ポテリジオ®点滴静注20mg

特定使用成績調査

【化学療法未治療のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫】

最終結果のご報告

平素はポテリジオ®点滴静注20mg（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「化学療法未治療の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に多大なるご協力をいただき、心より御礼申し上げます。

調査が終了したため最終結果概要を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、最新の電子化された添付文書（以下、電子添文）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。

2024年1月

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、電子添文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・禁忌を含む注意事項等情報に関しましては、最新の電子添文をご確認ください。

※本剤電子添文については、PMDA ホームページ「医療用医薬品 情報検索（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）」及び、協和キリン 医療関係者向けサイト（協和キリンメディカルサイト；https://medical.kyowakirin.co.jp/）よりご確認いただけます。また、専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることでも、最新の電子添文等を参照いただけます。

協和キリンメディカルサイト

(01)14987057586417

ポテリジオ®点滴静注20mgのGS1バーコード

協和キリン株式会社

目　次

1　調査の概要 …… 2

2　調査内容 …… 3

2.1　実施施設数及び症例構成 …… 3
2.2　患者背景 …… 4
2.3　投与状況 …… 6
2.3.1　本剤投与状況 …… 6
2.3.2　中止症例 …… 6

3　調査結果：安全性 …… 8

3.1　副作用発現状況 …… 8
3.1.1　器官別大分類（SOC）別の副作用発現状況 …… 8
3.1.2　基本語（PT）別の副作用発現状況 …… 9
3.1.3　転帰が死亡と報告された副作用 …… 10
3.1.4　重点調査項目 …… 11
3.1.4.1　注入に伴う反応（Infusion Reaction） …… 11
3.1.4.2　皮膚障害 …… 14
3.1.4.3　感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染を含む） …… 20
3.1.4.4　腫瘍崩壊症候群 …… 23
3.1.4.5　間質性肺疾患 …… 23
3.1.4.6　高血糖 …… 24
3.1.4.7　心機能障害 …… 25
3.1.4.8　自己免疫疾患の悪化 …… 25
3.1.5　造血幹細胞移植の状況 …… 26
3.1.5.1　造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の増加 …… 26
3.1.5.2　造血幹細胞移植後の患者への投与 …… 28

4　調査結果：有効性 …… 29

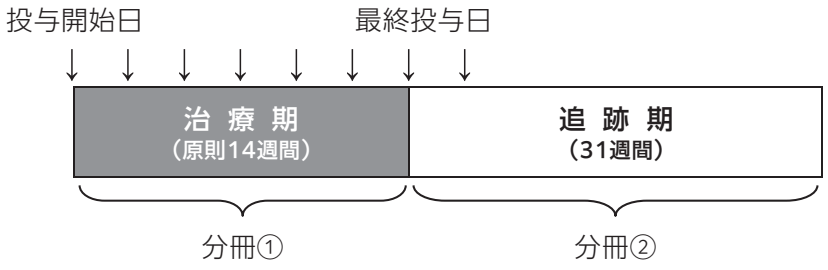
4.1　有効性評価（主治医判定） …… 29
4.2　ATLのLSG分類別の有効性評価（主治医判定） …… 31
4.3　再発・再燃の状況 …… 32
4.4　全生存率（OS） …… 33
4.4.1　有効性解析対象症例におけるOS …… 33
4.4.2　有効性解析対象症例における年齢区分別OS …… 34
4.5　特定の背景を有する患者：高齢者 …… 35
4.5.1　高齢者における安全性 …… 35
4.5.2　高齢者における有効性 …… 35

5　特定使用成績調査に関するまとめ …… 36

1　調査の概要

調査名・対象	特定使用成績調査 化学療法未治療のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
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した。
実施方法	中央登録方式とし、観察期間は、本剤投与開始日から本剤最終投与日まで(原則8回投与、14週間)(治療期:分冊①)と、本剤最終投与日翌日から31週後(31週間)まで(追跡期:分冊②)を合わせた45週間とした(図1-1)。
目標症例数	150例
実施期間	調査期間:2015年2月～2023年3月29日(8年2ヵ月) 登録期間:2015年2月～2022年3月29日(7年2ヵ月)
重点調査項目	注入に伴う反応(Infusion Reaction)、皮膚障害(各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等)、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害(B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染、並びに自己免疫疾患の増悪・再発の有無を含む)、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患、高血糖、心機能障害
有効性の評価	1)有効性:奏効率(主治医判定による効果判定) 2)生存の確認:投与終了から31週後の生存率(OS)

図1-1



2　調査内容

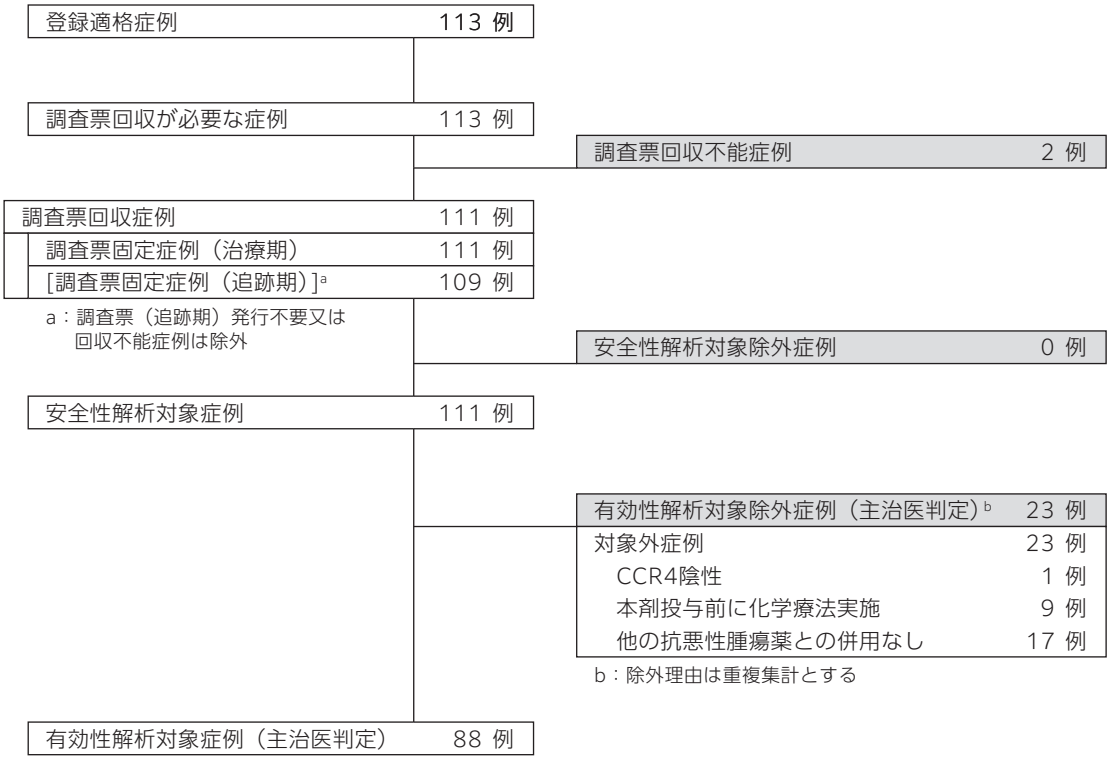
2.1　実施施設数及び症例構成

症例構成を図2.1-1に示した。

32施設診療科から113例が登録され、そのうち調査票回収が必要な症例は全113例であった。調査票回収症例は、調査票回収不能症例2例を除く30施設診療科における111例であり、データ固定された症例は、治療期の調査票（分冊①）が111例、追跡期の調査票（分冊②）が109例であった。

安全性解析対象症例は、調査票が回収された症例111例であり、有効性解析対象症例は、有効性解析対象除外症例23例［CCR4陰性1例、本剤投与前に化学療法実施9例及び他の抗悪性腫瘍薬との併用なし17例（重複集計あり）］を除いた88例であった。

図2.1-1　症例構成



適正使用に向けて：

本剤の効能又は効果、用法及び用量に基づいた患者選定をお願いいたします。

《効能又は効果（抜粋）》

・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「化学療法未治療」の患者を対象としています）

《用法及び用量（抜粋）》

〈CCR4陽性のATL〉

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

2.2　患者背景

安全性解析対象症例111例の患者背景を表2.2-1に示した。

対象疾患は、ATL 100.0%（111/111例）であった。ATLのLSG分類は、急性型63.1%（70/111例）、リンパ腫型27.9%（31/111例）、くすぶり型3.6%（4/111例）、予後不良因子を有する慢性型2.7%（3/111例）、慢性型1.8%（2/111例）及びその他0.9%（1/111例）であった。

表2.2-1　患者背景

項目			例数（%）	
対象例数			111	
性別	男		56	（ 50.5 ）
	女		55	（ 49.5 ）
年齢 （中央値：72.0歳） （範囲：36～90歳）	区分③ （若年齢層を70歳で区分）	70歳未満	41	（ 36.9 ）
		70歳以上	70	（ 63.1 ）
対象疾患		ATL	111	（ 100.0 ）
		その他	0	（ 0.0 ）
	ATLのLSG分類	急性型	70	（ 63.1 ）
		リンパ腫型	31	（ 27.9 ）
		予後不良因子を有する慢性型	3	（ 2.7 ）
		慢性型	2	（ 1.8 ）
		くすぶり型	4	（ 3.6 ）
		その他	1	（ 0.9 ）
診断から投与開始までの期間		1年未満	102	（ 91.9 ）
		1年以上3年未満	6	（ 5.4 ）
		3年以上5年未満	1	（ 0.9 ）
		5年以上	1	（ 0.9 ）
		不明	1	（ 0.9 ）
全身状態（PS）		0	40	（ 36.0 ）
		1	50	（ 45.0 ）
		2	12	（ 10.8 ）
		3	5	（ 4.5 ）
		4	4	（ 3.6 ）
CCR4タンパク検査 （FCM or IHC）		無	0	（ 0.0 ）
		有	111	（ 100.0 ）
	判定結果※1	陰性	1	（ 0.9 ）
		陽性	110	（ 99.1 ）

表2.2-1　患者背景（続き）

項目			例数（%）
対象例数			111
前治療※1		無	92 (82.9)
		有	17 (15.3)
		不明	2 (1.8)
	前治療の詳細 ※重複集計	放射線療法	2 (11.8)
		ステロイド単剤	6 (35.3)
		化学療法　VCAP/AMP/VECP（改変等を含む）	5 (29.4)
		化学療法　CHOP（改変等を含む）	4 (23.5)
		化学療法　EPOCH（改変等を含む）	1 (5.9)
		化学療法　Oral Chemo（VP-16、MST-16等、単剤も併用も含む）	1 (5.9)
		抗がん剤の髄注	1 (5.9)
		その他	1 (5.9)
本剤投与回数 （平均：4.5回）		8回未満	83 (74.8)
		8回	26 (23.4)
		8回超	2 (1.8)
併用療法※2		無	16 (14.4)
		有	95 (85.6)
	併用療法の内容 ※重複集計	ステロイド単剤	1 (1.1)
		化学療法　VCAP/AMP/VECP（改変等を含む）	36 (37.9)
		化学療法　CHOP（改変等を含む）	37 (38.9)
		化学療法　EPOCH（改変等を含む）	26 (27.4)
		化学療法　Oral Chemo（VP-16、MST-16等、単剤も併用も含む）	13 (13.7)
		抗がん剤の髄注	9 (9.5)
		その他	2 (2.1)
	その他の主な 併用療法	CHASE	1 (1.1)
		PEG-IFN	1 (1.1)

適正使用に向けて：

本剤の効能又は効果、用法及び用量に基づいた患者選定をお願いいたします。

※1：《効能又は効果（抜粋）》

・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「化学療法未治療」の患者を対象としています）

※2：《用法及び用量（抜粋）》

〈CCR4陽性のATL〉

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

2.3　投与状況

2.3.1　本剤投与状況

安全性解析対象症例111例における本剤の平均投与回数は4.5回であり、8回以上の投与割合は25.2%（28/111例）であった。

2.3.2　中止症例

中止症例の内訳を表2.3.2-1に示した。

安全性解析対象症例111例における本剤投与の中止例の割合は74.8%（83/111例）であった。主な中止理由は、「有害事象」38.7%（43/111例）、「効果不十分」18.0%（20/111例）及び「効果十分」13.5%（15/111例）であった。

表2.3.2-1　中止症例の内訳

		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		83 (74.8)	13 (11.7)	20 (18.0)	17 (15.3)	12 (10.8)	8 (7.2)	10 (9.0)	3 (2.7)
		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	43 (38.7)	7 (53.8)	12 (60.0)	10 (58.8)	5 (41.7)	4 (50.0)	4 (40.0)	1 (33.3)
	効果十分	15 (13.5)	2 (15.4)	2 (10.0)	1 (5.9)	4 (33.3)	3 (37.5)	2 (20.0)	1 (33.3)
	効果不十分	20 (18.0)	4 (30.8)	6 (30.0)	3 (17.6)	2 (16.7)	1 (12.5)	3 (30.0)	1 (33.3)
	その他	13 (11.7)	2 (15.4)	3 (15.0)	3 (17.6)	2 (16.7)	0	2 (20.0)	1 (33.3)
	他治療の開始	1 (0.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
	転院	3 (2.7)	1 (7.7)	1 (5.0)	1 (5.9)	0	0	0	0
	その他	9 (8.1)	1 (7.7)	2 (10.0)	1 (5.9)	2 (16.7)	0	2 (20.0)	1 (33.3)

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

3　調査結果：安全性

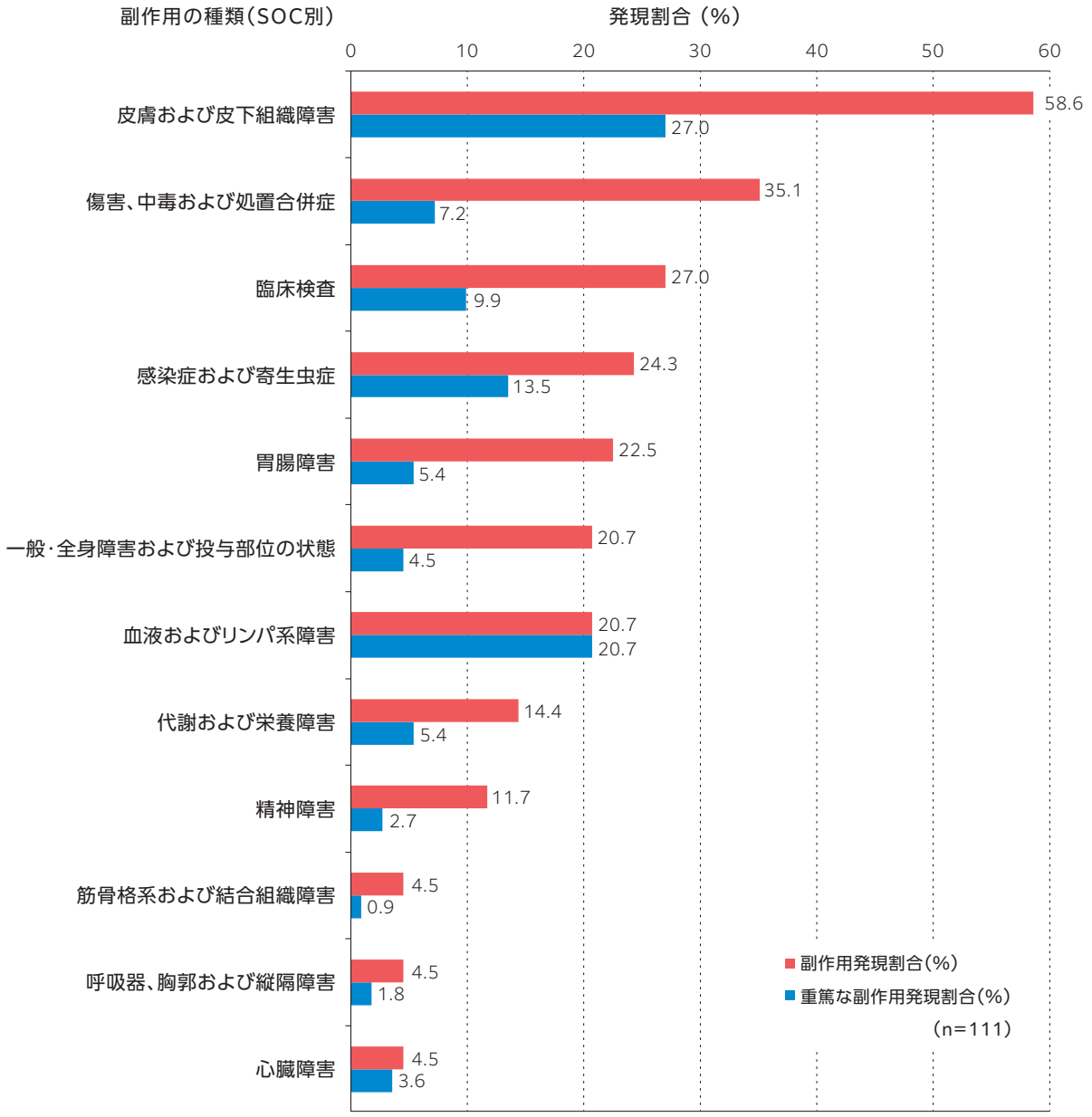
3.1　副作用発現状況

安全性解析対象症例の84.7%（94/111例）に副作用が認められた。

3.1.1　器官別大分類（SOC）別の副作用発現状況

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。

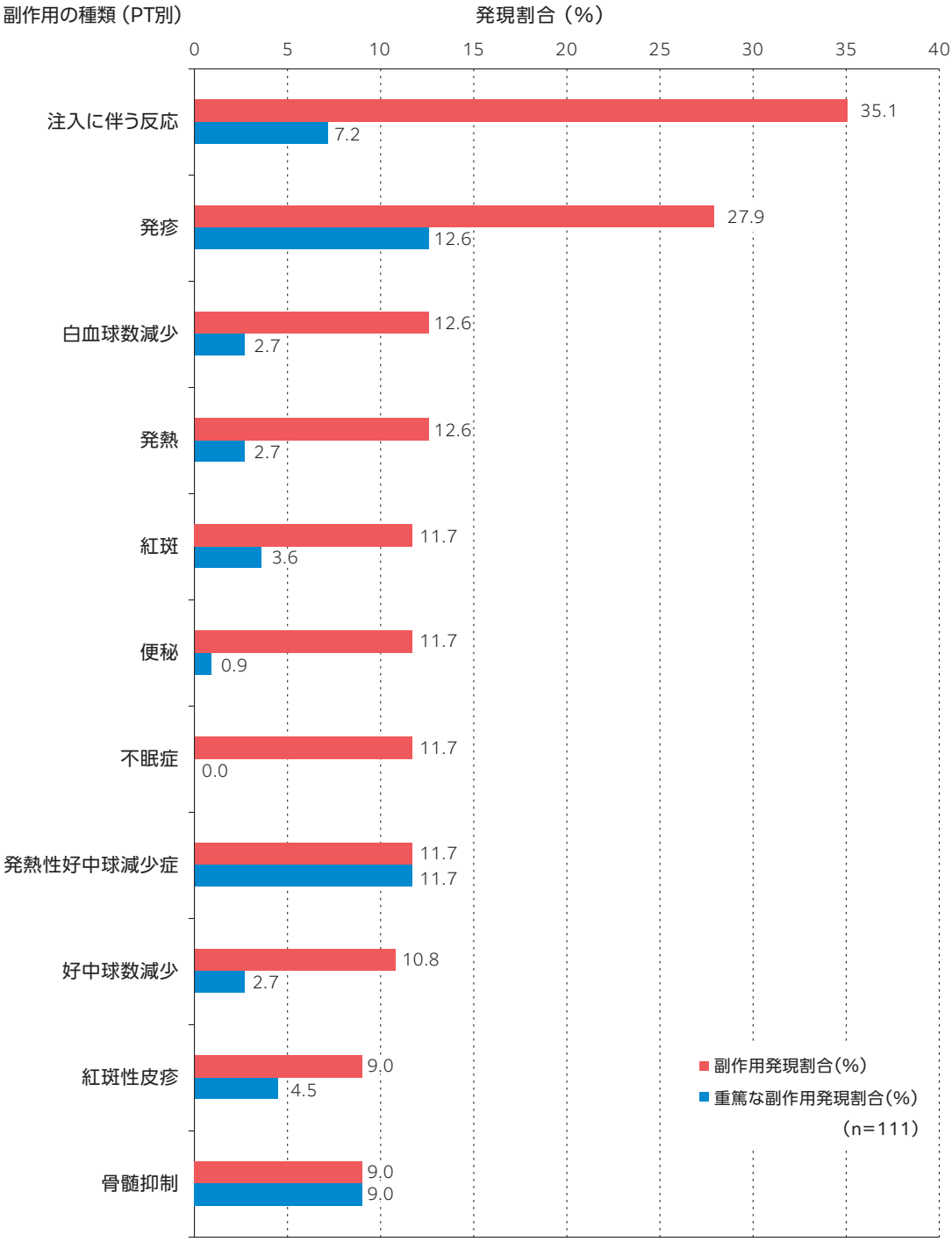
図3.1.1-1　器官別大分類（SOC）別の主な副作用発現状況



3.1.2　基本語（PT）別の副作用発現状況

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

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。

安全性解析対象症例の5.4%（6/111例）に転帰が死亡と報告された副作用が9件認められた。転帰が死亡と報告された副作用は、「心不全」2件、「肺炎」、「サイトメガロウイルス血症」、「発熱性好中球減少症」、「昏睡」、「意識レベルの低下」、「多臓器機能不全症候群」及び「血圧低下」各1件であった。

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（111例） 件数 9件 例数（%）
死亡症例	6　（ 5.4 ）
感染症および寄生虫症	2　（ 1.8 ）
肺炎	1　（ 0.9 ）
サイトメガロウイルス血症	1　（ 0.9 ）
血液およびリンパ系障害	1　（ 0.9 ）
発熱性好中球減少症	1　（ 0.9 ）
神経系障害	2　（ 1.8 ）
昏睡	1　（ 0.9 ）
意識レベルの低下	1　（ 0.9 ）
心臓障害	2　（ 1.8 ）
心不全	2　（ 1.8 ）
一般・全身障害および投与部位の状態	1　（ 0.9 ）
多臓器機能不全症候群	1　（ 0.9 ）
臨床検査	1　（ 0.9 ）
血圧低下	1　（ 0.9 ）

MedDRA/J（25.1）

3.1.4　重点調査項目

3.1.4.1　注入に伴う反応（Infusion Reaction）

安全性解析対象症例の35.1%（39/111例）に「注入に伴う反応※」に該当する副作用が発現した。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は57件であり、そのうち8件が重篤と判断された。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTが「10051792/注入に伴う反応」である事象

3.1.4.1.1　「注入に伴う反応（Infusion Reaction）」の時期別発現状況

本剤投与回数別の「注入に伴う反応」の発現状況を表3.1.4.1.1-1に示した。

「注入に伴う反応」の延べ発現件数57件の発現時本剤投与回数の内訳は、1回目42件、2回目9件、3回目4件及び4回目2件であり、各投与回数における本事象の重篤割合は、それぞれ14.3%、11.1%、25.0%及び0.0%であった。本剤投与1回目に発現した「注入に伴う反応」42件において報告された主な随伴症状は、「発熱」59.5%（25/42件）、「悪寒」28.6%（12/42件）、「悪心」及び「嘔吐」各14.3%（6/42件）であった。

表3.1.4.1.1-1　本剤投与回数別の「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）	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	111例	36例	42件	32.4%	32.4%（36/111例）	9.0日±10.9, 3.0	59.5%（25/42件）	28.6%（12/42件）	7.1%（3/42件）	4.8%（2/42件）	14.3%（6/42件）	11.9%（5/42件）	14.3%（6/42件）	9.5%（4/42件）	14.3%（6/42件）
2	98例	9例	9件	9.2%	1.0%（1/98例）	15.1日±11.1, 13.0	66.7%（6/9件）	0.0%（0/9件）	0.0%（0/9件）	11.1%（1/9件）	33.3%（3/9件）	0.0%（0/9件）	11.1%（1/9件）	22.2%（2/9件）	11.1%（1/9件）
3	78例	4例	4件	5.1%	2.6%（2/78例）	8.0日±6.5, 7.5	50.0%（2/4件）	0.0%（0/4件）	0.0%（0/4件）	25.0%（1/4件）	0.0%（0/4件）	0.0%（0/4件）	0.0%（0/4件）	25.0%（1/4件）	25.0%（1/4件）
4	61例	2例	2件	3.3%	0.0%（0/61例）	7.0日±1.4, 7.0	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）	0.0%（0/2件）
5	49例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/49例）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	41例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/41例）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	31例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/31例）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	28例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/28例）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9回以上	2例	0例	0件	0.0%	0.0%（0/2例）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
全体	111例	39例	57件	35.1%	35.1%（39/111例）	9.8日±10.6, 5.0	61.4%（35/57件）	21.1%（12/57件）	5.3%（3/57件）	7.0%（4/57件）	15.8%（9/57件）	8.8%（5/57件）	12.3%（7/57件）	12.3%（7/57件）	14.0%（8/57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：母数はIR発現件数

3.1.4.1.2　「注入に伴う反応（Infusion Reaction）」の発現に影響を及ぼす要因

患者背景因子別の副作用発現割合の集計及び患者背景因子ごとの副作用発現割合に対する部分集団解析を行い、副作用の発現に関連すると考えられる要因について検討を行った。部分集団解析は、Fisherの直接確率計算法（2×2）あるいはχ^2検定（2×n）を選択し、危険率は両側5%とした。検定は「不明」のデータを除外して実施し、検定結果に統計学的な有意差が認められた場合、「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001のいずれかを付記した。

患者背景因子別における「注入に伴う反応」発現割合について統計学的な有意差が認められた項目を表3.1.4.1.2-1に示した。統計学的な有意差が認められた項目は、「HBc抗体」及び「HBs抗体」であった。

表3.1.4.1.2-1　患者背景因子別における「注入に伴う反応」発現割合（有意差が認められた項目）

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(%)	検定結果
対象例数		111	39	39	(35.1)	−
HBc抗体	+	38	8	8	(21.1)	F) p=0.020 *
	-	70	31	31	(44.3)	
	不明	3	0	0	(0.0)	
HBs抗体	+	34	6	6	(17.6)	F) p=0.009 **
	-	75	33	33	(44.0)	
	不明	2	0	0	(0.0)	

F)Fisherの直接確率計算法
「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001

3.1.4.1.2.1　Pre-medicationの状況

Pre-medicationの種類別における「注入に伴う反応」発現割合を表3.1.4.1.2.1-1に示した。

安全性解析対象症例111例全例において、「注入に伴う反応」の発現予防としてPre-medicationが実施された。Pre-medicationの種類別の使用割合（重複集計あり）は、「抗ヒスタミン剤」96.4%（107/111例）、「副腎皮質ホルモン剤」91.9%（102/111例）、「解熱鎮痛剤」59.5%（66/111例）であり、Pre-medicationの種類別での副作用症例発現割合（重複集計あり）は、「抗ヒスタミン剤」35.5%（38/107例）、「解熱鎮痛剤」27.3%（18/66例）、「副腎皮質ホルモン剤」34.3%（35/102例）であった。

表3.1.4.1.2.1-1　Pre-medicationの種類別における「注入に伴う反応」発現割合

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（%）	件数率（%）	検定結果
対象例数		111	39	39	（ 35.1 ）	（ 35.1 ）	−
Pre-medication	無	0	0	0	−	−	F）p=−
	有	111	39	39	（ 35.1 ）	（ 35.1 ）	
ステロイドの使用	無	9	4	4	（ 44.4 ）	（ 44.4 ）	F）p=0.717
	有	102	35	35	（ 34.3 ）	（ 34.3 ）	
Pre-medication ※重複集計	抗ヒスタミン剤	107	38	38	（ 35.5 ）	（ 35.5 ）	−
	解熱鎮痛剤	66	18	18	（ 27.3 ）	（ 27.3 ）	
	副腎皮質ホルモン剤	102	35	35	（ 34.3 ）	（ 34.3 ）	
	その他	6	1	1	（ 16.7 ）	（ 16.7 ）	
その他の主な薬剤名	グラニセトロン塩酸塩（注）	5	1	1	（ 20.0 ）	（ 20.0 ）	−
	ファモチジン	1	0	0	（ 0.0 ）	（ 0.0 ）	
	パロノセトロン塩酸塩（注）	1	0	0	（ 0.0 ）	（ 0.0 ）	

F）Fisherの直接確率計算法

3.1.4.1.3　「注入に伴う反応（Infusion Reaction）」に対する処置及び転帰

「注入に伴う反応」に対する本剤の処置は49.1%（28/57件）に実施され、内訳は、「投与間隔延長」24.6%（14/57件）、「流速変更」21.1%（12/57件）及び「休薬・中止」3.5%（2/57件）であった。転帰は、「回復」78.9%（45/57件）、「軽快」21.1%（12/57件）であった。

主な処置薬（重複集計）は、「ロキソプロフェンナトリウム水和物」33.3%（9/27例）、「アセトアミノフェン」、「ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（注）」各25.9%（7/27例）、「ドンペリドン」22.2%（6/27例）、「塩酸メトクロプラミド（注）」及び「メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（注）」各18.5%（5/27例）であった。

3.1.4.2　皮膚障害

安全性解析対象症例の55.9%（62/111例）に「皮膚障害※」に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は89件であり、そのうち34件が重篤と判断された。

「皮膚障害」に該当するPT別の主な副作用発現状況を図3.1.4.2-1に示した。

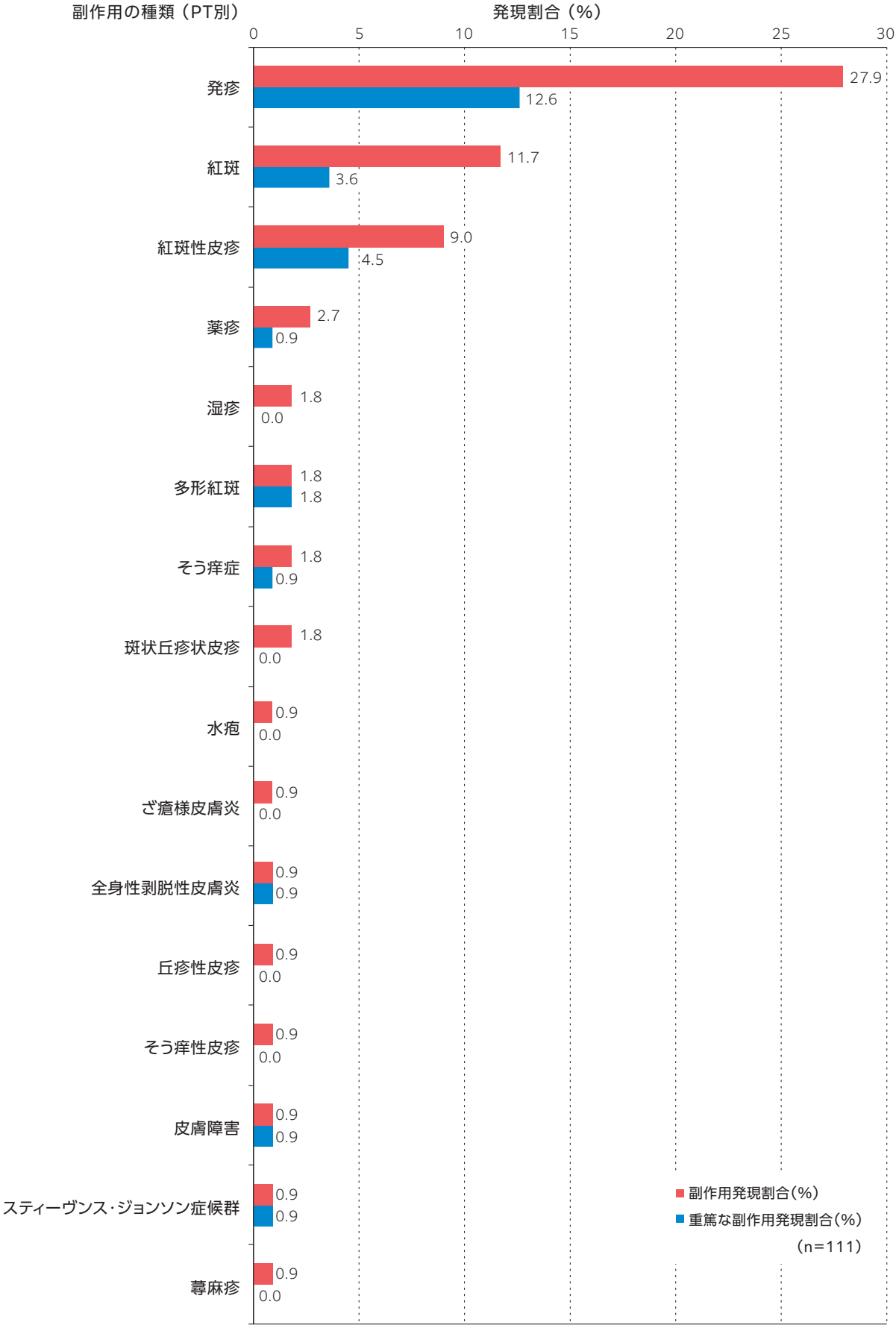
PT別の主な副作用は、「発疹」27.9%（31/111例）、「紅斑」11.7%（13/111例）、「紅斑性皮疹」9.0%（10/111例）、「薬疹」2.7%（3/111例）、「湿疹」、「多形紅斑」、「そう痒症」及び「斑状丘疹状皮疹」各1.8%（2/111例）であった。また、重篤な副作用は、「発疹」12.6%（14/111例）、「紅斑性皮疹」4.5%（5/111例）、「紅斑」3.6%（4/111例）、「多形紅斑」1.8%（2/111例）、「全身性剥脱性皮膚炎」、「薬疹」、「そう痒症」、「皮膚障害」及び「スティーヴンス･ジョンソン症候群」各0.9%（1/111例）であった。

皮膚障害を発現した62例のうち、「全身性」の発現割合は72.6%（45/62例）、「局在性」の発現割合は41.9%（26/62例）であった。重篤症例は、「全身性」の皮膚障害を発現した症例のうち51.1%（23/45例）、「局在性」の皮膚障害を発現した症例のうち23.1%（6/26例）であった。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTが以下である事象

粘膜疹、女性外陰部潰瘍、陰茎びらん、会陰潰瘍、水疱、皮膚嚢腫、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、多形紅斑、結節性紅斑、網状皮斑、手掌紅斑、手掌･足底発赤知覚不全症候群、丘疹、陰茎潰瘍形成、点状出血、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、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、皮膚病変、皮膚潰瘍、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、中毒性皮疹、乾癬様皮膚炎、皮膚毒性、慢性光線性皮膚炎、表在性炎症性皮膚症、皮膚症状、急性汎発性発疹性膿疱症

図3.1.4.2-1　「皮膚障害」に該当するPT別の主な副作用発現状況



3.1.4.2.1　「皮膚障害」の時期別発現状況

「皮膚障害」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、回復又は軽快までの平均日数を表3.1.4.2.1-1に示した。

安全性解析対象症例のうち、「皮膚障害」に該当する副作用が認められた62例中、発現日が初回投与以降であるものの発現までの日数を特定できない1例を除いた61例における本剤初回投与から「皮膚障害」発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は62.0日（1～238日）、「皮膚障害」発現までの本剤投与回数の中央値（最小値～最大値）は3.0回（1～8回）であった。また、転帰が回復又は軽快となった55例での「皮膚障害」発現から回復又は軽快までの日数の中央値（最小値～最大値）は25.0日（2～417日）であった。

表3.1.4.2.1-1　「皮膚障害」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、回復又は軽快までの平均日数

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）	111	61	84	74.1 (56.5)	62.0 (1-238)
発現までの本剤投与回数（回）	111	61	84	3.7 (2.4)	3.0 (1-8)
発現から回復又は軽快までの日数（日）	111	55	75	65.1 (95.1)	25.0 (2-417)

3.1.4.2.2　「皮膚障害」の発現に影響を及ぼす要因

患者背景因子別の副作用発現割合の集計及び患者背景因子ごとの副作用発現割合に対する部分集団解析を行い、副作用の発現に関連すると考えられる要因について検討を行った。部分集団解析は、Fisherの直接確率計算法（2×2）あるいはχ^2検定（2×n）を選択し、危険率は両側5%とした。検定は「不明」のデータを除外して実施し、検定結果に統計学的な有意差が認められた場合、「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001のいずれかを付記した。

患者背景因子別における「皮膚障害」発現割合について統計学的な有意差が認められた項目を表3.1.4.2.2-1に示した。統計学的な有意差が認められた項目は、「年齢」、「HBc抗体」、「HBs抗体」及び「HCV抗体」であった。

表3.1.4.2.2-1　患者背景因子別における「皮膚障害」発現割合（有意差が認められた項目）

要因			症例数	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			111	62	73	（ 55.9 ）	−
年齢							
	区分③（若年齢層を70歳で区分）	70歳未満	41	28	34	（ 68.3 ）	F）p=0.049 *
		70歳以上	70	34	39	（ 48.6 ）	
HBc抗体		+	38	16	18	（ 42.1 ）	F）p=0.044 *
		-	70	44	53	（ 62.9 ）	
		不明	3	2	2	（ 66.7 ）	
HBs抗体		+	34	13	14	（ 38.2 ）	F）p=0.022 *
		-	75	47	57	（ 62.7 ）	
		不明	2	2	2	（ 100.0 ）	
HCV抗体		+	4	0	0	（ 0.0 ）	F）p=0.044 *
		-	99	55	65	（ 55.6 ）	
		不明	8	7	8	（ 87.5 ）	

F）Fisherの直接確率計算法
「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001

3.1.4.2.3　有効性と「皮膚障害」

「再発･難治のATL」に関する特定使用成績調査において、「皮膚障害」の副作用の発現有無と有効性に有意な関連があることが確認されたため、本調査における有効性解析対象症例88例について、「皮膚障害」の副作用の発現有無別の総合判定（最良効果）を確認した。有効例の割合（PR以上）及び無効例の割合は、「皮膚障害」の副作用を発現した症例において、それぞれ72.0%（36/50例）及び24.0%（12/50例）、「皮膚障害」の副作用を発現しなかった症例においてそれぞれ55.3%（21/38例）及び42.1%（16/38例）であった。

また、「皮膚障害」の副作用の発現有無に応じて部分集団解析を行い、総合判定（最良効果）における有効群（PR以上）及び無効群における本剤平均投与回数の偏りを検討した。有効性と「皮膚障害」の副作用有無別における有効性と本剤投与回数について表3.1.4.2.3-1に示した。「皮膚障害」の副作用発現の有無にかかわらず、有効群における本剤平均投与回数が統計学的に有意に多かった。

表3.1.4.2.3-1　「皮膚障害」の副作用有無別における有効性と本剤投与回数

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		
			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
対象例数	88							
総合判定（最良効果）有効（PR以上）	57	5.3回	36 (63.2)	4.8回	p=0.037 *	21 (36.8)	6.2回	p=0.006 **
総合判定（最良効果）無効	28	3.2回	12 (42.9)	2.9回		16 (57.1)	3.4回	
総合判定（最良効果）判定不能	3	5.7回	2 (66.7)	4.5回		1 (33.3)	8.0回	

「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001

更に、「皮膚障害」の副作用と総合最良効果の関連に対する本剤投与の効果修飾に起因する異質性の検討及び調整を目的とし、投与回数（1～3回/4～7回/8回以上）の層毎における「皮膚障害」と有効性の関連傾向に対する検討（Breslow-Day-Tarone検定）及びMantel-Haenszel検定・調整オッズ比の検討を行った。なお、有意水準は5%とした。検定は「不明」のデータを除外して実施し、検定結果に統計学的な有意差が認められた場合、「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001のいずれかを付記した。本剤投与回数と「皮膚障害」の副作用有無別の有効性について表3.1.4.2.3-2に示すとおり、各投与回数層における「皮膚障害」の副作用と有効性の関連に異質性は認められず（Breslow-Day-Tarone 検定）、いずれの投与回数層においても副作用ありの層で有効率の高い均一性が確認され、投与回数層における「皮膚障害」の副作用と総合判定（最良効果）の関連のバラつきを考慮した調整オッズ比では統計学的に有意な関連が認められた。

表3.1.4.2.3-2　本剤投与回数と「皮膚障害」の副作用有無別の有効性

投与回数	症例数	皮膚障害の副作用	有効（PR以上）	無効	判定不能	Breslow-Day-Tarone検定	調整オッズ比（95%CI）（Mantel-Haenszel検定）
区分			例数(%)	例数(%)	例数(%)		
対象例数	88						
1～3回	23	あり	13 （ 56.5）	9 （ 39.1）	1 （ 4.3）	p=0.516	3.52 (1.24-10.00) (p=0.016 *)
	15	なし	6 （ 40.0）	9 （ 60.0）	0 （ 0.0）		
4～7回	18	あり	14 （ 77.8）	3 （ 16.7）	1 （ 5.6）		
	10	なし	4 （ 40.0）	6 （ 60.0）	0 （ 0.0）		
8回以上	9	あり	9 （100.0）	0 （ 0.0）	0 （ 0.0）		
	13	なし	11 （ 84.6）	1 （ 7.7）	1 （ 7.7）		

「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001

3.1.4.2.4　「皮膚障害」に対する処置及び転帰

「皮膚障害」に対する本剤の処置は43.8%（39/89件）に実施され、内訳は、「投与間隔延長」14.6%（13/89件）及び「休薬・中止」29.2%（26/89件）であった。転帰は、「回復」34.8%（31/89件）、「軽快」51.7%（46/89件）、「未回復」12.4%（11/89件）であった。

主な処置薬（重複集計）は、経口では、「プレドニゾロン」52.4%（22/42例）、「オロパタジン塩酸塩」19.0%（8/42例）及び「フェキソフェナジン塩酸塩」14.3%（6/42例）、その他では、「クロベタゾールプロピオン酸エステル（外）」、「ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（外）」各21.4%（9/42例）及び「ヒドロコルチゾン酪酸エステル（外）」16.7%（7/42例）であった。

3.1.4.3　感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染を含む）

安全性解析対象症例の27.0%（30/111例）に「感染症及び免疫障害※」に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は39件であり、そのうち23件が重篤と判断された。

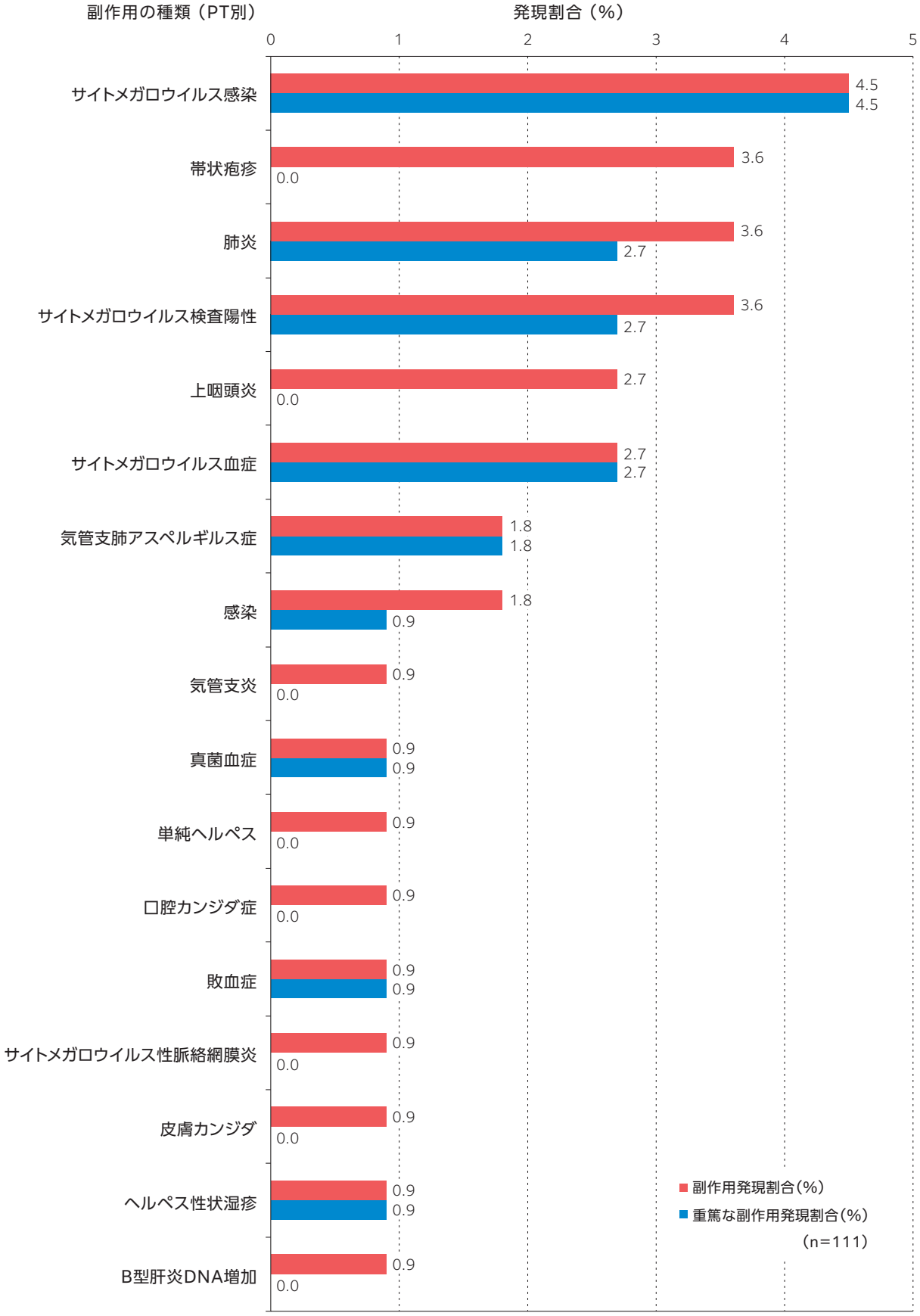
「感染症及び免疫障害」に該当するPT別の主な副作用発現状況を図3.1.4.3-1に示した。

PT別の主な副作用は、「サイトメガロウイルス感染」4.5%（5/111例）、「帯状疱疹」、「肺炎」、「サイトメガロウイルス検査陽性」各3.6%（4/111例）、「上咽頭炎」及び「サイトメガロウイルス血症」各2.7%（3/111例）であった。また、主な重篤な副作用は、「サイトメガロウイルス感染」4.5%（5/111例）、「肺炎」、「サイトメガロウイルス検査陽性」及び「サイトメガロウイルス血症」各2.7%（3/111例）、「気管支肺アスペルギルス症」1.8%（2/111例）であった。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTが以下である事象

口角口唇炎、齲歯、歯周病、菌血症、気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、結膜炎、クリプトコッカス症、膀胱炎、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、サイトメガロウイルス性脳炎、ウイルス性脳炎、精巣上体炎、伝染性紅斑、眼感染、毛包炎、真菌血症、真菌感染、せつ、歯肉炎、手足口病、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型感染、膿痂疹、感染、易感染性亢進、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、ムコール症、上咽頭炎、食道カンジダ症、日和見感染、口腔カンジダ症、外耳炎、中耳炎、爪囲炎、歯周炎、腹膜炎、咽頭炎、肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、インフルエンザ性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、パラインフルエンザウイルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、偽膜性大腸炎、肺結核、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、足部白癬、熱帯性痙性不全麻痺、上気道感染、尿路感染、腟感染、ウイルス性上気道感染、歯感染、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、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、皮膚細菌感染、細菌性敗血症、腸球菌性敗血症、BKウイルス感染、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、感染性小腸結腸炎、感染性腸炎、サイトメガロウイルス血症、ウイルス性出血性膀胱炎、白癬感染、腹部膿瘍、アデノウイルス感染、細菌感染、細菌性肺炎、爪感染、口腔真菌感染、真菌性肺炎、細菌性気管支炎、マイコバクテリア感染、軟部組織感染、男性性器感染、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、口唇感染、口腔ヘルペス、手白癬、ニューモシスチス･イロベチイ肺炎、アスペルギルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、血管デバイス感染、劇症肝炎、サイトメガロウイルス検査陽性、血中β－D－グルカン増加、B型肝炎DNA測定陽性、クロストリジウム検査陽性、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、皮膚カンジダ、サイトメガロウイルス感染再燃、非定型マイコバクテリア肺炎、播種性ムコール症、慢性扁桃炎、ヘルペス性状湿疹、ウイルス感染、ウイルス血症、免疫系障害、B型肝炎DNA増加

図3.1.4.3-1　「感染症及び免疫障害」に該当するPT別の主な副作用発現状況



3.1.4.3.1　「感染症及び免疫障害」の時期別発現状況

「感染症及び免疫障害」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、回復又は軽快までの平均日数を表3.1.4.3.1-1に示した。

安全性解析対象症例のうち、「感染症及び免疫障害」に該当する副作用が認められた30例における本剤初回投与から「感染症及び免疫障害」発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は32.0日（5～222日）、「感染症及び免疫障害」発現までの本剤投与回数の中央値（最小値～最大値）は2.0回（1～8回）であった。また、転帰が回復又は軽快となった25例での「感染症及び免疫障害」発現から回復又は軽快までの日数の中央値（最小値～最大値）は、16.0日（4～63日）であった。

表3.1.4.3.1-1　「感染症及び免疫障害」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、回復又は軽快までの平均日数

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）	111	30	39	59.4 (59.3)	32.0 (5-222)
発現までの本剤投与回数（回）	111	30	39	2.7 (2.0)	2.0 (1-8)
発現から回復又は軽快までの日数（日）	111	25	31	19.7 (14.8)	16.0 (4-63)

3.1.4.3.2　「感染症及び免疫障害」の発現に影響を及ぼす要因

患者背景因子別の副作用発現割合の集計及び患者背景因子毎の副作用発現割合に対する部分集団解析を行い、副作用の発現に関連すると考えられる要因について検討を行った。部分集団解析は、Fisherの直接確率計算法（2×2）あるいはχ^2検定（2×n）を選択し、危険率は両側5%とした。検定は「不明」のデータを除外して実施し、検定結果に統計学的な有意差が認められた場合、「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001のいずれかを付記した。

患者背景因子別における「感染症及び免疫障害」発現割合について統計学的な有意差が認められた項目を表3.1.4.3.2-1に示した。統計学的な有意差が認められた項目は、「本剤投与回数」であった。

表3.1.4.3.2-1　患者背景因子別における「感染症及び免疫障害」発現割合（有意差が認められた項目）

要因		症例数	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		111	30	36	(27.0)	−
本剤投与回数	8回未満	83	26	31	(31.3)	X）p=0.003 **
（平均：4.5回）	8回	26	2	3	(7.7)	
	8回超	2	2	2	(100.0)	

X）χ^2検定
「*」p<0.05、「**」p<0.01、「***」p<0.001

3.1.4.3.3　「感染症及び免疫障害」に対する処置及び転帰

「感染症及び免疫障害」に対する本剤の処置は、23.1%（9/39件）に実施された。処置の内訳は、「投与間隔延長」17.9%（7/39件）及び「休薬・中止」5.1%（2/39件）であった。転帰は、「回復」53.8%（21/39件）、「軽快」25.6%（10/39件）、「未回復」12.8%（5/39件）、「本事象による死亡」5.1%（2/39件）及び「後遺症」2.6%（1/39件）であった。

主な処置薬（重複集計）は、「ガンシクロビル（注）」33.3%（10/30例）、「ミカファンギンナトリウム（注）」20.0%（6/30例）、「バルガンシクロビル塩酸塩」16.7%（5/30例）、「バラシクロビル塩酸塩」13.3%（4/30例）、「タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム（注）」10.0%（3/30例）、「非ピリン系感冒剤（4）」、「セフェピム塩酸塩水和物（注）」、「ボリコナゾール」及び「アシクロビル（注）」各6.7%（2/30例）であった。

3.1.4.3.4　B型肝炎ウイルスの再活性化

本調査では、HBs抗原陰性かつHBc抗体又はHBs抗体陽性の症例が42例（37.8%）であったが、副作用として報告されたB型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。

3.1.4.4　腫瘍崩壊症候群

安全性解析対象症例の0.9%（1/111例）に「腫瘍崩壊症候群※」に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は1件であり、重篤と判断された。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTが「10045170/腫瘍崩壊症候群」である事象

3.1.4.4.1　「腫瘍崩壊症候群」の時期別発現状況

「腫瘍崩壊症候群」に該当する重篤な副作用が認められた1例における本剤初回投与から「腫瘍崩壊症候群」発現までの日数は186日、「腫瘍崩壊症候群」発現までの本剤投与回数は1回であった。また、本症例の「腫瘍崩壊症候群」は未回復であった。

3.1.4.5　間質性肺疾患

安全性解析対象症例の0.9%（1/111例）に「間質性肺疾患※」に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は1件であり、重篤と判断された。なお、PTは、「間質性肺疾患」であった。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTがSMQ「20000042/間質性肺疾患（SMQ）」（狭域）に包含される事象

3.1.4.5.1　「間質性肺疾患」の時期別発現状況

安全性解析対象症例のうち、「間質性肺疾患」に該当する重篤な副作用が認められた1例における本剤初回投与から「間質性肺疾患」発現までの日数は30日、「間質性肺疾患」発現までの本剤投与回数は1回であった。また、「間質性肺疾患」発現から回復までの日数は、16日であった。

3.1.4.6　高血糖

安全性解析対象症例の3.6%（4/111例）に「高血糖※」に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は4件であり、そのうち2件が重篤と判断された。

PT別の副作用は、「高血糖」1.8%（2/111例）、「糖尿病」及び「2型糖尿病」各0.9%（1/111例）であり、このうち重篤な副作用は、「糖尿病」及び「2型糖尿病」各0.9%（1/111例）であった。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTがSMQ「20000041/高血糖/糖尿病の発症（SMQ）」（狭域）に包含される事象

3.1.4.6.1　「高血糖」の時期別発現状況

「高血糖」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、回復又は軽快までの平均日数を表3.1.4.6.1-1に示した。

安全性解析対象症例のうち、「高血糖」に該当する副作用が認められた4例における本剤初回投与から「高血糖」発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は5.5日（1～64日）、「高血糖」発現までの本剤投与回数の中央値（最小値～最大値）は1.0回（1～3回）であった。また、転帰が回復又は軽快となった3例での「高血糖」発現から回復又は軽快までの日数の中央値（最小値～最大値）は、90.0日（50～391日）であった。

表3.1.4.6.1-1　「高血糖」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、回復又は軽快までの平均日数

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）	111	4	4	19.0（30.2）	5.5（1-64）
発現までの本剤投与回数（回）	111	4	4	1.5（1.0）	1.0（1-3）
発現から回復又は軽快までの日数（日）	111	3	3	177.0（186.4）	90.0（50-391）

3.1.4.6.2　「高血糖」に対する処置及び転帰

「高血糖」を発現した4例4件に本剤の処置は実施されなかった。転帰は、「回復」25.0%（1/4件）「軽快」50.0%（2/4件）、「未回復」25.0%（1/4件）であった。

処置薬（重複集計）は、「インスリン　ヒト（遺伝子組換え）（注）」100%（2/2例）、「インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）（注）」、「ブドウ糖（注）」及び「ビルダグリプチン」各50.0%（1/2例）であった。

3.1.4.7　心機能障害

安全性解析対象症例の4.5%（5/111例）に「心機能障害※」に該当する副作用が認められた。なお、同一患者で同一事象が複数回報告された場合を1例1件として集計しなかった場合の延べ発現件数は5件であり、そのうち4件が重篤と判断された。

PT別の副作用は、「心房細動」、「心不全」各1.8%（2/111例）及び「頻脈」0.9%（1/111例）であった。また、重篤な副作用は、「心房細動」及び「心不全」各1.8%（2/111例）であった。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTが以下である事象

急性心筋梗塞、狭心症、不整脈、上室性不整脈、心房細動、心不全、急性心不全、うっ血性心不全、心筋梗塞、心血管障害、心筋炎、動悸、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、心室性期外収縮、心室細動、心室性頻脈、心室血栓症、ストレス心筋症、心電図QT延長、心電図T波逆転、上室性期外収縮

3.1.4.7.1　「心機能障害」の時期別発現状況

「心機能障害」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、軽快までの平均日数を表3.1.4.7.1-1に示した。

安全性解析対象症例のうち、「心機能障害」に該当する副作用が認められた5例における本剤初回投与から「心機能障害」発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は52.0日（4～186日）、「心機能障害」発現までの本剤投与回数の中央値（最小値～最大値）は2.0回（1～3回）であった。また、転帰が軽快となった2例での「心機能障害」発現から軽快までの日数は、5日及び27日であった。

表3.1.4.7.1-1　「心機能障害」の副作用発現までの平均日数、平均投与回数、軽快までの平均日数

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）	111	5	5	69.4（72.9）	52.0（4-186）
発現までの本剤投与回数（回）	111	5	5	2.0（1.0）	2.0（1-3）
発現から軽快までの日数（日）	111	2	2	16.0（15.6）	16.0（5-27）

3.1.4.8　自己免疫疾患の悪化

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5.4%（6/111例）であり、疾患名は、「関節リウマチ」4例、「自己免疫性肝炎」及び「血清反応陰性関節炎」各1例であった。なお、本剤投与開始時に「自己免疫疾患」の既往歴を有していた症例はいなかった。これらの症例において、「自己免疫疾患の悪化※」に該当する副作用は認められなかった。

※MedDRA/J Ver.25.1のPTが以下である事象

自己免疫性肝炎、リウマチ性多発筋痛、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少症、顕微鏡的多発血管炎、自己免疫性脳炎、自己免疫性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス皮疹

3.1.5　造血幹細胞移植の状況

3.1.5.1　造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の増加

造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の詳細を表3.1.5.1-1に示した。

安全性解析対象症例111例のうち、造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例は3例であった。ドナーはいずれも「同種（非血縁）」であった。

表3.1.5.1-1　造血幹細胞移植前に本剤を投与した症例の詳細

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	総合判定[a]		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							年齢
							最良効果	終了時						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）	
同種 (非血縁)	急性型	—	4	無	無	無	CR	CR	32	骨髄非破壊的前治療	骨髄	—	生着 18	生存 187	有 Ⅱ	無	有	皮膚移植片対宿主病 皮膚GVHD 皮膚移植片対宿主病 皮膚GVHD	20 111	入院又は入院期間の延長 入院又は入院期間の延長	回復 回復	関連あり 関連なし	無 無 無 無	58
同種 (非血縁)	急性型	—	2	無	無	無	PR	PR	150	骨髄破壊的前治療	骨髄	—	生着 22	生存 69	有 Ⅲ	無	有	急性移植片対宿主病 急性GVHD	14	入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	有 無	45
同種 (非血縁)	急性型	—	4	無	無	無	CR	CR	142	骨髄非破壊的前治療	臍帯血	—	生着 20	生存 77	有 Ⅲ	無	有	消化管移植片対宿主病 腸管GVHD	5	入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	無 有	36

a：CR(Complete response / Complete remission)、CRu(Uncertain complete response / Uncertain complete remission)、PR(Partial response / Partial remission)、SD(Stable disease)、PD(Progressive disease)、NE(Not evaluable)

MedDRA/J（25.1）

3.1.5.1.1　造血幹細胞移植前本剤投与症例及び「GVHD」発現症例における要約統計量

造血幹細胞移植前に本剤を投与した3例における年齢の中央値（最小値～最大値）は45.0歳（36～58歳）であった。本剤最終投与から移植までの日数の中央値（最小値～最大値）は142.0日（32～150日）、移植から生着までの日数の中央値（最小値～最大値）は20.0日（18～22日）であった。

3.1.5.2　造血幹細胞移植後の患者への投与

安全性解析対象症例111例のうち、造血幹細胞移植後に本剤を投与した症例はなかった。

4　調査結果：有効性

4.1　有効性評価（主治医判定）

有効性解析対象症例88例を対象とした主治医判定による有効性評価結果を表4.1-1に示した。

本剤投与期間中の総合判定（最良効果）での有効例の割合は、64.8%（57/88例）であった。また、主な病変部位における部位別最良効果での有効例の割合は、末梢血病変91.5%（54/59例）、皮膚病変、実質臓器病変（肝臓）各75.0%（15/20例、6/8例）及び節性病変64.2%（43/67例）であった。

なお、本剤投与終了時の総合判定での有効例の割合は、54.5%（48/88例）であった。

表4.1-1　主治医判定による有効性評価結果

			有効性解析対象症例	88例		本剤投与期間中の最良効果						本剤投与終了時					
判定項目			判定対象の有無	例数	(%)	判定[a]	例数	(%)	有効	例数	(%)	判定[a]	例数	(%)	有効	例数	(%)
節性病変			無	21例	23.9												
			有	67例	76.1	CR	19例	28.4	有効	43例	64.2	CR	17例	25.4	有効	37例	55.2
						CRu	3例	4.5				CRu	3例	4.5			
						PR	21例	31.3				PR	17例	25.4			
						SD	20例	29.9				SD	19例	28.4			
						PD	2例	3.0				PD	7例	10.4			
						NE	2例	3.0				NE	4例	6.0			
節外性病変	皮膚病変		無	68例	77.3												
			有	20例	22.7	CR	11例	55.0	有効	15例	75.0	CR	9例	45.0	有効	14例	70.0
						PR	4例	20.0				PR	5例	25.0			
						SD	1例	5.0				SD	0例	0.0			
						PD	3例	15.0				PD	4例	20.0			
						NE	1例	5.0				NE	2例	10.0			
	末梢血病変		無	29例	33.0												
			有	59例	67.0	CR	43例	72.9	有効	54例	91.5	CR	42例	71.2	有効	52例	88.1
						PR	11例	18.6				PR	10例	16.9			
						SD	4例	6.8				SD	3例	5.1			
						PD	1例	1.7				PD	4例	6.8			
						NE	0例	0.0				NE	0例	0.0			
	実質臓器病変	肝臓	無	80例	90.9												
			有	8例	9.1	CR	4例	50.0	有効	6例	75.0	CR	3例	37.5	有効	5例	62.5
						PR	2例	25.0				PR	2例	25.0			
						SD	2例	25.0				SD	1例	12.5			
						PD	0例	0.0				PD	1例	12.5			
						NE	0例	0.0				NE	1例	12.5			
		脾臓	無	72例	81.8												
			有	16例	18.2	CR	3例	18.8	有効	9例	56.3	CR	3例	18.8	有効	8例	50.0
						PR	6例	37.5				PR	5例	31.3			
						SD	6例	37.5				SD	7例	43.8			
						PD	0例	0.0				PD	0例	0.0			
						NE	1例	6.3				NE	1例	6.3			
		骨髄	無	68例	77.3												
			有	20例	22.7	CR	6例	30.0	有効	9例	45.0	CR	6例	30.0	有効	9例	45.0
						PR	3例	15.0				PR	3例	15.0			
						SD	0例	0.0				SD	0例	0.0			
						PD	0例	0.0				PD	0例	0.0			
						NE	11例	55.0				NE	11例	55.0			
		その他	無	75例	85.2												
			有	13例	14.8	CR	7例	53.8	有効	10例	76.9	CR	7例	53.8	有効	8例	61.5
						CRu	1例	7.7				CRu	0例	0.0			
						PR	2例	15.4				PR	1例	7.7			
						SD	1例	7.7				SD	1例	7.7			
						PD	1例	7.7				PD	3例	23.1			
						NE	1例	7.7				NE	1例	7.7			
総合判定						CR	24例	27.3	有効	57例	64.8	CR	20例	22.7	有効	48例	54.5
						CRu	1例	1.1				CRu	1例	1.1			
						PR	32例	36.4				PR	27例	30.7			
						SD	22例	25.0				SD	16例	18.2			
						PD	6例	6.8				PD	20例	22.7			
						NE	3例	3.4				NE	4例	4.5			

a：CR（Complete response/Complete remission）、CRu（Uncertain complete response/Uncertain complete remission）、PR（Partial response/Partial remission）、SD（Stable disease）、PD（Progressive disease）、NE（Not evaluable）

4.2　ATLのLSG分類別の有効性評価（主治医判定）

有効性解析対象症例88例を対象とした主治医判定によるLSG分類別の有効性評価結果を表4.2-1に示した。

PR以上を有効とした場合の有効例の割合は、急性型57.6%（34/59例）、リンパ腫型77.3%（17/22例）であった。また、本剤投与終了時における有効例の割合は、急性型47.5%（28/59例）、リンパ腫型63.6%（14/22例）であった。

表4.2-1　主治医判定によるLSG分類別の有効性評価結果

ATLのLSG分類	本剤投与期間中の最良効果						本剤投与終了時					
	判定[a]	例数	(%)	有効	例数	(%)	判定[a]	例数	(%)	有効	例数	(%)
急性型（59例）	CR	13例	22.0	有効	34例	57.6	CR	11例	18.6	有効	28例	47.5
	CRu	1例	1.7				CRu	1例	1.7			
	PR	20例	33.9				PR	16例	27.1			
	SD	17例	28.8				SD	12例	20.3			
	PD	5例	8.5				PD	15例	25.4			
	NE	3例	5.1				NE	4例	6.8			
リンパ腫型（22例）	CR	8例	36.4	有効	17例	77.3	CR	6例	27.3	有効	14例	63.6
	CRu	0例	0.0				CRu	0例	0.0			
	PR	9例	40.9				PR	8例	36.4			
	SD	5例	22.7				SD	4例	18.2			
	PD	0例	0.0				PD	4例	18.2			
	NE	0例	0.0				NE	0例	0.0			
予後不良因子を有する慢性型（3例）	CR	1例	33.3	有効	3例	100.0	CR	1例	33.3	有効	3例	100.0
	CRu	0例	0.0				CRu	0例	0.0			
	PR	2例	66.7				PR	2例	66.7			
	SD	0例	0.0				SD	0例	0.0			
	PD	0例	0.0				PD	0例	0.0			
	NE	0例	0.0				NE	0例	0.0			
慢性型（1例）	CR	0例	0.0	有効	1例	100.0	CR	0例	0.0	有効	1例	100.0
	CRu	0例	0.0				CRu	0例	0.0			
	PR	1例	100.0				PR	1例	100.0			
	SD	0例	0.0				SD	0例	0.0			
	PD	0例	0.0				PD	0例	0.0			
	NE	0例	0.0				NE	0例	0.0			
くすぶり型（2例）	CR	1例	50.0	有効	1例	50.0	CR	1例	50.0	有効	1例	50.0
	CRu	0例	0.0				CRu	0例	0.0			
	PR	0例	0.0				PR	0例	0.0			
	SD	0例	0.0				SD	0例	0.0			
	PD	1例	50.0				PD	1例	50.0			
	NE	0例	0.0				NE	0例	0.0			
その他（慢性型の急性転化）（1例）	CR	1例	100.0	有効	1例	100.0	CR	1例	100.0	有効	1例	100.0
	CRu	0例	0.0				CRu	0例	0.0			
	PR	0例	0.0				PR	0例	0.0			
	SD	0例	0.0				SD	0例	0.0			
	PD	0例	0.0				PD	0例	0.0			
	NE	0例	0.0				NE	0例	0.0			

a：CR（Complete response/Complete remission）、CRu（Uncertain complete response/Uncertain complete remission）、PR（Partial response/Partial remission）、SD（Stable disease）、PD（Progressive disease）、NE（Not evaluable）

4.3　再発・再燃の状況

本剤投与終了後の再発・再燃状況を表4.3-1に示した。

本剤投与終了時の総合判定がCR、CRu又はPRであった48例（表4.1-1）のうち、投与終了後に再発・再燃有無が確認できている症例は42例であり、そのうち31.0%（13/42例）が本剤投与終了後に再発・再燃した。本剤最終投与日から再発・再燃までの日数の中央値（平均値±SD）は105.0日（111.7±55.7日）であった。

表4.3-1　本剤投与終了後の再発・再燃状況

		本剤投与終了時における主治医判定（総合判定）				
		CR	CRu	PR	CR & CRu	CR & CRu & PR
対象症例数[a]		17	1	24	18	42
投与終了後の再発	無	12 （ 70.6% ）	1 （100.0%）	16 （ 66.7% ）	13 （ 72.2% ）	29 （ 69.0% ）
	有	5 （ 29.4% ）	0 （ 0.0%）	8 （ 33.3% ）	5 （ 27.8% ）	13 （ 31.0% ）
本剤最終投与日から再発までの平均日数（Mean±SD,Median）					68.4日±36.3, 87.0	111.7日±55.7, 105.0

a：投与終了後に再発有無が確認できている症例

4.4　全生存率（OS）

4.4.1　有効性解析対象症例におけるOS

有効性解析対象症例88例に関するOSを確認した。生存期間は最終投与日から死亡確認日までの日数とし、計算式（死亡確認日－最終投与日）で算出した。なお、死亡日が確認されなかった場合（投与終了後31週以内の生存又は不明）は転帰確認日で打ち切りとし、計算式（転帰確認日－最終投与日）で算出した。

有効性解析対象症例におけるOSのKaplan-Meier Plot並びに生存、打ち切り、死亡の内訳、Kaplan-Meier推定生存率及び生存期間中央値（MST）を図4.4.1-1及び表4.4.1-1に示した。

有効性解析対象症例88例における本剤投与終了後31週時点のKaplan-Meier法による推定生存率は63.1%（95%CI：51.8～72.4%）であり、MSTは10.1ヵ月（95%CI：7.2～－）であった。

図4.4.1-1　有効性解析対象症例におけるOSのKaplan-Meier Plot並びに生存、打ち切り、死亡の内訳、Kaplan-Meier推定生存率及び生存期間中央値（MST）

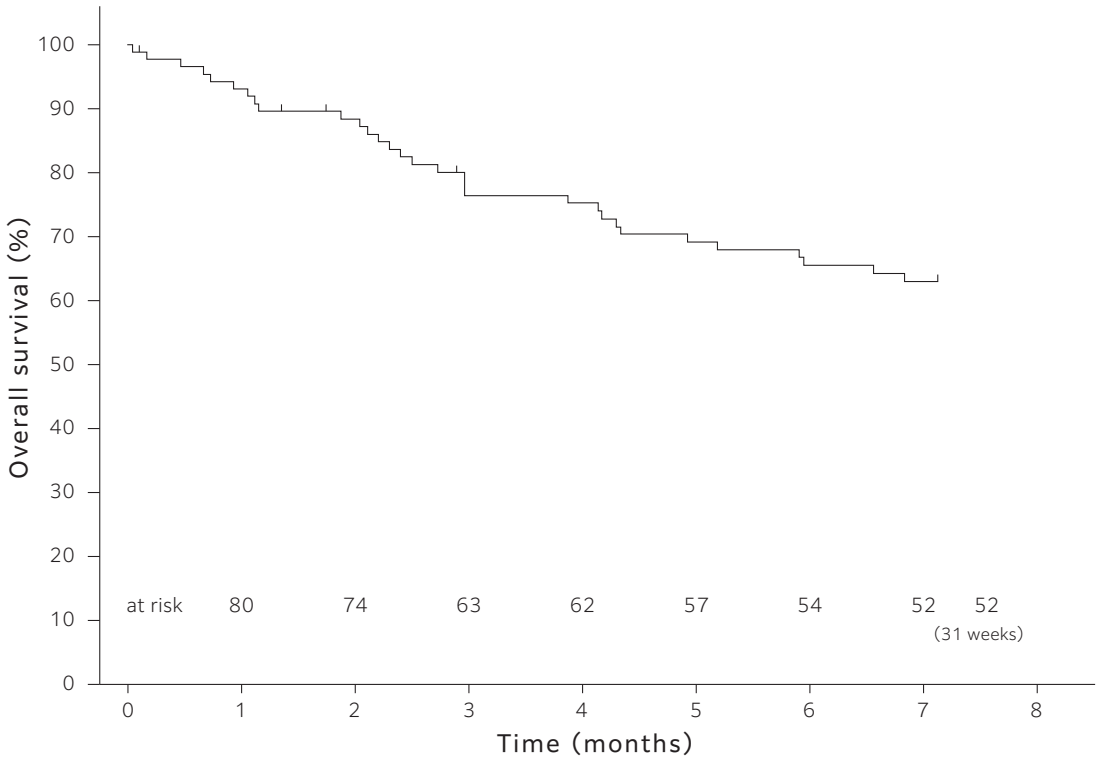


表4.4.1-1　有効性解析対象症例におけるOSのKaplan-Meier Plot並びに生存、打ち切り、死亡の内訳、Kaplan-Meier推定生存率及び生存期間中央値（MST）

時期	対象例数	生存	打ち切り	死亡	Kaplan-Meier 推定生存率		MST	
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
最終投与日から31週後	88	40（ 45.5）	17（ 19.3）	31（ 35.2）	63.1	51.8 ～ 72.4	10.1	7.2 ～ －

なお、本調査における本剤投与開始日を起点としたMSTは15.1ヵ月（95%CI：10.0～－）であった。

4.4.2　有効性解析対象症例における年齢区分別OS

有効性解析対象症例における年齢区分「70歳未満」及び「70歳以上」のOSのKaplan-Meier Plot並びに生存、打ち切り、死亡の内訳、Kaplan-Meier推定生存率及びMSTを図4.4.2-1及び表4.4.2-1に示した。「70歳未満」及び「70歳以上」で層別した場合の本剤投与終了後31週時点におけるKaplan-Meier法による推定生存率は、「70歳未満」において75.5%（95%CI：55.4～87.5%）、「70歳以上」において56.8%（95%CI：42.8～68.6%）であった。また、MSTは、「70歳未満」において死亡日確認時点で生存率が50%以上であったため算出不能であり、「70歳以上」において9.0ヵ月（95%CI：5.9～14.7ヵ月）であった。

図4.4.2-1　年齢区分「70歳未満／以上」におけるOSのKaplan-Meier Plot並びに生存、打ち切り、死亡の内訳、Kaplan-Meier推定生存率及び生存期間中央値（MST）

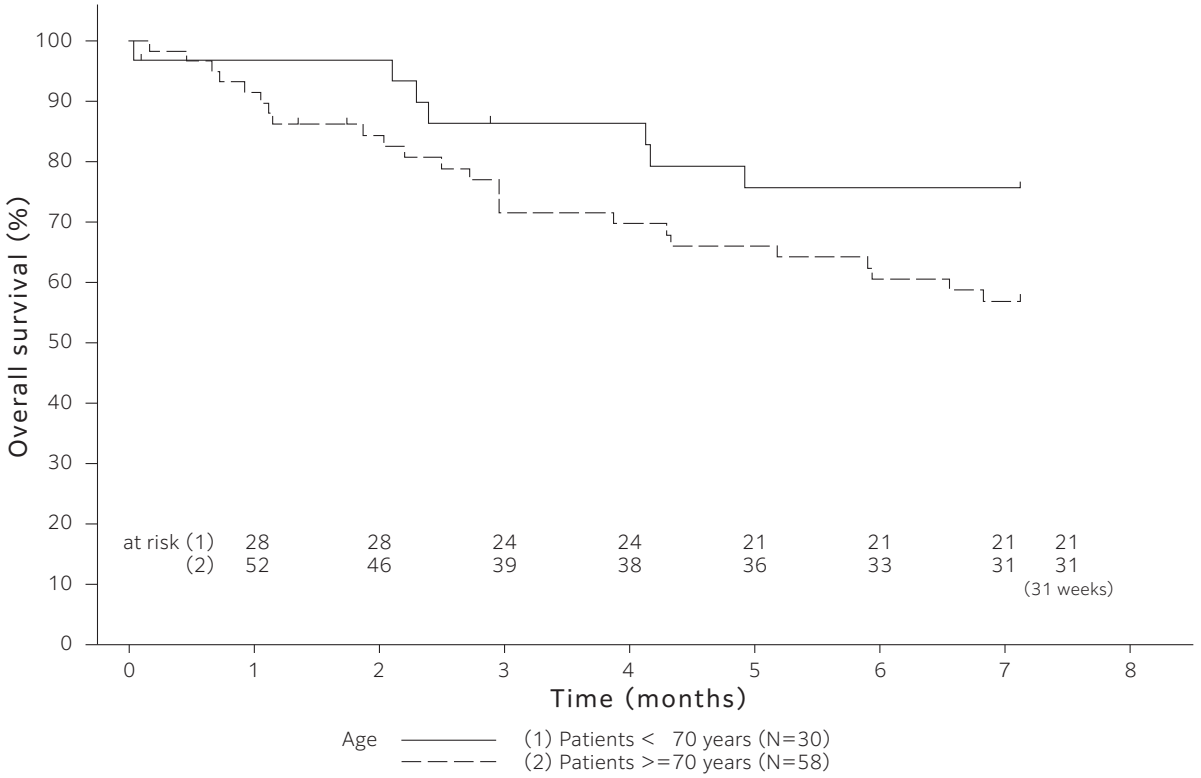


表4.4.2-1　年齢区分「70歳未満／以上」におけるOSのKaplan-Meier Plot並びに生存、打ち切り、死亡の内訳、Kaplan-Meier推定生存率及び生存期間中央値（MST）

年齢	時期	対象例数	生存	打ち切り	死亡	Kaplan-Meier推定生存率		MST	
			例数(%)	例数(%)	例数(%)	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
70歳未満	最終投与日から31週後	30	16（ 53.3）	7（ 23.3）	7（ 23.3）	75.5	55.4 ～ 87.5	－	8.4 ～ －
70歳以上	最終投与日から31週後	58	24（ 41.4）	10（ 17.2）	24（ 41.4）	56.8	42.8 ～ 68.6	9.0	5.9 ～ 14.7

なお、本調査における本剤投与開始日を起点としたMSTは、「70歳未満」において死亡日確認時点で生存率が50%以上であったため算出不能であり、「70歳以上」において12.9ヵ月（95%CI：7.0～15.8ヵ月）であった。

4.5　特定の背景を有する患者：高齢者

4.5.1　高齢者における安全性

安全性解析対象症例111例における年齢（中央値）は72.0歳であったことから、「70歳未満」及び「70歳以上」で部分集団解析を実施して副作用発現割合を確認したところ、「70歳未満」及び「70歳以上」の副作用発現割合は、それぞれ92.7%（38/41例）及び80.0%（56/70例）であり、部分集団解析において統計学的な有意差は認められなかった。

4.5.2　高齢者における有効性

有効性解析対象症例88例における年齢（中央値）は73.0歳であったことから、「70歳未満」及び「70歳以上」で部分集団解析を実施した場合の「総合判定（最良効果）での有効例の割合」を確認した。「70歳未満」及び「70歳以上」の「総合判定（最良効果）での有効例の割合」は、それぞれ70.0%（21/30例）及び62.1%（36/58例）であり、部分集団解析において統計学的な有意差は認められなかった。なお、「70歳未満」及び「70歳以上」で部分集団解析を実施した場合の「総合判定（本剤投与終了時）での有効例の割合」は、それぞれ60.0%（18/30例）及び51.7%（30/58例）であり、部分集団解析において統計学的な有意差は認められなかった。

5　特定使用成績調査に関するまとめ

本調査における安全性解析対象症例は111例、有効性解析対象症例は88例であった。

安全性解析対象症例の84.7%（94/111例）に副作用、54.1%（60/111例）に重篤な副作用、5.4%（6/111例）に転帰が死亡と報告された副作用が認められた。

重点調査項目の副作用は、「注入に伴う反応（Infusion Reaction）」が35.1%（39/111例）、「皮膚障害」が55.9%（62/111例）、「感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染を含む）」が27.0%（30/111例）、「腫瘍崩壊症候群」が0.9%（1/111例）、「間質性肺疾患」が0.9%（1/111例）、「高血糖」が3.6%（4/111例）、「心機能障害」が4.5%（5/111例）に認められた。

有効性解析対象症例88例における本剤投与期間中の総合判定（最良効果）での有効例の割合は64.8%（57/88例）であり、本剤投与終了時の総合判定での有効例の割合は、54.5%（48/88例）であった。

有効性解析症例88例における本剤投与終了後31週時点におけるKaplan-Meier法による推定生存率は63.1%（95%CI：51.8～72.4%）であり、MSTは10.1ヵ月（95%CI：7.2～－）であった。また、本調査における本剤投与開始日を起点としたMSTは15.1ヵ月（95%CI：10.0～－）であった。

POT1079A24A
2024年1月作成

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