

担当医記載		MedDRA version 7.1			NCI-CTC version 2.0	
LLT	PT	SOC	NCI有被害象項目名	NCI区分		
輸血後の発疹	アレルギー一性皮膚炎	免疫系障害	アレルギー一反応/過敏症	アレルギー/免疫		
GVHD	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 1)下痢	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 2)下血	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 3)腹痛	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 4)角膜びらん	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 5)皮脂欠乏性皮膚炎	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD skin stage3及び口唇・口内粘膜	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD skin-stage2及び口腔内白斑	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 下痢	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD 皮疹 skin stage3、口内違和感	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD(skin stage3)	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD(下痢)	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD(下痢、皮膚)	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD下痢(MAX 1600ml/日)、皮膚	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD症状	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
GVHD発疹、搔痒感を伴う	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
移植片対宿主病	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
皮膚GVHDによる皮膚掻痒感	移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
慢性GVHD	慢性移植片対宿主病	免疫系障害	移植片対宿主病 (GVHD)	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
アレルギー一反応血小板輸血(発疹下痢嘔吐)	アレルギー一反応	免疫系障害	アレルギー一反応/過敏症	アレルギー/免疫		
幹細胞輸注時の合併症	アレルギー一反応	免疫系障害	幹細胞輸注時の合併症	造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準		
急性白血病	急性白血病	免疫系障害	二次性悪性腫瘍	二次性悪性腫瘍		

担当医記載		MedDRA version7.1		NCI-CTC version2.0	
LLT	PT	SOC	NCI有書事象項目名	NCI区分	
CRP増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
CRP増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
CRP増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
CRP増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
CRP増加	C-反応性蛋白増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
GGTP増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	γ-GTP	肝臓	
GGTP増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	γ-GTP	肝臓	
GGTP増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	γ-GTP	肝臓	
GGTP増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	γ-GTP	肝臓	
AST増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGOT (AST)	肝臓	
GOT増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGOT (AST)	肝臓	
GOT増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGOT (AST)	肝臓	
ALT増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGPT (ALT)	肝臓	
GPT増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGPT (ALT)	肝臓	
GPT増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGPT (ALT)	肝臓	
GPT増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGPT (ALT)	肝臓	
GPT増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	SGPT (ALT)	肝臓	
CPK減少	クレアチンホスホキナーゼ減少	臨床検査	CPK(クレアチンホスホキナーゼ)	代謝/検査	
血清FDP増加	フィブリン分解産物増加	臨床検査	凝固-その他	凝固	
ヘマトクリット減少	ヘマトクリット減少	臨床検査	血液/骨髄-その他	血液/骨髄	
Hb減少	ヘモグロビン減少	臨床検査	ヘモグロビン	血液/骨髄	
Hb減少	ヘモグロビン減少	臨床検査	ヘモグロビン	血液/骨髄	
ヘモグロビン減少	ヘモグロビン減少	臨床検査	ヘモグロビン	血液/骨髄	
ヘモグロビン濃度	ヘモグロビン濃度	臨床検査	ヘモグロビン	血液/骨髄	
Aty-Lym	異型リンパ球	臨床検査	血液/骨髄-その他	血液/骨髄	
Lym	異型リンパ球	臨床検査	血液/骨髄-その他	血液/骨髄	
Lymph	リンパ球数減少	臨床検査	リンパ球減少	血液/骨髄	
リンパ球	リンパ球数減少	臨床検査	リンパ球減少	血液/骨髄	
リンパ球数	リンパ球数減少	臨床検査	リンパ球減少	血液/骨髄	
芽球	芽球細胞数増加	臨床検査	血液/骨髄-その他	血液/骨髄	
血圧上昇	血圧上昇	臨床検査	高血圧	心血管系(一般)	
PLAT	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
Plat	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
Plate	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
Platelet	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
Plt	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
Plts	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
血小板	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
血小板	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
血小板減少	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
血小板数	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	
血小板数	血小板数減少	臨床検査	血小板	造血細胞移植特異的有害事象	

担当医記載		MedDRA version 7.1		NCI-CTC version 2.0	
LLT	PT	SOC	NCL有害事象項目名	NCL区分	
ALP増加	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	アルカリホスファターゼ	肝臓	
Alb	血中アルブミン減少	臨床検査	低アルブミン血症	肝臓	
アルブミン	血中アルブミン減少	臨床検査	低アルブミン血症	肝臓	
K	血中カリウム減少	臨床検査	低カリウム血症	代謝/検査	
低K	血中カリウム減少	臨床検査	低カリウム血症	代謝/検査	
K	血中カリウム増加	臨床検査	高カリウム血症	代謝/検査	
高K	血中カリウム増加	臨床検査	高カリウム血症	代謝/検査	
高カリウム血症	血中カリウム増加	臨床検査	高カリウム血症	代謝/検査	
Ca	Ca値低下	臨床検査	低カルシウム血症	代謝/検査	
Cr	クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
Cre 1	クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
Cre 2	クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
クレアチニン	クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
S-Cr	血清クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
血清クレアチニン	血清クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
血清クレアチニン値	血清クレアチニン増加	臨床検査	クレアチニン	腎/泌尿生殖器	
CPK	CPK増加	臨床検査	CPK(クレアチンホスホキナーゼ)	代謝/検査	
トリグリセリド	トリグリセリド増加	臨床検査	高トリグリセリド血症	代謝/検査	
Na	ナトリウム減少	臨床検査	低ナトリウム血症	代謝/検査	
低Na	ナトリウム減少	臨床検査	低ナトリウム血症	代謝/検査	
低ナトリウム血症	ナトリウム減少	臨床検査	低ナトリウム血症	代謝/検査	
Na	ナトリウム増加	臨床検査	高ナトリウム血症	代謝/検査	
Bil	総ビリルビン増加	臨床検査	ビリルビン-GVHD関連	造血幹細胞移植特異的有害事象	
T-Bil	総ビリルビン増加	臨床検査	ビリルビン	造血幹細胞移植特異的有害事象	
T-Bil	総ビリルビン増加	臨床検査	ビリルビン	肝臓	
T-Bil	総ビリルビン増加	臨床検査	ビリルビン	肝臓	
総ビリルビン	総ビリルビン増加	臨床検査	ビリルビン	肝臓	
総ビリルビン	総ビリルビン増加	臨床検査	ビリルビン	肝臓	
ファイブリノーゲン	ファイブリノーゲン減少	臨床検査	ファイブリノーゲン	凝固	
Glu	血糖増加	臨床検査	高血糖	代謝/検査	
血糖	血糖増加	臨床検査	高血糖	代謝/検査	
Mg	Mg減少	臨床検査	低マグネシウム血症	代謝/検査	
リン	リン酸塩減少	臨床検査	低リン血症	代謝/検査	
Cl	クロール減少	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
LD	LDH増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
LDH	LDH増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
LDH(LD)	LDH増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
UA	尿酸増加	臨床検査	高尿酸血症	代謝/検査	
BUN	BUN増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
UN 1	BUN増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
UN 2	BUN増加	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	

担当医記載	MedDRA version 7.1			NCI-CTC version 2.0		
	LLT	PT	SOC	NCL有害事象項目名	NCL区分	
Neu	好中球数減少	好中球数減少	臨床検査	好中球/顆粒球	造血幹細胞移植特異的有害事象	
Neutro	好中球数減少	好中球数減少	臨床検査	好中球/顆粒球	造血幹細胞移植特異的有害事象	
好中球	好中球数減少	好中球数減少	臨床検査	好中球/顆粒球	造血幹細胞移植特異的有害事象	
好中球	好中球数減少	好中球数減少	臨床検査	好中球/顆粒球	血液/骨髓	
RBC	RBC減少	赤血球数減少	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	
赤血球	赤血球減少	赤血球数減少	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	
T.P	総蛋白減少	総蛋白減少	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
総蛋白	総蛋白減少	総蛋白減少	臨床検査	代謝/検査-その他	代謝/検査	
体重減少	体重減少	体重減少	臨床検査	体重減少	全身症状	
体重減少 15%以上	体重減少	体重減少	臨床検査	体重減少	全身症状	
体重減少(5%減)	体重減少	体重減少	臨床検査	体重減少	全身症状	
体重減少(5~10%)	体重減少	体重減少	臨床検査	体重減少	全身症状	
(急激な)体重増加 3kg/4日	体重増加	体重増加	臨床検査	体重増加	全身症状	
体重増加	体重増加	体重増加	臨床検査	体重増加	全身症状	
異型	白血球形態異常	白血球形態異常	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	
異型 cell	白血球形態異常	白血球形態異常	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	
異型細胞	白血球形態異常	白血球形態異常	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	
WBC	WBC減少	白血球数減少	臨床検査	白血球(総白血球)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
WBC	WBC減少	白血球数減少	臨床検査	白血球(総白血球)	血液/骨髓	
白血球	白血球減少	白血球数減少	臨床検査	白血球(総白血球)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
白血球	白血球減少	白血球数減少	臨床検査	白血球(総白血球)	血液/骨髓	
白血球数	白血球数減少	白血球数減少	臨床検査	白血球(総白血球)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
白血球数	白血球数減少	白血球数減少	臨床検査	白血球(総白血球)	血液/骨髓	
WBC	WBC増加	白血球数増加	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	
D-Bill	直接ビリルビン増加	胆汁酸増加	臨床検査	ビリルビン	肝臓	
網状赤血球	網状赤血球数増加	網状赤血球数増加	臨床検査	血液/骨髓-その他	血液/骨髓	

## 12.2.2 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団は、本登録され、移植のための前処置療法が開始された全 30 例であった。試験に組み込まれた全 30 例について、前処置開始後から移植後 100 日までの短期観察期間中に合計 683 件の有害事象(平均 22.8 件/症例、中央値[範囲] 21.5[10-39]件/症例)が発現した。

発現した有害事象は、9.5.1.3.13 患者の安全性情報 の項に示す方法で収集した。

683 件の全有害事象のうち、grade 3 以上の有害事象は、血液毒性、及びこれに伴う感染症、発熱などの炎症性疾患、粘膜障害・胃腸障害などの前処置関連毒性、GVHD、及び GVHD 予防薬剤などの副作用として知られている高血圧など、試験開始前から発現が予測されていたものが殆どであり、いずれも適切かつ速やかな対処が可能な医療施設及び医師のもとで治療される限り、安全性には問題がないものであると考えられた。

全例について 1 年以上の観察期間を経過しており、データ固定時点までに、6 例の死亡が確認された。6 例の死亡日数とその死因は、それぞれ「移植後 149 日、感染症」、「移植後 151 日、GVHD・感染症・合併症の悪化」、「移植後 169 日、合併症の悪化」、「移植後 187 日、GVHD・感染症・合併症の悪化」、「移植後 306 日、現疾患の再発(増悪)」、「移植後 354 日、GVHD」であった。移植特有の合併症による死亡、あるいは原疾患による死亡のみであり、死亡時期も併せ、前処置療法で用いた薬剤、本試験の実施方法に特化したと考えられる原因によるものは認めなかった。

## 12.2.3 有害事象の表示

本試験で発現した全有害事象の一覧を付表 16.2.7 患者ごとの有害事象一覧 に添付する。

## 12.2.4 有害事象の分析

### 12.2.4.1 有害事象の発生割合

#### (1) MedDRA による集計結果:

合計 683 件の有害事象について MedDRA(ver. 7.1)を用いた読み替えを行った後、集計した結果を以下に示す。有害事象の内訳は、症状・疾患に関する有害事象 270 件、臨床検査値有害事象 413 件であった。

症状・疾患に関する有害事象のうち、10 件以上の高頻度での発現が認められたものは、胃腸障害:悪心(発現件数/発現例数 (以下同様):33 件/25 例)、口内炎(16 件/16 例)、下痢(11 件/9 例)、全身障害及び投与局所様態:発熱(15 件/14 例)、免疫系障害:移植片対宿主病(15 件/15 例)であった。

症状・疾患に関する有害事象のうち、grade 3 の有害事象の発現は、血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症(3 件/3 例)、出血性素因(3 件/3 例)、胃腸障害:アフタ性口内炎(1 件/1 例)、便秘(1 件/1 例)、下痢(2 件/2 例)、悪心(6 件/6 例)、口内炎(4 件/4 例)、全身および投与局所様態:発熱(2 件/2 例)、免疫系障害:移植片対宿主病(4 件/4 例)、感染症および寄生虫症:菌血症(1 件/1 例)、真菌感染(1 件/1

例), 細菌感染(1件/1例)、代謝および栄養障害:食欲不振(2件/2例)、脱水(1件/1例)、精神障害:錯乱状態(1件/1例)、皮膚および皮下組織障害:発疹(1件/1例)、全身性皮疹(1件/1例)、血管障害:高血圧(4件/4例)であった。grade 4の有害事象の発現は、感染症および寄生虫症:腸球菌性菌血症(1件/1例)のみであった。

臨床検査値に関する有害事象のうち、grade 3以上の有害事象は、生化学検査異常:アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(11件/10例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(8件/7例)、血中アルブミン減少(2件/2例)、血中ビリルビン増加(3件/3例)、γグルタミルトランスフェラーゼ増加(11件/11例)、電解質異常:血中塩化物減少(1件/1例)、血中カリウム減少(2件/2例)、血中カリウム増加(2件/1例)、血中ナトリウム減少(8件/8例)、血中リン減少(1件/1例)、血清学的検査異常:血中ブドウ糖増加(1件/1例)、C-反応性蛋白増加(4件/4例)、血算異常(ヘモグロビン減少(18件/17例)、リンパ球減少(35件/29例)、好中球数減少(34件/30例)、血小板数減少(30件/27例)、白血球数減少(27件/27例)、体重減少(1件/1例)であった。

## (2) NCI-CTC による集計結果:

合計 683 件の有害事象について NCI-CTC を用いた読み替えを行った後集計した結果を以下に示す。

全 683 件の有害事象のうち、10 件以上の高頻度での発現が認められたものは、各器官分類別に、血液/骨髄:ヘモグロビン(31件/25例)、リンパ球減少(36件/29例)、血液/骨髄—その他(25件/16例)、感染/発熱性好中球減少:感染/発熱性好中球減少—その他(8件/8例)、心血管系(一般):静脈炎(表在性)(12件/9例)、全身症状:発熱(15件/14例)、消化管系:悪心(33件/25例)、肝臓:SGOT(21件/19例)、SGPT(21件/19例)、γGTP(17件/17例)、アルカリフォスファターゼ(7件/6例)、低アルブミン血症(11件/10例)、代謝/検査:代謝/検査—その他(79件/28例)、神経学:不眠症(10件/10例)、疼痛:頭痛(11件/9例)、造血幹細胞移植特異的有害事象:ビリルビン—GVHD 関連(12件/12例)、血小板(34件/29例)、口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)(19件/19例)、好中球/顆粒球(33件/30例)、白血球(総白血球)(32件/30例)、造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準:移植片対宿主病(GVHD)(15件/15例)であった。

grade 3以上の有害事象は、各器官分類別に、感染/発熱性好中球減少:Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(1件/1例)、感染/発熱性好中球減少—その他(1件/1例)、好中球減少を伴わない感染(2件/1例)、発熱性好中球減少(3件/3例)、肝臓:SGOT(8件/7例)、SGPT(11件/10例)、γGTP(11件/11例)、ビリルビン(1件/1例)、低アルブミン血症(2件/2例)、血液/骨髄:ヘモグロビン(18件/17例)、リンパ球減少(35件/29例)、血小板(1件/1例)、好中球/顆粒球(3件/3例)、出血:点状出血/紫斑(3件/3例)、消化管系:悪心(6件/6例)、下痢—GVHD 関連(2件/2例)、食欲不振(2件/2例)、脱水(1件/1例)、便秘(1件/1例)、心血管系(一般):高血圧(4件/4例)、神経学:錯乱(1件/1例)、全身症状:体重減少(1件/1例)、発熱(2件/2例)、造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準:移植片対宿主病(GVHD)(4件/4例)、造血幹細胞移植特異的有害事象:ビリルビン—GVHD 関連(2件/2例)、血小板(29件/26例)、口内炎/咽頭炎

(口腔/咽頭粘膜炎)(5件/5例)、好中球/顆粒球(31件/30例)、白血球(総白血球)(27件/27例)、発疹/落屑-GVHD関連(1件/1例)、代謝/検査:高カリウム血症(2件/1例)、高血糖(1件/1例)、代謝/検査-その他(5件/5例)、低カリウム血症(2件/2例)、低ナトリウム血症(8件/8例)、低リン血症(1件/1例)、皮膚科/皮膚:発疹/落屑(1件/1例)であった。

#### <参考資料>

#### 付録 14.3.1.1 有害事象の発生割合

### 12.2.4.2 有害事象の発生時期の比較

#### (1) MedDRA による集計結果:

高頻度で発現し、毒性度が比較的高い有害事象について、有害事象発生時期の検討を行った。発現した全 683 件の有害事象のうち、「5 件以上の発現が認められる事象」「NCI-CTC の毒性基準において Grade3 以上の悪化を 1 時点でも認めた事象」の両者を共に満たす有害事象について、前処置開始日からの各有害事象発現日までの累積発生時間曲線を作成し、検討を加えた結果を以下に示す。

移植後 30 日までの早期に発現が集中している有害事象には、血中カリウム増加、血中ナトリウム減少などの電解質異常、C-反応性蛋白増加など血清学的検査異常、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少など血算異常、発熱性好中球減少症、食欲不振、悪心、口内炎、高血圧などの症状があった。

移植後 60 日から 90 日付近に発現が集中している有害事象には、GPT 増加、GOT 増加、γグルタミルトランスフェラーゼ増加など生化学検査異常、発疹、移植片対宿主病などの症状であった。

移植後 30 日までの比較的早期と、移植後 60 日から 90 日付近までの 2 相性の発現が認められる有害事象には、血中アルブミン減少、血中ビリルビンなど生化学検査異常、下痢、発熱、体重減少などの症状であった。

#### (2) NCI-CTC による集計結果:

(1)同様に、高頻度で発現し、毒性度が比較的高い有害事象について、有害事象発生時期の検討を行った。発現した全 683 件の有害事象のうち、「5 件以上の発現が認められる事象」「NCI-CTC の毒性基準において Grade3 以上の悪化を 1 時点でも認めた事象」の両者を共に満たす有害事象について、前処置開始日からの各有害事象発現日までの累積発生時間曲線を作成し、検討を加えた結果を以下に示す。

移植後 30 日までの早期に発現が集中している有害事象には、高カリウム血症、低ナトリウム血症などの電解質異常、白血球(総白血球)、好中球/顆粒球、リンパ球減少、ヘモグロビン、血小板など血液/骨髄関連の毒性、代謝/検査-その他(器官分類は代謝/検査に属し、この中には、CRP 上昇、BUN 上昇、総蛋白低下などの臨床検査異常が含まれる)、発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、口内炎/咽頭炎、高血圧などの症状があった。

移植後 60 日から 90 日付近に発現が集中している有害事象には、SGPT(ALT)、SGOT(AST)、 $\gamma$ -GTP など生化学検査異常、移植片対宿主病(GVHD)、発疹、下痢-GVHD 関連、発疹/落屑-GVHD 関連、感染/発熱性好中球減少-その他(器官分類は感染/発熱性好中球減少に属し、CMV 抗原血症の陽転化や真菌感染症などが含まれる)などの症状であった。

移植後 30 日までの比較的早期と、移植後 60 日から 90 日付近までの 2 相性の発現が認められる有害事象には、低アルブミン血症、ビリルビン-GVHD 関連など生化学検査異常、発熱、体重減少などの症状であった。

発疹/落屑(器官分類は皮膚科/皮膚に属し、接触性皮膚炎や原因不明の皮疹などが含まれる)は、観察期間を通じてほぼ一定の割合で発現していた。

#### <参考資料>

#### 付録 14.3.1.2 有害事象の発生時期

### 12.2.4.3 有害事象の因果関係別の比較

#### (1) MedDRA による集計結果:

移植を受けた 30 例の全 683 件の有害事象について、因果関係別の集計を行った結果を示す。尚、因果関係の回答は複数選択可としたため、以下は因果関係に関する全 788 件の集計結果となっている。

前処置に関連して出現したと回答された有害事象(発現件数/発現例数、以下同様)276 件/30 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、胃腸障害:49 件/28 例、臨床検査:190 件/30 例、血管障害:11 件/9 例であった。

感染症に関連して出現したと考えられる有害事象 45 件/20 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、感染症および寄生虫症:12 件/10 例、臨床検査:16 件/11 例であった。細菌感染症の確定診断がついた症例は 1 症例(R-004)のみであり、起因菌は *S. maltophilia* であった。ウイルス感染症について、CMV disease 発症例は 0 例であった。

GVHD に関連して出現したと考えられる有害事象 196 件/27 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、胃腸障害:15 件/10 例、免疫系障害:15 件/15 例、臨床検査:128 件/25 例、皮膚および皮下組織障害:13 件/11 例であった。

原疾患・合併症に関連して出現したと考えられる有害事象 57 件/14 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、臨床検査:52 件/13 例であった。

上記のいずれにも関連しない有害事象 214 件/29 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、胃腸障害:15 件/12 例、臨床検査:109 件/28 例、筋骨格系および結合組織障害:12 件/11 例、精神障害:10 件/9 例、皮膚および皮下組織障害:12 件/11 例、血管障害:15 件/12 例であった。

#### (2) NCI-CTC による集計結果:



(1)同様に、NCI-CTCを用いて因果関係別の集計を行った結果を示す。因果関係の回答は複数選択可としたため、以下は因果関係に関する全 788 件の集計結果となっている。

前処置に関連して出現したと考えられる有害事象(発現件数/発現例数、以下同様)276 件/30 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、血液/骨髄:55 件/29 例、消化管系:38 件/26 例、代謝/検査:30 件/16 例、造血幹細胞特異的有害事象:114 件/30 例、心血管系(一般):13 件/11 例であった。

感染症に関連して出現したと考えられる有害事象 45 件/20 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、感染/発熱性好中球減少:14 件/11 例、代謝/検査:12 件/10 例であった。

GVHD に関連して出現したと考えられる有害事象 196 件/27 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、血液/骨髄:11 件/6 例、全身症状:10 件/9 例、消化管系:17 件/9 例、肝臓:67 件/22 例、代謝/検査:29 件/16 例、造血幹細胞移植特異的有害事象:19 件/12 例、造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準:15 件/15 例であった。

原疾患・合併症に関連して出現したと考えられる有害事象 57 件/14 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、血液/骨髄:25 件/12 例、造血幹細胞移植特異的有害事象:19 件/7 例であった。

上記のいずれにも関連しない有害事象 214 件/29 例のうち、少なくとも 10 件以上の発現が認められた事象の器官分類は、血液/骨髄:28 件/15 例、心血管系(一般):16 件/13 例、皮膚科/皮膚:11 件/10 例、消化管系:15 件/11 例、肝臓:15 件/9 例、代謝/検査:51 件/24 例、神経学:11 件/10 例、疼痛:14 件/12 例、造血幹細胞移植特異的有害事象:11 件/9 例であった。

#### <参考資料>

#### 付録 14.3.1.3 有害事象の因果関係別による比較

#### 12.2.4.4 共変量による調整(安全性)

人口統計学的測定値、及び予後予測因子と考えられている以下の変数について、各安全性の評価項目の結論への影響の度合いを評価するため、以下の探索的な解析を行った。

用いた変数は、患者年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)、ECOG の PS(0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4)、性別の不一致(女性ドナーから男性レシピエントへの移植 vs それ以外)、診断(AML vs ALL vs CML vs MDS)、血液型 ABO 一致・不一致(ABO 一致 vs 不一致)、血液型 Rh 一致・不一致(Rh 型一致 vs 不一致)、腎機能(良好群 vs 不良群)、肝機能(良好群 vs 不良群)である。これらの変数は生着、移植後の GVHD など重要な合併症の発現率及び重症度、抗腫瘍効果などの移植成績に影響を与え得る因子であると考えられており、評価に用いた。患者背景因子のうち、患者の臓器機能:腎機能別(良好群 vs 不良群)、肝機能別(良好群 vs 不良群)の評価については、試験実施計画において、grade 3 以上を除外基準にしており、対象症例に臓器機能不良群が含まれていなかったため、以下の検討は行わなかった。

#### 12.2.4.4.1 総有害事象発現数と割合に関する背景因子別検討

有害事象は移植後 100 日以内に全 30 例で発生しており、背景因子による有害事象発現割合の差は認められなかった。

表 12.2.4.4.1a 背景因子別有害事象発現数と割合

		合計
性別の不一致	女性ドナーから男性レシピエントへの移植	100.0%(9/9)
	上記以外の移植	100.0%(21/21)
年齢	55 歳以下	100.0%(13/13)
	56 歳以上	100.0%(17/17)
診断名	AML	100.0%(13/13)
	ALL	100.0%(1/1)
	CML	100.0%(4/4)
	MDS	100.0%(12/12)
PS	0	100.0%(26/26)
	1	100.0%(4/4)
	2	- (0/0)
	3	- (0/0)
	4	- (0/0)
ABO	一致	100.0%(14/14)
	不一致	100.0%(16/16)
Rh	一致	100.0%(29/29)
	不一致	100.0%(1/1)

#### 12.2.4.4.2 発現件数の多い有害事象の背景因子別検討

5 件以上の発現が認められた有害事象の 37 項目について、性別の不一致別、年齢別、疾患別に発現率を検討した結果を 14.3.1.4.1 発現件数の多い有害事象の背景因子別検討 に添付し、以下に Log-rank 検定の P 値のみ抜粋した一覧表を示す。(いずれも医学的に意味のある差を認めなかったため、本報告書本文中には図を含めないこととした。)

血中ナトリウム減少 について、疾患別に検討した結果、CML に多く発現が認められ、統計学的有意差が認められた。しかし、これに関する医学的な根拠は明らかではなく、イベント(有害事象の発現)の数に対する層別因子の数が多すぎるなどより、本結果については、医学的に意味のある差ではないと判断した。残る 36 項目の有害事象についても、各変数別の差は認められなかった。

表 12.2.4.4.2a 発現件数の多い有害事象の背景因子別検討

表中の数字は群間での Log-rank 検定結果に基づく P 値を示す。各因子ごとの発現頻度に関しては、14.3.1.4.1 発現件数の多い有害事象の背景因子別検討に添付した図を参照のこと。

有害事象名(PT)	背景因子		
	性別の不一致 (女性ドナーから男性レシピ エント vs 他の組合せ)	年齢別 (55 歳以下 vs 56 歳以上)	疾患別 (AML vs ALL vs CML vs MDS)
発熱性好中球減少症	0.4522	0.2119	0.6498
乾性角結膜炎	0.6524	0.8999	0.6180
下痢	0.0399	0.2418	0.9588
悪心	0.5384	0.4464	0.4859
口内炎	0.9218	0.8643	0.3988
発熱	0.9395	0.2012	0.9184
移植片対宿主病	0.6481	0.7377	0.7821
サイトメガロウイルス血症	0.4267	0.6453	0.3935
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	0.4381	0.5857	0.9294
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0.3736	0.6006	0.5721
血中アルブミン減少	0.1752	0.0598	0.9924
血中ビリルビン増加	0.6223	0.4547	0.4903
血中クレアチニン増加	0.8928	0.9712	0.8621
血中乳酸脱水素酵素増加	0.8122	0.3508	0.2248
血中カリウム増加	0.1632	0.2750	0.5574
血中ナトリウム減少	0.9514	0.1658	0.0002
血中尿酸増加	0.8229	0.4555	0.7281
C-反応性蛋白増加	0.2660	0.3885	0.4884
γグルタミルトランスフェラーゼ	0.7601	0.3245	0.4523
ヘモグロビン減少	0.7304	0.8183	0.3500
リンパ球数減少	0.9137	0.9616	0.3751
好中球減少	0.8152	0.5868	0.5057
血小板数減少	0.6798	0.5826	0.5248
体重減少	0.5310	0.8375	0.2170
白血球数減少	0.8210	0.9640	0.5923
血中アルカリフォスファターゼ増加	0.1740	0.1654	0.7107
白血球形態異常	0.7684	0.8231	0.6004
芽球細胞数増加	0.0318	0.1908	0.8035
食欲不振	0.7944	0.4506	0.7034
背部痛	0.2688	0.6403	0.6487
頭痛	0.8312	0.3912	0.4149
不眠症	0.3683	0.9105	0.4955
咳嗽	0.1388	0.8991	0.4992
そう痒症	0.8064	0.4441	0.6540
発疹	0.8313	0.3902	0.1554

高血圧	0.2893	0.4346	0.4757
静脈炎	0.3945	0.2006	0.6236

#### 12.2.4.4.3 因果関係別有害事象発現数と割合に関する背景因子別の検討

年齢別、疾患別に因果関係別有害事象の発現数と割合に関して検討した結果を以下に示す。

年齢別の検討において、55歳以下と56歳以上の症例で因果関係別有害事象の発現数、発現割合に差は見られなかった。

疾患別の検討において、各疾患ごとの因果関係別有害事象の発現数、発現割合に差は見られなかった。

以下に解析結果を示す。

表 12.2.4.4.3a 因果関係別有害事象発現数と割合に関する年齢別検討

CTD\_T9.2 因果関係別有害事象発現数と割合

有害事象名	前処置薬剤との関連性 否定できない	全体	
		前処置薬剤との 関連性なし	合計
血液およびリンパ系障害		3.3(1/30)	3.3(1/30)
貧血		3.3(1/30)	3.3(1/30)
発熱性好中球減少症	10.0(3/30)	10.0(3/30)	20.0(6/30)
リンパ節症		3.3(1/30)	3.3(1/30)
出血性素因	3.3(1/30)	6.7(2/30)	10.0(3/30)
心臓障害		3.3(1/30)	3.3(1/30)
動悸		3.3(1/30)	3.3(1/30)
眼障害		3.3(1/30)	3.3(1/30)
結膜炎	3.3(1/30)		3.3(1/30)
乾性角結膜炎	3.3(1/30)	13.3(4/30)	16.7(5/30)
涙液分泌低下		3.3(1/30)	3.3(1/30)
胃腸障害		6.7(2/30)	6.7(2/30)
腹痛		6.7(2/30)	6.7(2/30)
アфта性口内炎	3.3(1/30)		3.3(1/30)
便秘	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
下痢	10.0(3/30)	20.0(6/30)	30.0(6/30)
口内乾燥		3.3(1/30)	3.3(1/30)
消化不良		3.3(1/30)	3.3(1/30)
鼓腸		3.3(1/30)	3.3(1/30)
悪心	73.3(22/30)	10.0(3/30)	83.3(25/30)
口腔内痛	3.3(1/30)		3.3(1/30)
歯周炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
肛門周囲炎	3.3(1/30)		3.3(1/30)
肛門周囲痛		6.7(2/30)	6.7(2/30)
胃不快感	10.0(3/30)		10.0(3/30)
口内炎	46.7(14/30)	6.7(2/30)	53.3(16/30)
嘔吐		3.3(1/30)	3.3(1/30)
全身障害および投与局所様態		3.3(1/30)	3.3(1/30)
疲労	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
倦怠感	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
浮腫	10.0(3/30)	3.3(1/30)	13.3(4/30)
疼痛		3.3(1/30)	3.3(1/30)
発熱	3.3(1/30)	43.3(13/30)	46.7(14/30)
肝胆道系障害		3.3(1/30)	3.3(1/30)
肝腫大		3.3(1/30)	3.3(1/30)
免疫系障害		3.3(1/30)	3.3(1/30)
アレルギー性皮膚炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
移植片対宿主病		50.0(15/30)	50.0(15/30)
過敏症		3.3(1/30)	3.3(1/30)
感染症および寄生虫症		3.3(1/30)	3.3(1/30)
菌血症		3.3(1/30)	3.3(1/30)
腸球菌性菌血症		3.3(1/30)	3.3(1/30)
真菌感染		3.3(1/30)	3.3(1/30)
中耳炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
肺炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
上気道感染		3.3(1/30)	3.3(1/30)
サイトメガロウイルス血症	3.3(1/30)	20.0(6/30)	23.3(7/30)
細菌感染		3.3(1/30)	3.3(1/30)
細菌性肺炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
真菌性肺炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
臨床検査		56.7(17/30)	63.3(19/30)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	6.7(2/30)	56.7(17/30)	63.3(19/30)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	3.3(1/30)	60.0(18/30)	63.3(19/30)
血中アルブミン減少	3.3(1/30)	30.0(9/30)	33.3(10/30)
血中ビリルビン増加	23.3(7/30)	30.0(9/30)	53.3(16/30)
血中カルシウム減少	3.3(1/30)		3.3(1/30)
血中塩化物減少	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
血中クレアチニン増加	6.7(2/30)	16.7(5/30)	23.3(7/30)
血中ブドウ糖増加		6.7(2/30)	6.7(2/30)
血中乳酸脱水素酵素増加	36.7(11/30)	43.3(13/30)	80.0(24/30)
血中マグネシウム減少	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
血中カリウム減少		10.0(3/30)	10.0(3/30)
血中カリウム増加	6.7(2/30)	10.0(3/30)	16.7(5/30)
血中ナトリウム減少	6.7(2/30)	20.0(6/30)	26.7(8/30)
血中トリグリセリド増加	3.3(1/30)		3.3(1/30)
血中尿素増加	3.3(1/30)	16.7(5/30)	20.0(6/30)
血中尿酸増加		3.3(1/30)	3.3(1/30)
C-反応性蛋白増加	30.0(9/30)	53.3(16/30)	83.3(25/30)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ		56.7(17/30)	56.7(17/30)
ヘモグロビン減少	76.7(23/30)	6.7(2/30)	83.3(25/30)
リンパ球数減少	96.7(29/30)		96.7(29/30)
好中球数減少	100.0(30/30)		100.0(30/30)
血小板数減少	96.7(29/30)	3.3(1/30)	100.0(30/30)
総蛋白減少		10.0(3/30)	10.0(3/30)
赤血球数減少	3.3(1/30)		3.3(1/30)
体重減少	3.3(1/30)	16.7(5/30)	20.0(6/30)
白血球数減少	96.7(29/30)	3.3(1/30)	100.0(30/30)
白血球数増加		3.3(1/30)	3.3(1/30)
血中リン減少	3.3(1/30)		3.3(1/30)
血中アルカリホスファターゼ増加	3.3(1/30)	16.7(5/30)	20.0(6/30)
リンパ球形態異常		6.7(2/30)	6.7(2/30)
白血球形態異常	3.3(1/30)	26.7(8/30)	30.0(9/30)
芽球細胞数増加	3.3(1/30)	16.7(5/30)	20.0(6/30)

CTD\_T9\_2 因果関係別有害事象発現数と割合

有害事象名	前処置薬剤との関連性 否定できない	全体		合計
		前処置薬剤との 関連性なし	前処置薬剤との 関連性なし	
代謝および栄養障害	食欲不振	10.0(3/30)	6.7(2/30)	16.7(5/30)
	脱水	3.3(1/30)	6.7(2/30)	10.0(3/30)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛		6.7(2/30)	6.7(2/30)
	背部痛		23.3(7/30)	23.3(7/30)
	骨痛		10.0(3/30)	10.0(3/30)
	関節腫脹		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	筋痛	3.3(1/30)		3.3(1/30)
	四肢痛		3.3(1/30)	3.3(1/30)
神経系障害	味覚異常	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
	頭痛	6.7(2/30)	23.3(7/30)	30.0(9/30)
	振戦		3.3(1/30)	3.3(1/30)
精神障害	錯乱状態		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	不眠症		33.3(10/30)	33.3(10/30)
腎および尿路障害	血尿		3.3(1/30)	3.3(1/30)
生殖系および乳房障害	陰囊過敏		3.3(1/30)	3.3(1/30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	咳嗽		20.0(6/30)	20.0(6/30)
	鼻出血	3.3(1/30)		3.3(1/30)
	嘔声		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	鼻閉		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	咽頭炎	3.3(1/30)		3.3(1/30)
	咽喉頭疼痛	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)
	湿性咳嗽		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	上気道の炎症		3.3(1/30)	3.3(1/30)
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	接触性皮膚炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	剥脱性皮膚炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	薬剤性皮膚炎		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	皮膚乾燥		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	湿疹		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	紅斑	6.7(2/30)		6.7(2/30)
	過角化		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	そう痒症		20.0(6/30)	20.0(6/30)
	発疹		26.7(8/30)	26.7(8/30)
	全身性皮疹		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	皮膚障害		3.3(1/30)	3.3(1/30)
	皮膚硬結		3.3(1/30)	3.3(1/30)
血管障害	高血圧	10.0(3/30)	20.0(6/30)	30.0(9/30)
	静脈炎	16.7(5/30)	13.3(4/30)	30.0(9/30)
	血管炎	3.3(1/30)		3.3(1/30)

CTD\_T10.2 因果関係別有害事象発現数と割合(年齢別)

有害事象名	55歳以下			56歳以上		
	前処置薬剤との 関連性 否定できない	前処置薬剤との 関連性なし	合計	前処置薬剤との 関連性 否定できない	前処置薬剤との 関連性なし	合計
血液およびリンパ系障害						
貧血		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
発熱性好中球減少症	15.38(2/13)	15.38(2/13)	30.77(4/13)	5.88(1/17)	5.88(1/17)	11.76(2/17)
リンパ節症		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
出血性素因		15.38(2/13)	15.38(2/13)	5.88(1/17)		5.88(1/17)
心臓障害		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
腸障害				5.88(1/17)		5.88(1/17)
結膜炎					11.76(2/17)	11.76(2/17)
乾性角結膜炎		15.38(2/13)	15.38(2/13)	5.88(1/17)		17.65(3/17)
涙液分泌低下		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
胃腸障害						
腹痛		15.38(2/13)	15.38(2/13)			
アフタ性口内炎	7.69(1/13)		7.69(1/13)			
便秘		7.69(1/13)	7.69(1/13)	5.88(1/17)		5.88(1/17)
下痢		15.38(2/13)	15.38(2/13)	17.65(3/17)	23.53(4/17)	41.18(7/17)
口内乾燥		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
消化不良		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
鼓腸		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
悪心	76.92(10/13)	7.69(1/13)	84.62(11/13)	70.59(12/17)	11.76(2/17)	82.35(14/17)
口腔内痛	7.69(1/13)		7.69(1/13)			
歯周炎		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
肛門周囲炎	7.69(1/13)		7.69(1/13)			
肛門周囲痛					11.76(2/17)	11.76(2/17)
胃不快感	7.69(1/13)		7.69(1/13)	11.76(2/17)		11.76(2/17)
口内炎	53.85(7/13)		53.85(7/13)	41.18(7/17)	11.76(2/17)	52.94(9/17)
嘔吐					5.88(1/17)	5.88(1/17)
全身障害および投与局所様態						
疲労	7.69(1/13)		7.69(1/13)			
倦怠感	7.69(1/13)	7.69(1/13)	15.38(2/13)			
浮腫	7.69(1/13)	7.69(1/13)	15.38(2/13)	11.76(2/17)		11.76(2/17)
疼痛		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
発熱		30.77(4/13)	30.77(4/13)	5.88(1/17)	52.94(9/17)	58.82(10/17)
肝腫大					5.88(1/17)	5.88(1/17)
免疫系障害						
アレルギー性皮膚炎		7.69(1/13)	7.69(1/13)			
移植片対宿主病		38.46(5/13)	38.46(5/13)			
過敏症				5.88(1/17)		5.88(1/17)
感染症および寄生虫症						
菌血症				5.88(1/17)		5.88(1/17)
腸球菌性菌血症				5.88(1/17)		5.88(1/17)
真菌感染				5.88(1/17)		5.88(1/17)
中耳炎				5.88(1/17)		5.88(1/17)
肺炎				5.88(1/17)		5.88(1/17)
上気道感染				5.88(1/17)		5.88(1/17)
サイトメガロウイルス血症		30.77(4/13)	30.77(4/13)	5.88(1/17)	11.76(2/17)	17.65(3/17)
細菌感染				5.88(1/17)		5.88(1/17)
細菌性肺炎				5.88(1/17)		5.88(1/17)
真菌性肺炎				5.88(1/17)		5.88(1/17)
臨床検査						
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	15.38(2/13)	53.85(7/13)	69.23(9/13)	58.82(10/17)		58.82(10/17)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	7.69(1/13)	53.85(7/13)	61.54(8/13)	64.71(11/17)		64.71(11/17)
血中アルブミン減少		7.69(1/13)	7.69(1/13)	5.88(1/17)	47.08(8/17)	52.94(9/17)
血中ビリルビン増加	30.77(4/13)	30.77(4/13)	61.54(8/13)	17.65(3/17)	29.41(5/17)	47.08(8/17)
血中カルシウム減少				5.88(1/17)		5.88(1/17)
血中塩化物減少				5.88(1/17)	5.88(1/17)	11.76(2/17)
血中クレアチニン増加	7.69(1/13)	15.38(2/13)	23.08(3/13)	5.88(1/17)	17.65(3/17)	23.53(4/17)
血中ブドウ糖増加		7.69(1/13)	7.69(1/13)	5.88(1/17)		5.88(1/17)
血中乳酸脱水素酵素増加	30.77(4/13)	38.46(5/13)	69.23(9/13)	41.18(7/17)	47.08(8/17)	88.24(15/17)
血中マグネシウム減少				5.88(1/17)	5.88(1/17)	11.76(2/17)
血中カリウム減少		7.69(1/13)	7.69(1/13)		11.76(2/17)	11.76(2/17)
血中カリウム増加		7.69(1/13)	7.69(1/13)	11.76(2/17)		23.53(4/17)
血中ナトリウム減少		7.69(1/13)	7.69(1/13)	11.76(2/17)	29.41(5/17)	41.18(7/17)
血中トリグリセリド増加				5.88(1/17)		5.88(1/17)
血中尿素増加		15.38(2/13)	15.38(2/13)	5.88(1/17)	17.65(3/17)	23.53(4/17)
血中尿酸増加				5.88(1/17)		5.88(1/17)
C-反応性蛋白増加	23.08(3/13)	46.15(6/13)	69.23(9/13)	35.29(6/17)	58.82(10/17)	94.12(16/17)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		53.85(7/13)	53.85(7/13)	58.82(10/17)		58.82(10/17)
ヘモグロビン減少	84.62(11/13)	7.69(1/13)	92.31(12/13)	70.59(12/17)	5.88(1/17)	76.47(13/17)
リンパ球数減少	100.00(13/13)		100.00(13/13)	94.12(16/17)		94.12(16/17)
好中球数減少	100.00(13/13)		100.00(13/13)	100.00(17/17)		100.00(17/17)
血小板数減少	100.00(13/13)		100.00(13/13)	94.12(16/17)	5.88(1/17)	100.00(17/17)
総蛋白減少		7.69(1/13)	7.69(1/13)	11.76(2/17)		11.76(2/17)
赤血球数減少				5.88(1/17)		5.88(1/17)
体重減少		23.08(3/13)	23.08(3/13)	5.88(1/17)	11.76(2/17)	17.65(3/17)
白血球数減少	100.00(13/13)		100.00(13/13)	94.12(16/17)	5.88(1/17)	100.00(17/17)
白血球数増加				5.88(1/17)		5.88(1/17)
血中リン減少				5.88(1/17)		5.88(1/17)
血中アルカリホスファターゼ増加	7.69(1/13)	23.08(3/13)	30.77(4/13)		11.76(2/17)	11.76(2/17)
リンパ球形態異常		15.38(2/13)	15.38(2/13)			
白血球形態異常	7.69(1/13)	23.08(3/13)	30.77(4/13)	29.41(5/17)		29.41(5/17)
芽球細胞数増加		7.69(1/13)	7.69(1/13)	5.88(1/17)	23.53(4/17)	29.41(5/17)

CTD\_T10\_2 因果関係別有害事象発現数と割合(年齢別)

有害事象名	55歳以下			56歳以上		
	前処置薬剤との 関連性 否定できない	前処置薬剤と の 関連性なし	合計	前処置薬剤との 関連性 否定できない	前処置薬剤と の 関連性なし	合計
代謝および栄養障害		15.38(2/13)	15.38(2/13)	17.65(3/17)		17.65(3/17)
筋骨格系および結合組織障害	食欲不振	7.69(1/13)	15.38(2/13)			
	脱水		15.38(2/13)			
	関節痛		15.38(2/13)		29.41(5/17)	29.41(5/17)
	背部痛		15.38(2/13)		17.65(3/17)	17.65(3/17)
	骨痛		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
神経系障害	関節腫脹			5.88(1/17)		5.88(1/17)
	筋痛				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	四肢痛					
	味覚異常	7.69(1/13)	7.69(1/13)	15.38(2/13)		
精神障害	頭痛	7.69(1/13)	30.77(4/13)	38.46(5/13)	5.88(1/17)	17.65(3/17)
	振戦		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
腎および尿路障害	錯乱状態		30.77(4/13)	30.77(4/13)	5.88(1/17)	5.88(1/17)
	不眠症		7.69(1/13)	7.69(1/13)	35.29(6/17)	35.29(6/17)
生殖系および乳房障害	血尿		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	陰囊過敏				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	喘息		23.08(3/13)	23.08(3/13)	5.88(1/17)	5.88(1/17)
	咳嗽				17.65(3/17)	17.65(3/17)
	鼻出血				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	嘔声		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	鼻閉				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	咽喉炎				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	咽喉頭疼痛				5.88(1/17)	11.76(2/17)
	湿性咳嗽				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	上気道の炎症				5.88(1/17)	5.88(1/17)
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	接触性皮膚炎				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	剥脱性皮膚炎				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	薬剤性皮膚炎		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	皮膚乾燥		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	湿疹		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	紅斑				11.76(2/17)	11.76(2/17)
	過角化		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	そう痒症		15.38(2/13)	15.38(2/13)		23.53(4/17)
	発疹		38.46(5/13)	38.46(5/13)		17.65(3/17)
	全身性皮疹		7.69(1/13)	7.69(1/13)		
	皮膚障害				5.88(1/17)	5.88(1/17)
	皮膚硬結				5.88(1/17)	5.88(1/17)
血管障害	高血圧		23.08(3/13)	23.08(3/13)	17.65(3/17)	17.65(3/17)
	静脈炎	7.69(1/13)	7.69(1/13)	15.38(2/13)	23.53(4/17)	35.29(6/17)
	血管炎	7.69(1/13)	7.69(1/13)	7.69(1/13)	17.65(3/17)	41.18(7/17)

CTD\_T10\_2 因果関係別有害事象発現数と割合(年齢別)

## 前処置薬剤との因果関係が否定できない有害事象(SOC別)

有害事象名	55歳以下	56歳以上	Fisher検定
血液およびリンパ系障害	15.38(2/13)	5.88(1/17)	p=0.5645
眼障害		11.76(2/17)	p=0.4920
胃腸障害	100.00(13/13)	88.24(15/17)	p=0.4920
全身障害および投与局所様態	23.08(3/13)	17.65(3/17)	p=1.0000
感染症および寄生虫症		5.88(1/17)	p=1.0000
臨床検査	100.00(13/13)	100.00(17/17)	p=-
代謝および栄養障害	7.69(1/13)	17.65(3/17)	p=0.6129
筋骨格系および結合組織障害		5.88(1/17)	p=1.0000
神経系障害	15.38(2/13)	5.88(1/17)	p=0.5645
呼吸器、胸郭および縦隔障害		17.65(3/17)	p=0.2379
皮膚および皮下組織障害		11.76(2/17)	p=0.4920
血管障害	15.38(2/13)	41.18(7/17)	p=0.2293





CTD\_T11 因果関係別有害事象発現数と割合(疾患別)

有害事象名	AML		ALL		CML		MDS	
	前処置薬剤との関連性が否定できない	前処置薬剤との関連性なし	合計	前処置薬剤との関連性が否定できない	前処置薬剤との関連性なし	合計	前処置薬剤との関連性が否定できない	前処置薬剤との関連性なし
代謝および栄養障害	7.69(1/13)	7.69(1/13)	15.38(2/13)			25.00(1/4)		16.67(2/12)
脱水		15.38(2/13)	15.38(2/13)					8.33(1/12)
筋骨格系および結合組織障害		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
骨質減少		23.08(3/13)	23.08(3/13)					33.33(4/12)
骨痛		7.69(1/13)	7.69(1/13)					16.67(2/12)
関節腫脹						25.00(1/4)		8.33(1/12)
筋痛						25.00(1/4)		8.33(1/12)
四肢痙攣								8.33(1/12)
神経系障害	7.69(1/13)		7.69(1/13)					8.33(1/12)
味覚異常		23.08(3/13)	23.08(3/13)			50.00(2/4)		33.33(4/12)
聴覚		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
振戦								8.33(1/12)
顔面浮腫				100.00(1/1)	100.00(1/1)			25.00(3/12)
不眠症				100.00(1/1)	100.00(1/1)			25.00(3/12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		30.77(4/13)	30.77(4/13)			50.00(2/4)		50.00(2/4)
気管炎								8.33(1/12)
肺気腫								8.33(1/12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						25.00(1/4)		25.00(1/4)
肺出血		15.38(2/13)	15.38(2/13)	100.00(1/1)	100.00(1/1)			8.33(1/12)
鼻出血								8.33(1/12)
喘鳴								8.33(1/12)
鼻閉				100.00(1/1)	100.00(1/1)			8.33(1/12)
咽喉炎		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
慢性頭痛								8.33(1/12)
上気道の炎症		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
皮膚および皮下組織障害		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
水疱性皮膚炎								8.33(1/12)
接触性皮膚炎								8.33(1/12)
刺激性皮膚炎		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
薬剤性皮膚炎								8.33(1/12)
皮膚乾燥		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
浮腫						25.00(1/4)		25.00(1/4)
紅斑		7.69(1/13)	7.69(1/13)					8.33(1/12)
過角化		23.08(3/13)	23.08(3/13)			50.00(2/4)		50.00(2/4)
皮膚剥離		30.77(4/13)	30.77(4/13)			50.00(2/4)		50.00(2/4)
皮膚痒疹								16.67(2/12)
皮膚障害						25.00(1/4)		25.00(1/4)
皮膚硬縮				100.00(1/1)	100.00(1/1)			8.33(1/12)
高血圧	15.38(2/13)	30.77(4/13)	46.15(6/13)	100.00(1/1)	100.00(1/1)	25.00(1/4)		25.00(1/4)
神経炎	7.69(1/13)	15.38(2/13)	23.08(3/13)	100.00(1/1)	100.00(1/1)	25.00(1/4)		25.00(1/4)
血管炎								16.67(2/12)

CTD\_T11 因果関係別有害事象発現数と割合(疾患別)

前処置薬剤との因果関係が否定できない有害事象(SOC別)

有害事象名	AML	ALL	CML	MDS	Fisher検定
血液およびリンパ系障害	7.69(1/13)			16.67(2/12)	p=0.7695
眼障害	7.69(1/13)			8.33(1/12)	p=1.0000
胃腸障害	92.31(12/13)	100.00(1/1)	100.00(4/4)	91.67(11/12)	p=1.0000
全身障害および投与局所様態	23.08(3/13)			25.00(3/12)	p=0.7572
感染症および寄生虫症				8.33(1/12)	p=0.5667
臨床検査	100.00(13/13)	100.00(1/1)	100.00(4/4)	100.00(12/12)	p=-
代謝および栄養障害	7.69(1/13)			16.67(2/12)	p=0.6755
筋骨格系および結合組織障害				25.00(1/4)	p=0.1667
神経系障害	7.69(1/13)		50.00(2/4)		p=0.0995
呼吸器、胸郭および縦隔障害		100.00(1/1)		16.67(2/12)	p=0.0433
皮膚および皮下組織障害	7.69(1/13)		25.00(1/4)		p=0.3103
血管障害	23.08(3/13)	100.00(1/1)	50.00(2/4)	25.00(3/12)	p=0.3983



