

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1) 安全性評価計画

小児を対象とした臨床試験は2試験実施された。試験の要約を表 2.7.4.1.1-1 に示し、各試験の内容の詳細については 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4.1.1-1 小児を対象とした試験の要約

試験相	実施	試験名	対象	登録被験者数	レジメン	用法・用量	評価項目
第 相	米 国	OMC-BUS-5	同 種	24	BU/CY4	本剤： 年齢により 0.8 又は 1.0 mg/kg を 1 日 4 回 4 日間計 16 回静脈内投与 4 歳以下 1.0 mg/kg 4 歳超 0.8 mg/kg	有効性 安全性 薬物動態
	欧 州	F60002IN101G0	自 家 同 種	29 30	BU/L-PAM BU/CY4	本剤： 体重群ごとに 0.8 ~ 1.2 mg/kg を 1 日 4 回 4 日間計 16 回静脈内投与 9 kg 未満 1.0 mg/kg 9 kg 以上 16 kg 未満 1.2 mg/kg 16 kg 以上 23 kg 以下 1.1 mg/kg 23 kg 超 34 kg 以下 0.95 mg/kg 34 kg 超 0.8 mg/kg	有効性 安全性 薬物動態

1997 年 11 月から米国において開始された米国第 相試験 (OMC-BUS-5) では、4 歳を境にクリアランスが異なるとの知見から、本剤初期投与量を 4 歳以下の場合は 1.0 mg/kg、4 歳を超える場合は 0.8 mg/kg と年齢により分け、投与後の AUC によって投与量調整を行った。一方欧州においては、米国第 相試験 (OMC-BUS-5) の血漿中ブスルファン濃度を用いた PPK 解析を実施し、ブスルファンのクリアランスに影響を与える因子は実体重 (ABW) であったことから、目標 AUC を 1125 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ とした場合の体重と投与量に基づき、体重ごとの至適投与量を設定した (2.7.2 項参照)。20 年 月からフランスにおいて開始された欧州第 相試験 (F60002IN101G0) では、この体重群ごとの固定用量を用いた場合の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。

本剤投与時の小児における安全性は、主に欧州第 相試験 (F60002IN101G0) により評価した。ブスルファン又は造血幹細胞移植に関連して発現が懸念される静脈閉塞性肝疾患 (VOD)、痙攣、及び同種造血幹細胞移植においては移植片対宿主病 (GVHD) について別途取り上げ、考察した。

また、米国第 相試験 (OMC-BUS-5) の安全性評価結果については VOD、痙攣、GVHD、死亡及び重篤な有害事象を記載し、併せて考察した。なお、米国第 相試験 (OMC-BUS-5) の詳細は個々の試験のまとめとして 2.7.6 項に記載した。

2) 安全性評価方法

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における安全性評価期間、検査・調査項目の要約を表 2.7.4.1.1-2 に示した。本試験においては、20 年 月 日時点をもって報告打ち切りとした。

表 2.7.4.1.1-2 安全性評価方法の要約

試験名	期間		検査・調査項目	検査・調査頻度
F60002IN101G0	試験期間	Day-9/-6 ~ 28	有害事象・血液学的検査・ 理学的検査・バイタルサイン	退院まで：毎日 退院後：週 1 回
			血液生化学検査・血液凝固系検査・ 尿検査	退院まで：週 2 回 退院後：週 1 回
			生存	適宜
	短期追跡調査	Day29 ~ 100	有害事象 (Grade3 以上・重篤有害事象)	適宜
			生存	3 ヶ月ごと
	長期追跡調査	Day101 ~	生存	1 年まで：3 ヶ月ごと 1 年以降：1 年ごと

有害事象は本剤投与後 Day28 まではすべて、Day29 ~ 100 は Grade3 以上又は重篤な有害事象のみ収集し、医師が重篤度、重症度及び本剤との因果関係も併せて判断した。重症度の判断は NCI-CTC (Version2.0) に基づき、また、本剤との因果関係は「None (関連なし)」、 「Remote (多分関連なし)」、 「Possibly (関連あるかも知れない)」、 「Probably (おそらく関連あり)」、 及び「Definitely (関連あり)」の 5 段階で医師が判断した。本項では、「None (関連なし)」及び「Remote (多分関連なし)」以外を本剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) とした。

有害事象は医師が記載する症例報告書により収集し、MedDRA (Version7.0) により集計した。

3) 安全性評価対象集団

各時点における安全性評価対象被験者数を表 2.7.4.1.1-3 に示した。また、投与量別の安全性評価対象被験者数を表 2.7.4.1.1-4 に示した。

本試験には 59 名 (同種：30 名・自家：29 名) が登録されたが、うち 1 名 (同種) は登録後に CR ではないと判断され不適格となったことから、本剤投与前に脱落し、58 名 (同種：29 名・自家：29 名) に本剤が規定どおり計 16 回投与された。試験の途中で投与量設定が変更となった (Amendment2) ため、変更前の投与量 (0.9 mg/kg) で本剤が投与された 3 名 (同種：1

名・自家：2名）を解析対象から除外し、55名を安全性評価対象とした。投与量別の内訳は、1.0 mg/kg 投与群が8名（同種：4名・自家：4名）、1.2 mg/kg 投与群が14名（同種：2名・自家：12名）、1.1 mg/kg 投与群が14名（同種：7名・自家：7名）、0.95 mg/kg 投与群が6名（同種：6名・自家：0名）及び0.8 mg/kg 投与群が13名（同種：9名・自家：4名）であった。

本試験の報告打ち切り時点（20██年██月██日）で55名すべてが試験期間（Day-9/-6～28）及び短期追跡調査期間（Day29～100）を完了した。8名（同種：3名・自家：5名）が長期追跡調査期間中（Day101～）に死亡のため脱落し、47名（同種：25名・自家：22名）が観察を継続中であった。なお、安全性評価対象から除外した3名（同種：1名・自家：2名）では、1名（自家）が長期追跡調査期間中に死亡のため脱落し、2名（同種：1名・自家：1名）が観察を継続中であった。

表 2.7.4.1.1-3 安全性評価対象の時期別被験者数

	同種	自家	計
安全性評価対象集団	28	27	55
本剤投与	28 (1)	27 (2)	55 (3)
投与後移植前までの中止	0	0	0
移植後 Day28 までの中止	0	0	0
Day28 までの観察完了	28 (1)	27 (2)	55 (3)
Day29～100 観察完了	28 (1)	27 (2)	55 (3)
Day101～観察中	25 (1)	22 (1)	47 (2)

括弧内は安全性評価対象除外被験者数を表す。

表 2.7.4.1.1-4 投与量別安全性評価対象被験者数

実体重	投与量 (mg/kg)	被験者数 (名)
9 kg 未満	1.0	8 (同種：4・自家：4)
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	14 (同種：2・自家：12)
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	14 (同種：7・自家：7)
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	6 (同種：6・自家：0)
34 kg 超	0.8	13 (同種：9・自家：4)

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1) 投与方法

移植までのスケジュールを図 2.7.4.1.2-1 に示した。

登録された被験者に対して、本剤を体重群ごとに 1 回あたり 0.8 ~ 1.2 mg/kg の用量範囲で設定された投与量 (表 2.7.4.1.2-1) で、1 日 4 回 6 時間ごとに 4 日間 (合計 16 回)、1 回投与あたり 2 時間かけて中心静脈カテーテルより投与した。同種造血幹細胞移植の前治療は BU/CY4 レジメンとし、本剤を Day-9 ~ -6 に投与後、引き続きシクロホスファミド 50 mg/kg を Day-5 ~ -2 の 4 日間連続して中心静脈カテーテルより 1 日 1 回、1 時間かけて投与した。Day-1 の休薬後、Day0 に造血幹細胞移植を施行した。自家造血幹細胞移植の前治療は BU/L-PAM レジメンとし、本剤を Day-6 ~ -3 に投与後、24 時間以上の休薬を経てメルファラン 140 mg/m² を Day-1 に 1 回、15 ~ 20 分かけて投与した。Day0 に造血幹細胞移植を施行した。

また、移植前後の安全性確保のため、各種薬剤の予防投与を規定又は推奨した。本剤投与時には、痙攣予防のためクロナゼパムの投与を規定した。制吐剤は本剤投与前から各施設のガイドラインに従って投与した。シクロホスファミド投与時には、出血性膀胱炎予防のため、各施設のガイドラインに従った重炭酸塩及びウロミテキサンの投与を推奨した。また、G-CSF 投与や GVHD 予防などの支持療法を、各施設のガイドラインに従って行うことを推奨した。更に、中枢神経系白血病予防は、患者病歴から必要と判断された場合に医師の裁量で行うこととし、G-CSF 投与なく好中球数 1500 /μL 及び血小板数 50000 /μL となった時点で開始した。

Day		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
同種 BU/ CY4	ブスルフェクス	0.8 ~ 1.2 mg/kg ずつ 1 日 4 回 6 時間ごと									
	シクロホスファミド	50 mg/kg ずつ 1 日 1 回									
	移植										
自家 BU/ L-PAM	ブスルフェクス	0.8 ~ 1.2 mg/kg ずつ 1 日 4 回 6 時間ごと									
	メルファラン									140 mg/m ²	
	移植										

図 2.7.4.1.2-1 投与スケジュール

表 2.7.4.1.2-1 体重群別本剤投与量

実体重	投与量 (mg/kg)
9 kg 未満	1.0
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1
23 kg 超 34 kg 以下	0.95
34 kg 超	0.8

2) 投与状況及び曝露量

本剤及びシクロホスファミド又はメルファランの曝露量の要約を各々表 2.7.4.1.2-2 及び 3 に示した。

本剤は体重群ごとに 0.8~1.2 mg/kg の固定用量で 1 日 4 回 4 日間、計 16 回投与することとしていたが、安全性評価対象 55 名 (同種: 28 名・自家: 27 名) 中 52 名 (同種: 27 名・自家: 25 名) で予定どおりの投与を完了した。予定どおり投与を完了しなかった 3 名の内訳は、本剤を 4 日間投与するところを 5 日間かけて投与したため、1 日あたりの投与量が少ない被験者が 2 名 (1.2 mg/kg 投与群及び 0.8 mg/kg 投与群) 投与量を誤って投与 (3.8 mg/kg/日の予定が 3.44 mg/kg/日投与) した被験者が 1 名 (0.95 mg/kg 投与群) であり、各々、予定投与量の 80.0% 及び 90.5% が投与された。本剤の体重換算総投与量の中央値 (範囲) は 17.44 mg/kg (12.80 ~ 19.68 mg/kg) であり、総投与量の中央値 (範囲) は 334.4 mg (80.0 ~ 800.0 mg) であった。

同種造血幹細胞移植においてはシクロホスファミドを 50 mg/kg で 1 日 1 回 4 日間、計 4 回投与することとしていたが、安全性評価対象 28 名すべてが予定どおりの投与を完了した。シクロホスファミドの体重換算総投与量の中央値 (範囲) は 200.0 mg/kg (181.5 ~ 207.8 mg/kg) であった。

自家造血幹細胞移植においてはメルファランを 140 mg/m² で単回投与することとしていたが、安全性評価対象 27 名すべてが予定どおりの投与を完了した。メルファランの体表面積換算総投与量の中央値 (範囲) は 138.4 mg/m² (130.9 ~ 154.4 mg/m²) であった。

表 2.7.4.1.2-2 本剤の曝露量

体重群 (kg)		体重群別・同種/自家併合					合計
		9 未満	9 以上 16 未満	16 以上 23 以下	23 超 34 以下	34 超	
設定投与量 (mg/kg)		1.0	1.2	1.1	0.95	0.8	
被験者数 (名)		8	14	14	6	13	55
1 回投与量 (mg)	平均値	7.53	14.94	21.59	28.35	38.59	22.61
	標準偏差	1.31	2.49	2.55	2.79	7.91	11.50
	中央値	8.00	15.60	22.00	29.70	39.20	20.90
	範囲	5.00 ~ 8.50	10.80 ~ 19.00	17.60 ~ 25.30	23.18 ~ 30.40	28.48 ~ 50.00	5.00 ~ 50.00
1 日あたりの 体重換算 投与量 (mg/kg/日)	平均値	4.01	4.71	4.41	3.73	3.16	4.06
	標準偏差	0.09	0.26	0.05	0.14	0.18	0.61
	中央値	4.00	4.78	4.40	3.80	3.20	4.16
	範囲	3.84 ~ 4.16	3.84 ~ 4.92	4.36 ~ 4.56	3.44 ~ 3.80	2.56 ~ 3.24	2.56 ~ 4.92
体重換算 総投与量 (mg/kg)	中央値	16.00	19.20	17.60	15.20	12.80	17.44
	範囲	15.36 ~ 16.64	18.72 ~ 19.68	17.44 ~ 18.24	13.76 ~ 15.20	12.80 ~ 12.96	12.80 ~ 19.68
総投与量 (mg)	中央値	128.00	249.60	352.00	475.20	627.20	334.40
	範囲	80.00 ~ 136.00	172.80 ~ 304.00	281.60 ~ 404.80	370.88 ~ 486.40	486.40 ~ 800.00	80.00 ~ 800.00

表 2.7.4.1.2-3 シクロホスファミド及びメルファランの曝露量

		シクロホスファミド (同種)	メルファラン (自家)
被験者数 (名)		28	27
体重/体表面積換算	中央値	200.0 mg/kg	138.4 mg/m ²
総投与量	範囲	181.5 ~ 207.8 mg/kg	130.9 ~ 154.4 mg/m ²

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における安全性評価対象の被験者背景を表 2.7.4.1.3-1 に要約した。

安全性評価対象 55 名 (同種 : 28 名・自家 : 27 名) のうち、男性は 29 名 (52.7%) であり、同種及び自家造血幹細胞移植の間でほぼ同様であった。年齢の中央値 (範囲) は 6.0 歳 (0.3 ~ 17.2 歳)、体重の中央値 (範囲) は 19.0 kg (5.0 ~ 62.5 kg) であり、同種造血幹細胞移植の方が年齢は高く、体重も重かった。

原疾患の内訳は、悪性腫瘍が 46 名 (83.6%) 及び非悪性腫瘍が 9 名 (16.4%) であった。悪性腫瘍は、同種造血幹細胞移植ではいずれも血液悪性腫瘍であり、内訳は AML が 14 名 (25.5%)、CML が 3 名 (5.5%)、ALL 及び MDS が各 1 名 (1.8%) であった。自家造血幹細胞移植における悪性腫瘍はいずれも固形腫瘍であり、内訳は神経芽細胞腫が 24 名 (43.6%) 及びユーイング肉腫が 3 名 (5.5%) であった。非悪性腫瘍はいずれも同種造血幹細胞移植であり、内訳は鎌状赤血球症 (SCD) が 5 名 (9.1%)、Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) が 2 名 (3.6%)、サラセミア及び白血球接着不全症 (LAD) が各 1 名 (1.8%) であった。

表 2.7.4.1.3-1 被験者背景

		被験者数 (%)		
		同種 n=28	自家 n=27	計 n=55
年齢 (歳)	被験者数	28	27	55
	平均値±標準偏差	8.60±5.22	4.94±3.90	6.80±4.94
	中央値	7.20	4.00	6.00
	(min-max)	(0.3 - 17.2)	(0.7 - 14.9)	(0.3 - 17.2)
体重 (kg)	被験者数	28	27	55
	平均値±標準偏差	29.73±16.90	18.42±12.84	24.17±15.96
	中央値	27.70	14.50	19.00
	(min-max)	(5.0 - 62.0)	(7.7 - 62.5)	(5.0 - 62.5)
性別	男性	15(53.6)	14(51.9)	29(52.7)
	女性	13(46.4)	13(48.1)	26(47.3)
原疾患	悪性腫瘍			
	AML	14(50.0)	0(0.0)	14(25.5)
	ALL	1(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
	CML	3(10.7)	0(0.0)	3(5.5)
	MDS	1(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
	神経芽細胞腫	0(0.0)	24(88.9)	24(43.6)
	ユーイング肉腫	0(0.0)	3(11.1)	3(5.5)
	非悪性腫瘍			
	SCD	5(17.9)	0(0.0)	5(9.1)
	サラセミア	1(3.6)	0(0.0)	1(1.8)
	WAS	2(7.1)	0(0.0)	2(3.6)
	LAD	1(3.6)	0(0.0)	1(1.8)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において本剤投与後 Day100 までに発現した有害事象及び本剤との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) を表 2.7.4.2.1-1 に要約した。また、すべての有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現頻度を「2.7.4.7 付録」の表 2.7.4.7-1 に示した。

表 2.7.4.2.1-1 有害事象及び本剤との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) の発現状況

項目	分類	同種 n=28	自家 n=27	計 n=55
すべての有害事象	発現被験者数(%)	28(100.0)	27(100.0)	55(100.0)
	発現件数	1038	888	1926
	発現率の95%CI	87.7 ~ 100.0	87.2 ~ 100.0	93.5 ~ 100.0
	重篤な有害事象			
	発現被験者数(%)	14(50.0)	12(44.4)	26(47.3)
	発現件数	39	47	86
因果関係が否定できない有害事象	発現被験者数(%)	19(67.9)	27(100.0)	46(83.6)
	発現件数	188	541	729
	発現率の95%CI	47.6 ~ 84.1	87.2 ~ 100.0	71.2 ~ 92.2
	重篤な有害事象			
	発現被験者数(%)	1(3.6)	5(18.5)	6(10.9)
	発現件数	3	20	23

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において本剤投与後 Day100 までに発現した有害事象のうち、発現頻度が 20% 以上であった有害事象及び 5% 以上であった副作用を、比較的良好に見られる有害事象及び副作用として取り扱った。これらのうち、発現頻度が 50% 以上のものを発現頻度の高い有害事象及び 20% 以上のものを発現頻度の高い副作用として記載した。

なお、ブスルファン又は造血幹細胞移植に関連して発現が懸念される有害事象として静脈閉塞性肝疾患 (VOD) 及び痙攣について、また、同種造血幹細胞移植対象の場合は移植片対宿主病 (GVHD) についても別途考察した。それらの有害事象については、米国第 相試験 (OMC-BUS-5) の結果についても記載し、欧州第 相試験 (F60002IN101G0) と併せて安全性について考察した。

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) においては、Day-9/-6 ~ 28 (試験期間) では有害事象全般を、Day29 ~ 100 (短期追跡調査期間) では Grade3 以上又は重篤な有害事象のみを収集した。集計は、報告打ち切り時点 (20██年██月██日) までに収集されたデータを用いた。

1) 有害事象

有害事象は Day-9/-6 ~ 100 において 55 名すべて (100%) に 1926 件認められ、うち重篤な有害事象は 26 名 (47.3%、同種: 14 名・自家: 12 名) に 86 件 (同種: 39 件・自家: 47 件) 認められた。

(1) 発現頻度の高い有害事象

安全性評価対象 55 名において Day-9/-6 ~ 100 に発現した有害事象を発現頻度の高い順に表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。

安全性評価対象 55 名で認められた発現頻度の高い有害事象 (発現頻度 50%以上) は、嘔吐 (50/55 名、90.9%)、発熱 (43/55 名、78.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (42/55 名、76.4%)、下痢 (40/55 名、72.7%)、腹痛 (39/55 名、70.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (38/55 名、69.1%)、粘膜の炎症 (38/55 名、69.1%)、食欲不振 (34/55 名、61.8%) 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 (30/55 名、54.5%) であった。これらの事象は、いずれも造血幹細胞移植時に認められるものであった。

表 2.7.4.2.1.1-1 発現頻度の高い有害事象 (50%以上)

事象名	被験者数 (%)		
	同種 n=28	自家 n=27	計 n=55
嘔吐	24(85.7)	26(96.3)	50(90.9)
発熱	17(60.7)	26(96.3)	43(78.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	19(70.4)	42(76.4)
下痢	17(60.7)	23(85.2)	40(72.7)
腹痛	18(64.3)	21(77.8)	39(70.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	15(55.6)	38(69.1)
粘膜の炎症	17(60.7)	21(77.8)	38(69.1)
食欲不振	12(42.9)	22(81.5)	34(61.8)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	19(67.9)	11(40.7)	30(54.5)

発現率 50% の事象を出力

(2) 重症度別の有害事象

安全性評価対象 55 名において Day-9/-6 ~ 100 に発現した有害事象のうち、比較的好く見られる有害事象 (発現頻度 20%以上) の発現被験者数及び発現頻度を重症度別に表 2.7.4.2.1.1-2 に示した。なお、重症度は NCI-CTC (Version2.0) に基づき、医師が判断した。

比較的好く見られる有害事象のうち、Grade3 以上の発現頻度が 5%以上であった有害事象は、食欲不振 (34/55 名、61.8%)、発熱 (27/55 名、49.1%)、粘膜の炎症 (24/55 名、43.6%)、血小板減少症 (22/55 名、40.0%)、発熱性好中球減少症 (17/55 名、30.9%)、血小板輸血 (13/55 名、23.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (12/55 名、21.8%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 (12/55 名、21.8%)、好中球減少症 (11/55 名、20.0%)、下痢 (10/55 名、18.2%)、肝腫大 (10/55 名、18.2%)、高血圧 (9/55 名、16.4%)、腹痛 (6/55 名、

10.9%)、嘔吐(6/55名、10.9%)、血中ビリルビン増加(6/55名、10.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加(5/55名、9.1%)、鼻出血(3/55名、5.5%)及び薬物過敏症(3/55名、5.5%)であった。

表 2.7.4.2.1.1-2 重症度別の比較的良好に見られる有害事象(20%以上)

器官別分類・事象名	同種/自家の併合 n=55				計
	Grade1	Grade2	Grade3	N.A.	
血液およびリンパ系障害		1(1.8)	34(61.8)		35(63.6)
発熱性好中球減少症			17(30.9)		17(30.9)
好中球減少症			11(20.0)		11(20.0)
血小板減少症		1(1.8)	22(40.0)		23(41.8)
胃腸障害	10(18.2)	25(45.5)	19(34.5)		54(98.2)
腹痛	16(29.1)	17(30.9)	6(10.9)		39(70.9)
下痢	11(20.0)	19(34.5)	10(18.2)		40(72.7)
悪心	13(23.6)	6(10.9)	2(3.6)		21(38.2)
嘔吐	17(30.9)	27(49.1)	6(10.9)		50(90.9)
全身障害および投与局所様態	6(10.9)	13(23.6)	34(61.8)		53(96.4)
疲労	7(12.7)	6(10.9)	2(3.6)		15(27.3)
粘膜の炎症	5(9.1)	9(16.4)	24(43.6)		38(69.1)
発熱	10(18.2)	6(10.9)	27(49.1)		43(78.2)
肝胆道系障害	2(3.6)	2(3.6)	10(18.2)		14(25.5)
肝腫大	1(1.8)		10(18.2)		11(20.0)
免疫系障害	3(5.5)	6(10.9)	4(7.3)		13(23.6)
薬物過敏症	2(3.6)	6(10.9)	3(5.5)		11(20.0)
臨床検査	8(14.5)	13(23.6)	27(49.1)		48(87.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11(20.0)	15(27.3)	12(21.8)		38(69.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23(41.8)	14(25.5)	5(9.1)		42(76.4)
血中ビリルビン増加	7(12.7)	2(3.6)	6(10.9)		15(27.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(21.8)	6(10.9)	12(21.8)		30(54.5)
代謝および栄養障害		3(5.5)	35(63.6)		38(69.1)
食欲不振			34(61.8)		34(61.8)
神経系障害	8(14.5)	10(18.2)	3(5.5)		21(38.2)
頭痛	8(14.5)	10(18.2)	1(1.8)		19(34.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(30.9)	4(7.3)	10(18.2)		31(56.4)
咳嗽	12(21.8)				12(21.8)
鼻出血	12(21.8)		3(5.5)		15(27.3)
皮膚および皮下組織障害	15(27.3)	19(34.5)	3(5.5)		37(67.3)
そう痒症	8(14.5)	5(9.1)			13(23.6)
発疹	5(9.1)	8(14.5)	2(3.6)		15(27.3)
外科および内科処置	2(3.6)		18(32.7)	1(1.8)	21(38.2)
血小板輸血	1(1.8)		13(23.6)		14(25.5)
血管障害	4(7.3)	1(1.8)	12(21.8)		17(30.9)
高血圧	2(3.6)		9(16.4)		11(20.0)

2) 副作用

副作用は Day-9/-6 ~ 100 において 55 名中 46 名(83.6%)に 729 件認められ、うち重篤な副作用は 6 名(10.9%、同種:1名・自家:5名)に 23 件(同種:3件・自家:20件)認められた。

(1) 発現頻度の高い副作用

安全性評価対象 55 名において Day-9/-6 ~ 100 に発現した副作用を発現頻度の高い順に表 2.7.4.2.1.1-3 に示した。

安全性評価対象 55 名で認められた発現頻度の高い副作用（発現頻度 20% 以上）は、粘膜の炎症（32/55 名、58.2%）、食欲不振（27/55 名、49.1%）、嘔吐（25/55 名、45.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（23/55 名、41.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（23/55 名、41.8%）、下痢（19/55 名、34.5%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加（17/55 名、30.9%）、腹痛（17/55 名、30.9%）、発熱（14/55 名、25.5%）及び発熱性好中球減少症（12/55 名、21.8%）であった。これらの事象は、いずれも造血幹細胞移植時に認められるものであった。

表 2.7.4.2.1.1-3 発現頻度の高い副作用（20%以上）

事象名	被験者数（%）		
	同種 n=28	自家 n=27	計 n=55
粘膜の炎症	11(39.3)	21(77.8)	32(58.2)
食欲不振	9(32.1)	18(66.7)	27(49.1)
嘔吐	6(21.4)	19(70.4)	25(45.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9(32.1)	14(51.9)	23(41.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(28.6)	15(55.6)	23(41.8)
下痢	3(10.7)	16(59.3)	19(34.5)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(28.6)	9(33.3)	17(30.9)
腹痛	3(10.7)	14(51.9)	17(30.9)
発熱	1(3.6)	13(48.1)	14(25.5)
発熱性好中球減少症	4(14.3)	8(29.6)	12(21.8)

発現率 20% の事象を出力

(2) 重症度別の副作用

安全性評価対象 55 名において Day-9/-6 ~ 100 に発現した副作用のうち、比較的良好に見られる副作用（発現頻度 5% 以上）の発現被験者数及び発現頻度を重症度別に表 2.7.4.2.1.1-4 に示した。なお、重症度は NCI-CTC（Version2.0）に基づき、医師が判断した。

比較的良好に見られる副作用のうち、Grade3 以上の発現頻度が 5% 以上であった副作用は、食欲不振（27/55 名、49.1%）、粘膜の炎症（20/55 名、36.4%）、発熱性好中球減少症（12/55 名、21.8%）、血小板減少症（9/55 名、16.4%）、発熱（9/55 名、16.4%）、肝腫大（8/55 名、14.5%）、下痢（7/55 名、12.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（5/55 名、9.1%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加（5/55 名、9.1%）、血小板輸血（5/55 名、9.1%）、腹痛（4/55 名、7.3%）、口内炎（4/55 名、7.3%）、吐血（3/55 名、5.5%）及び血中ビリルビン増加（3/55 名、5.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-4 重症度別の比較的良好に見られる副作用（5%以上）

器官別分類・事象名	同種/自家の併合 n=55				被験者数 (%)
	Grade1	Grade2	Grade3	N.A.	
血液およびリンパ系障害		1(1.8)	20(36.4)		21(38.2)
発熱性好中球減少症			12(21.8)		12(21.8)
血小板減少症		1(1.8)	9(16.4)		10(18.2)
胃腸障害	5(9.1)	16(29.1)	13(23.6)		34(61.8)
腹痛	5(9.1)	8(14.5)	4(7.3)		17(30.9)
腹水	2(3.6)	5(9.1)	1(1.8)		8(14.5)
下痢	1(1.8)	11(20.0)	7(12.7)		19(34.5)
吐血	3(5.5)		3(5.5)		6(10.9)
悪心	6(10.9)	3(5.5)			9(16.4)
直腸炎	2(3.6)	2(3.6)			4(7.3)
口内炎		4(7.3)	4(7.3)		8(14.5)
嘔吐	7(12.7)	16(29.1)	2(3.6)		25(45.5)
全身障害および投与局所様態	7(12.7)	10(18.2)	23(41.8)		40(72.7)
無力症	1(1.8)	4(7.3)	1(1.8)		6(10.9)
疲労	4(7.3)	2(3.6)			6(10.9)
粘膜の炎症	4(7.3)	8(14.5)	20(36.4)		32(58.2)
発熱	3(5.5)	2(3.6)	9(16.4)		14(25.5)
肝胆道系障害		1(1.8)	8(14.5)		9(16.4)
肝腫大			8(14.5)		8(14.5)
臨床検査	9(16.4)	9(16.4)	12(21.8)		30(54.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10(18.2)	8(14.5)	5(9.1)		23(41.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(16.4)	12(21.8)	2(3.6)		23(41.8)
血中ビリルビン増加	3(5.5)	2(3.6)	3(5.5)		8(14.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(12.7)	5(9.1)	5(9.1)		17(30.9)
体重増加		5(9.1)	1(1.8)		6(10.9)
代謝および栄養障害			27(49.1)		27(49.1)
食欲不振			27(49.1)		27(49.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(3.6)		4(7.3)		6(10.9)
鼻出血	3(5.5)		1(1.8)		4(7.3)
皮膚および皮下組織障害	5(9.1)	6(10.9)	1(1.8)		12(21.8)
紅斑	2(3.6)	2(3.6)			4(7.3)
色素沈着障害	1(1.8)	3(5.5)			4(7.3)
外科および内科処置			5(9.1)		5(9.1)
血小板輸血			5(9.1)		5(9.1)

(3) 高頻度に発現する副作用の要約

副作用のうち、発現頻度 20%以上で認められた事象について以下に要約した。

粘膜の炎症

粘膜の炎症は 32 名 (58.2%) に認められ、すべての被験者が Day-9/-6 ~ 28 に発現していた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 77.8% であり、同種造血幹細胞移植における 39.3% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の粘膜の炎症は 20 名 (36.4%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

食欲不振

食欲不振は 27 名 (49.1%) で認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 66.7% であり、同種造血幹細胞移植における 32.1% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の食欲不振が 27 名 (49.1%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

嘔吐

嘔吐は 25 名 (45.5%) に認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 70.4% であり、同種造血幹細胞移植における 21.4% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の嘔吐が 2 名 (3.6%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加は 23 名 (41.8%) に認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 51.9% であり、同種造血幹細胞移植における 32.1% よりも高かった。重症度が Grade3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加が 5 名 (9.1%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加は 23 名 (41.8%) に認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 55.6% であり、同種造血幹細胞移植における 28.6% よりも高かった。重症度が Grade3 以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加が 2 名 (3.6%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

下痢

下痢は 19 名 (34.5%) で認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 59.3% であり、同種造血幹細胞移植における 10.7% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の下痢は 7 名 (12.7%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加

γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加は 17 名 (30.9%) で認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植における 33.3% と同種造血幹細胞移植における 28.6% でほぼ同様であった。重症度が Grade3 以上の γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加は 5 名 (9.1%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

腹痛

腹痛は 17 名 (30.9%) で認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 51.9% であり、同種造血幹細胞移植における 10.7% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の腹痛は 4 名 (7.3%) で認められた。重篤と判断された事象は 1 名 (1.8%) で認められた。

発熱

発熱は 14 名 (25.5%) で認められた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 48.1% であり、同種造血幹細胞移植における 3.6% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の発熱は 9 名 (16.4%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症は 12 名 (21.8%) で認められ、すべての被験者が Day-9/-6 ~ 28 に発現していた。発現頻度は、自家造血幹細胞移植において 29.6% であり、同種造血幹細胞移植における 14.3% よりも高かった。重症度が Grade3 以上の発熱性好中球減少症は 12 名 (21.8%) で認められた。重篤と判断された事象はなかった。

3) 静脈閉塞性肝疾患 (VOD)

VOD は造血幹細胞移植時の前治療として行われる高用量化学療法及び放射線療法により発現し、重篤と判断されうる合併症である。そこで、本試験においては別途 VOD の発現を評価することとした。

(1) 欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における VOD

VOD は、Jones 又は McDonald の診断基準に基づき医師が症例報告書に有害事象とは別に記載した発現状況を集計した。

発現状況

VOD の状況を重症度別に表 2.7.4.2.1.1-5 に示した。また、VOD を発症した被験者背景、発現状況及び曝露量 (AUC) について表 2.7.4.2.1.1-6 に要約した。

安全性評価対象 55 名において 6 名 (10.9%、同種：2 名・自家：4 名) に VOD が認められた。重症度別では、中等度が 5 名 (9.1%、同種：1 名・自家：4 名) 及び軽度が 1 名 (1.8%、同種：1 名) であった。6 名中 4 名 (同種：1 名・自家：3 名) で重篤であると判断され、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。VOD による死亡はなく、いずれも消失・回復した。

なお、安全性評価対象から除外した 3 名 (同種：1 名・自家：2 名) のうち 1 名 (自家) においても中等度の VOD が発現し、消失・回復した。本被験者は、5.7 歳の神経芽細胞腫の患者であり、投与 1 回目の AUC は 843 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ であった。

表 2.7.4.2.1.1-5 VOD の発現 (Day100 まで)

被験者数 (%)	
	同種/自家 n=55
VOD発現被験者数	6(10.9)
mild	1(1.8)
moderate	5(9.1)
severe	0(0.0)

表 2.7.4.2.1.1-6 VOD を発症した被験者の要約

被験者 No. (移植)	性別 年齢	体重 投与量群	原疾患	発現日 ~ 転帰確認日	重症度* ¹ (重篤)	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$) 1 回目 / 9 回目 / 13 回目
050203 (同種)	男性 ■ 1 歳	22.5 kg 1.1 mg/kg	サラセミア	Day16 ~ 19	軽度	963 / 976 / 1004
050502 (同種)	男性 ■ 3 歳	6 kg 1.0 mg/kg	LAD	Day14 ~ 22	中等度 (重篤)	1619 / 1780 / 2088
050101 (自家)	女性 ■ 1 歳	12 kg 1.2 mg/kg	神経芽細胞腫	Day14 ~ 24	中等度 (重篤)	1248 / 1276 / 1145
050107 (自家)	男性 ■ 4 歳	13.7 kg 1.2 mg/kg	神経芽細胞腫	Day14 ~ 30	中等度 (重篤)	1031 / 1124 / 1120
050109 (自家)	男性 ■ 2 歳	13.3 kg 1.2 mg/kg	神経芽細胞腫	Day21 ~ 28	中等度	882 / 943 / 1027
050306 (自家)	男性 ■ 6 歳	17.5 kg 1.1 mg/kg	神経芽細胞腫	Day21 ~ 39	中等度 (重篤)	1396 / 1522 / 1548

*1 ; 重症度は「McDonald の診断基準に基づく判定」とし、「Mild (軽度)」「Moderate (中等度)」「Severe (高度)」とした。

AUC 及び背景因子と VOD の関連

VOD発現率を背景因子別に表 2.7.4.2.1.1-7 に示した。ブスルファンのAUCが $1500 \mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ を超えた場合に、VOD発症リスクが増大するとの報告¹⁻³⁾ から、VOD発症とAUCの関連について評価した。

VOD を発症した 6 名中 1 名で投与 1 回目の AUC が $1500 \mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ を超えていたが、VOD による死亡はなかった。

安全性評価対象 55 名のうち、AUC の求められた 55 名において、AUC による VOD 発現率を比較すると、投与 1 回目の AUC が $1500 \mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ を超えた場合の VOD 発現率は 50.0%(1/2

名) 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以下であった場合は 9.4% (5/53 名) であったが、投与 1 回目の AUC が 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ を超えた被験者は 2 名と少なく AUC と VOD の発現率の関連は明確にならなかった。また、投与 1 回目の AUC 値が 1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ を超えた場合の VOD 発現率は 20.0% (2/10 名) であり、1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以下であった場合は 8.9% (4/45 名) であった。単変量解析の結果、統計学的に有意ではない ($P=0.3211$) もの、AUC 値が 1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ を超えた場合の方が、VOD 発現率が高くなる傾向が認められた。

背景因子別に VOD の発現率を比較したところ、自家移植 (14.8%) では同種移植 (7.1%) よりも高く、5 歳未満 (16.7%) では 5 歳以上 (6.5%) よりも高く、男性 (17.2%) では女性 (3.8%) よりも高く、非悪性腫瘍 (22.2%) では悪性腫瘍 (8.7%) よりも高かった。また、9 kg 未満 (12.5%)、9 kg 以上 16 kg 未満 (21.4%) 及び 16 kg 以上 23 kg 以下 (14.3%) の方が 23 kg 超 34 kg 以下 (0%) 及び 34 kg 超 (0%) よりも高かった。非悪性腫瘍群では活動性の状態で移植が施行されていることから、VOD 発現率が高かったものと考えられた。また、非悪性腫瘍群において男性が多かった (7/9 名) ことが、男性の VOD 発現率に影響したものと考えられた。年齢 5 歳未満又は体重 23 kg 以下で発現率が高かったことから、これらの背景因子との関連が考えられたが、多変量解析では明らかに影響を与えた背景因子は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1-7 背景因子別の VOD 発現率 (Day100 まで)
% (発現被験者数/対象被験者数)

		同種/自家
移植種類	同種移植	7.1% (2/28)
	自家移植	14.8% (4/27)
年齢	5歳未満	16.7% (4/24)
	5歳以上	6.5% (2/31)
体重	9kg未満	12.5% (1/8)
	9kg以上16kg未満	21.4% (3/14)
	16kg以上23kg以下	14.3% (2/14)
	23kg超34kg以下	0.0% (0/6)
	34kg超	0.0% (0/13)
性別	男性	17.2% (5/29)
	女性	3.8% (1/26)
原疾患	悪性腫瘍	8.7% (4/46)
	非悪性腫瘍	22.2% (2/9)
AUC1回目 ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$)	1350	8.9% (4/45)
	> 1350	20.0% (2/10)
	1500	9.4% (5/53)
	> 1500	50.0% (1/2)

まとめ

高用量の経口ブスルファンを前治療で用いた際の特徴的な有害事象としてVODがあり、ま

た、本剤の溶剤として含まれている*N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) は、DMAの第 相試験⁴⁾において、肝機能及び中枢神経系などに対する有害事象が報告されている。このため、本剤の投与により、新たな有害事象の出現又はVODの発現頻度の増加などが懸念された。しかし、ブスルファンの経口製剤の成績^{5~9)}と比較して、本剤の臨床試験では、VODの発現率の上昇及び重症度の悪化は認められなかった。なお、VOD発現率が低いためAUCとVODの発現率の関連は明確にならず、発現被験者数によるばらつきが大きいことから背景因子別の差異の詳細は不明であった。

(2) 米国第 相試験 (OMC-BUS-5) における VOD

VOD は、Jones の診断基準又は超音波診断基準に基づき医師が症例報告書に有害事象とは別に記載した発現状況を集計した。VOD を発症した被験者背景、発現状況及び曝露量 (AUC) について表 2.7.4.2.1.1-8 に要約した。

安全性評価対象 24 名 (いずれも同種) において VOD は 4 名 (16.7%) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。重症度別では、高度及び中等度が各 2 名であった。4 名中 3 名が重篤と判断された。VOD による死亡はなく、1 名が消失・回復確認前に肺炎により死亡した。

表 2.7.4.2.1.1-8 VOD を発症した被験者の要約 (OMC-BUS-5)

被験者 No. (移植)	性別 年齢	体重 初期投与量	原疾患	発現日～転帰確認日	重症度 ^{*1} (重篤)	AUC (μmol・min/L) 1 回目 / 9 回目
01-501 (同種)	男性 77 歳	17.1 kg 0.8 mg/kg	AML	Day13～22	高度 (重篤)	909 / 921
09-504 (同種)	男性 59 歳	7.1 kg 1.0 mg/kg ^{*2}	Krabbe 病	Day16～20 ^{*3}	高度 (重篤)	1591 / 1359
10-501 (同種)	女性 77 歳	49 kg 0.8 mg/kg	AML	Day19～27	中等度 (重篤)	1306 / 1460
10-503 (同種)	女性 60 歳	9.1 kg 1.0 mg/kg	骨大理石病	Day18～20	中等度	1219 / 1337

*1: 重症度は医師の判断により「Mild (軽度)」「Moderate (中等度)」「Severe (高度)」とした。

*2: 投与 1 回目の AUC が目標 AUC 範囲外であったため、投与 9 回目以降は 0.79 mg/kg に減量した。

*3: Day20 に肺炎により死亡した。

4) 痙攣

ブスルファンは髄液への移行性が高いため、予防処置がない場合は 10% 以上の患者で痙攣が起こるとの報告¹⁰⁾がある。そこで、痙攣の発現状況について別途評価した。痙攣については、医師が症例報告書に有害事象として記載した発現状況を集計した。

(1) 欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における痙攣

痙攣を発症した被験者背景及び発現状況を表 2.7.4.2.1.1-9 に示した。

安全性評価対象 55 名において痙攣は 2 名 (3.6%、同種 : 1 名・自家 : 1 名) で認められた。いずれも本剤投与終了から発現まで期間があり、また、重篤な痙攣は医師によりシクロスポリンによるものと判断されたことから、本剤との因果関係はいずれも否定された。重症度別では、Grade3 が 1 名 (同種) 及び Grade2 が 1 名 (自家) であり、Grade3 の痙攣が重篤であると判断された。いずれも同日中に消失・回復した。

なお、本試験においてはすべての被験者に対して痙攣予防としてクロナゼパムを投与することとしており、52 名 (同種 : 26 名・自家 : 26 名) にクロナゼパムが投与されたが、3 名 (同種 : 2 名・自家 : 1 名) にはクロバザムが投与された。

表 2.7.4.2.1.1-9 痙攣を発症した被験者の要約

被験者 No. (移植)	性別 年齢	体重 投与量群	原疾患	発現日～転帰確認日	重症度*1 (重篤)	AUC (μmol・min/L) 1 回目 / 9 回目 / 13 回目
050109 (自家)	男性 2 歳	13.3 kg 1.2 mg/kg	神経芽細胞腫	Day99～99	Grade2	882 / 943 / 1027
050704 (同種)	男性 1 歳	41.5 kg 0.8 mg/kg	SCD	Day3～3	Grade3 (重篤)	965 / 1102 / 1053

*1 : 重症度は NCI-CTC (Version2.0) に基づく医師の判定を記載した。

(2) 米国第 相試験 (OMC-BUS-5) における痙攣

痙攣を発症した被験者背景及び発現状況を表 2.7.4.2.1.1-10 に示した。

安全性評価対象 24 名 (いずれも同種) において痙攣 NOS は 1 名 (4.2%) で認められたが、本剤との因果関係は否定された。重症度は Grade4 であり、重篤であると判断された。本事象は同日中に消失した。

なお、本試験においてはすべての被験者に対して痙攣予防としてフェニトインが投与された。

表 2.7.4.2.1.1-10 痙攣を発症した被験者の要約 (OMC-BUS-5)

被験者 No. (移植)	性別 年齢	体重 初期投与量	原疾患	発現日～転帰確認日	重症度*1 (重篤)	AUC (μmol・min/L) 1 回目 / 9 回目
09-504 (同種)	男性 59 歳	7.1 kg 1.0 mg/kg*2	Krabbe 病	Day3～3	Grade4 (重篤)	1591 / 1359

*1 : 重症度は NCI toxicity grading scale に基づく医師の判定を記載した。

*2 : 投与 1 回目の AUC が目標 AUC 範囲外であったため、投与 9 回目以降は 0.79 mg/kg に減量した。

5) 移植片対宿主病 (GVHD)

GVHD は同種造血幹細胞移植に関連して多く認められる合併症であるため、本剤を含む前

治療後の移植治療における GVHD 発現状況について別途評価した。

(1) 欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における GVHD

GVHD は同種造血幹細胞移植のみを対象とし、Glucksberg の診断基準に基づき医師が症例報告書に有害事象とは別に記載した発現状況を集計した。

発現状況

GVHD の発現を重症度別に表 2.7.4.2.1.1-11 に示した。また、GVHD を発症した被験者背景及び発現状況について表 2.7.4.2.1.1-12 に要約した。

同種造血幹細胞移植 28 名において GVHD は 14 名 (50.0%) で認められ、うち 3 名 (10.7%) が重篤であると判断された。重症度が Grade3 以上の GVHD が 1 名 (3.6%) に認められた。Day100 までに GVHD による死亡はなかったが、Day419 に 1 名が慢性 GVHD により死亡した。

表 2.7.4.2.1.1-11 GVHD の発現 (Day100 まで)

	被験者数%
	同種 n=28
GVHD発現被験者数	14(50.0)
Grade1	4(14.3)
Grade2	9(32.1)
Grade3	1(3.6)

* GVHDが複数回発現した被験者は、最大のGradeで集計した

表 2.7.4.2.1.1-12 GVHD を発症した被験者の要約

被験者 No.	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	原疾患	ドナー	重症度 ^{*1}	重篤	AUC (μmol・min/L)		
								1回目	/9回目	/13回目
050201	男性	15	32	SCD	HLA 一致血縁	II	重篤	1123	/ 1130	/ 1247
050203	男性	11	22.5	サラセミア	HLA 一致血縁	IV	重篤	963	/ 976	/ 1004
050209	女性	10	19	AML	HLA 一致血縁	II	-	1182	/ 1362	/ 1385
050402	女性	14	52	CML	HLA 一致非血縁	I	-	1116	/ 1356	/ 1180
050403	女性	15	23	SCD	HLA 一致血縁	II	-	1178	/ 1338	/ 1188
050407	男性	12	62	CML	HLA 一致血縁	II	-	1400	/ 1556	/ 1495
050408	女性	13	31	SCD	HLA 一致血縁	II	-	1091	/ 1279	/ 1186
050501	男性	15	7.7	WAS	HLA 一致非血縁	I	-	1447	/ 1499	/ 1601
050701	女性	10	9	AML	HLA 一致血縁	I	-	1237	/ 1328	/ 1324
050702	女性	18	53	AML	HLA 一致血縁	II	-	1496	/ 1387	/ 1594
051101	女性	12	14	AML	HLA 一致血縁	I	-	1148	/ 1287	/ 1301
051104	女性	17	24.4	AML	HLA 一致血縁	II	-	1170	/ 1302	/ 1453
051201	女性	17	20	AML	HLA 一致血縁	II	重篤	1244	/ 1357	/ 1399
051202	女性	11	31.4	AML	HLA 一致血縁	II	-	997	/ 1085	/ 1182

*1: 重症度は、「Glucksberg の診断基準に基づく判定」とした。

背景因子と GVHD の関連

同種造血幹細胞移植における Day100 までの GVHD の発現率を背景因子別に表 2.7.4.2.1.1-13 に示した。

造血幹細胞移植時の GVHD 発症における主な危険因子として、非血縁者間移植及び患者の年齢が高いことが挙げられる。

安全性評価対象 55 名のうち同種造血幹細胞移植 28 名において、背景因子別に GVHD の発現率を比較したところ、女性（76.9%）の方が男性（26.7%）よりも高かった。HLA 一致血縁ドナー（54.5%）の方がその他ドナー（33.3%）よりも発現率が高かったが、その他ドナーの被験者数が少なかったため明確な結果は得られなかった。体重と発現率の間に明らかな関連は認められなかった。5 歳未満（50.0%）と 5 歳以上（50.0%）及び悪性腫瘍（47.4%）と非悪性腫瘍（55.6%）ではほぼ同様の発現率であった。

表 2.7.4.2.1.1-13 背景因子別 GVHD 発現率（Day100 まで）

%（発現被験者数/対象被験者数）

		同種
年齢	5歳未満	50.0% (3/6)
	5歳以上	50.0% (11/22)
体重	9kg未満	25.0% (1/4)
	9kg以上16kg未満	100.0% (2/2)
	16kg以上23kg以下	57.1% (4/7)
	23kg超34kg以下	66.7% (4/6)
	34kg超	33.3% (3/9)
原疾患	悪性腫瘍	47.4% (9/19)
	非悪性腫瘍	55.6% (5/9)
性別	男性	26.7% (4/15)
	女性	76.9% (10/13)
ドナー	HLA一致血縁	54.5% (12/22)
	その他	33.3% (2/6)

(2) 米国第 相試験（OMC-BUS-5）における GVHD

GVHD は、Thomas の基準に基づき医師が症例報告書に有害事象とは別に記載した発現状況を集計した。GVHD を発症した被験者背景及び発現状況について表 2.7.4.2.1.1-14 に要約した。

安全性評価対象 24 名（いずれも同種）において GVHD は 5 名（20.8%）に認められ、1 名で本剤との因果関係が否定されなかった。5 名中 2 名が重篤と判断された。1 名は回復したが、2 名は回復を確認する前に原疾患の悪化又は多臓器不全で死亡し、1 名は回復を確認しないまま追跡不能となり、1 名は Day104 時点で回復していなかった。

なお、1 名で GVHD による皮疹が発現していたが、GVHD として症例報告書には挙げられ

ていなかった。本被験者の皮疹は本剤との因果関係が否定されず、Day124 時点で回復していなかった。

表 2.7.4.2.1.1-14 GVHD を発症した被験者の要約 (OMC-BUS-5)

被験者 No.	性別	年齢	体重	原疾患	移植源	重症度*1	重篤	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$) 1 回目 / 9 回目
01-501	男	77	17.1	AML	骨髄	II	-	909 / 921
03-501	女	27	44.7	マンノシドーシス	骨髄	I	-	1211 / 1508
04-503	男	97	13.4	フコース蓄積症	骨髄	I	-	883 / 1285
09-502	女	42	22.4	β -サラセミア	骨髄	III	重篤	740 / 1374
10-502	男	25	12.4	先天性血小板減少症	末梢血	III	重篤	630 / 1074

*1：重症度は、「Thomas の診断基準に基づく判定」とした。

6) 背景因子別の有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0)において、Day28 までに発現した有害事象を性別、年齢、体重、及び原疾患別及び移植種 (同種造血幹細胞移植・自家造血幹細胞移植) 別にサブグループ解析を行った。

(1) 性別の有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0)において Day28 までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現頻度を性別により比較した。性別により発現頻度に 20%以上の差が認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1-15 に示した。

性別により発現頻度に 20%以上の差が認められた有害事象は、肝腫大 (男性 : 31%、女性 : 7.7%) のみであった。肝腫大は主に静脈閉塞性肝疾患 (VOD) に関連して認められる事象であり、背景因子と VOD の関連については「3) 静脈閉塞性肝疾患 (VOD)」に示した。

有害事象において特筆すべき差は認められず、有害事象の発現に性別による明らかな差はないものと考えられた。

表 2.7.4.2.1.1-15 性別の有害事象発現状況 (Day28 まで・群間差 20%以上)
被験者数 (%)

器官別分類・事象名	同種・自家併合	
	男性 n=29	女性 n=26
肝胆道系障害	9(31.0)	5(19.2)
肝腫大	9(31.0)	2(7.7)

(2) 年齢別の有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において Day28 までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現頻度を年齢別に比較した。年齢により 5 歳未満及び 5 歳以上の 2 群に分け、発現頻度に 20% 以上の差が認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1-16 に示した。

年齢により発現頻度に 20% 以上の差が認められた有害事象は、7 事象であった。下痢、吐血、発熱及び肝腫大では 5 歳未満における発現頻度が高かった。一方、腹痛、悪心及び頭痛では 5 歳以上における発現頻度が高かった。肝腫大は主に静脈閉塞性肝疾患 (VOD) に関連して認められる事象であり、背景因子と VOD の関連については「3) 静脈閉塞性肝疾患 (VOD)」に示した。

有害事象において特筆すべき差は認められず、有害事象の発現に年齢による明らかな差はないものと考えられた。

表 2.7.4.2.1.1-16 年齢別の有害事象発現状況 (Day28 まで・群間差 20% 以上)

器官別分類・事象名	被験者数 (%)	
	同種・自家併合	
	5歳未満 n=24	5歳以上 n=31
胃腸障害	23(95.8)	31(100.0)
腹痛	14(58.3)	25(80.6)
下痢	20(83.3)	18(58.1)
吐血	7(29.2)	1(3.2)
悪心	3(12.5)	18(58.1)
全身障害および投与局所様態	23(95.8)	30(96.8)
発熱	20(83.3)	19(61.3)
肝胆道系障害	9(37.5)	5(16.1)
肝腫大	9(37.5)	2(6.5)
神経系障害	4(16.7)	16(51.6)
頭痛	3(12.5)	15(48.4)

(3) 体重別の有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において Day28 までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現頻度を体重別に比較した。体重により 9 kg 未満、9 kg 以上 16 kg 未満、16 kg 以上 23 kg 以下、23 kg 超 34 kg 以下及び 34 kg 超の、投与量を設定した 5 群に分け、いずれかの群間で発現頻度が 20% 以上異なる有害事象を表 2.7.4.2.1.1-17 に示した。

体重により発現頻度に 20% 以上の差が認められた有害事象は、35 事象であった。腹水、吐血、体重増加が 9 kg 未満及び 9 kg 以上 16 kg 未満において発現頻度が高く、肝腫大が 9 kg 未満、9 kg 以上 16 kg 未満及び 16 kg 以上 23 kg 以下において発現頻度が高かった。腹水、体重増加及び肝腫大は主に静脈閉塞性肝疾患 (VOD) に関連して認められる事象であり、背景因子と VOD の関連については「3) 静脈閉塞性肝疾患 (VOD)」に示した。一方、悪心及び頭痛が 23 kg 超 34 kg 以下及び 34 kg 超において発現頻度が高かった。他に特定の体重群において発現頻度が高かった有害事象はなかった。

有害事象において特筆すべき差は認められず、有害事象の発現に体重別による明らかな差はないものと考えられた。

表 2.7.4.2.1.1-17 体重別の有害事象発現状況 (Day28 まで・群間差 20%以上)

被験者数 (%)

器官別分類・事象名	同種・自家併合				
	9kg未満 n=8	9以上16kg未満 n=14	16以上23kg以下 n=14	23超34kg以下 n=6	34kg超 n=13
血液およびリンパ系障害	3(37.5)	9(64.3)	7(50.0)	3(50.0)	6(46.2)
発熱性好中球減少症	1(12.5)	5(35.7)	4(28.6)	1(16.7)	6(46.2)
好中球減少症	2(25.0)	1(7.1)		2(33.3)	2(15.4)
血小板減少症	1(12.5)	6(42.9)	4(28.6)	3(50.0)	1(7.7)
胃腸障害	8(100.0)	13(92.9)	14(100.0)	6(100.0)	13(100.0)
腹痛	2(25.0)	11(78.6)	10(71.4)	6(100.0)	10(76.9)
裂肛		3(21.4)			2(15.4)
腹水	2(25.0)	4(28.6)	2(14.3)		1(7.7)
便秘		2(14.3)	2(14.3)	2(33.3)	1(7.7)
下痢	6(75.0)	12(85.7)	7(50.0)	4(66.7)	9(69.2)
吐血	3(37.5)	4(28.6)			1(7.7)
悪心		4(28.6)	4(28.6)	3(50.0)	10(76.9)
口内炎		3(21.4)	2(14.3)	1(16.7)	3(23.1)
嘔吐	6(75.0)	12(85.7)	13(92.9)	5(83.3)	13(100.0)
全身障害および投与局所様態	7(87.5)	14(100.0)	14(100.0)	6(100.0)	12(92.3)
無力症		5(35.7)	2(14.3)	1(16.7)	2(15.4)
疲労	2(25.0)	2(14.3)	3(21.4)	2(33.3)	6(46.2)
発熱	6(75.0)	12(85.7)	10(71.4)	3(50.0)	8(61.5)
肝胆道系障害	4(50.0)	4(28.6)	3(21.4)	2(33.3)	1(7.7)
肝腫大	4(50.0)	4(28.6)	3(21.4)		
免疫系障害	3(37.5)	1(7.1)	5(35.7)	1(16.7)	3(23.1)
薬物過敏症	2(25.0)	1(7.1)	4(28.6)	1(16.7)	3(23.1)
傷害、中毒および処置合併症		2(14.3)	3(21.4)	1(16.7)	4(30.8)
輸血反応		2(14.3)	2(14.3)		3(23.1)
臨床検査	7(87.5)	11(78.6)	12(85.7)	6(100.0)	11(84.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(87.5)	7(50.0)	9(64.3)	6(100.0)	9(69.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(87.5)	9(64.3)	10(71.4)	6(100.0)	10(76.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(75.0)	6(42.9)	5(35.7)	4(66.7)	8(61.5)
体重増加	2(25.0)	3(21.4)	1(7.1)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2(25.0)				
便細菌検出		4(28.6)	2(14.3)	1(16.7)	3(23.1)
代謝および栄養障害	4(50.0)	11(78.6)	11(78.6)	4(66.7)	8(61.5)
食欲不振	4(50.0)	11(78.6)	9(64.3)	3(50.0)	7(53.8)
筋骨格系および結合組織障害	1(12.5)	2(14.3)	2(14.3)	3(50.0)	6(46.2)
四肢痛	1(12.5)	1(7.1)	1(7.1)	1(16.7)	4(30.8)
神経系障害	1(12.5)	3(21.4)	5(35.7)	3(50.0)	8(61.5)
頭痛		3(21.4)	4(28.6)	3(50.0)	8(61.5)
精神障害	1(12.5)	2(14.3)	3(21.4)	1(16.7)	4(30.8)
不安			2(14.3)		3(23.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(50.0)	8(57.1)	6(42.9)	4(66.7)	8(61.5)
咳嗽	1(12.5)	2(14.3)	3(21.4)	3(50.0)	3(23.1)
鼻出血	1(12.5)	3(21.4)	3(21.4)	2(33.3)	6(46.2)
頻呼吸	2(25.0)	1(7.1)			
皮膚および皮下組織障害	7(87.5)	7(50.0)	9(64.3)	5(83.3)	9(69.2)
紅斑	2(25.0)	3(21.4)	1(7.1)		1(7.7)
そう痒症		2(14.3)	4(28.6)	3(50.0)	4(30.8)
発疹	1(12.5)	2(14.3)	6(42.9)	3(50.0)	3(23.1)
血管障害	3(37.5)	3(21.4)	2(14.3)	2(33.3)	6(46.2)
高血圧	2(25.0)	1(7.1)	2(14.3)	2(33.3)	4(30.8)

(4) 原疾患別の有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において Day28 までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現頻度を、原疾患別に比較した。疾患により悪性腫瘍及び非悪性腫瘍の 2 群に分け、発現頻度が 20% 以上異なる有害事象を表 2.7.4.2.1.1-18 に示した。なお、同種造血幹細胞移植における血液悪性腫瘍 (ALL、AML、CML 及び MDS) 及び自家造血幹細胞移植における固形腫瘍 (神経芽細胞腫及びユーイング肉腫) を悪性腫瘍とし、その他疾患を非悪性腫瘍として集計した。

原疾患により発現頻度に 20% 以上の差が認められた有害事象は、16 事象であった。悪心、嘔吐、疲労、粘膜の炎症及び食欲不振では悪性腫瘍における発現頻度が高かった。一方、胸痛、肝腫大、レンサ球菌性咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、高血糖、高カリウム血症、関節痛、発疹及び高血圧では非悪性腫瘍における発現頻度が高かった。

有害事象において特筆すべき差は認められず、有害事象の発現に原疾患による明らかな差はないものと考えられた。

表 2.7.4.2.1.1-18 原疾患別の有害事象発現状況 (Day28 まで・群間差 20%以上)
被験者数 (%)

器官別分類・事象名	同種・自家併合	
	悪性腫瘍 n=46	非悪性腫瘍 n=9
胃腸障害	45(97.8)	9(100.0)
悪心	20(43.5)	1(11.1)
嘔吐	44(95.7)	5(55.6)
全身障害および投与局所様態	44(95.7)	9(100.0)
胸痛		3(33.3)
疲労	15(32.6)	
粘膜の炎症	34(73.9)	4(44.4)
肝胆道系障害	9(19.6)	5(55.6)
肝腫大	7(15.2)	4(44.4)
感染症および寄生虫症	23(50.0)	5(55.6)
レンサ球菌性咽頭炎		3(33.3)
臨床検査	39(84.8)	8(88.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	30(65.2)	8(88.9)
血中ビリルビン増加	9(19.6)	6(66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加		2(22.2)
代謝および栄養障害	32(69.6)	6(66.7)
食欲不振	30(65.2)	4(44.4)
高血糖	3(6.5)	3(33.3)
高カリウム血症		2(22.2)
筋骨格系および結合組織障害	9(19.6)	5(55.6)
関節痛		3(33.3)
皮膚および皮下組織障害	29(63.0)	8(88.9)
発疹	11(23.9)	4(44.4)
血管障害	10(21.7)	6(66.7)
高血圧	5(10.9)	6(66.7)

(5) 移植種別（同種及び自家造血幹細胞移植）の有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において Day28 までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現頻度を移植種（同種造血幹細胞移植・自家造血幹細胞移植）別に比較した。移植種により発現頻度に 20%以上の差が認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1-19 に示した。

移植種別により発現頻度に 20%以上の差が認められた有害事象は、10 事象であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加、咳嗽、発疹及び高血圧では同種造血幹細胞移植における発現頻度が高かった。一方、下痢、吐血、発熱、便細菌検出及び食欲不振では自家造血幹細胞移植における発現頻度が高かった。

有害事象において特筆すべき差は認められず、有害事象の発現に移植種別による明らかな差はないものと考えられた。

表 2.7.4.2.1.1-19 移植種別の有害事象発現状況 (Day28 まで・群間差 20%以上)

器官別分類・事象名	被験者数 (%)	
	同種 n=28	自家 n=27
胃腸障害	27(96.4)	27(100.0)
下痢	15(53.6)	23(85.2)
吐血	1(3.6)	7(25.9)
全身障害および投与局所様態	26(92.9)	27(100.0)
発熱	15(53.6)	24(88.9)
臨床検査	26(92.9)	21(77.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	15(55.6)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	18(64.3)	11(40.7)
便細菌検出	2(7.1)	8(29.6)
代謝および栄養障害	16(57.1)	22(81.5)
食欲不振	12(42.9)	22(81.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(60.7)	13(48.1)
咳嗽	10(35.7)	2(7.4)
皮膚および皮下組織障害	23(82.1)	14(51.9)
発疹	14(50.0)	1(3.7)
血管障害	11(39.3)	5(18.5)
高血圧	10(35.7)	1(3.7)

7) まとめ

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) 及び米国第 相試験 (OMC-BUS-5) のいずれにおいても、認められた有害事象は造血幹細胞移植時に予測される事象であった。

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) 及び米国第 相試験 (OMC-BUS-5) で VOD、痙攣及び GVHD の発現率を比較すると、VOD は 10.9% 及び 16.7%、痙攣は 3.6% 及び 4.2%、GVHD は 50.0% 及び 20.8% であり、GVHD の発現率は欧州第 相試験 (F60002IN101G0) の方が高かった。GVHD の診断基準や収集方法は両試験でほぼ同様であったことから、GVHD 発症の危険因子と考えられる年齢、造血幹細胞移植源 (HLA 適合度、血縁/非血縁、骨髄/末梢血)、ブスルファンの曝露量 (AUC) について考察した。欧州第 相試験 (F60002IN101G0) ではドナーの対象を HLA 二座不一致や非血縁者まで広げたことが影響している可能性も考えられたが、GVHD を発現した 14 名中 12 名は HLA 一致血縁者間移植であった。その他の因子についても明らかな差は認められず、原因は明らかにならなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

1) 欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における死亡

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における報告打ち切り時点 (20██年██月██日) までの死亡数及び死因を発現時期別に表 2.7.4.2.1.2-1 に要約した。また、被験者ごとの死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-2 に要約した。

安全性評価対象 55 名において、Day100 までの試験期間及び短期追跡調査期間中に死亡はなく、長期追跡調査期間中 (Day101 ~) に 8 名 (同種 : 3 名・自家 : 5 名) が死亡した。8 名中 1 名 (同種) が慢性 GVHD により Day419 に死亡し、その他 7 名は原疾患の悪化 (又は再発) により死亡した。いずれも本剤との因果関係は否定された。

安全性評価対象から除外した 3 名 (同種 : 1 名・自家 : 2 名) のうち 1 名 (自家) が原疾患の悪化により Day178 に死亡した。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡の時期別の発現状況

	Day-9/-6 ~ 28	Day29 ~ 100	Day101 ~	合計
同種移植 (n=28)	0 名 (0%)	0 名 (0%)	3 名 (10.7%)	3 名 (10.7%)
自家移植 (n=27)	0 名 (0%)	0 名 (0%)	5 名 (18.5%)	5 名 (18.5%)
合計 (n=55)	0 名 (0%)	0 名 (0%)	8 名 (14.5%)	8 名 (14.5%)
死因	-	-	再発/原疾患の悪化 : 7 名 慢性 GVHD : 1 名	-

表 2.7.4.2.1.2-2 死亡した被験者の要約

被験者 No.	移植	性別	年齢	原疾患	再発日	死亡日	死因	因果関係
050203	同種	男	██1 歳	サラセミア	-	Day419	慢性 GVHD	関連なし
050208	同種	男	██6 歳	AML	Day103	Day180	原疾患の悪化	関連なし
051101	同種	女	██2 歳	AML	Day209	Day293	原疾患の悪化	関連なし
050302	自家	女	██8 歳	神経芽細胞腫	Day273	Day371	原疾患の悪化	関連なし
050303	自家	女	██0 歳	神経芽細胞腫	-	Day319	原疾患の悪化	関連なし
050802	自家	女	██4 歳	神経芽細胞腫	-	Day362	原疾患の悪化	関連なし
050807	自家	男	██3 歳	神経芽細胞腫	-	Day222	原疾患の悪化	関連なし
050111	自家	女	1██9 歳	ユーイング肉腫	-	Day191	原疾患の悪化	関連なし

2) 米国第 相試験 (OMC-BUS-5) における死亡

米国第 相試験 (OMC-BUS-5) における死亡数及び死因を発現時期別に表 2.7.4.2.1.2-3 に要約した。また、被験者ごとの死亡状況の要約を表 2.7.4.2.1.2-4 に要約した。

安全性評価対象 24 名 (いずれも同種) において、試験期間中 (Day-10 ~ 28) に 2 名及び短期追跡調査期間中 (Day29 ~ 100) に 2 名が死亡した。死因の内訳は、肺炎 NOS/多臓器不全、毛細血管漏出症候群、原疾患の悪化及び多臓器不全が各 1 名であった。

表 2.7.4.2.1.2-3 死亡の時期別の発現状況 (OMC-BUS-5)

	Day-10 ~ 28	Day29 ~ 100	合計
死亡数 (n=24)	2 名 (8.3%)	2 名 (8.3%)	4 名 (16.7%)
死因	肺炎 NOS/多臓器不全: 1 名 毛細血管漏出症候群: 1 名	原疾患の悪化: 1 名 多臓器不全: 1 名	-

表 2.7.4.2.1.2-4 死亡した被験者の要約 (OMC-BUS-5)

被験者 No.	移植	性別	年齢	原疾患	再発日	死亡日	死因	因果関係 ^{*1}
04-502	同種	女	47 歳	AML	Day16	Day16	毛細血管漏出症候群	おそらく関連あり
09-504	同種	男	59 歳	Krabbe 病	-	Day20	肺炎 NOS/ 多臓器不全	関連なし/ おそらく関連あり
01-501	同種	男	77 歳	AML	Day49	Day71	原疾患の悪化	NA
09-502	同種	女	42 歳	β-サラセミア	-	Day100	多臓器不全	関連なし

*1; NA は因果関係の判定不明。「Not Related (関連なし)」、「Possible (関連あるかも知れない)」、「Probable (おそらく関連あり)」、「Definite (関連あり)」とした。

3) まとめ

Day100 までに、米国第 相試験 (OMC-BUS-5) では 24 名中 4 名 (16.7%) が死亡したのに対し、欧州第 相試験 (F60002IN101G0) では 55 名で死亡は認められなかった。両試験間で、対象とした疾患及び病期が異なるため厳密な比較は困難であるが、死亡率の比較では、欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における高い安全性が確認された。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) 欧州第 相試験 (F60002IN101G0) における重篤な有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) におけるすべての重篤な有害事象及び副作用を、発現時期別に表 2.7.4.2.1.3-1 に要約した。また、重篤な有害事象が認められた被験者の被験者背景及び発現状況の要約を表 2.7.4.2.1.3-2 に示した。なお、長期追跡調査期間 (Day101 ~) では生存のみを調査したため、死因となった有害事象については重篤な有害事象として報告されなかった。

重篤な有害事象は、安全性評価対象 55 名中 26 名 (47.3%、同種 : 14 名・自家 : 12 名) に 86 件 (同種 : 39 件・自家 : 47 件) 認められた。2 名以上に認められた主な重篤な有害事象は、発熱 (9/55 名、16.4%)、嘔吐 (4/55 名、7.3%)、肝腫大 (4/55 名、7.3%)、腹水 (3/55 名、5.5%)、下痢 (3/55 名、5.5%)、体重増加 (3/55 名、5.5%)、頭痛 (3/55 名、5.5%)、悪寒 (2/55 名、3.6%)、血尿 (2/55 名、3.6%)、胸水 (2/55 名、3.6%)、呼吸窮迫 (2/55 名、3.6%) 及び高血圧 (2/55 名、3.6%) であった。

本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象 (重篤な副作用) は、安全性評価対象 55 名中 6 名 (10.9%、同種 : 1 名・自家 : 5 名) に 23 件 (同種 : 3 件・自家 : 20 件) 認められた。2 名以上に認められた主な重篤な副作用は、肝腫大 (4/55 名、7.3%)、腹水 (3/55 名、5.5%)、体重増加 (3/55 名、5.5%) 及び胸水 (2/55 名、3.6%) であった。

器官別分類ごとの重篤な有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

感染症および寄生虫症は 12 名に 15 件認められたが、2 名以上で認められた事象はなかった。全身障害および投与局所様態は 10 名に 11 件認められ、発熱が 9 名に 9 件及び悪寒が 2 名に 2 件であった。胃腸障害は 9 名に 12 件認められ、その内訳は嘔吐が 4 名に 4 件、腹水及び下痢がそれぞれ 3 名に 3 件並びに腹痛及び胃炎がそれぞれ 1 名に 1 件であり、腹水 3 件及び腹痛 1 件が副作用とされた。臨床検査は 8 名に 9 件認められたが、2 名以上で認められた事象は体重増加 (3 名に 3 件) のみであり、体重増加は 3 件とも副作用とされた。呼吸器、胸郭および縦隔障害は 8 名に 9 件認められたが、2 名以上で認められた事象は胸水及び呼吸窮迫がそれぞれ 2 名に 2 件であった。肝胆道系障害は 5 名に 5 件認められ、肝腫大が 4 名に 4 件及び胆嚢穿孔が 1 名に 1 件であり、肝腫大が 4 件とも副作用とされた。神経系障害は 4 名に 6 件認められ、頭痛が 3 名に 3 件並びに痙攣、頭蓋内圧上昇及び嗜眠がそれぞれ 1 名に 1 件であったが、これらはすべて因果関係なしとされた。血管障害が 3 名に 3 件認められ、高血圧が 2 名に 2 件及び低血圧が 1 名に 1 件であったが、これらはすべて因果関係なしとされた。

なお、安全性評価対象から除外した 3 名 (同種 : 1 名・自家 : 2 名) のうち 2 名 (同種 : 1 名・自家 : 1 名) に 6 件の重篤な有害事象が認められた。内訳は (以下の有害事象名は医師記載名とした) 1 名 (自家) では肝腫大、体重増加、腹水、発熱及び下肋骨痛の 5 件、1 名 (同種) では左下肢運動障害の 1 件であった。肝腫大、体重増加及び腹水については、本剤との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象及び副作用の発現時期別一覧 (1/2)

有害事象(副作用)発現被験者数

器官別分類・事象名	同種・自家併合 n=55			計
	~ Day28	Day29 ~ 100	Day101 ~	
血液およびリンパ系障害	1(1)	1(1)	0(0)	2(2)
血小板減少症	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
有熱性骨髄無形成	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
心臓障害	1(1)	2(0)	0(0)	3(1)
チアノーゼ	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
頻脈	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
発症時期不明な心筋梗塞	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
眼障害	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
盲	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
胃腸障害	4(3)	5(0)	0(0)	9(3)
腹痛	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
腹水	3(3)	0(0)	0(0)	3(3)
下痢	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)
胃炎	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
嘔吐	0(0)	4(0)	0(0)	4(0)
全身障害および投与局所様態	1(1)	9(0)	0(0)	10(1)
発熱	0(0)	9(0)	0(0)	9(0)
悪寒	1(1)	1(0)	0(0)	2(1)
肝胆道系障害	4(4)	1(0)	0(0)	5(4)
胆嚢穿孔	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
肝腫大	4(4)	0(0)	0(0)	4(4)
感染症および寄生虫症	3(1)	9(1)	0(0)	12(2)
アスペルギルス症	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
気管支肺アスペルギルス症	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
カンジダ症	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
カテーテル関連感染	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
サイトメガロウイルス感染	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
大腸菌性敗血症	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
腎盂腎炎	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
敗血症	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
敗血症性ショック	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
尿路感染	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
水痘	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
細菌性敗血症	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
カテーテル留置部位感染	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
サイトメガロウイルス血症	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
シュードモナス感染	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)
治療薬毒性	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
創合併症	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
企図的誤用	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象及び副作用の発現時期別一覧 (2/2)

有害事象 (副作用) 発現被験者数

器官別分類・事象名	同種・自家併合 n=55			計
	~ Day28	Day29 ~ 100	Day101 ~	
臨床検査	4(3)	4(0)	0(0)	8(3)
抗ミトコンドリア抗体陽性	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
血中ビリルビン増加	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
体重減少	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
体重増加	3(3)	0(0)	0(0)	3(3)
サイトメガロウイルス抗原陽性	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
便細菌検出	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
腎機能検査	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
代謝および栄養障害	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
脱水	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
高カルシウム血症	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
神経系障害	1(0)	3(0)	0(0)	4(0)
痙攣	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
頭痛	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)
頭蓋内圧上昇	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
嗜眠	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
腎および尿路障害	0(0)	2(1)	0(0)	2(1)
血尿	0(0)	2(1)	0(0)	2(1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(3)	3(0)	0(0)	8(3)
低換気	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
低酸素症	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
胸水	2(2)	0(0)	0(0)	2(2)
湿性咳嗽	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
呼吸窮迫	2(1)	0(0)	0(0)	2(1)
頻呼吸	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
喉頭障害による呼吸困難	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
皮膚および皮下組織障害	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
発疹	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
外科および内科処置	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
血小板輸血	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
血管障害	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)
高血圧	1(0)	1(0)	0(0)	2(0)
低血圧	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象を発現した被験者の要約 (1/3)

被験者 No. 移植	性別 年齢	体重群	原疾患	有害事象	発現日～ 転記確認日	重症度	因果関係
050101 自家	女 11歳	9kg 以上 16kg 未満	神経芽細胞腫	肝腫大	Day6～24	3	おそらく関連あり
				腹水	Day7～18	2	おそらく関連あり
				体重増加	Day7～18	3	おそらく関連あり
050105 自家	男 17歳	9kg 未満	神経芽細胞腫	チアノーゼ	Day41～42	2	関連なし
				発熱	Day41～42	2	関連なし
				敗血症性ショック	Day41～44	4	関連なし
				低換気	Day41～42	3	関連なし
				低血圧	Day41～43	3	関連なし
050107 自家	男 14歳	9kg 以上 16kg 未満	神経芽細胞腫	体重増加	Day10～27	2	関連あり
				肝腫大	Day13～	3	関連あり
				胸水	Day13～18	4	関連あり
				呼吸窮迫	Day13～23	4	関連あり
050109 自家	男 12歳	9kg 以上 16kg 未満	神経芽細胞腫	嘔吐	Day75～75	3	関連なし
				発熱	Day75～ 106		関連なし
				創合併症	Day75～ 106	3	関連なし
				血尿	Day75～75	3	関連なし
				喉頭障害による呼吸困難	Day75～ 106	3	関連なし
				血小板輸血	Day75～75	3	関連なし
				胆嚢穿孔	Day92～96	4	関連なし
050112 自家	男 12歳	34kg 超	ユーイング肉腫	血小板減少症	Day31～42	3	関連あるかも知れない
				大腸菌性敗血症	Day31～36	3	関連あるかも知れない
				腎盂腎炎	Day31～37	2	関連あるかも知れない
				血尿	Day31～35	2	関連あるかも知れない
050201 同種	男 15歳	23kg 超 34kg 以下	SCD	企図的誤用	Day-6～-6		
				発熱	Day42～43	1	関連なし
				発疹	Day42～46	2	関連なし
050202 同種	男 19歳	16kg 以上 23kg 以下	AML	尿路感染	Day39～40	3	関連なし
050203 同種	男 11歳	16kg 以上 23kg 以下	サラセミア	血中ビリルビン増加	Day40～54	3	関連なし

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象を発現した被験者の要約 (2/3)

被験者 No. 移植	性別 年齢	体重群	原疾患	有害事象	発現日～ 転記確認日	重症度	因果関係
050209 同種	女 10歳	16kg 以上 23kg 以下	AML	サイトメガロウイルス血症	Day75～84	3	関連なし
050301 自家	男 11歳	9kg 以上 16kg 未満	神経芽細胞腫	細菌性敗血症	Day2～4	3	関連あり
				頻脈	Day5～9	2	関連あり
				有熱性骨髄無形成	Day6～14	3	関連あり
				悪寒	Day6～13	2	関連あり
				頻呼吸	Day6～9	3	関連あり
				アスペルギルス症	Day34～43	1	多分関連なし
				腎機能検査	Day47～51	3	関連なし
				発熱	Day61～62	3	関連なし
050305 自家	男 12歳	34kg 超	神経芽細胞腫	下痢	Day4～10	3	関連なし
				便細菌検出	Day4～10	3	関連なし
				低酸素症	Day4～16	3	多分関連なし
050306 自家	男 16歳	16kg 以上 23kg 以下	神経芽細胞腫	腹痛	Day-1～	3	関連あり
				腹水	Day21～28	3	関連あり
				肝腫大	Day21～	3	関連あり
				胸水	Day22～	3	関連あり
050402 同種	女 14歳	34kg 超	CML	抗ミトコンドリア抗体陽性	Day49～50	3	関連なし
				サイトメガロウイルス抗原陽性	Day78～82	2	関連なし
050406 同種	男 19歳	16kg 以上 23kg 以下	SCD	発熱	Day43～43	3	関連なし
				シュードモナス感染	Day43～57	4	関連なし
050407 同種	男 12歳	34kg 超	CML	気管支肺アスペルギルス症	Day75～83	3	関連なし
				湿性咳嗽	Day75～83	2	関連なし
				サイトメガロウイルス感染	Day76～83	3	関連なし
050408 同種	女 13歳	23kg 超 34kg 以下	SCD	盲	Day31～34	3	関連なし
				嘔吐	Day31～31	1	関連なし
				治療薬毒性	Day31～37	3	関連なし
				頭痛	Day31～32	3	関連なし
				嗜眠	Day31～37	3	関連なし
高血圧	Day31～32	3	関連なし				

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象を発現した被験者の要約 (3/3)

被験者 No. 移植	性別 年齢	体重群	原疾患	有害事象	発現日～ 転記確認日	重症度	因果関係
050502 同種	男 13 歳	9kg 未満	LAD	体重増加	Day8～21	2	関連あり
				腹水	Day14～22	2	関連あり
				肝腫大	Day14～	3	関連あり
				嘔吐	Day63～75	4	関連なし
				胃炎	Day74～75	3	関連なし
050702 同種	女 18 歳	34kg 超	AML	頭蓋内圧上昇	Day33～43	3	関連なし
050704 同種	男 11 歳	34kg 超	SCD	呼吸窮迫	Day-8～-8	2	関連なし
				痙攣	Day3～3	3	関連なし
				頭痛	Day3～4	2	関連なし
				高血圧	Day3～3	4	関連なし
050801 自家	女 10 歳	9kg 以上 16kg 未満	神経芽細胞腫	下痢	Day78～79	2	関連なし
				発熱	Day78～79	2	関連なし
				体重減少	Day83～88	1	関連なし
050804 自家	女 12 歳	9kg 以上 16kg 未満	神経芽細胞腫	カンジダ症	Day12～	3	関連なし
050807 自家	男 13 歳	16kg 以上 23kg 以下	神経芽細胞腫	発症時期不明な心筋梗塞	Day71～	3	関連なし
050902 自家	女 10 歳	9kg 未満	神経芽細胞腫	発熱	Day32～34	2	関連なし
				脱水	Day32～34	2	関連なし
				高カルシウム血症	Day85～89	4	関連なし
051102 同種	男 13 歳	16kg 以上 23kg 以下	AML	水痘	Day27～	3	関連なし
				発熱	Day43～43	2	関連なし
				カテーテル関連感染	Day43～47	3	関連なし
051201 同種	女 17 歳	16kg 以上 23kg 以下	AML	嘔吐	Day39～40	2	関連なし
				下痢	Day44～55	1	関連なし
				嘔吐	Day44～48	1	関連なし
				カテーテル留置部位感染	Day70～75	3	関連なし
051202 同種	女 11 歳	23kg 超 34kg 以下	AML	発熱	Day92～93	1	関連なし
				悪寒	Day92～93	1	関連なし
				頭痛	Day92～93	2	関連なし

2) 米国第 相試験 (OMC-BUS-5) における重篤な有害事象

米国第 相試験 (OMC-BUS-5) におけるすべての重篤な有害事象及び副作用を、発現時期別に表 2.7.4.2.1.3-3 に要約した。

重篤な有害事象は 24 名中 16 名 (66.7%) に 41 件認められた。2 名以上に認められた主な重篤な有害事象は感染 NOS (4/24 名、16.7%)、発熱 (3/24 名、12.5%)、静脈閉塞性肝疾患 (VOD) (3/24 名、12.5%)、肺炎 NOS (3/24 名、12.5%)、多臓器不全 (2/24 名、8.3%)、移植片対宿主病 (GVHD) (2/24 名、8.3%)、敗血症 NOS (2/24 名、8.3%)、毛細血管漏出症候群 (2/24 名、8.3%) であった。

また、重篤な副作用は 24 名中 9 名 (37.5%) に認められた。2 名以上に認められた主な重篤な副作用は静脈閉塞性肝疾患 (VOD) (3/24 名、12.5%) 及び毛細血管漏出症候群 (2/24 名、8.3%) であった。

表 2.7.4.2.1.3-3 重篤な有害事象及び副作用の発現時期別一覧 (OMC-BUS-5) (1/2)

有害事象(副作用)発現被験者数

器官別分類・事象名	BUS-5 n=24			計
	Day-7 ~ 28	Day29 ~ 100	Day101 ~	
全身障害および投与局所様態	3(2)	1(0)		4(2)
多臓器不全	1(1)	1(0)		2(1)
発熱	2(1)	1(0)		3(1)
肝胆道系障害	5(3)			5(3)
急性胆嚢炎NOS	1(0)			1(0)
胆嚢炎NOS	1(0)			1(0)
肝障害NOS	1(0)			1(0)
静脈閉塞性肝疾患	3(3)			3(3)
免疫系障害	1(0)	1(0)		2(0)
移植片対宿主病	1(0)	1(0)		2(0)
感染症および寄生虫症	3(2)	5(0)		8(2)
アスペルギルス症		1(0)		1(0)
クロストリジウム感染NOS		1(0)		1(0)
サイトメガロウイルス感染		1(0)		1(0)
感染NOS	1(1)	3(0)		4(1)
クレブシエラ菌性肺炎		1(0)		1(0)
肺炎NOS	3(1)			3(1)
敗血症NOS	1(0)	1(0)		2(0)
敗血症性ショック		1(0)		1(0)
尿路感染NOS		1(0)		1(0)
臨床検査	1(1)	1(1)		2(2)
血中ビリルビン増加	1(1)	1(1)		2(2)
神経系障害	1(0)			1(0)
痙攣NOS	1(0)			1(0)
腎および尿路障害		1(1)		1(1)
溶血性尿毒症症候群		1(1)		1(1)

表 2.7.4.2.1.3-3 重篤な有害事象及び副作用の発現時期別一覧 (OMC-BUS-5) (2/2)

有害事象(副作用)発現被験者数

器官別分類・事象名	BUS-5 n=24			計
	Day-7 ~ 28	Day29 ~ 100	Day101 ~	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(3)	2(0)		6(3)
毛細血管漏出症候群	2(2)			2(2)
肺出血		1(0)		1(0)
呼吸停止	1(0)			1(0)
呼吸窮迫	1(1)			1(1)
喘鳴		1(0)		1(0)
血管障害	1(0)	1(0)		2(0)
高血圧NOS	1(0)			1(0)
高血圧性脳症		1(0)		1(0)

3) まとめ

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) 及び米国第 相試験 (OMC-BUS-5) における重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 47.3% 及び 66.7% であった。両試験で有害事象の収集及び集計方法が異なるため厳密な比較は困難であるが、認められた重篤な有害事象はほぼ同様であり、いずれの試験においても主な重篤な副作用は VOD であった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において、有害事象の発現及びその他の理由による本剤投与を中止した被験者はなく、すべての被験者において本剤の 16 回投与が実施された。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において Day-7 ~ 100 に発現した有害事象及び副作用を器官別に分類し、表 2.7.4.2.1.5-1 に示した。有害事象の発現頻度が高かった器官別分類は、胃腸障害 (98.2%)、全身障害および投与局所様態 (96.4%)、及び臨床検査 (87.3%) であった。また、本剤との因果関係が否定されない有害事象 (副作用) の発現頻度が高かった器官別分類は、全身障害および投与局所様態 (72.7%)、胃腸障害 (61.8%)、及び臨床検査 (54.5%) であった。

副作用の発現頻度が 10% 以上であった器官別分類について、以下に示した。

表 2.7.4.2.1.5-1 器官別の有害事象及び副作用

器官別分類	被験者数 (%)					
	有害事象			副作用		
	同種 n=28	自家 n=27	計 n=55	同種 n=28	自家 n=27	計 n=55
胃腸障害	27(96.4)	27(100.0)	54(98.2)	11(39.3)	23(85.2)	34(61.8)
全身障害および投与局所様態	26(92.9)	27(100.0)	53(96.4)	13(46.4)	27(100.0)	40(72.7)
臨床検査	27(96.4)	21(77.8)	48(87.3)	11(39.3)	19(70.4)	30(54.5)
代謝および栄養障害	16(57.1)	22(81.5)	38(69.1)	9(32.1)	18(66.7)	27(49.1)
皮膚および皮下組織障害	23(82.1)	14(51.9)	37(67.3)	2(7.1)	10(37.0)	12(21.8)
血液およびリンパ系障害	15(53.6)	20(74.1)	35(63.6)	5(17.9)	16(59.3)	21(38.2)
感染症および寄生虫症	17(60.7)	14(51.9)	31(56.4)	1(3.6)	3(11.1)	4(7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(60.7)	14(51.9)	31(56.4)	0(0.0)	6(22.2)	6(10.9)
神経系障害	13(46.4)	8(29.6)	21(38.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外科および内科処置	9(32.1)	12(44.4)	21(38.2)	0(0.0)	5(18.5)	5(9.1)
血管障害	11(39.3)	6(22.2)	17(30.9)	0(0.0)	1(3.7)	1(1.8)
肝胆道系障害	6(21.4)	8(29.6)	14(25.5)	3(10.7)	6(22.2)	9(16.4)
筋骨格系および結合組織障害	10(35.7)	4(14.8)	14(25.5)	0(0.0)	1(3.7)	1(1.8)
腎および尿路障害	8(28.6)	6(22.2)	14(25.5)	1(3.6)	3(11.1)	4(7.3)
免疫系障害	7(25.0)	6(22.2)	13(23.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6(21.4)	6(22.2)	12(21.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	5(17.9)	6(22.2)	11(20.0)	0(0.0)	1(3.7)	1(1.8)
精神障害	5(17.9)	6(22.2)	11(20.0)	0(0.0)	2(7.4)	2(3.6)
耳および迷路障害	5(17.9)	2(7.4)	7(12.7)	1(3.6)	1(3.7)	2(3.6)
眼障害	4(14.3)	1(3.7)	5(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	2(7.1)	2(7.4)	4(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

1) 全身障害および投与局所様態

Day-9/-6 ~ 100 に認められた全身障害および投与局所様態に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-2 に示した。

全身障害および投与局所様態に分類される有害事象は 55 名中 53 名 (96.4%) に認められ、うち 40 名 (72.7%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用は粘膜の炎症 (32/55 名、58.2%)、発熱 (14/55 名、25.5%)、無気力症 (6/55 名、10.9%) 及び疲労 (6/55 名、10.9%) であった。発現頻度の高い有害事象及び副作用が散見されたが、これらの有害事象は造血幹細胞移植に際してよく見られる事象であると考えられた。

重篤な有害事象として、Day-9/-6 ~ 28 に悪寒が 1 名に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。その他、Day29 ~ 100 に発熱 9 名及び悪寒 1 名が重篤であると判断されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-2 全身障害および投与局所様態

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全身障害および投与局所様態	26(92.9)	13(46.4)	27(100.0)	27(100.0)	53(96.4)	40(72.7)
無気力症	5(17.9)	2(7.1)	5(18.5)	4(14.8)	10(18.2)	6(10.9)
胸痛	3(10.7)				3(5.5)	
疲労	6(21.4)	1(3.6)	9(33.3)	5(18.5)	15(27.3)	6(10.9)
低体温	3(10.7)		1(3.7)		4(7.3)	
粘膜の炎症	17(60.7)	11(39.3)	21(77.8)	21(77.8)	38(69.1)	32(58.2)
浮腫			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
末梢性浮腫			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
疼痛	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
発熱	17(60.7)	1(3.6)	26(96.3)	13(48.1)	43(78.2)	14(25.5)
悪寒	3(10.7)		2(7.4)	1(3.7)	5(9.1)	1(1.8)

2) 胃腸障害

Day-9/-6 ~ 100 に認められた胃腸障害に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-3 に示した。

胃腸障害に分類される有害事象は 55 名中 54 名 (98.2%) に認められ、うち 34 名 (61.8%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用は嘔吐 (25/55 名、45.5%)、下痢 (19/55 名、34.5%) 及び腹痛 (17/55 名、30.9%) であった。発現頻度の高い有害事象及び副作用が散見されたが、これらの有害事象は造血幹細胞移植に際してよく見られる事象であると考えられた。

重篤な有害事象として、Day-9/-6 ~ 28 に腹水が 3 名及び腹痛が 1 名に認められ、VOD 症状に伴うものであると考えられ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。これらの事象は、同時期に重篤な有害事象として報告された VOD の症状であると考えられた。その他、Day-9/-6 ~ 100 に嘔吐 4 名、下痢 3 名及び胃炎 1 名で重篤であると判断されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-3 胃腸障害

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃腸障害	27(96.4)	11(39.3)	27(100.0)	23(85.2)	54(98.2)	34(61.8)
腹痛	18(64.3)	3(10.7)	21(77.8)	14(51.9)	39(70.9)	17(30.9)
上腹部痛	1(3.6)				1(1.8)	
急性腹症			1(3.7)		1(1.8)	
裂肛	1(3.6)		4(14.8)	1(3.7)	5(9.1)	1(1.8)
腹水	2(7.1)	2(7.1)	7(25.9)	6(22.2)	9(16.4)	8(14.5)
便秘	3(10.7)		4(14.8)		7(12.7)	
下痢	17(60.7)	3(10.7)	23(85.2)	16(59.3)	40(72.7)	19(34.5)
鼓腸			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
胃炎	2(7.1)		1(3.7)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
歯肉出血	1(3.6)				1(1.8)	
吐血	1(3.6)	1(3.6)	7(25.9)	5(18.5)	8(14.5)	6(10.9)
メレナ	1(3.6)	1(3.6)			1(1.8)	1(1.8)
口腔内潰瘍形成	1(3.6)				1(1.8)	
悪心	13(46.4)	3(10.7)	8(29.6)	6(22.2)	21(38.2)	9(16.4)
膵炎	1(3.6)	1(3.6)			1(1.8)	1(1.8)
肛門周囲痛	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
直腸炎	1(3.6)	1(3.6)	3(11.1)	3(11.1)	4(7.3)	4(7.3)
直腸出血	1(3.6)				1(1.8)	
口内炎	2(7.1)	2(7.1)	7(25.9)	6(22.2)	9(16.4)	8(14.5)
舌潰瘍	1(3.6)				1(1.8)	
嘔吐	24(85.7)	6(21.4)	26(96.3)	19(70.4)	50(90.9)	25(45.5)
蛋白漏出性胃腸症			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)

3) 臨床検査

Day-9/-6 ~ 100 に認められた臨床検査に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-4 に示した。

臨床検査に分類される有害事象は 55 名中 48 名 (87.3%) に認められ、うち 30 名 (54.5%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (23/55 名、41.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (23/55 名、41.8%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 (17/55 名、30.9%)、血中ビリルビン増加 (8/55 名、14.5%) 及び体重増加 (6/55 名、10.9%) であった。特に肝機能障害に関連する発現頻度の高い有害事象及び副作用が散見されたが、これらの有害事象は造血幹細胞移植に際してよく見られる事象であると考えられた。

重篤な有害事象として、Day-9/-6 ~ 28 に体重増加が 3 名に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。その他、Day-9/-6 ~ 100 に抗ミトコンドリア抗体陽性、血中ビリルビン増加、体重減少、サイトメガロウイルス抗原陽性、便細菌検出及び腎機能検査が各 1 名で重篤であると判断されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-4 臨床検査

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
臨床検査	27(96.4)	11(39.3)	21(77.8)	19(70.4)	48(87.3)	30(54.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(3.6)				1(1.8)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常			1(3.7)		1(1.8)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	9(32.1)	15(55.6)	14(51.9)	38(69.1)	23(41.8)
抗ミトコンドリア抗体陽性	2(7.1)		1(3.7)		3(5.5)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	8(28.6)	19(70.4)	15(55.6)	42(76.4)	23(41.8)
血中ビリルビン増加	10(35.7)	3(10.7)	5(18.5)	5(18.5)	15(27.3)	8(14.5)
血中クレアチニン増加	1(3.6)				1(1.8)	
血液培養	1(3.6)				1(1.8)	
凝固時間			1(3.7)		1(1.8)	
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	19(67.9)	8(28.6)	11(40.7)	9(33.3)	30(54.5)	17(30.9)
血小板数減少			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
総蛋白減少	1(3.6)				1(1.8)	
体重減少			2(7.4)		2(3.6)	
体重増加	2(7.1)	2(7.1)	4(14.8)	4(14.8)	6(10.9)	6(10.9)
サイトメガロウイルス抗原陽性	1(3.6)				1(1.8)	
血中ビリルビン異常	1(3.6)				1(1.8)	
血中アルカリホスファターゼ増加	2(7.1)	2(7.1)			2(3.6)	2(3.6)
便細菌検出	2(7.1)		8(29.6)	1(3.7)	10(18.2)	1(1.8)
腎機能検査			1(3.7)		1(1.8)	
リンパ節スキャン			1(3.7)		1(1.8)	

4) 代謝および栄養障害

Day-9/-6 ~ 100 に認められた代謝および栄養障害に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-5 に示した。

代謝および栄養障害に分類される有害事象は 55 名中 38 名 (69.1%) に認められ、うち 27 名 (49.1%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用は食欲不振 (27/55 名、49.1%) であったが、造血幹細胞移植に際してよく見られる事象であると考えられた。

重篤な有害事象として、Day29 ~ 100 に脱水及び高カルシウム血症が各 1 名に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-5 代謝および栄養障害

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
代謝および栄養障害	16(57.1)	9(32.1)	22(81.5)	18(66.7)	38(69.1)	27(49.1)
食欲不振	12(42.9)	9(32.1)	22(81.5)	18(66.7)	34(61.8)	27(49.1)
脱水			1(3.7)		1(1.8)	
糖尿病	1(3.6)				1(1.8)	
高カルシウム血症			1(3.7)		1(1.8)	
高血糖	4(14.3)		2(7.4)		6(10.9)	
高カリウム血症	2(7.1)				2(3.6)	
高マグネシウム血症	1(3.6)				1(1.8)	
低アルブミン血症			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
低カルシウム血症	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
低血糖症	2(7.1)				2(3.6)	
低カリウム血症	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
低マグネシウム血症	1(3.6)		1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	1(1.8)
低ナトリウム血症	2(7.1)		1(3.7)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
低リン酸血症	1(3.6)				1(1.8)	

5) 血液およびリンパ系障害

Day-9/-6 ~ 100 に認められた血液およびリンパ系障害に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-6 に示した。

血液およびリンパ系障害に分類される有害事象は 55 名中 35 名 (63.6%) に認められ、うち 21 名 (38.2%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用は発熱性好中球減少症 (12/55 名、21.8%) 及び血小板減少症 (10/55 名、18.2%) であった。発現頻度の高い有害事象及び副作用が散見されたが、これらの有害事象は造血幹細胞移植に際してよく見られる事象であると考えられた。

重篤な有害事象として、Day-9/-6 ~ 28 に有熱性骨髄無形成が 1 名及び Day29 ~ 100 に血小板減少症が 1 名に認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.5-6 血液およびリンパ系障害

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	15(53.6)	5(17.9)	20(74.1)	16(59.3)	35(63.6)	21(38.2)
貧血	2(7.1)		1(3.7)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
発熱性好中球減少症	8(28.6)	4(14.3)	9(33.3)	8(29.6)	17(30.9)	12(21.8)
白血球減少症	2(7.1)		1(3.7)		3(5.5)	
リンパ球減少症	3(10.7)				3(5.5)	
好中球減少症	6(21.4)		5(18.5)	2(7.4)	11(20.0)	2(3.6)
脾腫	1(3.6)	1(3.6)	1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	2(3.6)
血小板減少症	10(35.7)		13(48.1)	10(37.0)	23(41.8)	10(18.2)
有熱性骨髄無形成			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
骨髄障害	1(3.6)				1(1.8)	

6) 皮膚および皮下組織障害

Day-9/-6 ~ 100 に認められた皮膚および皮下組織障害に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-7 に示した。

皮膚および皮下組織障害に分類される有害事象は 55 名中 37 名 (67.3%) に認められ、うち 12 名 (21.8%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用は紅斑 (4/55 名、7.3%) 及び色素沈着障害 (4/55 名、7.3%) であった。発現頻度の高い有害事象が散見されたが、これらの有害事象は造血幹細胞移植に際してよく見られる事象であると考えられた。

重篤な有害事象として、Day29 ~ 100 に発疹が 1 名に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-7 皮膚および皮下組織障害

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
皮膚および皮下組織障害	23(82.1)	2(7.1)	14(51.9)	10(37.0)	37(67.3)	12(21.8)
ざ瘡			1(3.7)		1(1.8)	
アレルギー性皮膚炎	1(3.6)				1(1.8)	
剥脱性皮膚炎			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
皮膚乾燥	1(3.6)				1(1.8)	
湿疹	2(7.1)				2(3.6)	
紅斑	2(7.1)	1(3.6)	5(18.5)	3(11.1)	7(12.7)	4(7.3)
顔面浮腫			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
口唇色素沈着			1(3.7)		1(1.8)	
そう痒症	9(32.1)		4(14.8)		13(23.6)	
紫斑	1(3.6)				1(1.8)	
発疹	14(50.0)	1(3.6)	1(3.7)	1(3.7)	15(27.3)	2(3.6)
斑状皮疹	1(3.6)				1(1.8)	
皮膚落屑			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
皮膚病変			1(3.7)		1(1.8)	
蕁麻疹			1(3.7)		1(1.8)	
全身性そう痒症			1(3.7)		1(1.8)	
中毒性皮疹	1(3.6)				1(1.8)	
色素沈着障害			4(14.8)	4(14.8)	4(7.3)	4(7.3)

7) 肝胆道系障害

Day-9/-6 ~ 100 に認められた肝胆道系障害に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-8 に示した。

肝胆道系障害に分類される有害事象は 55 名中 14 名 (25.5%) に認められ、うち 9 名 (16.4%) で本剤との因果関係が否定されなかった。副作用の内訳は肝腫大 (8/55 名、14.5%)、肝臓痛、黄疸及び門脈狭窄 (各 1/55 名、1.8%) であった。

重篤な有害事象として、Day-9/-6 ~ 28 に肝腫大が 4 名に認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。本事象は、同時期に重篤な有害事象として報告された VOD の症状であると考えられた。その他、Day29 ~ 100 に胆嚢穿孔 1 名で重篤であると判断されたが、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-8 肝胆道系障害

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
肝胆道系障害	6(21.4)	3(10.7)	8(29.6)	6(22.2)	14(25.5)	9(16.4)
胆汁うっ滞	1(3.6)				1(1.8)	
胆嚢穿孔			1(3.7)		1(1.8)	
肝臓痛			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
肝腫大	4(14.3)	3(10.7)	7(25.9)	5(18.5)	11(20.0)	8(14.5)
黄疸			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
肝細胞融解性肝炎	1(3.6)				1(1.8)	
門脈狭窄			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)

8) 呼吸器、胸郭および縦隔障害

Day-9/-6 ~ 100 に認められた呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される有害事象を表 2.7.4.2.1.5-9 に示した。

呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される有害事象は 55 名中 31 名 (56.4%) に認められ、うち 6 名 (10.9%) で本剤との因果関係が否定されなかった。主な副作用は鼻出血 (4/55 名、7.3%) 及び胸水 (2/55 名、3.6%) であった。

重篤な有害事象として、Day-9/-6 ~ 28 に認められた胸水 2 名、呼吸窮迫 1 名及び頻呼吸 1 名は、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。その他、Day-9/-6 ~ 28 に呼吸窮迫及び低酸素症が各 1 名、Day29 ~ 100 に低換気、湿性咳嗽及び喉頭障害による呼吸困難が各 1 名で重篤であると判断されたが、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-9 呼吸器、胸郭および縦隔障害

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(60.7)		14(51.9)	6(22.2)	31(56.4)	6(10.9)
咳嗽	10(35.7)		2(7.4)		12(21.8)	
呼吸困難			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
鼻出血	8(28.6)		7(25.9)	4(14.8)	15(27.3)	4(7.3)
低換気			1(3.7)		1(1.8)	
低酸素症			2(7.4)		2(3.6)	
咽喉頭疼痛	1(3.6)				1(1.8)	
胸水			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
湿性咳嗽	1(3.6)				1(1.8)	
呼吸窮迫	1(3.6)		1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	1(1.8)
鼻漏			1(3.7)		1(1.8)	
頻呼吸	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
喉頭障害による呼吸困難			1(3.7)		1(1.8)	
鼻部障害	1(3.6)				1(1.8)	

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において発現した事象については、5.3.5.2-1 項に添付した報告書中に記載されている。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) においては、血液学的検査及び血液生化学検査を本剤投与前 (ベースライン値) と Day-9 ~ 28 に行うことと規定した。

高度の肝機能検査値異常が数名で認められた。また、血糖値や電解質の異常が本剤投与開始後初期に散見されたが、造血幹細胞移植に際して行われる水分補給や本剤投与を含む多数の薬剤投与、更には食欲不振、悪心及び嘔吐による経口摂取の減退の影響によるものと考えられた。これらの代謝系及び肝機能系の異常は、造血幹細胞移植時によく見られる事象であると考えられた。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) においては、理学的検査及びバイタルサインを本剤投与前 (ベースライン値) と Day-9 ~ 28 に行うことと規定した。

これらの検査などで認められた異常については、症例報告書に記載された有害事象として集計し、推移などの解析は行わなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

年齢、体重及び性別については、欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において有害事象発現頻度の差異を評価し、2.7.4.2.1.1 項に記載した。

1) 年齢・体重・性別

有害事象の発現と年齢、体重及び性別との明らかな関連は認められなかった。

2) 肝疾患患者

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) においては、肝機能に関する選択基準 (ALT、AST 及び γ -GTP < 施設正常値上限の 1.5 倍、血清総ビリルビン 施設正常値上限の 1.5 倍) を設けており、肝疾患を有する患者への投与はなかった。

高用量のブスルファン投与により、VOD 発症の危険性が高くなるため、活動性慢性肝炎のような肝障害患者への投与は慎重に行うべきであると考えられる。

3) 腎疾患患者

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) においては、腎機能に関する選択基準 (血清クレアチニン 施設正常値上限の 1.5 倍、又はクレアチニンクリアランス > 施設正常値の 75%) を設けており、腎疾患を有する患者への投与はなかった。

経口ブスルファン投与後 24 時間までの未変化体排泄率は約 1~2% であり、ブスルファンの消失に対する腎の寄与は小さいことが報告されている^{11, 12)} ことから、本剤投与時の安全性についても、正常な腎機能を有する患者と顕著に異なることはないものと考えられる。

4) その他

国内第 相試験 (KRN246/01-A01) では 5 歳以上を対象とし、本剤を 0.8 mg/kg で 1 日 4 回 4 日間、合計 16 回投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。国内第 相試験 (KRN246/01-A01) で本剤が投与された 18 歳未満の小児は 3 名であり、いずれも 16 回の本剤投与を完遂した。3 名中 1 名で骨髄移植拒絶反応 (生着不全) が重篤な有害事象として認められた以外、小児患者において特筆すべき有害事象の発現はなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

造血幹細胞移植時には、制吐剤、痙攣予防薬、感染予防薬など各種の併用薬が投与されるため、薬物動態に影響を与え、外因性要因となりうる薬剤は多種多様であると考えられる。しか

し、欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において本剤を投与し、造血幹細胞移植を施行した多くの被験者に対し、これらの薬剤が投与されていたため、薬剤投与有無別の解析は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

造血幹細胞移植時に用いられる併用薬と、ブスルファンの薬物相互作用について公表論文を用いて考察した (2.7.2.3 項参照)。

【感染予防薬】

経口ブスルファン投与時の薬物動態と、感染予防薬としてイトラコナゾール又はフルコナゾールを併用した場合の薬物動態を比較した試験報告¹³⁾では、イトラコナゾールとの併用によりブスルファン血漿中濃度上昇が認められ、ブスルファンのクリアランスが 20%低下していた。一方、フルコナゾールの併用では、ブスルファン血漿中濃度に影響は認められなかった。

移植片対宿主病 (GVHD) 予防薬を併用していない患者を対照として、GVHD 予防薬としてメトロニダゾール (国内薬効分類は、抗トリコモナス剤) を併用した患者でのブスルファンのトラフ濃度を比較した試験報告では、メトロニダゾールはブスルファンの血漿中濃度を上昇させることが認められている¹⁴⁾。

本剤とイトラコナゾール及びメトロニダゾールとの併用により、患者によっては AUC が 1500 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ を超え、有害事象の発現頻度が上昇する可能性がある。

【抗痙攣薬】

高用量ブスルファン投与による痙攣予防のため、一般的にフェニトインやベンゾジアゼピン系薬剤などの抗痙攣薬が併用される。経口ブスルファンとフェニトインの併用により、ブスルファンのクリアランスが 10%以上上昇したとの報告がある¹⁵⁾。これは、フェニトインによる GST の誘導の結果であると推定されている。

なお、ベンゾジアゼピン系薬剤のうち、ジアゼパム¹⁵⁾、クロナゼパム¹⁶⁻¹⁸⁾、クロバザム¹⁹⁾及びピラゼパム²⁰⁾の併用によるブスルファンの薬物動態への影響は認められなかったとの報告がある。欧州第 相試験 (F60002IN101G0) では、すべての被験者にベンゾジアゼピン系薬剤が投与されていた。

本剤投与を含む造血幹細胞移植時には、多くの併用薬が使用される。薬物動態の結果 (2.7.2.3 項参照) からは、特に相互作用の認められる薬剤はなかった。しかし、臨床試験においては被験者数が少ないため、本剤と他剤との薬物相互作用については明確にされてはいない。ブスルファンは主に GST により代謝されるので、経口ブスルファン投与時の結果を鑑み、GST を誘導する薬剤や、GST の補酵素であるグルタチオン濃度を減少させるような薬剤は、ブスルファンの薬物動態に影響を与え、有害事象の発現頻度が上昇する可能性があるため、併用時には

注意すべきであると考える。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外の臨床試験においては、妊娠及び授乳中の患者は安全性を考慮して除外したため、妊娠及び授乳時の患者に対する本剤の安全性については確認されていない。

動物試験²¹⁾では、マウス、ラット及びウサギにおいてブスルファンの催奇形性が認められ、主として筋骨格系、性腺発達、体重増加、体長及び授受胎能で奇形又は先天異常が観察された。また、妊娠ラットにブスルファンを投与したところ、雌雄の出生児とも原生殖細胞集団が破壊されたためと考えられる不妊であった。

これらの動物試験を鑑み、本剤を妊娠中に使用する場合又は本剤投与中に妊娠した場合は、患者に胎児に対するリスクについて知らせること、また、妊娠する可能性のある女性には避妊を勧めることが必要と考えられる。

ブスルファンが母乳中に移行するか否かは明らかではないが、母乳中に移行する薬剤は多いため、授乳時における本剤投与はリスクとベネフィットを考慮し、慎重に行うべきと考えられる。

2.7.4.5.5 過量投与

国内及び海外の臨床試験において、本剤の過量投与はなかった。しかし、本剤投与後に造血幹細胞移植が施行されなかった場合はブスルファンの過量投与にあたりと考えられ、主に骨髄抑制、汎血球減少が認められるほか、中枢神経系、肝臓、肺及び消化管にも影響があると予想される。そのため、本剤を用法・用量どおりに使用する場合でも、患者を綿密にモニターし、造血幹細胞移植を始めとする適切な支持療法及び処置（輸血、成長因子投与、抗生剤投与、抗痙攣薬投与など）を行うべきであると考えられる。

過量投与に関する報告は、海外の市販後報告として2件あった。1件では、本剤が1日1回3.2 mg/kgで2日間投与された。過量投与後、重度の嘔気及び嘔吐、めまいが発現したが、3日目に通常用量（0.8 mg/kgを1日4回）に減量したところ、症状は軽快した。また、1件では、クロナゼパム投与翌日から本剤12.8 mg/kgが本来4日間で投与される所を26時間で投与され、精神障害（激越、攻撃的行動、精神病的行動）が発現した。本剤投与前の時点で激越が認められており精神障害はクロナゼパムに関連したものと主に考えられたが、本剤との関連性は否定されなかった。

本剤の過量投与に対しては、造血幹細胞移植以外に処置及び解毒薬はないが、ブスルファンはグルタチオン抱合により失活し、非毒性代謝産物を産生する²²⁾ため、グルタチオンの投与も有効であると考えられる。また、透析が有効であるという報告²³⁾もある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤は強い骨髄抑制を示すこと、高揚感をもたらさないこと、嘔気以外に速やかに認められる事象は発現しないこと、及び静脈内注射により投与を行うことから、乱用の危険性はないものと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

海外及び国内の臨床試験においては、規定の6時間ごとの投与に対し、投与間隔が大幅に開いた被験者もあったが、本剤の16回の投与が行われ、離脱症状及び反跳現象については確認されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響を与えられ、有害事象並びに精神機能に障害を与えられ、有害事象は発現していない。

2.7.4.6 市販後データ

・・添付資料 5.3.6.1

2.7.4.6.1 推定投与患者数

海外で本剤が承認されてから現在（1999～2005年）までの推定投与患者数は19453人であった。なお、国際骨髄移植登録機構（IBMTR）の移植（骨髄破壊的造血幹細胞移植、骨髄非破壊的造血幹細胞移植及び小児での造血幹細胞移植）データを基に、米国以外の本剤の承認国でも同様の比率で移植が行われていると仮定し（表2.7.4.6-1、2004年と2005年は各移植の全移植に対する比率は2003年と同率であると仮定した。）各々の移植での本剤の使用量（表2.7.4.6-2）と出荷数量により推定投与患者数を算出した（表2.7.4.6-3）。

表 2.7.4.6-1 全移植に対するそれぞれの移植の比率（1999～2005年）

年度	全移植に対する比率（％）		
	小児	骨髄非破壊的	骨髄破壊的
1999	8	2	90
2000	7	6	87
2001	11	14	75
2002	11	12	76
2003	19	13	67
2004	19	13	67
2005	19	13	67

表 2.7.4.6-2 それぞれの移植での本剤の投与量

移植種	本剤投与量
小児での造血幹細胞移植	1箱（8アンプル）
骨髄非破壊的造血幹細胞移植	1箱（8アンプル）
骨髄破壊的造血幹細胞移植	2箱（16アンプル）

表 2.7.4.6-3 出荷数量と推定投与患者数（1999～2005年）

年度	出荷数量（箱）	推定投与患者数（人）
1999	1320	694
2000	2781	1488
2001	2642	1510
2002	4147	2352
2003	5972	3565
2004	7986	4768
2005	8502	5076
合計	33350	19453

2.7.4.6.2 有害事象の発現状況

1) 報告数

19■■年■■月■■日から20■■年■■月■■日までの7年間に麒麟麦酒株式会社がPDL BioPharma Inc.、Pierre Fabre Medicament 及び現地法人から入手したPSUR、MedWatch 及びCIOMS 報告様式並びに文献から収集した重篤な有害事象は51名85件であった。そのうち、注射用ブスルファンとの関連性が報告者により否定されなかった重篤な有害事象は44名76件であった(表2.7.4.6-4)。

2) MedDRA の器官別大分類による分類

51名における重篤な有害事象85件をICH国際医薬用語集(MedDRA)(Version 8.1)の器官別大分類(SOC)により分類したところ、「肝胆道系障害」と「感染症および寄生虫症」が85件中14件(16.5%)と最も多く、次いで「神経系障害」9件(10.6%)が多かった。19■■年■■月■■日から20■■年■■月■■日までに麒麟麦酒株式会社が収集した重篤な有害事象(MedDRA器官別大分類(SOC))の発現件数一覧は表2.7.4.6-4に示すとおりである。表2.7.4.6-4を作表する基となったデータを「2.7.4.6.8 重篤な有害事象一覧表」に添付した。

表 2.7.4.6-4 収集した重篤な有害事象発現件数一覧 - MedDRA 器官別大分類 (SOC) -

器官別大分類 (SOC)	成人	小児**	計	構成比* (%)
重篤な有害事象発現患者数 (名)	31 (5)	19 (2)	51 (7) ***	
心臓障害	5 (1)	0 (0)	5 (1)	5.9
眼障害	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1.2
胃腸障害	3 (0)	0 (0)	3 (0)	3.5
全身障害および投与局所様態	5 (1)	2 (0)	7 (1)	8.2
肝胆道系障害	9 (0)	5 (0)	14 (0)	16.5
免疫系障害	4 (3)	1 (0)	5 (3)	5.9
感染症および寄生虫症	11 (1)	3 (0)	14 (1)	16.5
傷害、中毒および処置合併症	3 (0)	3 (0)	6 (0)	7.1
臨床検査	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1.2
筋骨格系および結合組織障害	1 (0)	0 (0)	1 (0)	1.2
良性、悪性および詳細不明の新生物	0 (0)	2 (1)	2 (1)	2.4
神経系障害	4 (0)	5 (1)	9 (1)	10.6
精神障害	1 (0)	3 (0)	4 (0)	4.7
腎および尿路障害	3 (0)	1 (0)	4 (0)	4.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	3 (0)	7 (1) ***	8.2
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1.2
血管障害	1 (0)	0 (0)	1 (0)	1.2
計	53 (7)	31 (2)	85 (9) ***	100

重篤な有害事象発現患者数以外の数字は発現件数を示す

(): 因果関係の否定されたものの件数

*: 構成比はすべての重篤な有害事象 (85 件) に対して算出した。

** : 18 歳未満とした。

*** : 因果関係が否定されなかった 1 件では患者の年齢が判別できなかった。

2.7.4.6.3 主な副作用の発現状況

1) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応が2名報告された。1名(■歳)は本剤初回投与13時間後に口唇腫脹、喘鳴、呼吸困難(医師記載名はアナフィラキシー反応ではない)を発現し、プレドニゾン投与により回復した。その後の投与ではジフェンヒドラミンの前投与により過敏症反応は発現しなかった。なお、本症例では本剤投与30分前に投与された塩酸オンダンセトロンも被疑薬とされた。

他の1名(■歳)は3回目の投与5分後に顔面、全身に蕁麻疹を発現し、続いて鼻づまり、嘔声、呼吸困難が発現した。フェニラミン、メチルプレドニゾン、エピネフリン投与により回復した。その後の投与は輸注速度を半分にし、さらにメチルプレドニゾンと同時に投与することにより症状は発現しなかった。

2) 肝胆道系障害

肝酵素上昇1名(非重篤)、トランスアミナーゼ上昇2名(いずれも非重篤)、静脈閉塞性肝疾患10名、肝腫大2名、肝不全1名、肝炎1名が報告された。そのうち静脈閉塞性肝疾患が報告された患者1名では肝不全も報告された。静脈閉塞性肝疾患10名の内訳は、18歳以上の成人が6名及び18歳未満の小児が4名であった。

肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇は本剤投与終了2~3日後に発現した。うち2名(■歳4ヶ月、1■歳)では併用薬であるアシクロビルによりトランスアミナーゼ上昇(AST/ALTはそれぞれ1315/1442 IU/L、4670/2465 IU/L)が発現した可能性がある。

肝腫大の1名(■歳)はトランスアミナーゼ値、ビリルビン値は正常で、静脈閉塞性肝疾患を発現していなかった。原疾患が急性リンパ性白血病であり、また、敗血症を合併していたため、本剤との関連性を評価することは困難であった。他の1名(3■歳)は移植28日後に肝腫大が認められ、静脈閉塞性肝疾患を発現していた。

肝炎の1名(6■歳)は、肝炎発現直前に投与されたニトロフラントイン(尿路殺菌剤)も被疑薬とされた。

静脈閉塞性肝疾患と肝不全が報告された1名(3■歳)は、本剤投与終了6日後に高ビリルビン血症、体重増加、腹水、肝腫大を伴う静脈閉塞性肝疾患を発現し、その後に肝不全で死亡した。

3) 神経系障害

痙攣4名(非重篤症例1名を含む)、協調運動異常、脳梗塞、意識レベルの低下、浮動性めまい、頭蓋内出血が各1名報告された。なお、協調運動異常と意識レベルの低下は同一患者(7歳)で発現した。

痙攣を発現した患者のうち、非重篤で報告された1名(■歳4ヶ月)では、本剤投与終了3日後に全身性强直性間代性痙攣発作を発現した。本症例では本剤投与終了後もフェニトイン投

与を 24 時間継続していた。施設の臨床薬剤師は幼児において、フェニトインの有効濃度を維持することは難しいことから、本症例でも投与量が少なすぎたかもしれないと述べた。また、併用薬であるアシクロピルの関与も否定できない。

4) 呼吸器、胸郭および縦隔障害

肺出血 2 名 (■歳、■ヶ月)、呼吸困難 (■歳)、肺浸潤 (年齢不明)、肺水腫 (2■歳)、呼吸不全 (2■歳) が各 1 名ずつ報告された。

5) 心臓障害

心臓障害として、心筋症 2 名、心停止 1 名、心不全 1 名が報告された。

心筋症を発症した 2 名中 1 名 (3■歳) では、移植 9 日後に病因不明の心筋症が発現し、治療により 4 日後に軽快した。患者は移植 3.5 ヶ月前に別の治験薬を投与されており、また好中球減少を伴う敗血症を移植後と事象発現時に合併していた。医師は本剤との関連性を評価するのは困難と報告した。もう 1 名 (2■歳) ではアリルスルファターゼ欠損症を合併しており、本剤投与及び同種移植後に、継続的に実施している胸部 X 線により心筋症が認められた。

心停止の患者 (6■歳) は急性骨髄性白血病が原疾患で、本剤の投与 8 日後に死亡した。死因は化学療法による骨髄無形成に起因する敗血症とされた。

心不全の患者 (5■歳) は本剤投与後に自家骨髄移植が施行されたが、血球減少状態が持続し、うっ血性心不全及び MRSA による敗血症が発現し死亡した。

6) 感染症および寄生虫症

11 名 13 件が報告された。その内訳は敗血症 8 件、敗血症性ショック 3 件、好中球減少性敗血症 1 件、アスペルギローム 1 件であった。

2.7.4.6.4 薬物相互作用

本剤と他の薬剤との明らかな相互作用の報告はない。

2.7.4.6.5 過量投与

本剤の過量投与は 2 名が報告された。1 名は■歳の患者で、クロナゼパム投与翌日から本剤 12.8 mg/kg が本来 4 日間で投与されるところを 26 時間で投与され、精神障害 (激越、攻撃的行動、精神病的行動) が発現した。本患者では本剤投与前、クロナゼパム投与後から激越がみられており精神障害はクロナゼパムに関連したものと主に考えられたが、本剤との関連性は否定できない。他の 1 名は 3■歳の患者で、初めの 2 日間は本剤 3.2 mg/kg を 1 日 1 回で外来投与され、不眠、悪心、嘔吐、めまいを発現した。その後は入院し 1 日 4 回で投与され、これらの有害事象は発現しなかった。

2.7.4.6.6 薬物の乱用又は誤用

本剤の乱用又は誤用に関する報告はない。

2.7.4.6.7 妊婦及び授乳婦での使用経験

本剤を妊婦又は授乳婦に投与した報告はない。

2.7.4.6.8 重篤な有害事象一覧表

19■■年■■月■■日から20■■年■■月■■日に麒麟麦酒株式会社が収集した重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.6-5 に示した。事象名は MedDRA における基本語 (PT) で集計し、発現件数を示した。

表 2.7.4.6-5 重篤な有害事象一覧表 (1/2)

(発現件数)				
器官別大分類 (MedDRA SOC)	事象名 (PT)	成人	小児	計
心臓障害	心停止	1	0	1
	心不全	1	0	1
	心筋症	2	0	2
	心筋梗塞	1 (1)	0	1 (1)
	小計	5 (1)	0	5 (1)
眼障害	散瞳	0	1	1
	小計	0	1	1
胃腸障害	消化管粘膜炎	1	0	1
	悪心	1	0	1
	嘔吐	1	0	1
	小計	3	0	3
全身障害および投与局所 様態	死亡	1 (1)	0	1 (1)
	多臓器不全	4	2	6
	小計	5 (1)	2	7 (1)
肝胆道系障害	肝不全	1	0	1
	肝炎	1	0	1
	肝腫大	1	1	2
	静脈閉塞性肝疾患	6	4	10
	小計	9	5	14
免疫系障害	アナフィラキシー反応	0	1	1
	移植片対宿主病	4 (3)	0	4 (3)
	小計	4 (3)	1	5 (3)
感染症および寄生虫症	好中球減少性敗血症	1	0	1
	アスペルギローム	0	1	1
	真菌感染	1 (1)	0	1 (1)
	敗血症	6	2	8
	敗血症性ショック	3	0	3
	小計	11 (1)	3	14 (1)
傷害、中毒および処置合 併症	自傷	0	1	1
	生着遅延	0	2	2
	血液幹細胞移植生着不全	3	0	3
	小計	3	3	6
臨床検査	薬物濃度増加	0	1	1
	小計	0	1	1
筋骨格系および結合組織 障害	モルフェア	1	0	1
	小計	1	0	1
良性、悪性および詳細不 明の新生物 (嚢胞および ポリープを含む)	腺癌	0	1	1
	腫瘍崩壊症候群	0	1 (1)	1 (1)
	小計	0	2 (1)	2 (1)

表 2.7.4.6-5 重篤な有害事象一覧表 (2/2)

(発現件数)

器官別大分類 (MedDRA SOC)	事象名 (PT)	成人	小児	計
神経系障害	協調運動異常	0	1	1
	脳出血	0	1 (1)	1 (1)
	脳梗塞	0	1	1
	痙攣	2	1	3
	意識レベルの低下	0	1	1
	浮動性めまい	1	0	1
	頭蓋内出血	1	0	1
	小計	4	5 (1)	9 (1)
精神障害	攻撃性	0	1	1
	激越	0	1	1
	不眠症	1	0	1
	精神病性障害	0	1	1
	小計	1	3	4
腎および尿路障害	高窒素血症	1	0	1
	急性腎不全	1	1	2
	腎機能障害	1	0	1
	小計	3	1	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	0	1	1
	咽頭浮腫	1 (1)	0	1 (1)
	肺浸潤*	-	-	1
	肺出血	0	2	2
	肺水腫	1	0	1
	呼吸不全	1	0	1
	小計*	3 (1)	3	7 (1)
皮膚および皮下組織障害	発疹	0	1	1
	小計	0	1	1
血管障害	出血	1	0	1
	小計	1	0	1

数字は発現件数を示す

(): 有害事象のうち、因果関係の否定されたものの件数

* : 因果関係が否定されなかった1件は成人、小児が判別できなかった。

SOC、PTはMedDRA V8.1を使用した。

2.7.4.7 付録

欧州第 相試験 (F60002IN101G0) において Day100 までに認められたすべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-1 に示した。

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象及び副作用【F60002IN101G0】(1/6)

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	15(53.6)	5(17.9)	20(74.1)	16(59.3)	35(63.6)	21(38.2)
貧血	2(7.1)		1(3.7)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
発熱性好中球減少症	8(28.6)	4(14.3)	9(33.3)	8(29.6)	17(30.9)	12(21.8)
白血球減少症	2(7.1)		1(3.7)		3(5.5)	
リンパ球減少症	3(10.7)				3(5.5)	
好中球減少症	6(21.4)		5(18.5)	2(7.4)	11(20.0)	2(3.6)
脾腫	1(3.6)	1(3.6)	1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	2(3.6)
血小板減少症	10(35.7)		13(48.1)	10(37.0)	23(41.8)	10(18.2)
有熱性骨髄無形成			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
骨髄障害	1(3.6)				1(1.8)	
心臓障害	5(17.9)		6(22.2)	1(3.7)	11(20.0)	1(1.8)
徐脈	1(3.6)				1(1.8)	
チアノーゼ			2(7.4)		2(3.6)	
心膜炎	1(3.6)				1(1.8)	
洞性頻脈			2(7.4)		2(3.6)	
頻脈	3(10.7)		1(3.7)	1(3.7)	4(7.3)	1(1.8)
発症時期不明な心筋梗塞			1(3.7)		1(1.8)	
耳および迷路障害	5(17.9)	1(3.6)	2(7.4)	1(3.7)	7(12.7)	2(3.6)
耳痛			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
鼓膜穿孔	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
回転性眩暈	4(14.3)	1(3.6)			4(7.3)	1(1.8)
眼障害	4(14.3)		1(3.7)		5(9.1)	
盲	1(3.6)				1(1.8)	
結膜炎	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
眼刺激	1(3.6)				1(1.8)	
霧視	1(3.6)				1(1.8)	

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象及び副作用【F60002IN101G0】(2/6)

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃腸障害	27(96.4)	11(39.3)	27(100.0)	23(85.2)	54(98.2)	34(61.8)
腹痛	18(64.3)	3(10.7)	21(77.8)	14(51.9)	39(70.9)	17(30.9)
上腹部痛	1(3.6)				1(1.8)	
急性腹症			1(3.7)		1(1.8)	
裂肛	1(3.6)		4(14.8)	1(3.7)	5(9.1)	1(1.8)
腹水	2(7.1)	2(7.1)	7(25.9)	6(22.2)	9(16.4)	8(14.5)
便秘	3(10.7)		4(14.8)		7(12.7)	
下痢	17(60.7)	3(10.7)	23(85.2)	16(59.3)	40(72.7)	19(34.5)
鼓腸			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
胃炎	2(7.1)		1(3.7)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
歯肉出血	1(3.6)				1(1.8)	
吐血	1(3.6)	1(3.6)	7(25.9)	5(18.5)	8(14.5)	6(10.9)
メレナ	1(3.6)	1(3.6)			1(1.8)	1(1.8)
口腔内潰瘍形成	1(3.6)				1(1.8)	
悪心	13(46.4)	3(10.7)	8(29.6)	6(22.2)	21(38.2)	9(16.4)
肺炎	1(3.6)	1(3.6)			1(1.8)	1(1.8)
肛門周囲痛	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
直腸炎	1(3.6)	1(3.6)	3(11.1)	3(11.1)	4(7.3)	4(7.3)
直腸出血	1(3.6)				1(1.8)	
口内炎	2(7.1)	2(7.1)	7(25.9)	6(22.2)	9(16.4)	8(14.5)
舌潰瘍	1(3.6)				1(1.8)	
嘔吐	24(85.7)	6(21.4)	26(96.3)	19(70.4)	50(90.9)	25(45.5)
蛋白漏出性胃腸症			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
全身障害および投与局所様態	26(92.9)	13(46.4)	27(100.0)	27(100.0)	53(96.4)	40(72.7)
無力症	5(17.9)	2(7.1)	5(18.5)	4(14.8)	10(18.2)	6(10.9)
胸痛	3(10.7)				3(5.5)	
疲労	6(21.4)	1(3.6)	9(33.3)	5(18.5)	15(27.3)	6(10.9)
低体温	3(10.7)		1(3.7)		4(7.3)	
粘膜の炎症	17(60.7)	11(39.3)	21(77.8)	21(77.8)	38(69.1)	32(58.2)
浮腫			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
末梢性浮腫			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
疼痛	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
発熱	17(60.7)	1(3.6)	26(96.3)	13(48.1)	43(78.2)	14(25.5)
悪寒	3(10.7)		2(7.4)	1(3.7)	5(9.1)	1(1.8)
肝胆道系障害	6(21.4)	3(10.7)	8(29.6)	6(22.2)	14(25.5)	9(16.4)
胆汁うっ滞	1(3.6)				1(1.8)	
胆嚢穿孔			1(3.7)		1(1.8)	
肝臓痛			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
肝腫大	4(14.3)	3(10.7)	7(25.9)	5(18.5)	11(20.0)	8(14.5)
黄疸			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
肝細胞融解性肝炎	1(3.6)				1(1.8)	
門脈狭窄			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
免疫系障害	7(25.0)		6(22.2)		13(23.6)	
アナフィラキシー反応	1(3.6)				1(1.8)	
薬物過敏症	5(17.9)		6(22.2)		11(20.0)	
移植片対宿主病	1(3.6)				1(1.8)	
過敏症	1(3.6)				1(1.8)	

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象及び副作用【F60002IN101G0】(3/6)

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症および寄生虫症	17(60.7)	1(3.6)	14(51.9)	3(11.1)	31(56.4)	4(7.3)
アスペルギルス症			1(3.7)		1(1.8)	
気管支肺アスペルギルス症	1(3.6)				1(1.8)	
カンジダ症			1(3.7)		1(1.8)	
カテーテル関連感染	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
サイトメガロウイルス感染	2(7.1)				2(3.6)	
耳感染	1(3.6)				1(1.8)	
腸球菌性心内膜炎			1(3.7)		1(1.8)	
大腸菌性敗血症			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
毛包炎	2(7.1)				2(3.6)	
帯状疱疹	2(7.1)		1(3.7)		3(5.5)	
鼻咽頭炎	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
レンサ球菌性咽頭炎	3(10.7)				3(5.5)	
肺炎	1(3.6)	1(3.6)			1(1.8)	1(1.8)
腎盂腎炎			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
膿疱性皮膚疹	1(3.6)	1(3.6)			1(1.8)	1(1.8)
鼻炎	3(10.7)		1(3.7)		4(7.3)	
敗血症			1(3.7)		1(1.8)	
敗血症性ショック			1(3.7)		1(1.8)	
ブドウ球菌性膿瘍	1(3.6)				1(1.8)	
尿路感染	3(10.7)		2(7.4)		5(9.1)	
水痘	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
外陰部炎			1(3.7)		1(1.8)	
咽頭カンジダ症	1(3.6)				1(1.8)	
細菌性敗血症			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
クロストリジウム・デフィシル性敗血症			1(3.7)		1(1.8)	
ブドウ球菌性敗血症	1(3.6)				1(1.8)	
カテーテル留置部位感染	1(3.6)				1(1.8)	
クロストリジウム性菌血症			1(3.7)		1(1.8)	
サイトメガロウイルス血症	2(7.1)				2(3.6)	
好中球減少性感染			1(3.7)		1(1.8)	
クロストリジウム感染			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
泌尿生殖器感染			1(3.7)		1(1.8)	
シュドモナス感染	2(7.1)		1(3.7)		3(5.5)	
エイズ関連合併症			1(3.7)		1(1.8)	
モラクセラ感染	1(3.6)				1(1.8)	
傷害、中毒および処置合併症	6(21.4)		6(22.2)		12(21.8)	
転倒	1(3.6)				1(1.8)	
治療薬毒性	2(7.1)				2(3.6)	
輸血反応	1(3.6)		6(22.2)		7(12.7)	
挫傷	1(3.6)				1(1.8)	
創傷	1(3.6)				1(1.8)	
創合併症			1(3.7)		1(1.8)	
企図的誤用	1(3.6)				1(1.8)	

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象及び副作用【F60002IN101G0】(4/6)

器官別分類・事象名	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
臨床検査	27(96.4)	11(39.3)	21(77.8)	19(70.4)	48(87.3)	30(54.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(3.6)				1(1.8)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常			1(3.7)		1(1.8)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	9(32.1)	15(55.6)	14(51.9)	38(69.1)	23(41.8)
抗ミトコンドリア抗体陽性	2(7.1)		1(3.7)		3(5.5)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23(82.1)	8(28.6)	19(70.4)	15(55.6)	42(76.4)	23(41.8)
血中ビリルビン増加	10(35.7)	3(10.7)	5(18.5)	5(18.5)	15(27.3)	8(14.5)
血中クレアチニン増加	1(3.6)				1(1.8)	
血液培養	1(3.6)				1(1.8)	
凝固時間			1(3.7)		1(1.8)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19(67.9)	8(28.6)	11(40.7)	9(33.3)	30(54.5)	17(30.9)
血小板数減少			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
総蛋白減少	1(3.6)				1(1.8)	
体重減少			2(7.4)		2(3.6)	
体重増加	2(7.1)	2(7.1)	4(14.8)	4(14.8)	6(10.9)	6(10.9)
サイトメガロウイルス抗原陽性	1(3.6)				1(1.8)	
血中ビリルビン異常	1(3.6)				1(1.8)	
血中アルカリホスファターゼ増加	2(7.1)	2(7.1)			2(3.6)	2(3.6)
便細菌検出	2(7.1)		8(29.6)	1(3.7)	10(18.2)	1(1.8)
腎機能検査			1(3.7)		1(1.8)	
リンパ節スキャン			1(3.7)		1(1.8)	
代謝および栄養障害	16(57.1)	9(32.1)	22(81.5)	18(66.7)	38(69.1)	27(49.1)
食欲不振	12(42.9)	9(32.1)	22(81.5)	18(66.7)	34(61.8)	27(49.1)
脱水			1(3.7)		1(1.8)	
糖尿病	1(3.6)				1(1.8)	
高カルシウム血症			1(3.7)		1(1.8)	
高血糖	4(14.3)		2(7.4)		6(10.9)	
高カリウム血症	2(7.1)				2(3.6)	
高マグネシウム血症	1(3.6)				1(1.8)	
低アルブミン血症			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
低カルシウム血症	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
低血糖症	2(7.1)				2(3.6)	
低カリウム血症	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
低マグネシウム血症	1(3.6)		1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	1(1.8)
低ナトリウム血症	2(7.1)		1(3.7)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
低リン酸血症	1(3.6)				1(1.8)	
筋骨格系および結合組織障害	10(35.7)		4(14.8)	1(3.7)	14(25.5)	1(1.8)
関節痛	3(10.7)				3(5.5)	
関節炎	1(3.6)				1(1.8)	
背部痛	3(10.7)		1(3.7)		4(7.3)	
筋痛	1(3.6)				1(1.8)	
頸部痛	1(3.6)				1(1.8)	
四肢痛	5(17.9)		3(11.1)		8(14.5)	
殿部痛			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象及び副作用【F60002IN101G0】(5/6)

器官別分類・事象名	被験者数 (%)					
	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
神経系障害	13(46.4)		8(29.6)		21(38.2)	
痙攣	1(3.6)		1(3.7)		2(3.6)	
ジスキネジー			1(3.7)		1(1.8)	
頭痛	12(42.9)		7(25.9)		19(34.5)	
筋緊張低下	1(3.6)				1(1.8)	
頭蓋内圧上昇	1(3.6)				1(1.8)	
嗜眠	1(3.6)				1(1.8)	
血管迷走神経性失神	1(3.6)				1(1.8)	
精神障害	5(17.9)		6(22.2)	2(7.4)	11(20.0)	2(3.6)
激越	1(3.6)		2(7.4)		3(5.5)	
不安	2(7.1)		3(11.1)	1(3.7)	5(9.1)	1(1.8)
うつ病	2(7.1)				2(3.6)	
幻覚	1(3.6)				1(1.8)	
不眠症			1(3.7)		1(1.8)	
易刺激性			2(7.4)	1(3.7)	2(3.6)	1(1.8)
腎および尿路障害	8(28.6)	1(3.6)	6(22.2)	3(11.1)	14(25.5)	4(7.3)
出血性膀胱炎	3(10.7)	1(3.6)			3(5.5)	1(1.8)
糖尿			1(3.7)		1(1.8)	
血尿	2(7.1)		3(11.1)	1(3.7)	5(9.1)	1(1.8)
ヘモグロビン尿	2(7.1)				2(3.6)	
乏尿			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
腎機能不全	1(3.6)				1(1.8)	
尿閉	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
生殖系および乳房障害	2(7.1)		2(7.4)		4(7.3)	
子宮頸管ポリープ	1(3.6)				1(1.8)	
性器発疹	1(3.6)				1(1.8)	
膣出血			1(3.7)		1(1.8)	
外陰紅斑			1(3.7)		1(1.8)	
生殖器痛	1(3.6)				1(1.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(60.7)		14(51.9)	6(22.2)	31(56.4)	6(10.9)
咳嗽	10(35.7)		2(7.4)		12(21.8)	
呼吸困難			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
鼻出血	8(28.6)		7(25.9)	4(14.8)	15(27.3)	4(7.3)
低換気			1(3.7)		1(1.8)	
低酸素症			2(7.4)		2(3.6)	
咽喉頭疼痛	1(3.6)				1(1.8)	
胸水			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
湿性咳嗽	1(3.6)				1(1.8)	
呼吸窮迫	1(3.6)		1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	1(1.8)
鼻漏			1(3.7)		1(1.8)	
頻呼吸	1(3.6)		2(7.4)	1(3.7)	3(5.5)	1(1.8)
喉頭障害による呼吸困難			1(3.7)		1(1.8)	
鼻部障害	1(3.6)				1(1.8)	

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象及び副作用【F60002IN101G0】(6/6)

器官別分類・事象名	同種 n=28		自家 n=27		計 n=55	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
皮膚および皮下組織障害	23(82.1)	2(7.1)	14(51.9)	10(37.0)	37(67.3)	12(21.8)
ざ瘡			1(3.7)		1(1.8)	
アレルギー性皮膚炎	1(3.6)				1(1.8)	
剥脱性皮膚炎			1(3.7)	1(3.7)	1(1.8)	1(1.8)
皮膚乾燥	1(3.6)				1(1.8)	
湿疹	2(7.1)				2(3.6)	
紅斑	2(7.1)	1(3.6)	5(18.5)	3(11.1)	7(12.7)	4(7.3)
顔面浮腫			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
口唇色素沈着			1(3.7)		1(1.8)	
そう痒症	9(32.1)		4(14.8)		13(23.6)	
紫斑	1(3.6)				1(1.8)	
発疹	14(50.0)	1(3.6)	1(3.7)	1(3.7)	15(27.3)	2(3.6)
斑状皮疹	1(3.6)				1(1.8)	
皮膚落屑			2(7.4)	2(7.4)	2(3.6)	2(3.6)
皮膚病変			1(3.7)		1(1.8)	
蕁麻疹			1(3.7)		1(1.8)	
全身性そう痒症			1(3.7)		1(1.8)	
中毒性皮疹	1(3.6)				1(1.8)	
色素沈着障害			4(14.8)	4(14.8)	4(7.3)	4(7.3)
外科および内科処置	9(32.1)		12(44.4)	5(18.5)	21(38.2)	5(9.1)
濃厚赤血球輸血	8(28.6)		2(7.4)	1(3.7)	10(18.2)	1(1.8)
血小板輸血	5(17.9)		9(33.3)	5(18.5)	14(25.5)	5(9.1)
カテーテル除去			1(3.7)		1(1.8)	
悪性腫瘍摘除			1(3.7)		1(1.8)	
血管障害	11(39.3)		6(22.2)	1(3.7)	17(30.9)	1(1.8)
血腫			3(11.1)		3(5.5)	
高血圧	10(35.7)		1(3.7)		11(20.0)	
低血圧			2(7.4)		2(3.6)	
間欠性跛行	1(3.6)				1(1.8)	
点状出血	1(3.6)		1(3.7)	1(3.7)	2(3.6)	1(1.8)