7	（ 1.3）
		化学療法　VCAP/AMP/VECP（改変等を含む）	251	（ 45.0）
		化学療法　CHOP（改変等を含む）	213	（ 38.2）
		化学療法　EPOCH（改変等を含む）	28	（ 5.0）
		化学療法　Oral Chemo（VP-16、MST-16等、単剤も併用も含む）	79	（ 14.2）
		抗がん剤の髄注	9	（ 1.6）
		造血幹細胞移植	37	（ 6.6）
		その他	91	（ 16.3）
	その他の主な前治療	DEVIC	12	（ 2.2）
		ATL-G-CSF	9	（ 1.6）
		OPEC	8	（ 1.4）
		ESHAP	6	（ 1.1）
		MPEC	6	（ 1.1）

表 2.3-1　主な患者背景（続き）

項目			例数（%）	
併用療法		無	397	（69.3）
		有	176	（30.7）
	併用療法の内容 ※重複集計	放射線療法	20	（11.4）
		ステロイド単剤	24	（13.6）
		化学療法　VCAP/AMP/VECP（改変等を含む）	21	（11.9）
		化学療法　CHOP（改変等を含む）	42	（23.9）
		化学療法　EPOCH（改変等を含む）	10	（5.7）
		化学療法　Oral Chemo（VP-16、MST-16等、単剤も併用も含む）	35	（19.9）
		抗がん剤の髄注	27	（15.3）
		その他	30	（17.0）
	その他の主な併用療法	ESHAP	7	（4.0）
		DEVIC	3	（1.7）
		ATL-G-CSF	2	（1.1）
HBs抗原		＋	19	（3.3）
		－	536	（93.5）
		不明	18	（3.1）
HBc抗体		＋	154	（26.9）
		－	320	（55.8）
		不明	99	（17.3）
HBs抗体		＋	123	（21.5）
		－	334	（58.3）
		不明	116	（20.2）
B型肝炎ウイルスマーカー		HBs抗原（＋）	19	（3.3）
		HBs抗原（－）かつHBc抗体・HBs抗体いずれかが（＋）	170	（29.7）
		HBs抗原（－）、HBc抗体（＋）、HBs抗体（＋）	87	（51.2）
		HBs抗原（－）、HBc抗体（＋）、HBs抗体（－）	37	（21.8）
		HBs抗原（－）、HBc抗体（－）、HBs抗体（＋）	23	（13.5）
		HBs抗原（－）、HBc抗体（不明）、HBs抗体（＋）	7	（4.1）
		HBs抗原（－）、HBc抗体（＋）、HBs抗体（不明）	16	（9.4）
		HBs抗原（不明）かつHBc抗体・HBs抗体いずれかが（＋）	0	（0.0）
		HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれも（－）	261	（45.5）
		上記以外（HBV既往感染例・非感染例の区別がつかない症例）	123	（21.5）
HCV抗体		＋	14	（2.4）
		－	536	（93.5）
		不明	23	（4.0）

MedDRA/J（21.1）

「HBV 既往感染例・非感染例の区別がつかない症例」は 123 例（21.5%）であり、このうち HBs 抗体不明例及び／又は HBc 抗体不明例は「HBs 抗原（不明）、HBc 抗体（－）、HBs 抗体（－）」の 2 例を除く計 121 例であった（表 2.3-2）。

表 2.3-2　HBV 非感染例・既往感染例の区別がつかない症例の内訳

HBs 抗原	HBs 抗体	HBc 抗体	症例数（n=123）
不明	不明	不明	14
不明	不明	－	1
不明	－	不明	1
不明	－	－	2
－	不明	不明	54
－	不明	－	30
－	－	不明	21

適正使用に向けて：

本剤投与後に B 型肝炎の再活性化が報告されています。

（『3.2.3.3「B 型肝炎」の再活性化』参照）

投与開始前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、抗ウイルス薬の投与など、適切な処置を行ってください。

（添付文書の『重要な基本的注意』、『特定の背景を有する患者に関する注意』、『副作用』参照）

2.4　投与状況

・本剤 8 回以上投与率： 40.0%（229 例/573 例）
・「効果不十分」による中止症例は 31.6%（181 例/573 例）で最も多く、次いで「有害事象」が 22.2%（127 例/573 例）であった。

安全性解析対象例 573 例における本剤の平均投与回数は 5.4 回であった。8 回以上投与率は 40.0%（229 例/573 例）であり、このうち 9 回以上投与された症例は、9 回投与が 1 例、10 回投与が 3 例、11 回投与が 1 例、15 回以上が 2 例であった。

中止・脱落となった時点での投与回数及び中止・脱落理由の集計を表 2.4-1 に示した。

表 2.4-1　中止・脱落の状況

		症例数（%）[b]	本剤投与回数[症例数（%）[b]]						
			1回	2回	3回	4回	5回	6回	7回
中止例数		344（60.0）	49（8.6）	68（11.9）	63（11.0）	64（11.2）	39（6.8）	39（6.8）	22（3.8）
		症例数（%）[b]	本剤投与回数[症例数（%）[c]]						
			1回	2回	3回	4回	5回	6回	7回
中止理由[a]	有害事象	127（22.2）	27（55.1）	32（47.1）	16（25.4）	16（25.0）	16（41.0）	10（25.6）	10（45.5）
	効果十分	32（5.6）	2（4.1）	3（4.4）	6（9.5）	10（15.6）	6（15.4）	3（7.7）	2（9.1）
	効果不十分	181（31.6）	19（38.8）	32（47.1）	43（68.3）	39（60.9）	13（33.3）	25（64.1）	10（45.5）
	その他	29（5.1）	4（8.2）	5（7.4）	2（3.2）	5（7.8）	5（12.8）	5（12.8）	3（13.6）
	他治療の開始	16（2.8）	2（4.1）	1（1.5）	1（1.6）	4（6.3）	4（10.3）	2（5.1）	2（9.1）
	転院	5（0.9）	0	3（4.4）	0	0	1（2.6）	1（2.6）	0
	その他	8（1.4）	2（4.1）	1（1.5）	1（1.6）	1（1.6）	0	2（5.1）	1（4.5）

a：中止理由は重複集計とする
b：安全性解析対象症例573例における割合
c：各投与回数における中止例割合

3　安全性

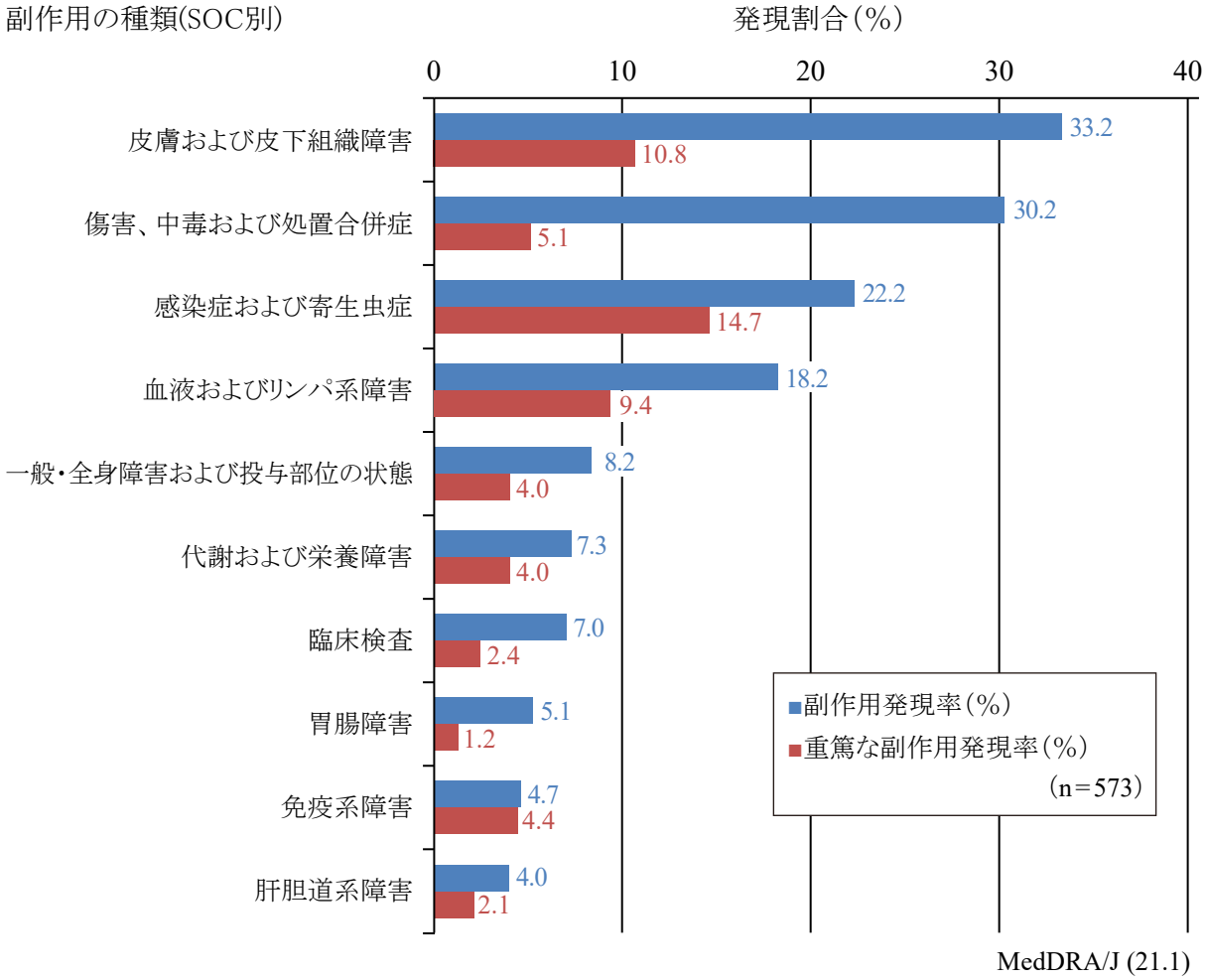
3.1　副作用発現状況

3.1.1　器官別大分類（SOC）別の副作用及び重篤な副作用発現状況

・副作用は 73.5%（421 例/573 例）に認められた。
・重篤な副作用は 38.6%（221 例/573 例）に認められた。

器官別大分類（SOC）別の主な副作用発現状況及びそのうちの主な重篤な副作用発現状況を図 3.1.1-1 に示した。

図 3.1.1-1　器官別大分類（SOC）別の主な副作用発現状況

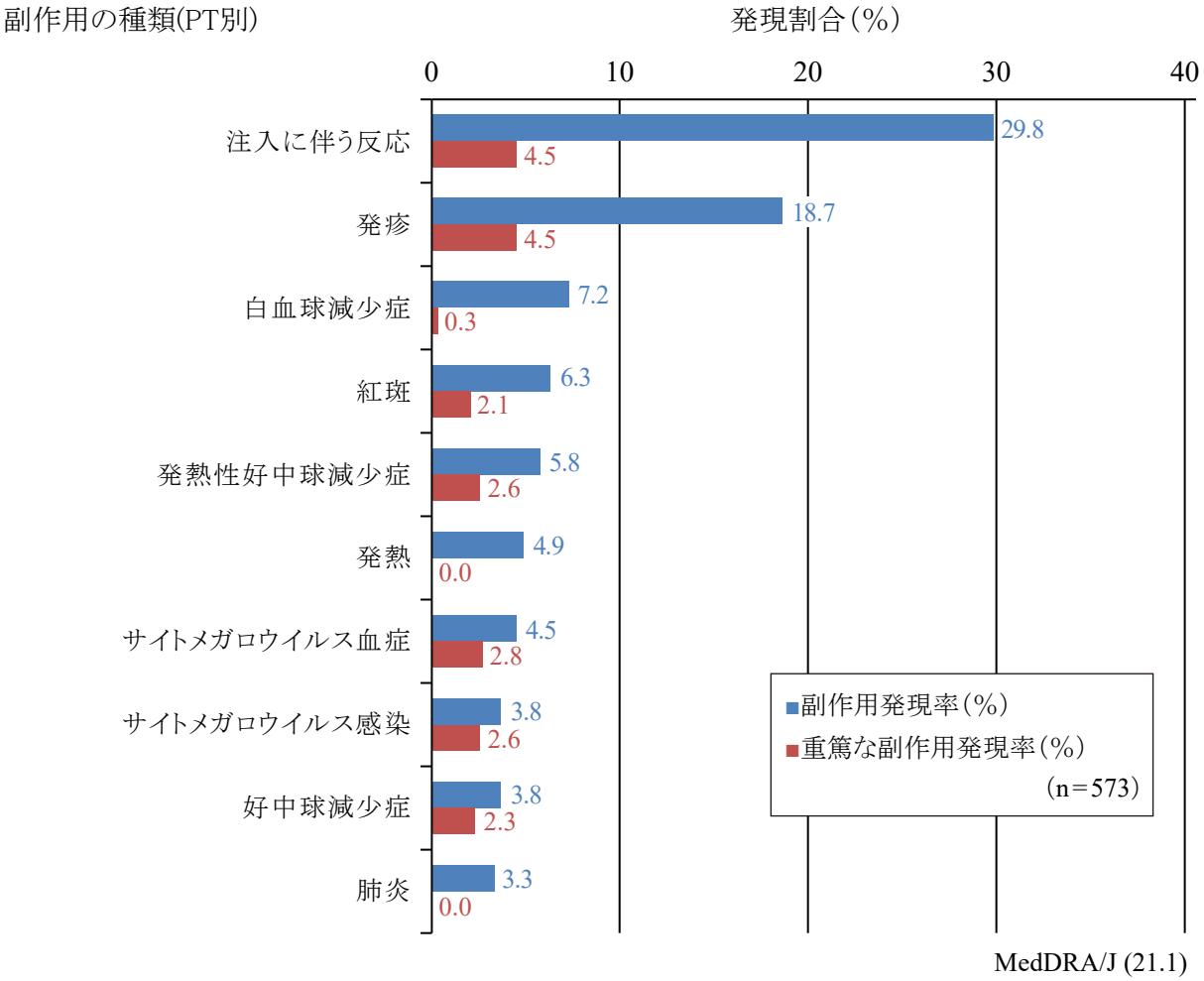


3.1.2　基本語（PT）別の副作用及び重篤な副作用

・副作用は「注入に伴う反応」が 30.0%（172 例/573 例）で最も多く、次いで「発疹」が 18.7%（107 例/573 例）に認められた。
・重篤な副作用は「注入に伴う反応」が 4.7%（27 例/573 例）で最も多く、次いで「発疹」が 4.5%（26 例/573 例）に認められた。

基本語（PT）別の主な副作用発現状況及びそのうちの主な重篤な副作用の発現状況を図 3.1.2-1 に示した。

図 3.1.2-1　基本語（PT）別の主な副作用発現状況



3.1.3　転帰が死亡と報告された副作用

「因果関係の有無を問わない全死亡症例数」は 312 例が報告され、このうち、「因果関係が否定されない死亡事象を発現した症例数」は 42 例であった。

本調査における因果関係の有無を問わない全死亡症例数は 312 例であった。このうち、因果関係が否定されない死亡事象（副作用）を発現した症例数は 42 例であり、因果関係が否定された死亡事象のみを発現した症例数は 270 例であった。転帰が死亡と報告された症例の副作用の内訳を表 3.1.3-1 に示した。

表 3.1.3-1　転帰が死亡と報告された症例の副作用の内訳

事象名	安全性解析対象集団（573例） 件数 54件 例数（%）
死亡症例	42（ 7.3）
感染症および寄生虫症	18（ 3.1）
クリプトコッカス症	1（ 0.2）
感染	2（ 0.3）
肺炎	5（ 0.9）
サイトメガロウイルス性肺炎	1（ 0.2）
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1（ 0.2）
腎膿瘍	1（ 0.2）
敗血症	4（ 0.7）
熱帯性痙性不全麻痺	1（ 0.2）
細菌性敗血症	1（ 0.2）
細菌性肺炎	1（ 0.2）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1（ 0.2）
血液およびリンパ系障害	1（ 0.2）
肺門リンパ節腫脹	1（ 0.2）
免疫系障害	8（ 1.4）
移植片対宿主病	2（ 0.3）
サイトカインストーム	1（ 0.2）
肝移植片対宿主病	1（ 0.2）
急性移植片対宿主病	3（ 0.5）
慢性腸管移植片対宿主病	1（ 0.2）
代謝および栄養障害	2（ 0.3）
腫瘍崩壊症候群	2（ 0.3）
神経系障害	3（ 0.5）
意識変容状態	1（ 0.2）
脳症	2（ 0.3）
心臓障害	2（ 0.3）
急性心不全	1（ 0.2）
心嚢液貯留	1（ 0.2）
心室細動	1（ 0.2）
心室性頻脈	1（ 0.2）
血管障害	1（ 0.2）
循環虚脱	1（ 0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（ 0.5）
急性呼吸窮迫症候群	1（ 0.2）
間質性肺疾患	1（ 0.2）
肺水腫	1（ 0.2）
肝胆道系障害	3（ 0.5）
肝不全	2（ 0.3）
劇症肝炎	1（ 0.2）
皮膚および皮下組織障害	1（ 0.2）
中毒性表皮壊死融解症	1（ 0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	8（ 1.4）
死亡	2（ 0.3）
疾患進行	5（ 0.9）
多臓器機能不全症候群	1（ 0.2）
傷害、中毒および処置合併症	1（ 0.2）
注入に伴う反応	1（ 0.2）

MedDRA/J（21.1）

3.2　重点調査項目

3.2.1　注入に伴う反応

・副作用「注入に伴う反応」の発現率：30.0%（172 例/573 例）
・発現時期は「初回投与時」が 87.9%（167 件/190 件）であった。

本剤投与回数別の「注入に伴う反応※」の発現状況について表 3.2.1-1 に示した。

「注入に伴う反応」の副作用については、安全性解析対象症例の 30.0%（172 例/573 例）に延べ 190 件認められ、87.9%（167 件/190 件）が本剤投与 1 回目に発現していた。

本剤投与 1 回目に「注入に伴う反応」が発現した 167 例における随伴症状は、「発熱」80.8%（135 件/167 件）、「悪寒」55.1%（92 件/167 件）、「頻脈」25.1%（42 件/167 件）、「低酸素血症」22.8%（38 件/167 件）、「悪心」12.0%（20 件/167 件）、「嘔吐」9.0%（15 件/167 件）及び「血圧上昇」7.2%（12 件/167 件）であった。

また、「注入に伴う反応」の重篤な副作用は 27 例に認められた。

※MedDRA/J Ver.21.1 の PT が注入に伴う反応である事象

表 3.2.1-1　「注入に伴う反応」の発現状況

本剤投与回数	本剤投与症例数	IR[a]発現症例数	IR[a]発現件数	発現割合	IR[a]初発の割合	発現から回復[b]までの日数（Mean±SD,Median）
1	573例	167例	167件	29.1%	29.1%（167/573例）	2.8日±5.4,2.0
2	524例	11例	11件	2.1%	0.0%（0/524例）	3.2日±2.9,2.0
3	456例	7例	7件	1.5%	0.4%（2/456例）	3.0日±3.4,1.0
4	393例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/393例）	－
5	329例	2例	2件	0.6%	0.6%（2/329例）	3.0日±1.4,3.0
6	290例	1例	1件	0.3%	0.0%（0/290例）	2.0日,2.0
7	251例	2例	2件	0.8%	0.4%（1/251例）	15.0日±18.4,15.0
8	229例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/229例）	－
9回以上	7例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/7例）	－
全体	573例	172例	190件	30.0%	30.0%（172/573例）	3.0日±5.5,2.0

本剤投与回数	随伴症状[c]								重篤率[c]
	発熱	悪寒	頻脈	血圧上昇	悪心	低酸素血症	嘔吐	その他	
1	80.8%（135/167件）	55.1%（92/167件）	25.1%（42/167件）	7.2%（12/167件）	12.0%（20/167件）	22.8%（38/167件）	9.0%（15/167件）	23.4%（39/167件）	13.8%（23/167件）
2	63.6%（7/11件）	27.3%（3/11件）	27.3%（3/11件）	0.0%（0/11件）	9.1%（1/11件）	36.4%（4/11件）	0.0%（0/11件）	27.3%（3/11件）	18.2%（2/11件）
3	57.1%（4/7件）	28.6%（2/7件）	0.0%（0/7件）	0.0%（0/7件）	14.3%（1/7件）	14.3%（1/7件）	14.3%（1/7件）	28.6%（2/7件）	14.3%（1/7件）
4	－	－	－	－	－	－	－	－	－
5	50.0%（1/2件）	50.0%（1/2件）	50.0%（1/2件）	0.0%（0/2件）	50.0%（1/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	50.0%（1/2件）	50.0%（1/2件）
6	100.0%（1/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）	0.0%（0/1件）
7	100.0%（2/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	0.0%（0/2件）	50.0%（1/2件）
8	－	－	－	－	－	－	－	－	－
9回以上	－	－	－	－	－	－	－	－	－
全体	78.9%（150/190件）	51.6%（98/190件）	24.2%（46/190件）	6.3%（12/190件）	12.1%（23/190件）	22.6%（43/190件）	8.4%（16/190件）	23.7%（45/190件）	14.7%（28/190件）

発現割合：発現症例数/本剤投与症例数
a：Infusion Reaction（注入に伴う反応）　b：「回復」「軽快」　c：分母はIR発現件数

3.2.1.1　Pre-medication の状況

「注入に伴う反応」の発現予防としての Pre-medication は、安全性解析対象症例 573 例中 572 例において実施されていた。Pre-medication の種類別での「注入に伴う反応」の発現率は、「抗ヒスタミン剤」30.8%（161 例/523 例）、「解熱鎮痛剤」32.3%（149 例/462 例）、「副腎皮質ホルモン剤」28.5%（123 例/431 例）であった（表 3.2.1.1-1）。なお、Pre-medication 未実施の 1 例に「注入に伴う反応」の副作用は認められなかった。

表 3.2.1.1-1　Pre-medication 別における「注入に伴う反応」の発現率

要因			症例数	副作用（注入に伴う反応）		
				発現例数	発現件数	発現割合（%）
対象例数			573	172	172	(30.0)
Pre-medication		無	1	0	0	(0.0)
		有	572	172	172	(30.1)
	ステロイドの使用	無	141	49	49	(34.8)
		有	431	123	123	(28.5)
	Pre-medication ※重複集計	抗ヒスタミン剤	523	161	161	(30.8)
		解熱鎮痛剤	462	149	149	(32.3)
		副腎皮質ホルモン剤	431	123	123	(28.5)
		その他	25	9	9	(36.0)
	その他の主な薬剤名	ファモチジン	10	4	4	(40.0)
		ミソプロストール	9	3	3	(33.3)
		ファモチジン（注）	2	1	1	(50.0)
		レバミピド	1	0	0	(0.0)
		グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・Ｌ－システイン配合剤	1	1	1	(100.0)
		アロプリノール	1	0	0	(0.0)
		ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）	1	1	1	(100.0)
		芍薬甘草湯	1	0	0	(0.0)

MedDRA/J （21.1）

3.2.1.2　背景因子別における「注入に伴う反応」の発現率

安全性解析対象症例 573 例における背景因子別「注入に伴う反応」の副作用発現率のうち、重篤な副作用発現割合について、サブグループ解析による検討を行った。統計学的な有意差が認められた項目は、「ATL の LSG 分類」（p=0.049：χ2 検定）であった（表 3.2.1.2-1）。

表 3.2.1.2-1　背景因子別における「注入に伴う反応」の重篤な副作用発現割合におけるサブグループ解析結果（有意差が認められた項目）

要因		症例数	重篤な副作用（注入に伴う反応）			
			発現例数	発現件数	発現割合（%）	検定結果
対象例数		573	27	27	(4.7)	－
対象疾患 ATLのLSG分類	急性型	340	21	21	(6.2)	X） p=0.049 *
	リンパ腫型	195	4	4	(2.1)	
	予後不良因子を有する慢性型	12	0	0	(0.0)	
	慢性型	10	2	2	(20.0)	
	くすぶり型	9	0	0	(0.0)	
	その他（皮膚型）	4	0	0	(0.0)	

X） χ2検定
*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

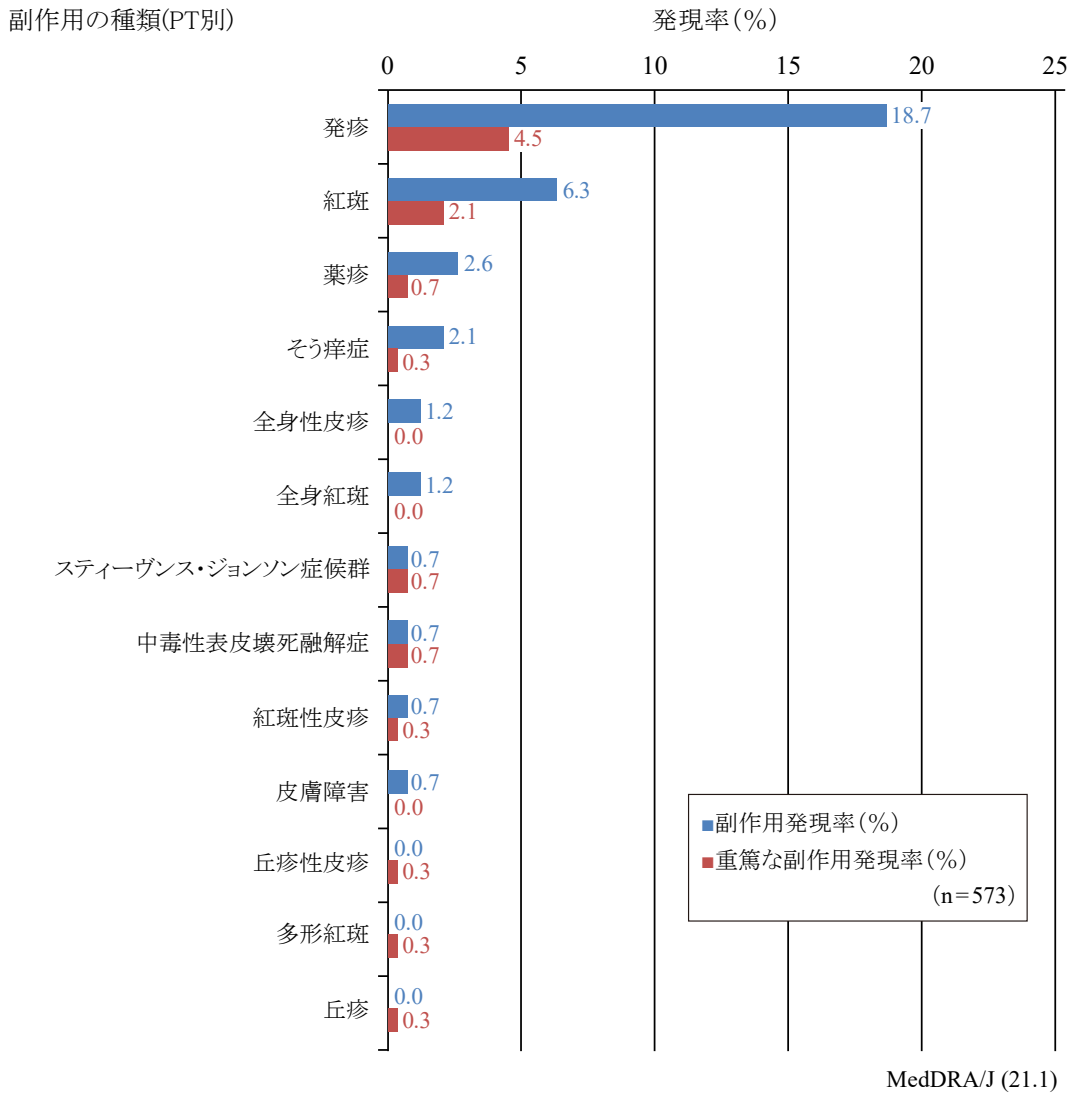
3.2.2　皮膚障害

・「皮膚障害」は 32.5%（186 例/573 例）に認められた。
・初回投与から発現までの日数（中央値）：35.0 日
　発現までの投与回数（中央値）：5.0 回
　発現から回復又は軽快までの日数（中央値）：36.0 日
・重篤な皮膚障害として「スティーブンス・ジョンソン症候群」、
　「中毒性表皮壊死融解症」が報告されている。

安全性解析対象症例の 32.5%（186 例/573 例）に重点調査項目として設定した「皮膚障害※」に該当する副作用が認められた（図 3.2.2-1）。

※MedDRA/J Ver.21.1 の PT が皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、多形紅斑、手掌紅斑、丘疹、点状出血、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚障害、皮膚びらん、皮膚剥脱、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、蕁麻疹、乾皮症、全身紅斑、中毒性皮疹である事象

図 3.2.2-1　皮膚障害の発現状況



3.2.2.1　皮膚障害の詳細

皮膚障害関連の副作用が発現した 186 例における事象発現までの日数（中央値：最小値～最大値）は 35.0 日（1～230 日）、事象発現までの本剤投与回数（中央値：最小値～最大値）は 5.0 回（1～11 回）だった（表 3.2.2.1-1）。また、転帰が回復又は軽快となった 164 例での発現から回復又は軽快までの日数は（中央値：最小値～最大値）は 36.0 日（2～1555 日）であった。

表 3.2.2.1-1　「皮膚障害」の副作用発現までの日数、投与回数、回復までの日数

項目	安全性解析対象症例数	対象例数	対象件数	Mean（SD）	Median（Min-Max）
発現までの日数（日）	573	186	240	49.3（43.4）	35.0（1-230）
発現までの本剤投与回数（回）	573	186	240	4.9（2.4）	5.0（1-11）
発現から回復又は軽快までの日数（日）	573	164	205	82.4（171.8）	36.0（2-1555）

また、皮膚症状の部位と重篤性について表 3.2.2.1-2 に示した。全身性の皮膚障害が発現した割合は 65.6%（122 例/186 例）、このうち重篤な皮膚障害が発現した割合は 43.4%（53 例/122 例）「局在性」の「皮膚障害」を発現した症例のうち 8.9%（7 例/79 例）であった。なお、「全身性」と「局在性」の双方を発現した症例は 15 例であった。

表 3.2.2.1-2　皮膚障害の発現状況

項目	例数（%）（対象例数＝186）	
全身性の発現割合	122	(65.6)
局在性の発現割合	79	(42.5)
重篤の割合	59	(31.7)
非重篤の割合	127	(68.3)
ポテリジオの処置の割合（重複集計）	件数（%）（対象件数＝240）	
投与間隔延長	32	(13.3)
休薬・中止	46	(19.2)

次に、皮膚障害に対して使用された主な処置薬を表 3.2.2.1-3 に示した。皮膚障害の副作用が発現した 71.0%（132 例/186 例）に処置薬が使用され、このうち 58.3%（77 例/132 例）で「プレドニゾロン」が使用されていた。

表 3.2.2.1-3　皮膚障害の副作用に対して使用された主な処置薬

薬剤名		例数（%）	
処置薬使用例数		132	
経口	プレドニゾロン	77	(58.3)
	オロパタジン塩酸塩	35	(26.5)
	フェキソフェナジン塩酸塩	16	(12.1)
	d－クロルフェニラミンマレイン酸塩	9	(6.8)
注射	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（注）	10	(7.6)
その他	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（外）	24	(18.2)
	ジフルプレドナート（外）	18	(13.6)
	クロベタゾールプロピオン酸エステル（外）	14	(10.6)
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル（外）	12	(9.1)
	ヘパリン類似物質（外）	10	(7.6)

3.2.2.2　背景因子別における皮膚障害の発現率

安全性解析対象症例 573 例における背景因子別の「皮膚障害」の副作用発現率のうち、重篤な副作用発現割合についてサブグループ解析による検討を行った。統計学的な有意差が認められた項目は、「BMI」（p=0.014：χ2 検定）、「ATL の LSG 分類」（p=0.002：χ2 検定）、「PS」（p<0.001：χ2 検定）、「前治療（本剤投与開始時の状態）」（p=0.037：χ2 検定）、「その他の併用薬の有無」（p=0.001：Fisher の直接確率計算法）であった（表 3.2.2.2-1）。

表 3.2.2.2-1　背景因子別における皮膚障害の重篤な副作用発現割合におけるサブグループ解析結果（有意差が認められた項目）

要因		症例数	重篤な副作用（皮膚障害）			
			発現例数	発現件数	発現割合（%）	検定結果
対象例数		573	59	66	(10.3)	―
BMI	18.5kg/m^{2}未満	136	5	5	(3.7)	X)　p=0.014　*
	18.5kg/m^{2}以上25.0kg/m^{2}未満	357	42	49	(11.8)	
	25.0kg/m^{2}以上	72	10	10	(13.9)	
	不明	8	2	2	(25.0)	
対象疾患						
ATLのLSG分類	急性型	340	35	37	(10.3)	X)　p=0.002　**
	リンパ腫型	195	14	16	(7.2)	
	予後不良因子を有する慢性型	12	2	2	(16.7)	
	慢性型	10	3	6	(30.0)	
	くすぶり型	9	3	3	(33.3)	
	その他（皮膚型）	4	2	2	(50.0)	
全身状態（PS）	0	165	31	36	(18.8)	X)　p<0.001　***
	1	219	19	21	(8.7)	
	2	90	7	7	(7.8)	
	3	64	1	1	(1.6)	
	4	33	1	1	(3.0)	
	不明	2	0	0	(0.0)	
前治療						
本剤投与開始時の状態	再発	105	4	4	(3.8)	X)　p=0.037　*
	難治性	444	49	56	(11.0)	
	その他	9	2	2	(22.2)	
その他の併用薬	無	128	4	4	(3.1)	F)　p=0.001　**
	有	445	55	62	(12.4)	

F)　Fisherの直接確率計算法
X)　χ2検定
*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

3.2.2.3　皮膚障害の原因と推定される医薬品の併用状況

本剤以外の併用薬における「皮膚障害」発現に対する影響を確認するために、医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページに掲載されている「重篤副作用疾患対応マニュアル」の「中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症）（ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹）」[1)]及び「スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）」[2)] に推定原因医薬品として掲載されている薬剤について、その併用状況と皮膚障害の有無を確認した（表 3.2.2.3-1）。

「皮膚障害」を発現した薬剤に大きな偏りは認められなかったことから、使用された併用薬が「皮膚障害」の原因であるか否かは明確ではなかった。

表 3.2.2.3-1　皮膚障害リスク薬剤の併用状況と皮膚障害の有無

リスク薬剤	併用症例数	皮膚障害有		皮膚障害無	
		例数	（%）	例数	（%）
リスク薬剤使用症例	545	178	(32.7)	367	(67.3)
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	409	145	(35.5)	264	(64.5)
アセトアミノフェン	337	115	(34.1)	222	(65.9)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	111	36	(32.4)	75	(67.6)
アロプリノール	75	26	(34.7)	49	(65.3)
ファモチジン	60	19	(31.7)	41	(68.3)
レボフロキサシン水和物	41	20	(48.8)	21	(51.2)
イブプロフェン	35	12	(34.3)	23	(65.7)
ピペラシリンナトリウム	32	11	(34.4)	21	(65.6)
アムロジピンベシル酸塩	31	12	(38.7)	19	(61.3)
バンコマイシン塩酸塩	27	11	(40.7)	16	(59.3)
レバミピド	25	8	(32.0)	17	(68.0)
カルボシステイン	16	3	(18.8)	13	(81.3)
クラリスロマイシン	13	7	(53.8)	6	(46.2)
テイコプラニン	10	4	(40.0)	6	(60.0)
ミノサイクリン塩酸塩	7	0	(0.0)	7	(100.0)
ジクロフェナクナトリウム	5	0	(0.0)	5	(100.0)
フェニトイン	4	2	(50.0)	2	(50.0)
アモキシシリン水和物	4	0	(0.0)	4	(100.0)
スルピリン水和物	3	1	(33.3)	2	(66.7)
セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物	2	0	(0.0)	2	(100.0)
非ピリン系感冒剤	1	1	(100.0)	0	(0.0)
オセルタミビルリン酸塩	1	0	(0.0)	1	(100.0)

【引用文献】

1. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症）[monograph on the Internet]. 平成 18 年 11 月（平成 29 年 6 月改定）.
   Available from: http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf
2. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群 [monograph on the Internet]. 平成 18 年 11 月（平成 29 年 6 月改定）.
   Available from: http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf

3.2.2.4　ATL 皮膚病変の有無と皮膚障害

・ATL 皮膚病変を有する症例では、副作用「皮膚障害」の発現率 33.5%（62 例/185 例）であった。
・本剤投与回数カテゴリーのいずれにおいても、副作用「皮膚障害」の発現と ATL 皮膚病変の有無の間には統計学的に有意な関連は確認されなかった。

安全性解析対象症例 573 例のうち、調査票該当箇所が未記載であった 1 例を除いた 572 例において、本剤投与開始時における ATL 皮膚病変の有無と皮膚障害の副作用発現有無について確認した。皮膚障害の副作用発現率及び非発現率は、ATL 皮膚病変を有する症例においてそれぞれ 33.5%（62 例/185 例）及び 66.5%（123 例/185 例）、ATL 皮膚病変を有さない症例においてそれぞれ 32.0%（124 例/387 例）及び 68.0%（263 例/387 例）であった（表 3.2.2.4-1）。

また、皮膚障害の副作用の発現有無に応じて層別を行い、ATL 皮膚病変の有無における本剤平均投与回数の偏りを検討した。皮膚障害の副作用なし群において、ATL 皮膚病変有群における平均投与回数が統計学的に有意（p=0.013）に多かったが、皮膚障害の副作用あり群では統計学的な差は認められなかった（表 3.2.2.4-1）。

表 3.2.2.4-1　本剤投与開始時における ATL 皮膚病変の有無と皮膚障害発現率

項目	症例数	平均投与回数	皮膚障害の副作用あり			皮膚障害の副作用なし		
対象例数（未記載は除く）	572		例数（%）	平均投与回数	Wilcoxonの順位和検定	例数（%）	平均投与回数	Wilcoxonの順位和検定
ATL皮膚病変有	185	5.7回	62　（33.5）	6.6回	p=0.502	123　（66.5）	5.2回	p=0.013*
ATL皮膚病変無	387	5.2回	124　（32.0）	6.7回		263　（68.0）	4.5回	

*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001

更に、ATL 皮膚病変と皮膚障害の副作用の関連に対する本剤投与の交絡を減ずるため、投与回数（1～3 回/4～7 回/8 回以上）による調整を Mantel-Haenszel 検定により実施した。なお、有意水準は 5%とした。その結果、いずれの投与回数層においても調整オッズ比は 0.96（95%CI: 0.65~1.42）と統計学的に有意な関連は認められなかった（表 3.2.2.4-2）。

表 3.2.2.4-2　投与回数と ATL 皮膚病変有無別の皮膚障害発現率

投与回数 区分	症例数	ATL 皮膚病変	皮膚障害の副作用あり 例数（%）	皮膚障害の副作用なし 例数（%）	Breslow-Day-Tarone検定	調整オッズ比（95%CI）（Mantel-Haenszel 検定）
対象例数	572					
1～3回	49	あり	10　（20.4）	39　（79.6）	p=0.074	0.96 (0.65 ~ 1.42) (p=0.843)
	131	なし	13　（9.9）	118　（90.1）		
4～7回	56	あり	17　（30.4）	39　（69.6）		
	108	なし	33　（30.6）	75　（69.4）		
8回以上	80	あり	35　（43.8）	45　（56.3）		
	148	なし	78　（52.7）	70　（47.3）		

3.2.2.5　注入に伴う反応の副作用有無と皮膚障害

・副作用「注入に伴う反応」を発現した症例では、副作用「皮膚障害」の発現率 31.4%（54 例/172 例）であった。
・副作用「皮膚障害」の発現ありの層では、「注入に伴う反応」の副作用有群に比べて副作用無群における平均投与回数が統計学的に有意に多かったが、皮膚障害の副作用なしの層では副作用「注入に伴う反応」の有無と本剤の平均投与回数の間に統計学的な差は確認されなかった。

安全性解析対象症例 573 例において、注入に伴う反応の副作用発現有無と皮膚障害の副作用発現有無について確認した。皮膚障害の副作用発現率及び非発現率は、注入に伴う反応の副作用が発現した症例においてそれぞれ 31.4%（54 例/172 例）及び 68.6%（118 例/172 例）、注入に伴う反応の副作用が発現しなかった症例においてそれぞれ 32.9%（132 例/401 例）及び 67.1%（269 例/401 例）であった（表 3.2.2.5-1）。

また、皮膚障害の副作用の発現有無に応じて層別を行い、注入に伴う反応の副作用の有無における本剤平均投与回数の偏りを検討した。皮膚障害の副作用ありの層では、「注入に伴う反応」の副作用有群に比べて副作用無群における平均投与回数が統計学的に有意に多かったが（p=0.046：Wilcoxon の順位和検定）、皮膚障害の副作用なしの層では「注入に伴う反応」の副作用有群及び無群間で本剤平均投与回数に統計学的な差はなかった（表 3.2.2.5-1）。

表 3.2.2.5-1　注入に伴う反応の副作用有無と皮膚障害発現率

項目	症例数	平均投与回数	皮膚障害の副作用あり			皮膚障害の副作用なし		
対象例数	573		例数（%）	平均投与回数	Wilcoxonの順位和検定	例数（%）	平均投与回数	Wilcoxonの順位和検定
注入に伴う反応の副作用有	172	5.0回	54　（31.4）	6.2回	p=0.046*	118　（68.6）	4.5回	p=0.314
注入に伴う反応の副作用無	401	5.5回	132　（32.9）	6.9回		269　（67.1）	4.8回	

*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001

3.2.2.6　感染症及び免疫障害の有害事象有無と皮膚障害

・有害事象「感染症及び免疫障害」を発現した症例では、副作用「皮膚障害」の発現率 34.9%（61 例/175 例）であった。
・副作用「皮膚障害」の発現有無にかかわらず、有害事象「感染症及び免疫障害」の有無と本剤の平均投与回数の間に統計学的な差は確認されなかった。

安全性解析対象症例 573 例において、感染症及び免疫障害の有害事象が発現した症例と皮膚障害の発現率について確認した。皮膚障害の副作用発現率及び非発現率は、感染症及び免疫障害の有害事象が発現した症例においてそれぞれ 34.9%（61 例/175 例）及び 65.1%（114 例/175 例）、感染症及び免疫障害の有害事象を発現していない症例においてそれぞれ 31.4%（125 例/398 例）及び 68.6%（273 例/398 例）であった（表 3.2.2.6-1）。

また、感染症及び免疫障害の有害事象の有無における本剤平均投与回数の偏りを検討した。皮膚障害の副作用発現有無にかかわらず、感染症及び免疫障害の有害事象有無と本剤の平均投与回数の間に統計学的な差は認められなかった（表 3.2.2.6-1）。

表 3.2.2.6-1　感染症の有害事象有無と皮膚障害発現率

項目	症例数	平均投与回数	皮膚障害の副作用あり			皮膚障害の副作用なし		
対象例数	573		例数（%）	平均投与回数	Wilcoxonの順位和検定	例数（%）	平均投与回数	Wilcoxonの順位和検定
感染症の有害事象有	175	5.6回	61　（34.9）	6.9回	p=0.967	114　（65.1）	4.8回	p=0.450
感染症の有害事象無	398	5.3回	125　（31.4）	6.6回		273　（68.6）	4.7回	

また、感染症及び免疫障害の有害事象発現タイミング別での皮膚障害の発現状況について検討したところ、皮膚障害の副作用を発現した症例のうち、皮膚障害の副作用発現より前に感染症及び免疫障害の有害事象が認められた症例は 41.0%（25 例/61 例）であった（表 3.2.2.6-2）。

表 3.2.2.6-2　感染症の有害事象発現タイミング別での皮膚障害発現状況

項目		症例数	皮膚障害の副作用あり	
			例数（%）	
感染症の有害事象有		175	61	
	皮膚障害よりも前に発現		25	（41.0）
	皮膚障害よりも後に発現		36	（59.0）

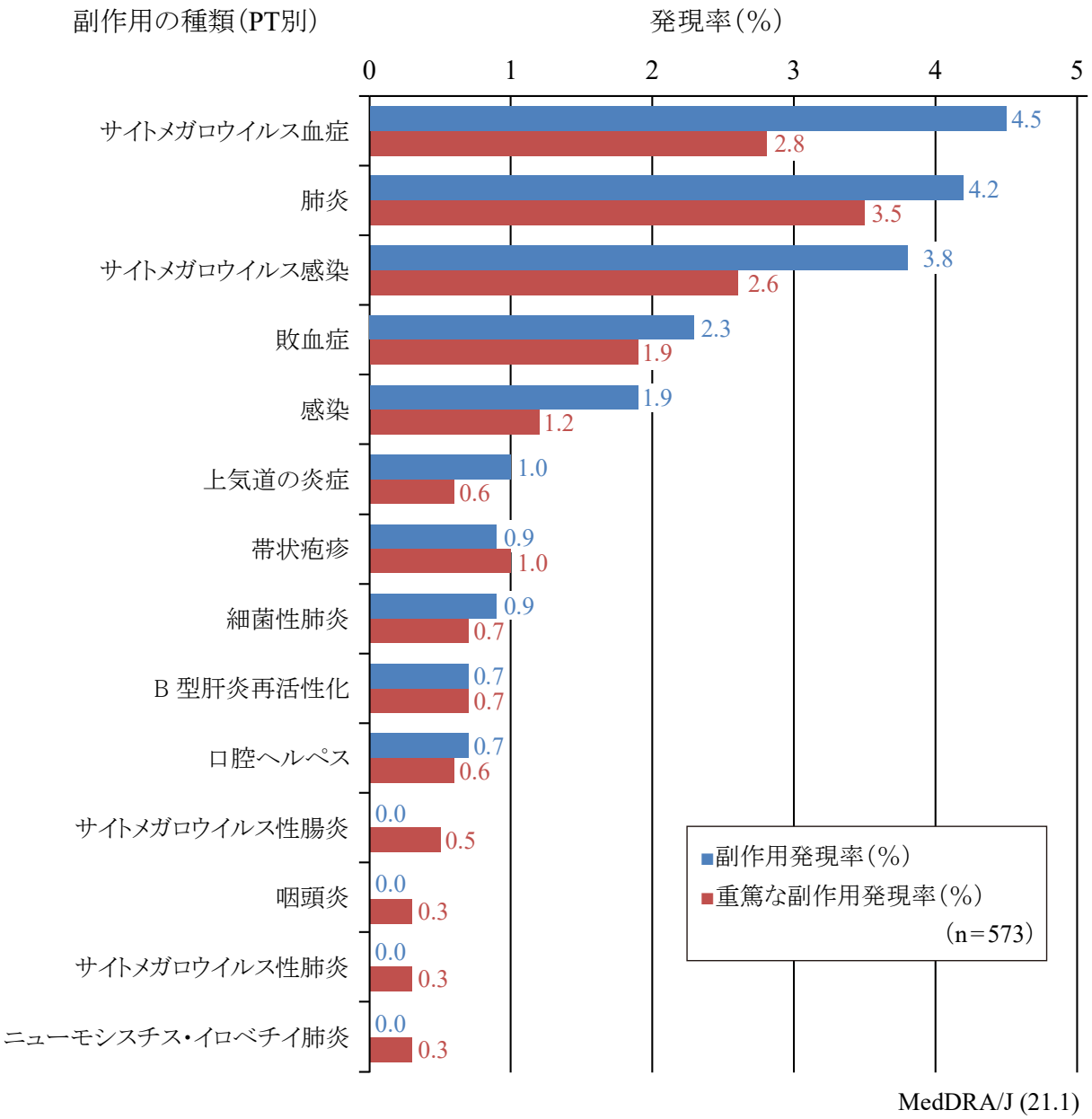
3.2.3　感染症及び免疫障害

・副作用「感染症及び免疫障害」の発現率：23.0%（132 例/573 例）
　初回投与から発現までの日数（中央値）：27.0 日
　発現までの投与回数（中央値）：3.0 回
　発現から回復又は警戒までの日数（中央値）：14.0 日
・主な重篤な副作用として、「肺炎」、「サイトメガロウイルス血症」、「サイトメガロウイルス感染」、「敗血症」が報告された。

「感染症及び免疫障害」の副作用は安全性解析対象症例の 23.0%（132 例/573 例）に 185 件認められた（図 3.2.3-1）。

※MedDRA/J Ver.21.1 の PT が菌血症、気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス感染、播種性結核、ウイルス性脳炎、毛包炎、真菌血症、真菌感染、Ｂ型肝炎、劇症肝炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、感染、インフルエンザ、髄膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜脳炎、上咽頭炎、口腔カンジダ症、外耳炎、中耳炎、腹膜炎、咽頭炎、肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、パラインフルエンザウイルス性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、偽膜性大腸炎、肺真菌症、腎膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、皮膚感染、全身性カンジダ、熱帯性痙性不全麻痺、尿路感染、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性腸炎、上気道の炎症、サイトメガロウイルス検査陽性、皮膚細菌感染、細菌性敗血症、腸球菌性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、アデノウイルス性出血性膀胱炎、Ｂ型肝炎再活性化、感染性腸炎、サイトメガロウイルス血症、Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性、白癬感染、細菌性肺炎、口腔真菌感染、真菌性肺炎、細菌性気管支炎、真菌性眼内炎、耳帯状疱疹、医療機器関連感染、ウイルス性膀胱炎、細菌性腸炎、口腔ヘルペス、アスペルギルス検査陽性、アスペルギルス検査、ニューモシスチス検査陽性、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、アスペルギルス感染、血管デバイス感染である事象

図 3.2.3-1　感染症及び免疫障害の副作用発現状況



3.2.3.1　感染症及び免疫障害の詳細

「感染症および免疫障害」として報告された副作用の発現例数は 132 例であり、本剤の初回投与から発現までの日数（中央値：最小値～最大値）は 27.0 日（2～294 日）、発現までの本剤の投与回数（中央値：最小値～最大値）は 3.0 回（1～10 回）であった。事象転帰が回復又は軽快となった 96 例での発現から回復又は軽快までの日数（中央値：最小値～最大値）は 14.0 日（2～403 日）であった（表 3.2.3.1-1）。また、64.4%（85 例/132 例）が重篤症例として報告された。

表 3.2.3.1-1　感染症及び免疫障害発現までの日数、投与回数、回復又は軽快までの日数

項目	安全性解析対象症例数	対象例数	対象件数	Mean（SD）	Median（Min-Max）
発現までの日数（日）	573	132	185	51.1（56.8）	27.0（2-294）
発現までの本剤投与回数（回）	573	132	185	3.9（2.5）	3.0（1-10）
発現から回復又は軽快までの日数（日）	573	96	125	31.0（53.5）	14.0（2-403）

3.2.3.2　背景因子別における感染症及び免疫障害の発現率

安全性解析対象症例 573 例において、背景因子別の「感染症および免疫障害」の副作用発現率のうち、重篤な副作用発現割合についてサブグループ解析による検討を行った。統計学的な有意差が認められた項目は、「性別」（p=0.003：Fisher の直接確率計算法）、「合併症の有無」（p<0.001：Fisher の直接確率計算法）、「合併症（自己免疫疾患）の有無」（p=0.002：Fisher の直接確率計算法）、「合併症（感染症）の有無」（p<0.001：Fisher の直接確率計算法）、「合併症（心機能障害）の有無」（p=0.016：Fisher の直接確率計算法）、「合併症（骨髄機能低下）の有無」（p=0.004：Fisher の直接確率計算法）、「既往歴の有無」（p=0.020：Fisher の直接確率計算法）、「既往歴（感染症）の有無」（p=0.046：Fisher の直接確率計算法）、「その他の併用薬の有無」（p<0.001：Fisher の直接確率計算法）、「その他の併用薬（使用理由：有害事象以外）の有無」（p=0.001：Fisher の直接確率計算法）であった（表 3.2.3.2-1）。

なお、感染症予防薬を併用していた症例は 80.8%（463 例/573 例）であり、併用症例における「感染症及び免疫障害」の発現率は 24.6%（114 例/463 例）であった。また、併用していない症例における発現率は 16.4%（18 例/110 例）であった。

表 3.2.3.2-1　背景因子別における感染症及び免疫障害の重篤な副作用発現割合におけるサブグループ解析結果（有意差が認められた項目）

要因			症例数	重篤な副作用（感染症及び免疫障害）			
				発現例数	発現件数	発現割合（%）	検定結果
対象例数			573	85	114	(14.8)	―
性別	男		307	58	77	(18.9)	F） p=0.003 **
	女		266	27	37	(10.2)	
		授乳中	0	0	0	―	
		妊娠中	0	0	0	―	
合併症		無	209	16	22	(7.7)	F） p<0.001 ***
		有	364	69	92	(19.0)	
	主な疾患名	高血圧	131	20	29	(15.3)	―
		便秘	64	16	24	(25.0)	
		高脂血症	38	3	4	(7.9)	
		高尿酸血症	37	9	13	(24.3)	
		不眠症	37	7	9	(18.9)	
		糖尿病	36	6	7	(16.7)	
		高カルシウム血症	28	9	11	(32.1)	
		２型糖尿病	25	8	9	(32.0)	
		胃食道逆流性疾患	23	2	2	(8.7)	
		慢性胃炎	21	5	11	(23.8)	
	自己免疫疾患	無	562	79	108	(14.1)	F） p=0.002 **
		有	11	6	6	(54.5)	
	主な疾患名	間質性肺疾患	2	0	0	(0.0)	―
		関節リウマチ	2	2	2	(100.0)	
		シェーグレン症候群	2	2	2	(100.0)	
		自己免疫性肝炎	1	0	0	(0.0)	
		皮膚筋炎	1	0	0	(0.0)	
		強皮症	1	0	0	(0.0)	
		全身性エリテマトーデス	1	1	1	(100.0)	
		熱帯性痙性不全麻痺	1	1	1	(100.0)	
	感染症	無	490	57	80	(11.6)	F） p<0.001 ***
		有	83	28	34	(33.7)	
	主な疾患名	サイトメガロウイルス血症	12	5	5	(41.7)	―
		サイトメガロウイルス感染	11	6	8	(54.5)	
		肺炎	11	4	4	(36.4)	
		非定型マイコバクテリア感染	7	2	2	(28.6)	
		帯状疱疹	6	1	2	(16.7)	
		感染	4	2	3	(50.0)	
		サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	4	1	2	(25.0)	
		敗血症	3	2	2	(66.7)	
		熱帯性痙性不全麻痺	3	1	1	(33.3)	
		尿路感染	3	0	0	(0.0)	

F） Fisherの直接確率計算法

X） χ2検定

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

MedDRA/J （21.1）

表 3.2.3.2-1　背景因子別における感染症及び免疫障害の重篤な副作用発現割合におけるサブグループ解析結果（有意差が認められた項目）（続き）

要因			症例数	重篤な副作用（感染症及び免疫障害）			
				発現例数	発現件数	発現割合（%）	検定結果
心機能障害		無	516	70	95	(13.6)	F)　p=0.016　*
		有	57	15	19	(26.3)	
	主な疾患名	狭心症	18	4	4	(22.2)	—
		心房細動	10	1	1	(10.0)	
		心不全	10	5	8	(50.0)	
		大動脈弁狭窄	5	3	6	(60.0)	
		不整脈	4	1	1	(25.0)	
		心筋梗塞	3	1	1	(33.3)	
		慢性心不全	2	1	1	(50.0)	
		うっ血性心不全	2	0	0	(0.0)	
		急性心筋梗塞	1	0	0	(0.0)	
		アダムス・ストークス症候群	1	0	0	(0.0)	
		大動脈弁閉鎖不全症	1	0	0	(0.0)	
		心房中隔欠損症	1	0	0	(0.0)	
		心房頻脈	1	0	0	(0.0)	
		第二度房室ブロック	1	0	0	(0.0)	
		心筋虚血	1	0	0	(0.0)	
		上室性期外収縮	1	0	0	(0.0)	
		上室性頻脈	1	1	1	(100.0)	
		発作性頻脈	1	0	0	(0.0)	
		三尖弁閉鎖不全症	1	0	0	(0.0)	
		心室性期外収縮	1	0	0	(0.0)	
		心室性頻脈	1	0	0	(0.0)	
		心室血栓症	1	0	0	(0.0)	
		心臓弁膜疾患	1	0	0	(0.0)	
骨髄機能低下		無	540	74	100	(13.7)	F)　p=0.004　**
		有	33	11	14	(33.3)	
	主な疾患名	発熱性好中球減少症	13	5	7	(38.5)	—
		播種性血管内凝固	7	4	5	(57.1)	
		好中球減少症	7	3	3	(42.9)	
		血小板減少症	4	2	3	(50.0)	
		汎血球減少症	3	1	2	(33.3)	
		無顆粒球症	1	0	0	(0.0)	
		貧血	1	1	1	(100.0)	
		びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1	0	0	(0.0)	
		リンパ節症	1	0	0	(0.0)	
		リンパ球減少症	1	0	0	(0.0)	
		骨髄異形成症候群	1	0	0	(0.0)	
		骨髄炎	1	0	0	(0.0)	
		形質細胞性骨髄腫	1	0	0	(0.0)	
		先天性再生不良性貧血	1	0	0	(0.0)	
		出血性素因	1	1	1	(100.0)	

F)　Fisherの直接確率計算法

X)　χ2検定

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

MedDRA/J （21.1）

表 3.2.3.2-1　背景因子別における感染症及び免疫障害の重篤な副作用発現割合におけるサブグループ解析結果（有意差が認められた項目）（続き）

要因			症例数	重篤な副作用（感染症及び免疫障害）			
				発現例数	発現件数	発現割合（%）	検定結果
既往歴		無	400	50	68	(12.5)	F)　p=0.020　*
		有	173	35	46	(20.2)	
	主な疾患名	虫垂炎	14	3	4	(21.4)	－
		子宮平滑筋腫	10	1	1	(10.0)	
		脳梗塞	8	2	2	(25.0)	
		胃潰瘍	8	4	5	(50.0)	
		帯状疱疹	8	0	0	(0.0)	
		ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	8	2	2	(25.0)	
		高血圧	7	2	2	(28.6)	
		胆石症	6	1	1	(16.7)	
		結腸癌	6	2	2	(33.3)	
		鼡径ヘルニア	6	0	0	(0.0)	
	感染症	無	516	71	94	(13.8)	F)　p=0.046　*
		有	57	14	20	(24.6)	
	主な疾患名	虫垂炎	14	3	4	(21.4)	－
		帯状疱疹	8	0	0	(0.0)	
		ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	8	2	2	(25.0)	
		肺炎	4	1	1	(25.0)	
		糞線虫症	4	3	6	(75.0)	
		ジフテリア	2	1	1	(50.0)	
		サイトメガロウイルス性腸炎	2	0	0	(0.0)	
		サイトメガロウイルス血症	2	2	3	(100.0)	
		気管支炎	1	0	0	(0.0)	
		蜂巣炎	1	0	0	(0.0)	
		慢性Ｃ型肝炎	1	0	0	(0.0)	
		慢性副鼻腔炎	1	1	1	(100.0)	
		精巣上体炎	1	1	1	(100.0)	
		陰部ヘルペス	1	0	0	(0.0)	
		Ｂ型肝炎	1	1	2	(100.0)	
		乳腺炎	1	0	0	(0.0)	
		ヘルペス性髄膜脳炎	1	0	0	(0.0)	
		食道カンジダ症	1	1	1	(100.0)	
		口腔カンジダ症	1	0	0	(0.0)	
		中耳炎	1	0	0	(0.0)	
		歯周病	1	0	0	(0.0)	
		サイトメガロウイルス性肺炎	1	0	0	(0.0)	
		急性腎盂腎炎	1	0	0	(0.0)	
		副鼻腔炎	1	0	0	(0.0)	
		サイトメガロウイルス性胃炎	1	1	1	(100.0)	
		アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	0	0	(0.0)	
		急性Ｂ型肝炎	1	0	0	(0.0)	
		細菌性肺炎	1	0	0	(0.0)	
		肺感染	1	0	0	(0.0)	
		口腔真菌感染	1	0	0	(0.0)	
		クリプトコッカス性肺炎	1	0	0	(0.0)	

F)　Fisherの直接確率計算法
X)　χ2検定
*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001
MedDRA/J （21.1）

表 3.2.3.2-1　背景因子別における感染症及び免疫障害の重篤な副作用発現割合におけるサブグループ解析結果（有意差が認められた項目）（続き）

要因		症例数	重篤な副作用（感染症及び免疫障害）			
			発現例数	発現件数	発現割合（%）	検定結果
その他の併用薬	無	128	3	3	(2.3)	F） p<0.001 ***
	有	445	82	111	(18.4)	
主な薬剤名	プレドニゾロン	113	15	21	(13.3)	－
	酸化マグネシウム	90	15	25	(16.7)	
	ランソプラゾール	79	16	22	(20.3)	
	アロプリノール	74	16	23	(21.6)	
	ガンシクロビル（注）	57	38	56	(66.7)	
	フィルグラスチム（遺伝子組換え）	54	16	20	(29.6)	
	セフェピム塩酸塩水和物（注）	52	17	23	(32.7)	
	メロペネム水和物（注）	52	23	31	(44.2)	
	ファモチジン	47	7	12	(14.9)	
	オロパタジン塩酸塩	46	5	9	(10.9)	
その他の併用薬（使用理由：有害事象以外）	無	248	23	31	(9.3)	F） p=0.001 **
	有	325	62	83	(19.1)	
主な薬剤名	酸化マグネシウム	88	15	25	(17.0)	－
	ランソプラゾール	79	16	22	(20.3)	
	アロプリノール	71	16	23	(22.5)	
	ファモチジン	46	7	12	(15.2)	
	ラベプラゾールナトリウム	38	8	12	(21.1)	
	メコバラミン	32	6	11	(18.8)	
	アムロジピンベシル酸塩	29	4	6	(13.8)	
	フェブキソスタット	28	7	11	(25.0)	
	オメプラゾール	25	5	9	(20.0)	
	レバミピド	24	6	11	(25.0)	

F）Fisherの直接確率計算法
X）χ2検定
*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001
MedDRA/J（21.1）

3.2.3.3　「B 型肝炎」の再活性化

「B 型肝炎の再活性化」が 2.6%（5 例/189 例）に認められた。

「B 型肝炎」の再活性化が認められた症例一覧を表 3.2.3.3-1 に示した。

本剤投与開始時に HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかが陽性（＋）であった症例は 189 例であり、うち 2.6%（5 例/189 例）に「B 型肝炎の再活性化」が認められた。B 型肝炎ウイルス抗原・抗体の発現状況ごとの再活性化率は、「HBs 抗原（－）、HBc 抗体（＋）、HBs 抗体（－）」8.1%（3 例/37 例）及び「HBs 抗原（－）、HBc 抗体（＋）、HBs 抗体（＋）」2.3%（2 例/87 例）であり、本剤投与開始時に「HBs 抗原（＋）」であった 19 例では「B 型肝炎の再活性化」は認められなかった（表 3.2.3.3-1）。

表 3.2.3.3-1　B 型肝炎の再活性化が認められた症例一覧

No	PT表記	有害事象名（医師記載）	発現までの本剤投与回数	発現までの日数	重篤性	転帰	発現から回復又は軽快までの日数	本剤との因果関係	併用療法の有無
1	B型肝炎再活性化	B型肝炎の再活性化	8	56	重篤	回復	76	関連あり	無
2	B型肝炎再活性化	B型肝炎の再活性化	8	159	重篤	回復	169	関連あり	有（髄注）
3	B型肝炎再活性化	HBVウイルス再活性化 HBV再活性化	7	88	重篤	回復	32	関連あり	有（髄注）
4	B型肝炎再活性化	HBV再活性化	8	73	重篤	軽快	12	関連あり	有（その他）
5	B型肝炎	de novo肝炎	8	69	重篤	未回復	－	関連あり	無

No	投与前抗体検査結果				発現時抗体検査結果			
	合併症/既往歴欄のHBs抗原	合併症/既往歴欄のHBc抗体	合併症/既往歴欄のHBs抗体	合併症/既往歴欄のHBV-DNA [Logコピー/ml]	臨床検査値欄のHBs抗原	臨床検査値欄のHBc抗体	臨床検査値欄のHBs抗体	臨床検査値欄のHBV-DNA [Logコピー/ml]
1	（－）	（＋）	（－）	測定（0）	未実施	未実施	未実施	未実施
2	（－）	（＋）	（－）	測定（0）	不明	不明	不明	3.3
3	（－）	（＋）	（－）	測定（0）	不明	不明	不明	2.1
4	（－）	（＋）	（＋）	測定（0）	不明	不明	不明	2.1
5	（－）	（＋）	（＋）	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施

MedDRA/J （21.1）

3.2.3.4　「自己免疫疾患」の悪化

「合併症（シェーグレン症候群）の悪化」が 1 例に認められた。

「自己免疫疾患」の悪化※が認められた症例一覧を表 3.2.3.3-2 に示した。

本剤投与開始時に「自己免疫疾患」の合併症を有していた症例は 11 例であり、疾患名は「間質性肺疾患」、「関節リウマチ」及び「シェーグレン症候群」各 2 例並びに「自己免疫性肝炎」、「皮膚筋炎」、「強皮症」、「全身性エリテマトーデス」及び「熱帯性痙性不全麻痺」各 1 例であった。合併症を有していた 11 例のうち 1 例において、「合併症（シェーグレン症候群）の悪化」が認められた（表 3.2.3.3-2）。

※MedDRA/J Ver.21.1 の PT がリウマチ性多発筋痛、シェーグレン症候群である事象

表 3.2.3.3-2　自己免疫疾患の増悪が認められた症例一覧

PT表記	有害事象名（医師記載）	発現までの本剤投与回数	発現までの日数	重篤性	転帰	発現から回復までの日数	本剤との因果関係
シェーグレン症候群	合併症（シェーグレン症候群）の悪化	4	27	非重篤	回復	37	関連あり

MedDRA/J （21.1）

3.2.4　腫瘍崩壊症候群

・副作用「腫瘍崩壊症候群」の発現率：2.8%（16 例/573 例）
・事象発現までの本剤投与回数（中央値）：1.0 回

「腫瘍崩壊症候群※」については、安全性解析対象症例の 2.8%（16 例/573 例）に 16 件認められた。そのうち、重篤と判定された症例は 7 例であった。本剤投与開始から事象発現までの日数（中央値：最小値～最大値）は 2.0 日（1～39 日）、事象発現までの本剤投与回数（中央値：最小値～最大値）は 1.0 回（1～2 回）であった。事象転帰が回復又は軽快となった 13 例での発現から回復又は軽快までの日数（中央値：最小値～最大値）は 15.0 日（4～106 日）であった（表 3.2.4-1）。

※MedDRA/J Ver.21.1 の PT が腫瘍崩壊症候群である事象

表 3.2.4-1　腫瘍崩壊症候群発現までの日数、投与回数、回復又は軽快までの日数

項目	安全性解析対象症例数	対象例数	対象件数	Mean（SD）	Median（Min-Max）
発現までの日数（日）	573	16	16	4.8（9.2）	2.0（1-39）
発現までの本剤投与回数（回）	573	16	16	1.1（0.3）	1.0（1-2）
発現から回復又は軽快までの日数（日）	573	13	13	24.5（27.5）	15.0（4-106）

3.2.4.1　背景因子別における腫瘍崩壊症候群の発現率

重篤副作用（10 例以上の症例数が集積された事象）に該当しなかったことから、背景因子別における「腫瘍崩壊症候群」の重篤な副作用発現割合に関するサブグループ解析による検討は実施しなかった。

3.3　造血幹細胞移植の状況

3.3.1　造血幹細胞移植前投与

造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例における有害事象「GVHD」発現率：
65.3%（32 例/49 例）
・発現した主な GVHD：「急性移植片対宿主病」48.9%（22 件/45 件）
そのうち、Grade III 及び IV：各 21.9%（7 例/32 例）
・生着が認められた症例：40 例
・発現症例の年齢（中央値）：59.0 歳
・移植から GVHD 発現までの日数（中央値）：38.0 日

造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例における各種移植片対宿主病（これらの事象の総称名を「GVHD」と表記する）の有害事象発現状況及を表 3.3.1-1 に示した。また、造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の一覧を表 3.3.1-2 に示した。

造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例は 49 例であり、そのうち有害事象として報告された GVHD は 65.3%（32 例/49 例）で、発現件数は 45 件であった。発現した主な GVHD の発現件数率は「急性移植片対宿主病」48.9%（22 件/45 件）であり、転帰が死亡であった GVHD は 22.2%（10 件/45 件）であった（表 3.3.1-1）。

造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例のうち、急性 GVHD は 65.3%（32 例/49 例）に発現し、このうち Grade III 及び Grade IV は各 21.9%（7 例/32 例）であった。生着が認められた症例は 81.6%（40 例/49 例）であった。

造血幹細胞移植前に本剤を投与した 49 例における年齢中央値（最小値～最大値）は 59.0 歳（41～71 歳）であり、70 歳未満が 95.9%（47 例/49 例）であった。また、移植から GVHD 発現までの日数が不明であった 7 件を除いた 38 件における移植から GVHD 発現までの日数（中央値：最小値～最大値）は 38.0 日（10～281 日）であった。

表 3.3.1-1　造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例における GVHD の有害事象発現状況

項目		移植前投与 例数（%）	
対象例数		49	
GVHDの有害事象発現	無	17	(34.7)
	有	32	(65.3)
ドナー[a]	同種（血縁）	12	(24.5)
	同種（非血縁）	37	(75.5)
	同系	0	(0.0)
	自家	0	－
GVHDの有害事象発現有の詳細		移植前投与 件数（%）[b]	
GVHDの発現件数		45	
事象名（PT）	移植片対宿主病	6	(13.3)
	皮膚移植片対宿主病	5	(11.1)
	肝移植片対宿主病	2	(4.4)
	急性移植片対宿主病	22	(48.9)
	慢性移植片対宿主病	8	(17.8)
	慢性腸管移植片対宿主病	1	(2.2)
	消化管移植片対宿主病	1	(2.2)
	血液幹細胞移植不全	0	(0.0)
移植から発現までの日数	1～10	1	(2.2)
	11～20	6	(13.3)
	21～30	5	(11.1)
	31～40	8	(17.8)
	41～	18	(40.0)
	不明	7	(15.6)
重篤性	非重篤	11	(24.4)
	死亡	10	(22.2)
	死亡につながるおそれ	3	(6.7)
	障害につながるおそれ	1	(2.2)
	入院又は入院期間の延長	11	(24.4)
	上記に準じて重篤	3	(6.7)
	重篤だが詳細不明	9	(20.0)
転帰	回復	5	(11.1)
	軽快	12	(26.7)
	未回復	9	(20.0)
	死亡	10	(22.2)
	不明	9	(20.0)
本剤との因果関係	無	16	(35.6)
	有	29	(64.4)

MedDRA/J （21.1）
a: 割合の分母は同種（血縁）、同種（非血縁）、同系の合計
b: 割合の分母は、GVHDの発現件数、同一の事象が複数回発現している場合は重複集計（同一症例同一PTも同様）

表 3.3.1-2　造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の詳細

No	ドナー	ATLのLSG分類	治療ライン（本剤までの治療歴）	本剤投与回数	前移植	既往歴GVHDの有無	合併症GVHDの有無	最終投与から移植までの日数	移植前治療	種類	HLA	生着の有無 移植から生着までの日数	生存の確認 転帰 移植から転帰確認までの日数	急性GVHD 有無 Grade（重症度）	慢性GVHD 有無	移植日以降に発現したGVHDの発現状況						
																有害事象GVHDの有無	PT表記 有害事象名（医師記載）	移植から発現までの日数	重篤性	転帰	本剤の因果関係	処置薬（ステロイド）処置薬（その他）
1	同種（血縁）	急性型	3次治療	8	無	無	無	27	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 17	生存 143	有 I	有	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD 慢性移植片対宿主病 慢性GVHD	31 74	重篤 重篤	－ －	関連なし 関連あり	無 無 無 無
2	同種（血縁）	リンパ腫型	3次治療	8	無	無	無	27	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 23	死亡 76	有 IV	無	有	移植片対宿主病 腸管GVHD 急性移植片対宿主病 急性GVHD	32 23	死亡につながるおそれ 入院又は入院期間の延長、上記に準じて重篤	未回復 未回復	関連なし 関連なし	無 有 有 有
3	同種（血縁）	急性型	3次治療	3	有	無	無	191	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 21	生存 21	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
4	同種（血縁）	急性型	2次治療	2	無	無	無	64	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 18	有 IV	無	有	移植片対宿主病 GVHD	10	死亡	死亡	関連あり	無 無
5	同種（血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	34	骨髄非破壊的前治療	末梢血	適合	生着 11	生存 136	有 III	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
6	同種（血縁）	急性型	2次治療	4	無	無	無	28	骨髄破壊的前治療	末梢血	適合	生着 13	死亡 89	有 評価不能	無	有	肝移植片対宿主病 肝GVHD 皮膚移植片対宿主病 皮膚GVHD	60 29	死亡 非重篤	死亡 軽快	関連あり 関連あり	無 無 無 無
7	同種（血縁）	急性型	2次治療	5	無	無	無	22	骨髄非破壊的前治療	末梢血	適合	生着 10	死亡 132	有 III	有	有	移植片対宿主病 GVHD	69	死亡	死亡	関連なし	有 無
8	同種（血縁）	急性型	4次治療	8	有	無	無	51	骨髄非破壊的前治療	末梢血	適合	生着 23	死亡 31	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
9	同種（血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	35	骨髄非破壊的前治療	末梢血	その他	生着 10	生存 442	有 II	有	有	肝移植片対宿主病 肝GVHD 皮膚移植片対宿主病 皮膚GVHD	52 101	入院又は入院期間の延長 入院又は入院期間の延長	軽快 軽快	関連あり 関連あり	有 有 有 有
10	同種（血縁）	急性型	2次治療	2	無	無	無	87	骨髄非破壊的前治療	末梢血	その他	生着 11	死亡 33	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
11	同種（血縁）	リンパ腫型	3次治療	3	無	無	無	35	骨髄非破壊的前治療	末梢血	その他	不明	死亡 33	－ 不明	－	無	－ －	－	－	－	－	－ －
12	同種（血縁）	急性型	2次治療	3	有	無	無	35	骨髄非破壊的前治療	末梢血	その他	生着 11	死亡 33	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
13	同種（非血縁）	急性型	3次治療	8	無	無	無	46	骨髄破壊的前治療	骨髄	適合	生着 18	死亡 106	有 II	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －

MedDRA/J （21.1）

表 3.3.1-2　造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の詳細（続き）

No	ドナー	ATLのLSG分類	治療ライン（本剤までの治療歴）	本剤投与回数	前移植	既往歴GVHDの有無	合併症GVHDの有無	最終投与から移植までの日数	移植前治療	種類	HLA	生着の有無 移植から生着までの日数	生存の確認	急性GVHD	慢性GVHD	移植日以降に発現したGVHDの発現状況						
													転帰 移植から転帰確認までの日数	有無 Grade（重症度）	有無	有害事象GVHDの有無	PT表記 有害事象名（医師記載）	移植から発現までの日数	重篤性	転帰	本剤の因果関係	処置薬（ステロイド）処置薬（その他）
14	同種（非血縁）	急性型	3次治療	8	無	無	無	83	骨髄破壊的前治療	骨髄	適合	生着 42	生存 87	有 II	有	無	－ －	－	－	－	－	－ －
15	同種（非血縁）	リンパ腫型	2次治療	1	無	無	無	38	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 13	生存 168	有 I	無	有	急性移植片対宿主病 皮膚急性GVHD	31	非重篤	軽快	関連なし	無 無
16	同種（非血縁）	リンパ腫型	2次治療	3	無	無	無	63	骨髄破壊的前治療	骨髄	適合	生着 16	死亡 147	有 IV	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	40	死亡	死亡	関連なし	無 無
17	同種（非血縁）	急性型	2次治療	4	無	無	無	150	骨髄破壊的前治療	骨髄	適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 18	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
18	同種（非血縁）	急性型	4次治療	5	無	無	無	36	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 16	生存 134	有 III	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	54	死亡につながるおそれ	未回復	関連あり	無 無
19	同種（非血縁）	急性型	2次治療	5	無	無	無	48	骨髄破壊的前治療	骨髄	適合	生着 24	死亡 138	有 II	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	67	重篤	軽快	関連なし	無 無
20	同種（非血縁）	リンパ腫型	2次治療	3	無	無	無	119	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 20	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
21	同種（非血縁）	リンパ腫型	2次治療	8	無	無	無	144	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 19	生存 85	有 III	有	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD 慢性移植片対宿主病 器質化肺炎（慢性GVHD）	22 281	入院又は入院期間の延長 障害につながるおそれ	回復 軽快	関連あり 関連あり	無 無 無 無
22	同種（非血縁）	急性型	2次治療	7	無	無	無	23	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 15	死亡 81	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
23	同種（非血縁）	リンパ腫型	3次治療	2	無	無	無	39	骨髄破壊的前治療	骨髄	適合	生着 19	死亡 34	有 IV	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	15	入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	有 無
24	同種（非血縁）	リンパ腫型	2次治療	8	無	無	無	54	骨髄非破壊的前治療	骨髄	適合	生着 16	生存 116	有 I	無	有	移植片対宿主病 GVHD	35	入院又は入院期間の延長	未回復	関連あり	有 無
25	同種（非血縁）	急性型	2次治療	4	無	無	無	99	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 17	生存 137	有 II	有	無	－ －	－	－	－	－	－ －

MedDRA/J （21.1）

表 3.3.1-2　造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の詳細（続き）

No	ドナー	ATLのLSG分類	治療ライン（本剤までの治療歴）	本剤投与回数	前移植	既往歴GVHDの有無	合併症GVHDの有無	最終投与から移植までの日数	移植前治療	種類	HLA	生着の有無 移植から生着までの日数	生存の確認	急性GVHD	慢性GVHD	移植日以降に発現したGVHDの発現状況						
													転帰 移植から転帰確認までの日数	有無 Grade（重症度）	有無	有害事象GVHDの有無	PT表記 有害事象名（医師記載）	移植から発現までの日数	重篤性	転帰	本剤の因果関係	処置薬（ステロイド）処置薬（その他）
26	同種（非血縁）	予後不良因子を有する慢性型	2次治療	5	無	無	無	70	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 15	死亡 167	有 I	有	有	皮膚移植片対宿主病 皮疹GVHD 慢性腸管移植片対宿主病 移植後腸管慢性GVHD	18 91	非重篤 死亡	軽快 死亡	関連あり 関連あり	無 無 無 無
27	同種（非血縁）	急性型	2次治療	5	無	無	無	37	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 18	死亡 62	有 IV	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	28	死亡	死亡	関連あり	無 無
28	同種（非血縁）	急性型	2次治療	1	無	無	無	20	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 15	死亡 93	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
29	同種（非血縁）	急性型	2次治療	5	無	無	無	52	骨髄破壊的前治療	骨髄	一座不適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 219	有 IV	有	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD 慢性移植片対宿主病 慢性GVHD	75 75	上記に準じて重篤 死亡、上記に準じて重篤	未回復 死亡	関連なし 関連なし	無 無 無 無
30	同種（非血縁）	リンパ腫型	2次治療	4	無	無	無	29	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 15	生存 323	有 I	有	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD 慢性移植片対宿主病 慢性GVHD	78 183	非重篤 非重篤	回復 軽快	関連なし 関連なし	無 無 無 無
31	同種（非血縁）	急性型	2次治療	7	無	無	無	16	骨髄破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 20	生存 469	有 III	有	有	急性移植片対宿主病 移植後急性GVHD 慢性移植片対宿主病 慢性GVHD	13 154	死亡につながるおそれ、入院又は入院期間の延長 重篤	回復 軽快	関連あり 関連あり	有 有 無 無
32	同種（非血縁）	急性型	3次治療	6	無	無	無	24	骨髄非破壊的前治療	骨髄	一座不適合	生着 19	生存 211	有 II	有	有	移植片対宿主病 GVHD	36	非重篤	未回復	関連あり	有 無
33	同種（非血縁）	急性型	3次治療	6	無	無	無	15	骨髄破壊的前治療	骨髄	二座不適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 44	無 －	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
34	同種（非血縁）	急性型	3次治療	10	無	無	無	41	骨髄非破壊的前治療	骨髄	二座不適合	生着 17	生存 129	有 IV	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	16	死亡	死亡	関連あり	無 無
35	同種（非血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	57	骨髄非破壊的前治療	骨髄	二座不適合	生着 15	生存 113	有 I	無	無	－ －	－	－	－	－	－ －
36	同種（非血縁）	急性型	－	5	無	無	無	6	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	一座不適合	本調査票観察期間中に達成せず	生存 164	有 I	有	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD 慢性移植片対宿主病 慢性GVHD	18 99	入院又は入院期間の延長 入院又は入院期間の延長	未回復 未回復	関連あり 関連あり	無 無 無 無

MedDRA/J （21.1）

表 3.3.1-2　造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の詳細（続き）

No	ドナー	ATLのLSG分類	治療ライン（本剤までの治療歴）	本剤投与回数	前移植	既往歴GVHDの有無	合併症GVHDの有無	最終投与から移植までの日数	移植前治療	種類	HLA	生着の有無 移植から生着までの日数	生存の確認	急性GVHD	慢性GVHD	移植日以降に発現したGVHDの発現状況						
													転帰 移植から転帰確認までの日数	有無 Grade（重症度）	有無	有害事象GVHDの有無	PT表記 有害事象名（医師記載）	移植から発現までの日数	重篤性	転帰	本剤の因果関係	処置薬（ステロイド）処置薬（その他）
37	同種（非血縁）	急性型	2次治療	4	無	無	無	30	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	一座不適合	生着 20	死亡 156	有 III	無	有	消化管移植片対宿主病 腸管GVHD 皮膚移植片対宿主病 皮膚GVHD	106 41	入院又は入院期間の延長 非重篤	軽快 軽快	関連なし 関連なし	有 無 無 無
38	同種（非血縁）	急性型	2次治療	3	無	無	無	91	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	一座不適合	生着 19	死亡 27	無 ―	無	無	― ―	―	―	―	―	― ―
39	同種（非血縁）	急性型	2次治療	1	無	無	無	13	骨髄破壊的前治療	臍帯血	一座不適合	生着 20	死亡 121	有 III	無	有	急性移植片対宿主病 aGVHD	25	死亡	死亡	関連あり	有 無
40	同種（非血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	51	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	生着 43	死亡 68	無 ―	無	無	― ―	―	―	―	―	― ―
41	同種（非血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	71	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	生着 17	生存 117	有 I	無	有	皮膚移植片対宿主病 皮膚GVHD	31	入院又は入院期間の延長	回復	関連あり	無 有
42	同種（非血縁）	リンパ腫型	3次治療	8	有	無	無	22	骨髄破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	生着 23	死亡 121	有 II	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	84	重篤	回復	関連あり	無 無
43	同種（非血縁）	急性型	2次治療	3	無	無	無	31	骨髄破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	生着 24	死亡 111	有 II	無	有	移植片対宿主病 急性GVHD	31	非重篤	軽快	関連なし	有 無
44	同種（非血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	28	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	生着 23	死亡 169	無 ―	無	無	― ―	―	―	―	―	― ―
45	同種（非血縁）	急性型	3次治療	8	無	無	無	115	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 18	無 ―	無	無	― ―	―	―	―	―	― ―
46	同種（非血縁）	急性型	2次治療	8	無	無	無	16	骨髄破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	生着 27	死亡 38	無 ―	無	無	― ―	―	―	―	―	― ―
47	同種（非血縁）	急性型	2次治療	7	無	無	無	23	骨髄破壊的前治療	臍帯血	二座不適合	本調査票観察期間中に達成せず	死亡 34	無 ―	無	無	― ―	―	―	―	―	― ―
48	同種（非血縁）	急性型	2次治療	3	無	無	無	28	―	臍帯血	二座不適合	生着	生存 162	― 不明	―	無	― ―	―	―	―	―	― ―
49	同種（非血縁）	急性型	3次治療	8	無	無	無	17	骨髄破壊的前治療	臍帯血	その他	生着 28	死亡 106	有 評価不能	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	17	死亡	死亡	関連なし	無 無

MedDRA/J （21.1）

3.3.2　造血幹細胞移植後投与

・造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例における有害事象「GVHD」発現率：16.2%（6 例/37 例）
　発現した主な GVHD：「移植片対宿主病」66.7%（4 件/6 件）
・有害事象「GVHD」発現症例における各日数
　移植から本剤投与開始までの日数（中央値）：65.5 日
　移植から GVHD 発現までの日数（中央値）：38.0 日

造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例における各 GVHD の有害事象発現状況及を表 3.3.2-1 に示した。また、造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例の一覧を表 3.3.2-2 に示した。

造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例は 37 例であり、そのうち有害事象として報告された GVHD は 16.2%（6 例/37 例）、「自家」を除いた 35 例では 17.1%（6 例/35 例）であり、発現件数は 6 件であった。発現した主な GVHD の発現件数率は「移植片対宿主病」66.7%（4 件/6 件）であり、転帰が死亡であった事象は「急性移植片対宿主病」であり、本剤との因果関係なしと判断された（表 3.3.2-1）。

造血幹細胞移植後に本剤を投与した 37 例のうち、GVHD 発現のリスクがない「自家」を除いた 35 例における移植から本剤投与開始までの日数（中央値：最小値～最大値）は 155.0 日（2～4475 日）であった。また、GVHD の有害事象を発現した 6 例における本剤投与開始までの日数（中央値：最小値～最大値）は 65.5 日（2～165 日）であり、移植から GVHD 発現までの日数（中央値：最小値～最大値）は 38.0 日（10～281 日）であった。

表 3.3.2-1　造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例における GVHD の有害事象発現状況

項目		移植後投与 例数（%）	
対象例数		37	
GVHDの有害事象発現	無	31	(83.8)
	有	6	(16.2)
ドナー[a]	同種（血縁）	10	(28.6)
	同種（非血縁）	24	(68.6)
	同系	1	(2.9)
	自家	2	－
GVHDの有害事象発現有の詳細		移植後投与 件数（%）[b]	
GVHDの発現件数		6	
事象名（PT）	移植片対宿主病	4	(66.7)
	皮膚移植片対宿主病	0	(0.0)
	肝移植片対宿主病	0	(0.0)
	急性移植片対宿主病	1	(16.7)
	慢性移植片対宿主病	0	(0.0)
	慢性腸管移植片対宿主病	0	(0.0)
	消化管移植片対宿主病	0	(0.0)
	血液幹細胞移植不全	1	(16.7)
移植から発現までの日数	1～10	0	(0.0)
	11～20	0	(0.0)
	21～30	0	(0.0)
	31～40	0	(0.0)
	41～	6	(100.0)
	不明	0	(0.0)
重篤性	非重篤	3	(50.0)
	死亡	1	(16.7)
	死亡につながるおそれ	0	(0.0)
	障害につながるおそれ	0	(0.0)
	入院又は入院期間の延長	1	(16.7)
	上記に準じて重篤	1	(16.7)
	重篤だが詳細不明	0	(0.0)
転帰	回復	0	(0.0)
	軽快	2	(33.3)
	未回復	3	(50.0)
	死亡	1	(16.7)
	不明	0	(0.0)
本剤との因果関係	無	2	(33.3)
	有	4	(66.7)

MedDRA/J （21.1）
a: 割合の分母は同種（血縁）、同種（非血縁）、同系の合計
b: 割合の分母は、GVHDの発現件数、同一の事象が複数回発現している場合は重複集計（同一症例同一PTも同様）

表 3.3.2-2　造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例の詳細

No	ドナー	ATLのLSG分類	移植回数	移植から本剤投与開始までの日数	治療ライン（本剤含む治療歴）	本剤投与回数	既往歴GVHDの有無	合併症GVHDの有無	GVHDの発現状況				
									有害事象GVHDの有無	PT表記	有害事象名（医師記載）	重篤性	本剤との因果関係
1	同種（血縁）	リンパ腫型	1	155	3次治療	6	無	無	無	－	－	－	－
2	同種（血縁）	リンパ腫型	1	201	2次治療	8	無	無	無	－	－	－	－
3	同種（血縁）	リンパ腫型	1	89	3次治療	5	無	有	無	－	－	－	－
4	同種（血縁）	リンパ腫型	1	4475	3次治療	8	無	無	無	－	－	－	－
5	同種（血縁）	急性型	1	49	3次治療	2	無	無	有	移植片対宿主病	GVHD	上記に準じて重篤	関連あり
6	同種（血縁）	リンパ腫型	1	51	3次治療	2	無	無	無	－	－	－	－
7	同種（血縁）	急性型	1	170	4次治療	8	無	無	有	移植片対宿主病	GVHD	非重篤	関連なし
8	同種（血縁）	リンパ腫型	1	260	3次治療	15	無	有	無	－	－	－	－
9	同種（血縁）	リンパ腫型	1	61	3次治療	2	無	無	有	移植片対宿主病	GVHD	非重篤	関連あり
10	同種（血縁）	急性型	1	93	3次治療	1	無	無	無	－	－	－	－
11	同種（非血縁）	急性型	1	204	7次治療	3	無	有	無	－	－	－	－
12	同種（非血縁）	急性型	1	287	4次治療	3	無	無	無	－	－	－	－
13	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	29	3次治療	6	無	有	無	－	－	－	－
14	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	229	5次治療	3	無	無	無	－	－	－	－
15	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	2	4次治療	8	無	無	有	急性移植片対宿主病	aGVHD	死亡	関連なし
16	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	70	2次治療	8	無	無	有	移植片対宿主病	GVHD	非重篤	関連あり
17	同種（非血縁）	急性型	1	691	4次治療	3	無	無	無	－	－	－	－
18	同種（非血縁）	急性型	1	265	5次治療	5	無	無	有	血液幹細胞移植不全	晩期生着不全	入院又は入院期間の延長	関連あり
19	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	2293	不明	8	無	無	無	－	－	－	－
20	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	359	3次治療	3	無	無	無	－	－	－	－

MedDRA/J （21.1）

表 3.3.2-2　造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例の詳細（続き）

No	ドナー	ATLのLSG分類	移植回数	移植から本剤投与開始までの日数	治療ライン（本剤含む治療歴）	本剤投与回数	既往歴GVHDの有無	合併症GVHDの有無	GVHDの発現状況				
									有害事象GVHDの有無	PT表記	有害事象名（医師記載）	重篤性	本剤との因果関係
21	同種（非血縁）	急性型	1	159	4次治療	5	無	無	無	－	－	－	－
22	同種（非血縁）	急性型	1	283	4次治療	4	無	有	無	－	－	－	－
23	同種（非血縁）	急性型	1	80	9次治療	4	無	有	無	－	－	－	－
24	同種（非血縁）	予後不良因子を有する慢性型	1	134	3次治療	3	有	無	無	－	－	－	－
25	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	107	4次治療	1	無	無	無	－	－	－	－
26	同種（非血縁）	急性型	1	18	2次治療	3	無	無	無	－	－	－	－
27	同種（非血縁）	急性型	1	81	3次治療	3	無	無	無	－	－	－	－
28	同種（非血縁）	急性型	2	154	5次治療	2	無	有	無	－	－	－	－
29	同種（非血縁）	リンパ腫型	1	216	4次治療	3	無	無	無	－	－	－	－
30	同種（非血縁）	急性型	1	104	4次治療	4	無	無	無	－	－	－	－
31	同種（非血縁）	急性型	1	14	4次治療	5	無	無	無	－	－	－	－
32	同種（非血縁）	急性型	1	182	4次治療	4	無	無	無	－	－	－	－
33	同種（非血縁）	急性型	1	159	5次治療	8	無	有	無	－	－	－	－
34	同種（非血縁）	急性型	1	27	3次治療	2	無	無	無	－	－	－	－
35	同系	急性型	1	813	3次治療	8	無	無	無	－	－	－	－
36	自家	慢性型	1	272	5次治療	6	無	無	無	－	－	－	－
37	自家	リンパ腫型	1	194	4次治療	7	無	無	無	－	－	－	－

MedDRA/J （21.1）

4　まとめ

本調査における安全性解析対象症例 573例に関する結果は次のとおりであった。

・安全性解析対象症例の73.5%（421 例/573 例）に副作用、38.6%（221 例/573 例）に重篤な副作用、7.3%（42 例/573 例）に転帰が死亡と報告された副作用が認められた。

・安全性解析対象症例における各重点調査項目の副作用は、「注入に伴う反応」が30.0%（172 例/573 例）、「皮膚障害」が32.5%（186 例/573 例）、「感染症及び免疫障害」が23.0%（132 例/573 例）、「腫瘍崩壊症候群」が2.8%（16 例/573 例）に認められた。

製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

POT1068A21D
2021 年 4 月作成