

**アフィニトール特定使用成績調査
(CRAD001L1401, 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) の
最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、アフィニトール特定使用成績調査 (CRAD001L1401, 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2010年3月～2018年1月までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019年7月改訂 (第14版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 神経内分泌腫瘍
3. 手術不能又は再発乳癌
4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

【用法及び用量】

腎細胞癌, 神経内分泌腫瘍, 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常, 成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において, 通常, 成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

通常, エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回経口投与する。なお, 患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目次

| | |
|-----------------------------|-----|
| 目次 | 2 |
| 表一覧 | 3 |
| 図一覧 | 4 |
| 1 調査の要約 | 6 |
| 2 略語一覧 | 9 |
| 3 結果 | 9 |
| 3.1 対象患者及び施設数 | 9 |
| 3.2 症例構成 | 10 |
| 3.3 患者背景 | 11 |
| 3.3.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用状況 | 17 |
| 3.4 本剤の投与状況 | 19 |
| 3.4.1 投与期間 | 19 |
| 3.4.2 投与期間別 1 日平均投与量 | 20 |
| 3.4.3 減量・休薬及び中止の状況 | 20 |
| 3.4.4 中止・脱落及び休薬状況 | 21 |
| 3.5 安全性 | 23 |
| 3.5.1 有害事象発現状況 | 23 |
| 3.5.2 重篤な有害事象発現状況 | 23 |
| 3.5.3 副作用発現状況 | 23 |
| 3.5.4 重篤な副作用発現状況 | 24 |
| 3.5.5 投与中止に至った有害事象 | 24 |
| 3.5.6 死亡例 | 24 |
| 3.5.7 重点調査項目 | 27 |
| 3.5.8 患者背景要因別安全性解析 | 63 |
| 3.5.9 特別な背景を有する患者 | 77 |
| 3.6 有効性 | 83 |
| 3.6.1 腫瘍縮小効果の評価判定 | 83 |
| 3.6.2 抗腫瘍効果 | 84 |
| 3.6.3 患者背景要因別有効性解析 | 85 |
| 3.6.4 特別な背景を有する患者 | 91 |
| 3.6.5 全生存率 (OS) | 92 |
| 3.6.6 無増悪生存期間及び無増悪生存率 (PFS) | 97 |
| 3.7 その他の解析 | 102 |
| 3.7.1 小児 (18 歳未満) | 102 |
| 4 考察 | 103 |
| 4.1 調査結果及び結論 | 103 |

| | | |
|-------|----------|-----|
| 4.1.1 | 安全性 | 103 |
| 4.1.2 | 有効性 | 104 |
| 4.2 | 調査方法等の限界 | 104 |
| 4.3 | 結果の解釈 | 104 |
| 4.4 | 一般化可能性 | 104 |
| 5 | 結論 | 104 |
| 6 | 参考文献 | 105 |

表一覧

| | | |
|------------|--------------------------------------|----|
| Table 3-1 | 調査票収集状況及び中止症例数（固定症例 転院紐付け後） | 9 |
| Table 3-2 | 患者背景要因分布表 | 12 |
| Table 3-3 | 他の抗悪性腫瘍剤との併用状況 | 17 |
| Table 3-4 | 実投与期間（休薬期間を含まない）の要約統計量 | 20 |
| Table 3-5 | 総投与期間（休薬期間を含む）の要約統計量 | 20 |
| Table 3-6 | 投与期間別 1 日平均投与量 | 20 |
| Table 3-7 | 投与開始時 1 日投与量別の治療継続・中止状況（最終分冊の記載） | 21 |
| Table 3-8 | 中止・脱落/休薬の割合及び中止・脱落/休薬理由 | 22 |
| Table 3-9 | 投与中止に至った主な有害事象 | 24 |
| Table 3-10 | 死亡に至った有害事象 | 25 |
| Table 3-11 | 重点調査項目の副作用発現割合（承認時迄と調査の比較） | 28 |
| Table 3-12 | 重点調査項目の最悪時グレード別の副作用発現割合 | 29 |
| Table 3-13 | 重点調査項目の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別） | 30 |
| Table 3-14 | ILD 発現症例の随伴症状 | 33 |
| Table 3-15 | 最悪時グレード別 ILD の初回発現までの期間 | 37 |
| Table 3-16 | 最悪時グレード別 ILD の転帰と回復又は軽快までの期間（件数） | 38 |
| Table 3-17 | 患者背景要因別 ILD 発現割合 | 40 |
| Table 3-18 | ILD 死亡症例一覧（有害事象含む） | 45 |
| Table 3-19 | 胸部 CT 検査実施状況 | 47 |
| Table 3-20 | ILD 副作用発現症例の CT 所見 | 47 |
| Table 3-21 | ILD 発現後のステロイド投与の割合 | 48 |
| Table 3-22 | ILD 発現症例のステロイド反応性 | 48 |
| Table 3-23 | ILD 合併症例の本剤投与状況 | 49 |
| Table 3-24 | ILD グレード 1 副作用発現症例の投与継続後の回復又は軽快までの期間 | 51 |
| Table 3-25 | ILD グレード 1 副作用発現後の本剤投与中止までの期間 | 52 |
| Table 3-26 | 感染症の種類別初回副作用発現時期 | 54 |
| Table 3-27 | B 型肝炎既感染及びキャリア症例の B 型肝炎の発現状況 | 55 |

| | | |
|------------|---|----|
| Table 3-28 | B 型肝炎ウイルスキャリア検査結果一覧表 | 55 |
| Table 3-29 | 結核の既往症例の結核の発現状況 | 55 |
| Table 3-30 | グレード別口内炎の転帰と回復又は軽快までの期間..... | 58 |
| Table 3-31 | 患者背景要因別副作用発現割合 | 65 |
| Table 3-32 | 診断時の病期分類（TNM 分類）別の主な副作用..... | 69 |
| Table 3-33 | 医薬品副作用歴有無別の主な副作用 | 70 |
| Table 3-34 | 既往歴（悪性腫瘍）有無別の主な副作用 | 71 |
| Table 3-35 | PS 別の主な副作用 | 72 |
| Table 3-36 | 本剤投与開始以前の薬物療法有無別の主な副作用..... | 73 |
| Table 3-37 | 本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α ）有無別の主な副作用..... | 74 |
| Table 3-38 | その他の併用薬有無別の主な副作用 | 75 |
| Table 3-39 | 原疾患に対するその他の治療（薬物療法以外）有無別の主な副作用..... | 76 |
| Table 3-40 | 原疾患に対するその他の治療（薬物療法及び手術以外のその他の治療）有無別の主な副作用 | 76 |
| Table 3-41 | 高齢者及び非高齢者の副作用発現状況 | 78 |
| Table 3-42 | 高齢者及び非高齢者での主な副作用の比較 | 78 |
| Table 3-43 | 腎機能障害合併有無別の副作用発現状況 | 80 |
| Table 3-44 | 腎機能障害合併有無別の副作用発現割合の比較..... | 80 |
| Table 3-45 | 肝機能障害合併有無別の副作用発現状況 | 82 |
| Table 3-46 | 肝機能障害有無別の副作用 | 82 |
| Table 3-47 | 当該調査と 2240 試験の違い（対象症例、有効性の判定方法等） | 84 |
| Table 3-48 | 抗腫瘍効果（本調査） | 84 |
| Table 3-49 | 抗腫瘍効果（2240 試験） | 85 |
| Table 3-50 | 患者背景要因別抗腫瘍効果 | 86 |

図一覧

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 3-1 | 症例構成図 | 11 |
| Figure 3-2 | ILD 発現症例の転帰 | 34 |
| Figure 3-3 | ILD 発現症例の転帰（発現時グレード別） | 35 |
| Figure 3-4 | ILD の初回発現時期..... | 36 |
| Figure 3-5 | ILD グレード 1 副作用発現症例の ILD 発現後の本剤投与状況及び継続後の転帰 | 50 |
| Figure 3-6 | 感染症の副作用初回発現時期 | 53 |
| Figure 3-7 | 口内炎の副作用初回発現時期 | 57 |
| Figure 3-8 | 血清クレアチニン値の上昇の副作用初回発現時期..... | 59 |
| Figure 3-9 | 高血糖の副作用初回発現時期 | 60 |

| | | |
|-------------|-------------------------------------|-----|
| Figure 3-10 | 肝機能障害の副作用初回発現時期 | 61 |
| Figure 3-11 | 腎機能障害の副作用初回発現時期 | 62 |
| Figure 3-12 | 貧血の副作用初回発現時期 | 63 |
| Figure 3-13 | 腎機能障害の悪化の副作用初回発現時期 | 81 |
| Figure 3-14 | 全生存期間 | 93 |
| Figure 3-15 | 全生存期間 (PS 別) | 94 |
| Figure 3-16 | 全生存期間 (本剤投与開始以前の TKI 使用状況) | 95 |
| Figure 3-17 | 全生存期間 (転移状況別) | 96 |
| Figure 3-18 | 全生存期間 (本剤投与開始以前の LDH 測定値別) | 97 |
| Figure 3-19 | 無増悪生存期間 | 98 |
| Figure 3-20 | 無増悪生存期間 (PS 別) | 99 |
| Figure 3-21 | 無増悪生存期間 (本剤投与開始以前の TKI 使用状況別) | 100 |
| Figure 3-22 | 無増悪生存期間 (転移状況別) | 101 |
| Figure 3-23 | 無増悪生存期間 (本剤投与開始以前の LDH 測定値別) | 102 |

1 調査の要約

| | |
|-----------|---|
| 調査の標題 | アフィニトール錠 特定使用成績調査 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) |
| キーワード | Japan, Everolimus, Renal cell carcinoma, Non-intervational study, Post marketing surveillance |
| 根拠及び背景 | <p>本剤の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する承認にあたり、以下の承認条件が付与された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用がされるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 <p>本邦では、承認条件に基づき 2010年3月8日から使用全例を対象とした特定使用成績調査を実施した。2011年11月30日に登録のみへ移行に関する了承を得たので、調査票記入対象症例は、“2011年5月31日までに本剤の投与を開始した全症例(約1,400例)”とすることとした。2012年11月5日付けで、承認条件解除に係る連絡を受領し、当該調査の登録を終了した。</p> |
| 調査の課題及び目的 | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象に、使用実態下で本剤を長期投与したときの本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした。また、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者が組み込まれた場合、これら特別な背景を有する患者における安全性及び有効性についての問題点の有無を検討することとした。 |
| 調査デザイン | <p>本調査は、Good Post-marketing Study Practice (GPSP) 省令及び実施計画書に従い、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象に、アフィニトール®錠を使用実態下で投与した際の、安全性及び有効性を確認することを目的とした多施設共同、非対照、非盲検の特定使用成績調査(全例調査)である。</p> <p>本調査の目標登録症例は、6ヵ月間の調査予定症例数として(中間報告における目標症例数)300例とした。各施設での調査開始は原則として契約締結日以降とするが、契約締結以前に投与された症例についても登録を必須とし、調査票の記入を依頼した。</p> <p>登録は中央登録方式とし、各症例の観察期間は本剤投与開始後最長1年間とした。</p> |
| 調査の要件 | <p>承認条件(全例調査)の遵守と本剤の適正使用の推進を目的として、本剤の使用に際しては、施設要件並びに医師要件を満たす旨を「調査協力確認書」により確認した上で、本剤の初回納入を許可することとした。</p> <p>【施設要件】</p> <ul style="list-style-type: none"> がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が在籍している施設 |

| | |
|--------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 緊急時に十分な対応ができる施設 ● 呼吸器専門医が常勤又は常に連携が取れる施設 ● 腎細胞癌の薬物療法に習熟した医師が在籍する施設 ● ソラフェニブ又はスニチニブの使用実績のある施設 ● 施設の代表者（又は、それに準ずる者）と本調査の契約締結が可能な施設 ● 定期的な調査依頼者の訪問が可能であり、情報収集と調査票の作成に協力する施設 <p>【医師要件】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 次に示す1～4いずれかの資格を有する医師又は5年以上のがん化学療法に関する治療経験があり、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師 <ol style="list-style-type: none"> 1. 日本泌尿器科学会が認定する泌尿器科専門医 2. 日本がん治療認定医機構が認定するがん治療認定医 3. 日本臨床腫瘍学会が認定するがん薬物療法専門医 4. 1～3の国内学会認定資格と同等以上の海外学会認定（Medical Oncologist Fellow：American Board of Internal Medicine, European Society for Medical Oncology） ● 調査依頼者が定期的に訪問することが可能な医師 ● 特定使用成績調査（全例調査）での情報収集と調査票の作成に協力する医師 ● 治療確認シートの運用を承諾し、実施する医師 |
| 対象患者 | <p>本調査の対象は、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者とした。</p> <p>なお、本調査は承認条件による全例調査として実施したため、調査契約締結以前に本剤の投与を開始した患者を含め、本剤が医療機関に納入された後に本剤が投与されたすべての患者を対象とすることとした。</p> |
| 主な調査項目 | 患者背景、投与状況、有害事象、抗腫瘍効果等 |
| 結果 | <p>2010年3月8日から開始し、2018年1月17日までに2,723例が登録され、そのうち1,745例の調査票を収集した。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は、それぞれ1,694例及び1,219例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1,694例の患者背景の分布は、男性が76.33%、女性が23.16%であり、男性患者の方が多かった。また年齢は65歳未満が47.34%、65歳以上が52.36%であり、65歳以上の高齢者への使用例が約半数であった。 ● 1,694例中1,469例（86.72%）に副作用を認め、承認時の副作用発現割合（90.51%）と比べ、同程度であった。また、重篤な副作用は1,694例中474例に認め、発現割合は27.98%であり、承認時の重篤な副作用発現割合16.06%より高い結果であった。 ● 主な副作用（PT事象名）は、口内炎45.10%、間質性肺疾患26.74%、血小板数減少20.66%、貧血10.45%、高血糖8.50%、発疹7.67%、白血球数減少7.08%、血中クレアチニン増加5.61%及び腎機能障害5.02%であった。本調査で高頻度に認めた副作用は、承認時（2240試験）で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。 ● 重点調査項目の副作用の発現割合は、間質性肺疾患（ILD）27.74%、感染症11.57%、口内炎45.45%、血清クレアチニンの上昇5.61%、高 |

| | |
|----------------|---|
| | <p>血糖 14.23%，腎機能障害の悪化 26.14%及び肝機能障害の悪化 1.15%であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 特別な背景を有する患者における安全性を検討した結果，特記すべき問題点は認められなかった。 有効性解析対象症例の抗腫瘍効果は，CR，PR及びSDが，各々0.08%，6.73%及び68.74%であり，有効割合は75.55%（921/1,219例）であった。承認時の臨床試験（2240試験）の抗腫瘍効果は，CR，PR及びSDが，各々0%，2.02%及び74.90%であり，有効割合は76.92%（190/247例）であった。また本調査の無増悪生存期間（PFS）の中央値は196日[95%信頼区間：181-216日]であった。 有効性解析対象症例1,693例の全生存期間（OS）の365日累積生存率は82.42%であった。 |
| <p>考察</p> | <p>「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する当該特定使用成績調査を実施した結果，使用実態下での本剤使用患者の患者背景を把握でき，また安全性プロファイル及び有効性については，概ね承認時のデータと類似しており，新たな問題点は検出されなかった。</p> <p>使用実態下の調査であり，登録された患者が治験と比べ多様であることから，重篤な有害事象の発現割合に違いが認められたものの，特に注意が必要と考えられる事象については添付文書等で注意喚起を行っており，新たな追加対応は不要と考える。</p> |
| <p>販売承認取得者</p> | <p>ノバルティスファーマ株式会社</p> |

2 略語一覧

| 略号 | 略していない語 (英) | 略していない語 (日) |
|--------|--|------------------------|
| CR | Complete Response | 完全奏効 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| GPSP | Good Post-marketing Study Practice | 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 |
| ILD | Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| LDH | Lactate Dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| OS | Overall survival | 全生存期間 |
| PD | Progressive Disease | 進行 |
| PFS | Progression Free Survival | 無増悪生存期間 |
| PR | Partial Response | 部分奏効 |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| SD | Stable Disease | 安定 |

3 結果

調査開始時（2010年3月8日）から調査終了日（2018年1月17日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

なお、本報告書では、再審査申請時点の添付文書を参照している。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、618施設から2,723例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は1,745例であった。転院症例14例を紐付けた後の固定症例1,731例の分冊毎の調査票収集状況及び中止症例数をTable 3-1に示す。

中止症例には、本剤投与を中止した症例のほかに、医療機関もしくは担当医師の協力が得られず調査票を回収できなかった症例数も含まれる。

Table 3-1 調査票収集状況及び中止症例数（固定症例 転院紐付け後）

| | 調査票期間区分 | | | | | 合計 |
|---------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| | 1ヵ月 調査票 | 3ヵ月 調査票 | 6ヵ月 調査票 | 9ヵ月 調査票 | 12ヵ月 調査票 | |
| 調査票収集冊数 | 1,731 | 1,244 | 716 | 446 | 308 | 4,445 |
| 中止症例数 | 426 | 497 | 257 | 127 | 70 | 1,377 |

未投与症例（本剤の投与が予定されていたが実際には投与されなかった症例）は分冊01の中止例として集計した

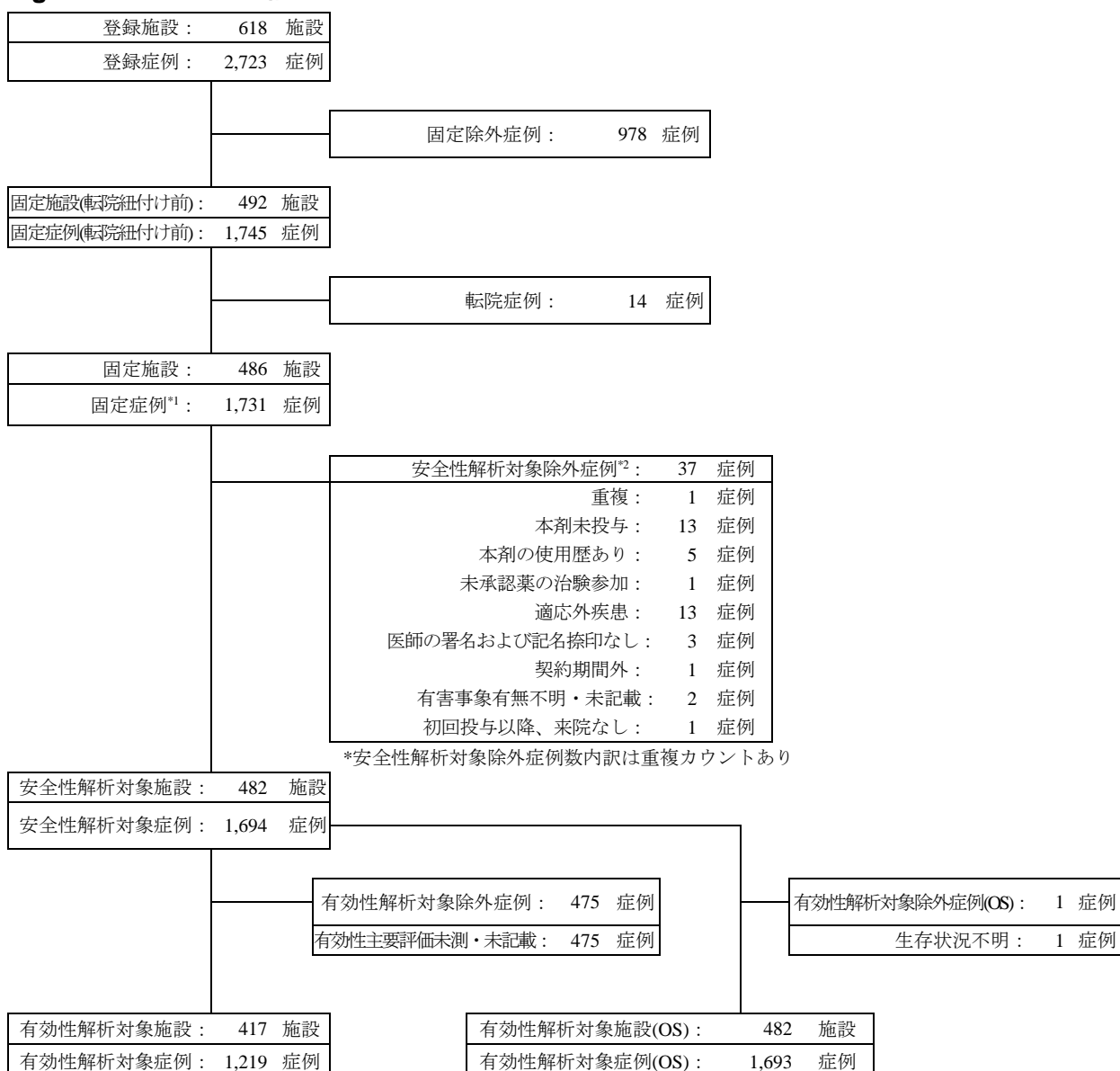
3.2 症例構成

症例構成図を [Figure 3-1](#) に示す。

2,723 例の登録症例のうち、登録のみの症例 932 例及び回収不可 46 例を除く 1,745 例の調査票を固定した。転院症例 14 例を紐付けた後の固定症例 1,731 例のうち、重複症例 1 例、本剤未投与 13 例、本剤の使用歴あり 5 例、未承認薬の治験参加 1 例、適応外疾患 13 例、医師の署名及び記名捺印なし 3 例、契約期間外 1 例、有害事象の有無不明・未記載 2 例、初回投与以降来院なし 1 例の計 37 例（重複あり）を除外した 1,694 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 1,694 例のうち、有効性主要評価未測・未記載 475 例を除外した 1,219 例を有効性解析対象症例とし、生存状況不明 1 例を除外した 1,693 例を有効性解析対象（OS）とした。

Figure 3-1 症例構成図



*1 転院症例について、転院前後で別症例として収集された調査票を紐付けることで、転院前後で同一症例として取り扱った。

*2 安全性解析対象除外理由は重複集計した。

3.3 患者背景

安全性解析対象症例 1,694 例の患者背景要因分布表を [Table 3-2](#) に示す。

性別は、男性と女性がそれぞれ 76.33% 及び 23.61% であり、男性患者の方が多かった。

年齢は、65 歳未満と 65 歳以上がそれぞれ 47.34% 及び 52.36% であり、ほぼ半数の割合であった。なお、小児 (15 歳未満) 投与例及び妊娠投与例は認められなかった。また 18 歳未満の患者への使用例は 1 例 (0.06%) であった。

本剤使用理由は、根治切除不能腎細胞癌，転移性腎細胞癌，根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌，転移性腎細胞癌+その他及び根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌+その他が，それぞれ 4.78%，90.02%，4.78%，0.35%及び 0.06%であり，転移性腎細胞癌に対して使用される割合が多かった。

診断時の病期分類（TNM 分類）では，Ⅰ期，Ⅱ期，Ⅲ期及びⅣ期で，それぞれ 17.77%，12.10%，17.83%及び 50.06%であり，Ⅳ期がほぼ半数を占めていた。

合併症「有」の割合は 65.76%で，そのうち腎機能障害，血液学的疾患及び肝機能障害が，それぞれ 10.39%，7.85%及び 5.14%で高かった。

B 型肝炎キャリアの症例の割合は，0.65%であった。

本剤投与開始以前の治療（手術・放射線療法）「有」は 86.95%で，本剤投与開始以前の薬物療法「有」は，97.76%であった。本剤開始以前の薬物療法として，スニチニブ使用例が 67.41%で，ソラフェニブ使用例が 57.50%であった。

Table 3-2 患者背景要因分布表

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合* |
|-----------------------|----------------|-------|---------|
| 全体 | | 1,694 | 100.00% |
| 性別 | 男 | 1,293 | 76.33% |
| | 女 | 400 | 23.61% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.06% |
| 妊娠：開始時を含む調査期間中(女性の場合) | 無 | 333 | 83.25% |
| | 有 | 0 | 0.00% |
| | 不明・未記載 | 67 | 16.75% |
| 授乳：開始時を含む調査期間中(女性の場合) | 無 | 327 | 81.75% |
| | 有 | 0 | 0.00% |
| | 不明・未記載 | 73 | 18.25% |
| 年齢(区分 1) | 15 歳未満 | 0 | 0.00% |
| | 15 歳～65 歳未満 | 802 | 47.34% |
| | 65 歳以上 | 887 | 52.36% |
| | 不明・未記載 | 5 | 0.30% |
| 年齢(区分 2) | 18 歳未満 | 1 | 0.06% |
| | 18 歳以上 | 1,688 | 99.65% |
| | 不明・未記載 | 5 | 0.30% |
| 受診区分 | 外来 | 887 | 52.36% |
| | 入院 | 800 | 47.23% |
| | 入院・外来 | 4 | 0.24% |
| | 不明・未記載 | 3 | 0.18% |
| 体重 | 40 kg 未満 | 40 | 2.36% |
| | 40 kg～50 kg 未満 | 255 | 15.05% |
| | 50 kg～60 kg 未満 | 479 | 28.28% |
| | 60 kg～70 kg 未満 | 370 | 21.84% |
| | 70 kg～80 kg 未満 | 141 | 8.32% |
| | 80 kg 以上 | 44 | 2.60% |
| | 未測定 | 356 | 21.02% |
| | 不明・未記載 | 9 | 0.53% |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合* |
|---------------------------|------------------------|-------|--------|
| 本剤使用理由 | 根治切除不能腎細胞癌 | 81 | 4.78% |
| | 転移性腎細胞癌 | 1,525 | 90.02% |
| | 根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌 | 81 | 4.78% |
| | 転移性腎細胞癌+その他 | 6 | 0.35% |
| | 根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌+その他 | 1 | 0.06% |
| 転移部位(本剤使用理由に転移性腎細胞癌を含む場合) | 無 | 5 | 0.31% |
| | 有 | 1,608 | 99.69% |
| 胸郭内 | 無 | 384 | 23.81% |
| | 有 | 1,229 | 76.19% |
| 骨 | 無 | 1,022 | 63.36% |
| | 有 | 591 | 36.64% |
| 肝 | 無 | 1,287 | 79.79% |
| | 有 | 326 | 20.21% |
| 脳 | 無 | 1,450 | 89.89% |
| | 有 | 163 | 10.11% |
| その他 | 無 | 961 | 59.58% |
| | 有 | 652 | 40.42% |
| 診断時の病期分類(TNM 分類) | I 期 | 301 | 17.77% |
| | II 期 | 205 | 12.10% |
| | III 期 | 302 | 17.83% |
| | IV 期 | 848 | 50.06% |
| | 不明・未記載 | 38 | 2.24% |
| アレルギー歴 | 無 | 1,520 | 89.73% |
| | 有 | 104 | 6.14% |
| | 不明・未記載 | 70 | 4.13% |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 806 | 47.58% |
| | 有 | 847 | 50.00% |
| | 不明・未記載 | 41 | 2.42% |
| 既往歴 | 無 | 1,293 | 76.33% |
| | 有 | 401 | 23.67% |
| 結核 | 無 | 1,677 | 99.00% |
| | 有 | 17 | 1.00% |
| 帯状疱疹 | 無 | 1,678 | 99.06% |
| | 有 | 16 | 0.94% |
| B 型肝炎 | 無 | 1,648 | 97.28% |
| | 有 | 46 | 2.72% |
| その他の感染症 | 無 | 1,640 | 96.81% |
| | 有 | 54 | 3.19% |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,613 | 95.22% |
| | 有 | 81 | 4.78% |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,683 | 99.35% |
| | 有 | 11 | 0.65% |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,680 | 99.17% |
| | 有 | 14 | 0.83% |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合* |
|-------------------------|------------|-------|---------|
| 肝機能障害 | 無 | 1,652 | 97.52% |
| | 有 | 42 | 2.48% |
| 腎機能障害 | 無 | 1,677 | 99.00% |
| | 有 | 17 | 1.00% |
| その他 | 無 | 1,457 | 86.01% |
| | 有 | 237 | 13.99% |
| 合併症 | 無 | 580 | 34.24% |
| | 有 | 1,114 | 65.76% |
| 結核 | 無 | 1,694 | 100.00% |
| | 有 | 0 | 0.00% |
| 帯状疱疹 | 無 | 1,692 | 99.88% |
| | 有 | 2 | 0.12% |
| B型肝炎 | 無 | 1,692 | 99.88% |
| | 有 | 2 | 0.12% |
| その他の感染症 | 無 | 1,654 | 97.64% |
| | 有 | 40 | 2.36% |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,634 | 96.46% |
| | 有 | 60 | 3.54% |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,686 | 99.53% |
| | 有 | 8 | 0.47% |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,561 | 92.15% |
| | 有 | 133 | 7.85% |
| 肝機能障害 | 無 | 1,607 | 94.86% |
| | 有 | 87 | 5.14% |
| 腎機能障害 | 無 | 1,518 | 89.61% |
| | 有 | 176 | 10.39% |
| その他 | 無 | 667 | 39.37% |
| | 有 | 1,027 | 60.63% |
| B型肝炎キャリア | 非キャリア | 573 | 33.83% |
| | キャリア | 11 | 0.65% |
| | 不明・未記載・未測定 | 1,110 | 65.53% |
| ECOG Performance status | 0 | 932 | 55.02% |
| | 1 | 535 | 31.58% |
| | 2 | 164 | 9.68% |
| | 3 | 53 | 3.13% |
| | 4 | 10 | 0.59% |
| 本剤投与開始以前の治療 | 無 | 221 | 13.05% |
| | 有 | 1,473 | 86.95% |
| 手術 | 無 | 274 | 16.17% |
| | 有 | 1,420 | 83.83% |
| 動脈塞栓術 | 無 | 1,640 | 96.81% |
| | 有 | 54 | 3.19% |
| 放射線療法 | 無 | 1,367 | 80.70% |
| | 有 | 327 | 19.30% |
| 本剤投与開始以前の薬物療法 | 無 | 38 | 2.24% |
| | 有 | 1,656 | 97.76% |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合* |
|-------------------------|----------|-------|---------|
| IFN- α | 無 | 822 | 48.52% |
| | 有 | 870 | 51.36% |
| | 不明・未記載 | 2 | 0.12% |
| IL-2 | 無 | 1,436 | 84.77% |
| | 有 | 258 | 15.23% |
| スニチニブ | 無 | 550 | 32.47% |
| | 有 | 1,142 | 67.41% |
| | 不明・未記載 | 2 | 0.12% |
| ソラフェニブ | 無 | 720 | 42.50% |
| | 有 | 974 | 57.50% |
| その他の薬剤 | 無 | 1,340 | 79.10% |
| | 有 | 351 | 20.72% |
| | 不明・未記載 | 3 | 0.18% |
| 職業又は環境による有害物質への曝露 | 無 | 1,508 | 89.02% |
| | 有 | 8 | 0.47% |
| | 不明・未記載 | 178 | 10.51% |
| 喫煙 | 無 | 929 | 54.84% |
| | 現在吸っている | 66 | 3.90% |
| | 過去に吸っていた | 265 | 15.64% |
| | 不明・未記載 | 434 | 25.62% |
| 間質性肺疾患の家族歴 | 無 | 1,403 | 82.82% |
| | 有 | 3 | 0.18% |
| | 不明・未記載 | 288 | 17.00% |
| 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 無 | 1,580 | 93.27% |
| | 有 | 113 | 6.67% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.06% |
| 化学療法(メソトレキサート、プレオマイシン等) | 無 | 1,678 | 99.06% |
| | 有 | 16 | 0.94% |
| 抗不整脈薬(アミオダロン等) | 無 | 1,679 | 99.11% |
| | 有 | 15 | 0.89% |
| 抗生物質 | 無 | 1,653 | 97.58% |
| | 有 | 40 | 2.36% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.06% |
| 抗精神病薬 | 無 | 1,643 | 96.99% |
| | 有 | 51 | 3.01% |
| クロルプロマジン | 無 | 1,693 | 99.94% |
| | 有 | 1 | 0.06% |
| メチルドパ | 無 | 1,693 | 99.94% |
| | 有 | 1 | 0.06% |
| プロカインアミド | 無 | 1,694 | 100.00% |
| | 有 | 0 | 0.00% |
| ヒドララジン | 無 | 1,694 | 100.00% |
| | 有 | 0 | 0.00% |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合* |
|------------------|--------------------|-------|--------|
| 服薬コンプライアンス状況 | 良好 | 1,568 | 92.56% |
| | 問題あり | 93 | 5.49% |
| | 不明・未記載 | 33 | 1.95% |
| その他の併用薬剤 | 無 | 171 | 10.09% |
| | 有 | 1,522 | 89.85% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.06% |
| 原疾患に対するその他の治療 | 無 | 1,485 | 87.66% |
| | 有 | 209 | 12.34% |
| 手術 | 無 | 1,659 | 97.93% |
| | 有 | 35 | 2.07% |
| その他の治療 | 無 | 1,507 | 88.96% |
| | 有 | 187 | 11.04% |
| 開始時 1 日投与量 | 5 mg 未満 | 2 | 0.12% |
| | 5 mg | 237 | 13.99% |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 1 | 0.06% |
| | 10 mg | 1,454 | 85.83% |
| | 10 mg 超 | 0 | 0.00% |
| 1 日平均投与量 | 5 mg 未満 | 6 | 0.35% |
| | 5 mg | 180 | 10.63% |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 632 | 37.31% |
| | 10 mg | 871 | 51.42% |
| | 10 mg 超 | 0 | 0.00% |
| | 不明・未記載 | 5 | 0.30% |
| 実投与期間(休薬期間を含まない) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 377 | 22.26% |
| | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 527 | 31.11% |
| | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 341 | 20.13% |
| | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 182 | 10.74% |
| | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 262 | 15.47% |
| | 不明・未記載 | 5 | 0.30% |
| 総投与期間(休薬期間を含む) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 345 | 20.37% |
| | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 510 | 30.11% |
| | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 337 | 19.89% |
| | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 165 | 9.74% |
| | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 336 | 19.83% |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.06% |
| 総投与量 | 0.30 g 以下 | 440 | 25.97% |
| | 0.30 g 超 0.90 g 以下 | 584 | 34.47% |
| | 0.90 g 超 1.80 g 以下 | 351 | 20.72% |
| | 1.80 g 超 2.70 g 以下 | 183 | 10.80% |
| | 2.70 g 超 3.65 g 以下 | 131 | 7.73% |
| | 3.65 g 超 | 0 | 0.00% |
| | 不明・未記載 | 5 | 0.30% |

*症例割合は該当する患者背景要因の合計に対する割合

3.3.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用状況

他の抗悪性腫瘍剤との併用状況を Table 3-3 に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例のうち、その他の併用薬剤「有」の症例において、抗悪性腫瘍剤を併用した症例は 26 例であり、併用後に CTCAE グレード 3 以上の副作用が認められた症例は 6 例であった。その内訳を以下に示す。

- IFN- α 併用 4 例：口内炎、高血糖、爪囲炎、下痢、間質性肺疾患、血小板数減少が各 1 例
- ビカルタミド併用 1 例：血小板数減少
- 溶連菌抽出物併用 1 例：末梢性浮腫、貧血、高尿酸血症

Table 3-3 **他の抗悪性腫瘍剤との併用状況**

| 表示 番号 | 併用薬 | 併用後に発現した有害事象 | 重篤度 医師判定 | 最悪時 グレード (CTCAE) | 因果関係 医師判定 |
|----------|------------------------|--------------------|-------------|------------------------|--------------|
| | | PT 名 | | | |
| 0001 | インターフェロンアルファ (NAMALWA) | 口内炎 | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 高血糖 | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 発疹 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | ヘモグロビン減少 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血小板数減少 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 白血球数減少 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血中尿素増加 | 非重篤 | 不明・未記載 | 否定できない |
| | | 爪囲炎 | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 高脂血症 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 口内炎 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血中トリグリセリド増加 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 好中球数減少 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | リンパ球数減少 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 血小板数減少 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 白血球数減少 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 白血球数減少 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 爪囲炎 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 口内炎 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 肝機能異常 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血中トリグリセリド増加 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 悪性新生物進行 | 非重篤 | 不明・未記載 | なし |
| 0002 | インターフェロンアルファ (NAMALWA) | 貧血 | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 下痢 | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 口内炎 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| 0003 | エキセメスタン | 口内炎 | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血小板数減少 | 非重篤 | 2 | 否定できない |

| 表示 番号 | 併用薬 | 併用後に発現した有害事象 | | 重篤度 医師判定 | 最悪時 グレード (CTCAE) | 因果関係 医師判定 |
|----------|-------------------------|--------------|--|-------------|------------------------|--------------|
| | | PT名 | | | | |
| | | 血小板数減少 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 口内炎 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血小板数減少 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 血小板数減少 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 悪性新生物進行 | | 重篤 | 不明・未記載 | なし |
| 0004 | ビカルタミド | 心臓粘液腫 | | 重篤 | 不明・未記載 | なし |
| | | 血小板数減少 | | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 白血球数減少 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| 0005 | 溶連菌抽出物 | 血中尿素増加 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | C－反応性蛋白増加 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 末梢性浮腫 | | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 胸膜感染 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 貧血 | | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 高尿酸血症 | | 非重篤 | 4 | 否定できない |
| | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 悪性新生物進行 | | 重篤 | 5 | なし |
| 0006 | スニチニブリンゴ酸塩 | | | | | |
| 0007 | インターフェロンアルファ (NAMALWA) | 間質性肺疾患 | | 重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 腎障害 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| 0008 | ビカルタミド | 倦怠感 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 悪性新生物進行 | | 非重篤 | 1 | なし |
| 0009 | ドキシソルピシン塩酸塩 | 悪性新生物進行 | | 重篤 | 不明・未記載 | なし |
| | 溶連菌抽出物 | 皮膚壊死 | | 非重篤 | 不明・未記載 | なし |
| 0010 | スニチニブリンゴ酸塩 | 悪性新生物進行 | | 非重篤 | 2 | なし |
| 0011 | テセロイキン (遺伝子組換え) | 血小板数減少 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 憩室炎 | | 重篤 | 2 | なし |
| | | 間質性肺疾患 | | 重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 新生物進行 | | 非重篤 | 1 | なし |
| | | ヘモグロビン減少 | | 非重篤 | 3 | なし |
| | | 疼痛 | | 非重篤 | 1 | なし |
| 0012 | ビカルタミド | 高血糖 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| 0013 | スニチニブリンゴ酸塩 | 悪性新生物進行 | | 不明 | 不明・未記載 | なし |
| | | 高血圧 | | 非重篤 | 2 | なし |
| | | 肝障害 | | 非重篤 | 1 | なし |
| | | 白血球数減少 | | 非重篤 | 2 | なし |
| 0014 | エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 | 腹部膨満 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 腹痛 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 悪心 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| 0015 | インターフェロンアルファ (NAMALWA) | 血小板数減少 | | 非重篤 | 3 | 否定できない |
| | | 鼻出血 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |

| 表示 番号 | 併用薬 | 併用後に発現した有害事象 | | 重篤度 医師判定 | 最悪時 グレード (CTCAE) | 因果関係 医師判定 |
|----------|--|--------------|--|-------------|------------------------|--------------|
| | | PT名 | | | | |
| 0016 | トレミフェンクエン酸塩 | 口内炎 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 脱毛症 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 下痢 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| | | 食欲減退 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 咳嗽 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 悪性新生物進行 | | 非重篤 | 2 | なし |
| 0017 | ソラフェニブトシル酸塩 | リンパ球数減少 | | 非重篤 | 3 | なし |
| | | 白血球数減少 | | 非重篤 | 2 | なし |
| | | C-反応性蛋白増加 | | 非重篤 | 1 | なし |
| | | 白血球数減少 | | 非重篤 | 2 | なし |
| 0018 | テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 ソラフェニブトシル酸塩 | | | | | |
| 0019 | テガフル・ウラシル | 口内炎 | | 非重篤 | 2 | 否定できない |
| 0020 | ソラフェニブトシル酸塩 | | | | | |
| 0021 | ビカルタミド | 口内炎 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 腎機能障害 | | 重篤 | 1 | 否定できない |
| 0022 | ソラフェニブトシル酸塩 | 放射線皮膚損傷 | | 非重篤 | 1 | なし |
| 0023 | ソラフェニブトシル酸塩 | 悪性新生物進行 | | 非重篤 | 1 | なし |
| | | 血小板数減少 | | 非重篤 | 1 | なし |
| 0024 | スニチニブリンゴ酸塩 | 悪性新生物進行 | | 不明 | 不明・未記載 | なし |
| 0025 | ゲフィチニブ | 悪性新生物進行 | | 不明 | 不明・未記載 | なし |
| 0026 | ビカルタミド | 口腔咽頭痛 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 倦怠感 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |
| | | 間質性肺疾患 | | 非重篤 | 1 | 否定できない |

3.4 本剤の投与状況

3.4.1 投与期間

安全性解析対象症例の本剤の実投与期間（休薬期間を含まない）の要約統計量及び本剤の総投与期間（休薬期間を含む）の要約統計量を、それぞれ [Table 3-4](#) 及び [Table 3-5](#) に示す。

実投与期間（休薬期間を含まない）は 124.3 ± 110.7 日（Mean \pm S.D.）であり、休薬期間を含む総投与期間は 138.6 ± 121.3 日（Mean \pm S.D.）であった。

Table 3-4 実投与期間（休薬期間を含まない）の要約統計量

| 症例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 | 最頻値 |
|-------|-------|-------|-----|------|------|-------|-----|-----|
| 1,689 | 124.3 | 110.7 | 2 | 35.0 | 82.0 | 188.5 | 365 | 365 |

単位：日数

実投与期間（休薬期間を含まない）が算出できない症例は除く。

Table 3-5 総投与期間（休薬期間を含む）の要約統計量

| 症例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 | 最頻値 |
|-------|-------|-------|-----|------|------|-------|-----|-----|
| 1,693 | 138.6 | 121.3 | 2 | 38.0 | 90.0 | 216.0 | 365 | 365 |

単位：日数

総投与期間（休薬期間を含む）が算出できない症例は除く。

3.4.2 投与期間別 1 日平均投与量

投与期間別の 1 日平均投与量を [Table 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例の投与期間別の 1 日平均投与量は、投与開始～30 日が 8.39 mg、31 日～90 日が 7.47 mg、91 日～180 日が 7.05 mg、181 日以上が 6.87 mg であった。また、本剤開始時の 1 日投与量については、10 mg/day の症例が 85.83% を占めていた ([Table 3-2](#))。多くの症例で承認された用法・用量である「1 日 1 回 10 mg」で使用されていたものの、投与期間が長くなると減量例が増えていることが示唆された。なお、減量の理由については調査票に記載することを規定していなかったため、確認できなかった。

Table 3-6 投与期間別 1 日平均投与量

| | 投与開始～30 日 | 31 日～90 日 | 91 日～180 日 | 181 日以上 |
|----------|-----------|-----------|------------|---------|
| 1 日平均投与量 | 8.39 mg | 7.47 mg | 7.05 mg | 6.87 mg |

3.4.3 減量・休薬及び中止の状況

投与開始時 1 日投与量を減量・休薬及び中止した症例の割合を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例のうち、585 例 (34.53%) は投与開始時 1 日投与量を減量、797 例 (47.05%) は減量又は休薬した。開始時 1 日投与量が 10 mg より少ない症例では、投与開始時 1 日投与量が 10 mg の症例よりも、減量あるいは休薬した割合が小さかった。

Table 3-7 投与開始時 1 日投与量別の治療継続・中止状況（最終分冊の記載）

| 開始時 1 日投与量 | 継続 | | 減量*1 | | 減量または休薬*2 | | 中止 | | 合計 症例数*3 |
|------------|-----|----------|------|----------|-----------|----------|-------|----------|-------------|
| | 症例数 | 症例 割合 | 症例数 | 症例 割合 | 症例数 | 症例 割合 | 症例数 | 症例 割合 | |
| <10mg | 47 | 19.58% | 3 | 1.25% | 74 | 30.83% | 193 | 80.42% | 240 |
| 10mg | 289 | 19.88% | 582 | 40.03% | 723 | 49.72% | 1,165 | 80.12% | 1,454 |
| >10mg | 0 | — | 0 | — | 0 | — | 0 | — | 0 |

*1 減量: 開始時 1 日投与量から 1 回でも 1 日投与量を減らした症例

*2 休薬: 投与中止後に投与が再開された症例

*3 合計症例数: 継続 + 中止

3.4.4 中止・脱落及び休薬状況

中止・脱落の割合と脱落理由，及び休薬の割合と休薬理由を，[Table 3-8](#) に示す。

観察期間 1 年間で完了せずに本剤の投与を中止あるいは本調査から脱落した症例は 1,358 例 80.17% であり，中止・脱落理由は「有害事象の発現」が 44.33%，「PD」が 33.00% の順に多かった。また，中止・脱落時期は「投与開始 31 日～90 日後」が最も多かった。

観察期間中に本剤を休薬した症例は 656 例 38.72% であり，主な休薬理由は「有害事象の発現」（36.30%）であった。また，休薬時期は「投与開始～30 日後」が最も多かった。

Table 3-8 中止・脱落/休薬の割合及び中止・脱落/休薬理由

| | 症例数*1 | 症例割合*2 | 中止・休薬時期 | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|--------|----------|--------|---------|--------|----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|--------|--------|
| | | | 投与開始～30日 | | 31日～90日 | | 91日～180日 | | 181日～270日 | | 271日～365日 | | 不明・未記載 | |
| | | | 症例数*1 | 症例割合*2 | 症例数*1 | 症例割合*2 | 症例数*1 | 症例割合*2 | 症例数*1 | 症例割合*2 | 症例数*1 | 症例割合*2 | 症例数*1 | 症例割合*2 |
| 中止症例数 | 1,358 | 80.17% | 312 | 18.42% | 474 | 27.98% | 321 | 18.95% | 155 | 9.15% | 95 | 5.61% | 1 | 0.06% |
| 中止理由 | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象の発現 | 751 | 44.33% | 225 | 13.28% | 287 | 16.94% | 160 | 9.45% | 51 | 3.01% | 27 | 1.59% | 1 | 0.06% |
| PD(progressive disease) | 559 | 33.00% | 72 | 4.25% | 180 | 10.63% | 147 | 8.68% | 97 | 5.73% | 63 | 3.72% | 0 | 0.00% |
| 投与開始以後一度も来院せず | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 途中より来院せず | 4 | 0.24% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 転院 | 16 | 0.94% | 2 | 0.12% | 5 | 0.30% | 7 | 0.41% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% |
| その他 | 75 | 4.43% | 17 | 1.00% | 24 | 1.42% | 18 | 1.06% | 9 | 0.53% | 7 | 0.41% | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載*3 | 10 | 0.59% | 3 | 0.18% | 4 | 0.24% | 1 | 0.06% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 合計(件数) | 1,415 | — | 319 | — | 502 | — | 334 | — | 161 | — | 98 | — | 1 | — |
| 休薬症例数 | 656 | 38.72% | 400 | 23.61% | 285 | 16.82% | 149 | 8.80% | 85 | 5.02% | 33 | 1.95% | 0 | 0.00% |
| 休薬理由 | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象の発現 | 615 | 36.30% | 379 | 22.37% | 261 | 15.41% | 136 | 8.03% | 76 | 4.49% | 29 | 1.71% | 0 | 0.00% |
| PD(progressive disease) | 10 | 0.59% | 0 | 0.00% | 6 | 0.35% | 2 | 0.12% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 途中より来院せず | 4 | 0.24% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 転院 | 11 | 0.65% | 2 | 0.12% | 5 | 0.30% | 3 | 0.18% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| その他 | 53 | 3.13% | 17 | 1.00% | 21 | 1.24% | 6 | 0.35% | 9 | 0.53% | 5 | 0.30% | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | 2 | 0.12% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 合計(件数)*4 | 1,090 | — | 413 | — | 330 | — | 186 | — | 110 | — | 51 | — | 0 | — |

*1 中止・休薬理由は重複集計

*2 安全性解析対象症例数に対する割合

*3 回収した最終の調査票では投与継続予定と記載されていたがその後に投与はされていないことが判明した症例や、担当医師の協力が得られず調査の途中で脱落した(調査を完了できなかった)症例も含む。

*4 休薬理由の合計(件数)は同一症例、同一理由で複数回、休薬している場合、複数回カウントする。

*5 同一症例で同一休薬理由で同一時期区分の場合、休薬理由は1回とする。

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象発現状況を別表 1 に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、1,654 例に有害事象を認め、有害事象発現割合は 97.64% (1,654/1,694 例) であった。承認時までの臨床試験 (2240 試験*) の有害事象発現割合 96.72% (265/274 例) と同程度であった。

主な有害事象 (発現割合 5%以上) は、悪性新生物進行 799 例 (47.17%)、口内炎 767 例 (45.28%)、間質性肺疾患 455 例 (26.86%)、血小板数減少 373 例 (22.02%)、貧血 249 例 (14.70%)、高血糖 153 例 (9.03%)、発疹 142 例 (8.38%)、血中乳酸脱水素酵素増加 134 例 (7.91%)、白血球数減少 127 例 (7.50%)、血中クレアチニン増加 123 例 (7.26%)、腎機能障害 107 例 (6.32%)、C-反応性蛋白増加 107 例 (6.32%)、倦怠感 99 例 (5.84%)、肝機能異常 95 例 (5.61%)、胸水 86 例 (5.08%) であった。

*以降、承認時迄の状況とは、国際共同臨床試験 (転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (2240 試験)) を指す。

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 1,694 例中、830 例に重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象発現割合は 49.00% (830/1,694 例) であった。これは承認時迄の重篤な有害事象発現割合 40.15% (110/274 例) と同程度であった。

主な重篤な有害事象 (発現割合 5%以上) は、悪性新生物進行 358 例 (21.13%)、間質性肺疾患 184 例 (10.86%) であった。

3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を別表 2 に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、1,469 例に副作用を認め、副作用発現割合は 86.72% (1,469/1,694 例) であった。主な副作用 (発現割合 5%以上) は、口内炎 764 例 (45.10%)、間質性肺疾患 453 例 (26.74%)、血小板数減少 350 例 (20.66%)、貧血 177 例 (10.45%)、高血糖 144 例 (8.50%)、発疹 130 例 (7.67%)、白血球数減少 120 例 (7.08%)、血中クレアチニン増加 95 例 (5.61%) 及び腎機能障害 85 例 (5.02%) であった。副作用の転帰の多くは回復又は軽快であった。

承認時までの臨床試験 (2240 試験) では、解析対象症例 274 例中 248 例に副作用を認め、副作用発現割合は、90.51% であった。なお、日本人症例 15 例での副作用発現割合は 100.00% であった。2240 試験で発現した主な副作用は、口内炎 102 例 (37.23%)、発疹 81 例 (29.56%)、貧血

77 例 (28.10%) 等であった。本調査で高頻度に認めた副作用は、2240 試験で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。

3.5.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例の重篤な副作用発現状況を別表 3 に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中 474 例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は 27.98% (474/1,694 例) であった。主な重篤な副作用 (発現割合 5%以上) は、間質性肺疾患 183 例 (10.80%) であった。2240 試験では 274 例中 44 例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は 16.06% であった。主な重篤な副作用 (発現割合 2%以上) は、肺臓炎 2.92%、呼吸困難 2.55% 及び肺炎 2.19% であった。

本調査及び臨床試験での副作用発現割合は概ね類似していたが、重篤な副作用の発現割合は本調査で高い結果であった。本調査は全例調査であり、使用実態下での安全性情報を収集していることから、多種多様な背景の症例が含まれたことによるものと考えられた。

3.5.5 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った主な有害事象 (発現割合 5%以上) を Table 3-9 に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、有害事象発現のため本剤投与を中止した症例は 751 例 (44.33%) であった。主な事象 (発現割合 5%以上) は間質性肺疾患 183 例 (24.37%)、口内炎及び悪性新生物進行が 79 例 (10.52%)、血小板数減少 64 例 (8.52%)、貧血 39 例 (5.19%) であった。

Table 3-9 投与中止に至った主な有害事象

| 事象名 | 有害事象発現 | |
|---------|--------|--------|
| | 合計 | |
| | 症例数 | 症例割合 |
| 間質性肺疾患 | 183 | 24.37% |
| 口内炎 | 79 | 10.52% |
| 悪性新生物進行 | 79 | 10.52% |
| 血小板数減少 | 64 | 8.52% |
| 貧血 | 39 | 5.19% |

3.5.6 死亡例

安全性解析対象症例 1,694 例中、302 例 (17.83%) の死亡症例を認めた。死亡に至った有害事象を Table 3-10 に示す。

主な死因としては悪性新生物（原疾患の進行又は悪化）あるいは悪性新生物進行が245例と最も多く、以下、間質性肺疾患13例、胸水7例及び新生物進行6例等であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象による死亡は、間質性肺疾患12例、胸水及び脳出血が各2例、悪性新生物進行、新生物進行、全身健康状態低下、肝機能異常、肺炎、細菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、貧血、播種性血管内凝固、消化管穿孔、高コレステロール血症、肺膿瘍、リンパ球数減少、悪心、好中球数増加、血小板数減少、肺水腫、呼吸不全、嘔吐及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各1例であった。

Table 3-10 死亡に至った有害事象

| 有害事象 | 因果関係あり 症例数 | 因果関係なし 症例数 | 合計 症例数 | 全死亡例数に 対する割合 |
|-----------------------|---------------|---------------|-----------|-----------------|
| 悪性新生物進行 | 1 | 242 | 243 | 80.46% |
| 間質性肺疾患 | 12 | 1 | 13 | 4.30% |
| 胸水 | 2 | 5 | 7 | 2.32% |
| 新生物進行 | 1 | 5 | 6 | 1.99% |
| 脳出血 | 2 | 2 | 4 | 1.32% |
| 全身健康状態低下 | 1 | 3 | 4 | 1.32% |
| 腎機能障害 | 0 | 4 | 4 | 1.32% |
| 肝機能異常 | 1 | 2 | 3 | 0.99% |
| 悪性胸水 | 0 | 3 | 3 | 0.99% |
| 肺転移 | 0 | 3 | 3 | 0.99% |
| 肺炎 | 1 | 2 | 3 | 0.99% |
| 癌性リンパ管症 | 0 | 3 | 3 | 0.99% |
| 細菌性肺炎 | 1 | 2 | 3 | 0.99% |
| 倦怠感 | 0 | 2 | 2 | 0.66% |
| 悪性新生物 | 0 | 2 | 2 | 0.66% |
| 敗血症 | 0 | 2 | 2 | 0.66% |
| 食欲減退 | 0 | 2 | 2 | 0.66% |
| 事故 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 貧血 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 腹水 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 血中尿素増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 心不全 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 心タンポナーデ | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 状態悪化 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |

| 有害事象 | 因果関係あり 症例数 | 因果関係なし 症例数 | 合計 症例数 | 全死亡例数に 対する割合 |
|--------------------|---------------|---------------|-----------|-----------------|
| 意識レベルの低下 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 播種性血管内凝固 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 溺死 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 呼吸困難 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 消化管穿孔 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 肝不全 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 高コレステロール血症 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 肺膿瘍 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| リンパ球数減少 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| マラスムス | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 骨転移 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 肝転移 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 心筋梗塞 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 悪心 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 好中球数増加 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 血小板数減少 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 気胸 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 肺水腫 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 腎不全 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 呼吸抑制 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 呼吸不全 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| ショック | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 上大静脈症候群 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 嘔吐 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |
| 白血球数増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 出血性ショック | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 下部消化管出血 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 髄膜転移 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 感染性腸炎 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 中枢神経系転移 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 食道瘻 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| 急性腎障害 | 0 | 1 | 1 | 0.33% |
| ニューモシスチス・イロバチイ肺炎 | 1 | 0 | 1 | 0.33% |

観察期間内の死亡症例数 302 例

転帰死亡の有害事象を集計しているため、症例数は重複カウントあり。

3.5.7 重点調査項目

3.5.7.1 重点調査項目の副作用

重点調査項目の副作用発現状況について、承認時迄の状況と比較した結果を [Table 3-11](#) に示す。なお、重点調査項目については、MedDRA の PT 事象の中で関連する事象を合わせて集計した。

重点調査項目の副作用の発現割合は、間質性肺疾患 (ILD) 470 例 (27.74%)、感染症 196 例 (11.57%)、口内炎 770 例 (45.45%)、血清クレアチニンの上昇 95 例 (5.61%)、高血糖 241 例 (14.23%)、腎機能障害の悪化 46 例 (26.14%) 及び肝機能障害の悪化 1 例 (1.15%) であった。本調査で認められた感染症、口内炎、血清クレアチニンの上昇、高血糖及び貧血の発現割合は、2240 試験と比べ類似していた。本調査での ILD の発現割合は、2240 試験の結果と比べ高かった。本調査のみで、B 型肝炎及び結核が認められたものの、その発現割合は低かった。

また、重点調査項目の最悪時グレード別の副作用発現割合及び重点調査項目の副作用を最悪時グレード別・PT 別に集計した結果を、[Table 3-12](#) 及び [Table 3-13](#) に示す。

全体としてグレード 1 及びグレード 2 の副作用が多く、5%以上の発現割合で認められたグレード 3~5 の重点調査項目の副作用は、腎機能障害の悪化 (グレード 3 以上の副作用発現割合 9.09%)、ILD (グレード 3 以上の副作用発現割合 8.32%)、貧血 (グレード 3 以上の副作用発現割合 7.02%) 及び高血糖 (グレード 3 以上の副作用発現割合 6.38%) であった。

Table 3-11 重点調査項目の副作用発現割合（承認時迄と調査の比較）

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | |
|-------------|-------------|--------|-------------|--------|----------|--------|
| | 承認時迄の状況 | | | | 特定使用成績調査 | |
| | 2240 試験(全体) | | 2240 試験(日本) | | 症例数 | 症例割合 |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | | | |
| 間質性肺疾患 | 34 | 12.41% | 5 | 33.33% | 470 | 27.74% |
| 感染症 | 47 | 17.15% | 10 | 66.67% | 196 | 11.57% |
| B型肝炎 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| B型肝炎の再燃 | — | — | — | — | 0 | 0.00% |
| 結核 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 結核の再燃 | — | — | — | — | 0 | 0.00% |
| 帯状疱疹 | 2 | 0.73% | 1 | 6.67% | 26 | 1.53% |
| 帯状疱疹の再燃 | — | — | — | — | 0 | 0.00% |
| その他 | 47 | 17.15% | 10 | 66.67% | 171 | 10.09% |
| 口内炎 | 156 | 56.93% | 11 | 73.33% | 770 | 45.45% |
| 血清クレアチニンの上昇 | 16 | 5.84% | 0 | 0.00% | 95 | 5.61% |
| 高血糖 | 34 | 12.41% | 4 | 26.67% | 241 | 14.23% |
| 腎臓関連副作用 | 21 | 7.66% | 1 | 6.67% | 195 | 11.51% |
| 肝臓関連副作用 | 2 | 0.73% | 1 | 6.67% | 11 | 0.65% |
| 貧血 | 81 | 29.56% | 5 | 33.33% | 226 | 13.34% |
| 腎機能障害の悪化* | — | — | — | — | 46 | 26.14% |
| 肝機能障害の悪化* | — | — | — | — | 1 | 1.15% |

2240 試験(全体)の対象症例数 274 例

2240 試験(日本)の対象症例数 15 例

特定使用成績調査の対象症例数 1,694 例

腎機能障害の合併症を有する症例数 176 例

肝機能障害の合併症を有する症例数 87 例

*症例割合の分母は腎機能障害・肝機能障害の合併症を有する症例数

Table 3-12 重点調査項目の最悪時グレード別の副作用発現割合

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|--------|------|
| | 特定使用成績調査 | | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | 不明・未記載 | | 合計 | | |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 間質性肺疾患 | 162 | 9.56% | 166 | 9.80% | 119 | 7.02% | 10 | 0.59% | 12 | 0.71% | 1 | 0.06% | 470 | 27.74% | |
| 感染症 | 51 | 3.01% | 68 | 4.01% | 58 | 3.42% | 10 | 0.59% | 4 | 0.24% | 5 | 0.30% | 196 | 11.57% | |
| B型肝炎 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | |
| B型肝炎の再燃 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | |
| 結核 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | |
| 結核の再燃 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | |
| 帯状疱疹 | 3 | 0.18% | 14 | 0.83% | 7 | 0.41% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 26 | 1.53% | |
| 帯状疱疹の再燃 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | |
| その他 | 49 | 2.89% | 56 | 3.31% | 51 | 3.01% | 9 | 0.53% | 4 | 0.24% | 2 | 0.12% | 171 | 10.09% | |
| 口内炎 | 380 | 22.43% | 324 | 19.13% | 66 | 3.90% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 770 | 45.45% | |
| 血清クレアチニンの上昇 | 35 | 2.07% | 41 | 2.42% | 16 | 0.94% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 95 | 5.61% | |
| 高血糖 | 46 | 2.72% | 84 | 4.96% | 101 | 5.96% | 7 | 0.41% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% | 241 | 14.23% | |
| 腎臓関連副作用 | 66 | 3.90% | 77 | 4.55% | 43 | 2.54% | 7 | 0.41% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 195 | 11.51% | |
| 肝臓関連副作用 | 3 | 0.18% | 3 | 0.18% | 4 | 0.24% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 11 | 0.65% | |
| 貧血 | 41 | 2.42% | 66 | 3.90% | 90 | 5.31% | 28 | 1.65% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 226 | 13.34% | |
| 腎機能障害の悪化* | 11 | 6.25% | 18 | 10.23% | 14 | 7.95% | 2 | 1.14% | 0 | 0.00% | 1 | 0.57% | 46 | 26.14% | |
| 肝機能障害の悪化* | 1 | 1.15% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 1.15% | |

特定使用成績調査の対象症例数 1,694 例

腎機能障害の合併症を有する症例数 176 例

肝機能障害の合併症を有する症例数 87 例

*症例割合の分母は腎機能障害・肝機能障害の合併症を有する症例数

Table 3-13 重点調査項目の副作用一覧（最悪時グレード別・PT別）

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|--------|
| | 特定使用成績調査 | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | |
| 間質性肺疾患 | 162 | 9.56% | 166 | 9.80% | 119 | 7.02% | 10 | 0.59% | 12 | 0.71% | 1 | 0.06% | 470 | 27.74% |
| 間質性肺疾患 | 154 | 9.09% | 159 | 9.39% | 118 | 6.97% | 9 | 0.53% | 12 | 0.71% | 1 | 0.06% | 453 | 26.74% |
| 肺浸潤 | 5 | 0.30% | 4 | 0.24% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 9 | 0.53% |
| 肺臓炎 | 2 | 0.12% | 4 | 0.24% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 8 | 0.47% |
| アレルギー性胞隔炎 | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 肺線維症 | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 感染症 | 51 | 3.01% | 68 | 4.01% | 58 | 3.42% | 10 | 0.59% | 4 | 0.24% | 5 | 0.30% | 196 | 11.57% |
| 肺炎 | 11 | 0.65% | 23 | 1.36% | 16 | 0.94% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 52 | 3.07% |
| 带状疱疹 | 3 | 0.18% | 14 | 0.83% | 7 | 0.41% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 26 | 1.53% |
| 細菌性肺炎 | 2 | 0.12% | 3 | 0.18% | 9 | 0.53% | 2 | 0.12% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 17 | 1.00% |
| 爪囲炎 | 4 | 0.24% | 5 | 0.30% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 12 | 0.71% |
| 口角口唇炎 | 6 | 0.35% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 9 | 0.53% |
| 歯肉炎 | 6 | 0.35% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 8 | 0.47% |
| ニューモシチス・イロペチイ肺炎 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 6 | 0.35% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 8 | 0.47% |
| 気管支炎 | 3 | 0.18% | 3 | 0.18% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 7 | 0.41% |
| 感染 | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 5 | 0.30% |
| 咽頭炎 | 1 | 0.06% | 2 | 0.12% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 5 | 0.30% |
| 蜂巣炎 | 2 | 0.12% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 4 | 0.24% |
| 毛包炎 | 3 | 0.18% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 4 | 0.24% |
| 上気道感染 | 2 | 0.12% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 4 | 0.24% |
| 肺膿瘍 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% |
| 上咽頭炎 | 2 | 0.12% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% |
| 口腔カンジダ症 | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% |
| 敗血症 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% |
| 肛門膿瘍 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 3 | 0.18% |
| B型肝炎 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 単純ヘルペス | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 肝膿瘍 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 敗血症性ショック | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 足部白癬 | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 尿路感染 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 非定型マイコバクテリア感染 | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 異型肺炎 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 気管支肺炎スペルギルス症 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 結膜炎 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| サイトメガロウイルス感染 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|--------|
| | 特定使用成績調査 | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | |
| 血清クレアチニンの上昇 | 35 | 2.07% | 41 | 2.42% | 16 | 0.94% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 95 | 5.61% |
| 血中クレアチニン増加 | 35 | 2.07% | 41 | 2.42% | 16 | 0.94% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 95 | 5.61% |
| 高血糖 | 46 | 2.72% | 84 | 4.96% | 101 | 5.96% | 7 | 0.41% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% | 241 | 14.23% |
| 高血糖 | 23 | 1.36% | 49 | 2.89% | 69 | 4.07% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 144 | 8.50% |
| 糖尿病 | 4 | 0.24% | 21 | 1.24% | 19 | 1.12% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 47 | 2.77% |
| 血中ブドウ糖増加 | 19 | 1.12% | 12 | 0.71% | 10 | 0.59% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 43 | 2.54% |
| 耐糖能障害 | 2 | 0.12% | 6 | 0.35% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 10 | 0.59% |
| グリコヘモグロビン増加 | 3 | 0.18% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 7 | 0.41% |
| 腎臓関連副作用 | 66 | 3.90% | 77 | 4.55% | 43 | 2.54% | 7 | 0.41% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 195 | 11.51% |
| 血中クレアチニン増加 | 35 | 2.07% | 41 | 2.42% | 16 | 0.94% | 3 | 0.18% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 95 | 5.61% |
| 腎機能障害 | 28 | 1.65% | 35 | 2.07% | 21 | 1.24% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 85 | 5.02% |
| 血中尿素増加 | 11 | 0.65% | 3 | 0.18% | 4 | 0.24% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 5 | 0.30% | 23 | 1.36% |
| 急性腎障害 | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 3 | 0.18% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 7 | 0.41% |
| 蛋白尿 | 1 | 0.06% | 4 | 0.24% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 6 | 0.35% |
| 腎不全 | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% |
| 肝臓関連副作用 | 3 | 0.18% | 3 | 0.18% | 4 | 0.24% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 11 | 0.65% |
| 肝障害 | 2 | 0.12% | 3 | 0.18% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 7 | 0.41% |
| 腹水 | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 2 | 0.12% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 3 | 0.18% |
| 劇症肝炎 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% |
| 貧血 | 41 | 2.42% | 66 | 3.90% | 90 | 5.31% | 28 | 1.65% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 226 | 13.34% |
| 貧血 | 31 | 1.83% | 49 | 2.89% | 73 | 4.31% | 23 | 1.36% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 177 | 10.45% |
| ヘモグロビン減少 | 11 | 0.65% | 18 | 1.06% | 17 | 1.00% | 5 | 0.30% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 51 | 3.01% |
| 赤血球数減少 | 4 | 0.24% | 0 | 0.00% | 1 | 0.06% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 5 | 0.30% |
| ヘマトクリット減少 | 4 | 0.24% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 4 | 0.24% |
| 腎機能障害の悪化* | 11 | 6.25% | 18 | 10.23% | 14 | 7.95% | 2 | 1.14% | 0 | 0.00% | 1 | 0.57% | 46 | 26.14% |
| 腎機能障害 | 9 | 5.11% | 7 | 3.98% | 7 | 3.98% | 1 | 0.57% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 24 | 13.64% |
| 血中クレアチニン増加 | 2 | 1.14% | 11 | 6.25% | 6 | 3.41% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 19 | 10.80% |
| 血中尿素増加 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.57% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 1.14% | 3 | 1.70% |
| 急性腎障害 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.57% | 1 | 0.57% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 1.14% |
| 腎不全 | 0 | 0.00% | 1 | 0.57% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.57% |
| 肝機能障害の悪化* | 1 | 1.15% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 1.15% |
| 腹水 | 1 | 1.15% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 1.15% |

特定使用成績調査の対象症例数 1,694 例

腎機能障害の合併症を有する症例数 176 例

肝機能障害の合併症を有する症例数 87 例

*症例割合の分母は腎機能障害・肝機能障害の合併症を有する症例数

3.5.7.2 間質性肺疾患（ILD）

3.5.7.2.1 ILD 発現状況

安全性解析対象症例 1,694 例のうち、475 例に ILD が発現し、そのうち 5 例を除く 470 例が、本剤との因果関係が否定できない ILD であった。本調査及び 2240 試験での ILD の副作用発現割合は、それぞれ 27.74% 及び 12.41% であり、本調査で認められた ILD の発現割合は 2240 試験と比べて高かった。以下、本剤と因果関係が否定できない ILD（470 例）について述べる。

3.5.7.2.2 随伴症状（初回発現の最悪時グレードで集計・解析）

ILD 副作用発現症例で認められた随伴症状を Table 3-14 に示す。

本集計は、初回発現の ILD について、最悪時グレード別に、その症例で発現したすべての随伴症状を採用している。

ILD 副作用発現症例 470 例中、随伴症状として呼吸困難/息切れ/速い呼吸が 192 例（40.85%）、乾性咳嗽が 135 例（28.72%）、喘鳴/断続性ラ音が 15 例（3.19%）、胸痛が 12 例（2.55%）、胸部不快感が 20 例（4.26%）、チアノーゼが 20 例（4.26%）、疲労/倦怠感が 83 例（17.66%）、熱/発熱が 128 例（27.23%）認めた。

Table 3-14 ILD 発現症例の随伴症状

| 最悪時グレード | ILD 副作用発現症例数 | | 呼吸困難/息切れ/速い呼吸 | | 乾性咳嗽 | | 喘鳴, 断続性ラ音 | | 胸痛 | |
|---------|--------------|---------|---------------|--------|------|--------|-----------|-------|-----|-------|
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 1 | 168 | 35.74% | 3 | 0.64% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% |
| 2 | 165 | 35.11% | 72 | 15.32% | 81 | 17.23% | 2 | 0.43% | 4 | 0.85% |
| 3 | 115 | 24.47% | 99 | 21.06% | 46 | 9.79% | 11 | 2.34% | 6 | 1.28% |
| 4 | 10 | 2.13% | 7 | 1.49% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% |
| 5 | 10 | 2.13% | 9 | 1.91% | 4 | 0.85% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | 2 | 0.43% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 合計 | 470 | 100.00% | 192 | 40.85% | 135 | 28.72% | 15 | 3.19% | 12 | 2.55% |

| 最悪時グレード | ILD 副作用発現症例数 | | 胸部不快感 | | チアノーゼ (低血中酸素濃度) | | ばち状指 | | 疲労/倦怠感 | | 熱/発熱 | |
|---------|--------------|---------|-------|-------|--------------------|-------|------|-------|--------|--------|------|--------|
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 1 | 168 | 35.74% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 3 | 0.64% |
| 2 | 165 | 35.11% | 9 | 1.91% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 27 | 5.74% | 51 | 10.85% |
| 3 | 115 | 24.47% | 9 | 1.91% | 11 | 2.34% | 0 | 0.00% | 45 | 9.57% | 65 | 13.83% |
| 4 | 10 | 2.13% | 2 | 0.43% | 6 | 1.28% | 0 | 0.00% | 6 | 1.28% | 4 | 0.85% |
| 5 | 10 | 2.13% | 0 | 0.00% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 4 | 0.85% | 5 | 1.06% |
| 不明・未記載 | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 合計 | 470 | 100.00% | 20 | 4.26% | 20 | 4.26% | 0 | 0.00% | 83 | 17.66% | 128 | 27.23% |

3.5.7.2.3 ILD 発現症例の転帰

ILD 発現症例における初回発現後 ILD の転帰を Figure 3-2 に示す。

回復又は軽快の症例が 77.66%であった。その他、未回復が 17.02%、後遺症有が 0.43%、死亡が 2.34%、不明・未記載が 2.55%であった。

発現時グレード別の ILD 発現症例の転帰を Figure 3-3 に示す。なお、Figure 3-3 では ILD 副作用発現時の転帰を件数で表示している。

グレード 5 を除いては、グレードによらず約 8 割の症例が回復又は軽快していた。

Figure 3-2 ILD 発現症例の転帰

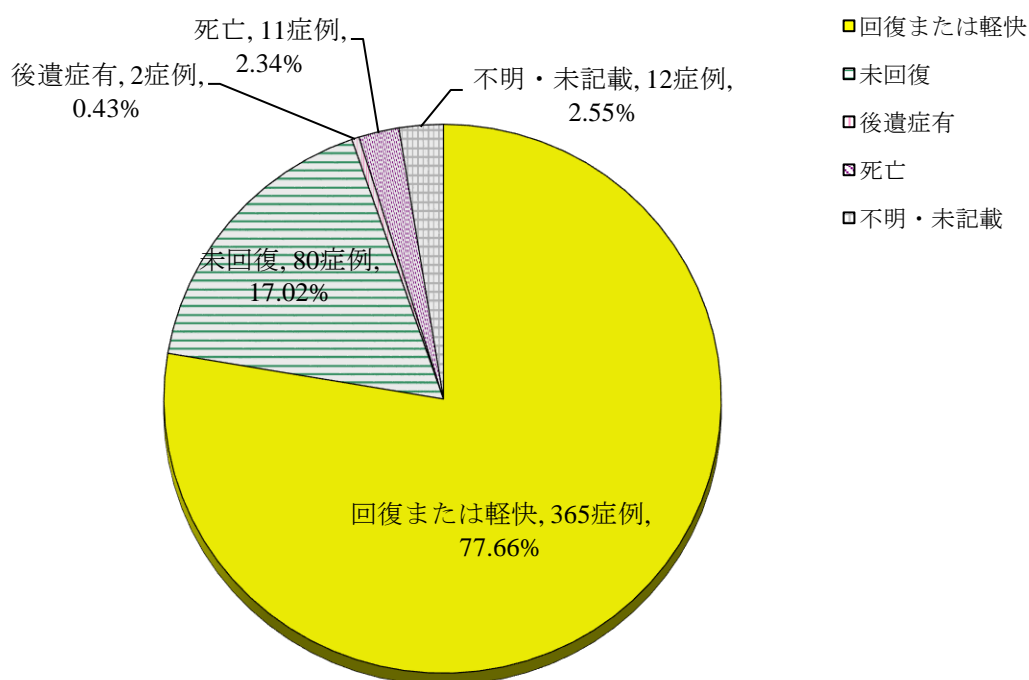
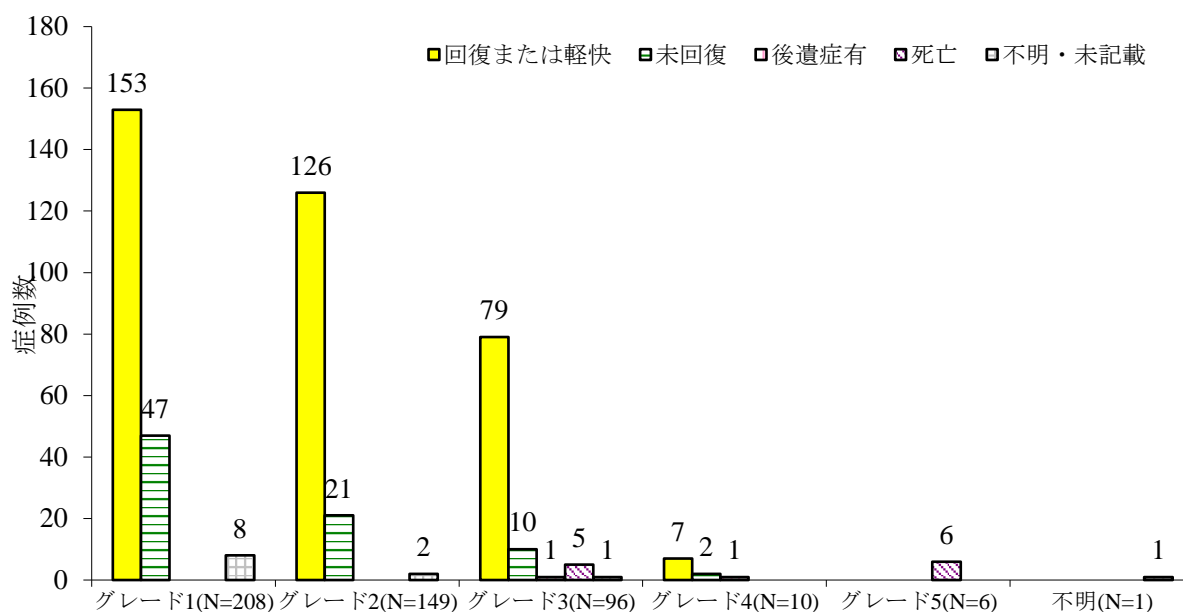


Figure 3-3 ILD 発現症例の転帰（発現時グレード別）

3.5.7.2.4 初回発現までの期間と回復又は軽快までの期間（初回発現の最悪時グレード）

ILDの初回発現時期，グレード別ILDの初回発現までの期間，及びグレード別ILDの転帰と転帰（回復又は軽快）までの期間を，それぞれ [Figure 3-4](#)，[Table 3-15](#) 及び [Table 3-16](#) に示す。本集計は，固定された全分冊を通して，ILDの最もグレードが重いものを最悪時グレードとして採用している。

470例におけるILDの初回発現は，本剤投与開始から概ね2～6ヵ月以内に認められた。

ILDの転帰は，医師が最終転帰として記載したものを採用したが，回復又は軽快，未回復，後遺症有及び死亡が，それぞれ363件，83件，2件及び12件であり，7割以上が回復又は軽快した。回復又は軽快した363件のうち，7割以上が発現日から112日の間に回復又は軽快した。

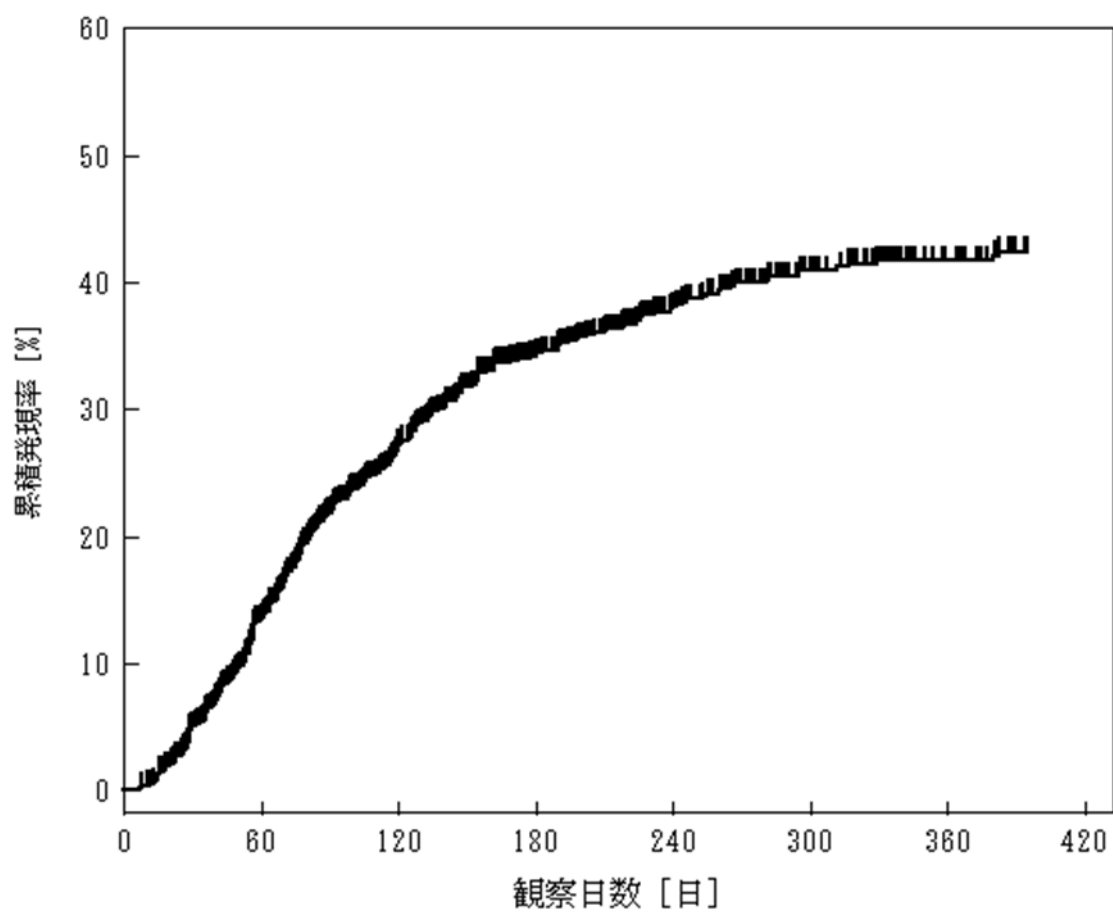
Figure 3-4 **ILD の初回発現時期**

Table 3-15 最悪時グレード別ILDの初回発現までの期間

| 本剤投与開始から初回発現までの期間 | 副作用発現 | | | | | | 最悪時グレード | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-------|--------|-----|--------|-----|-------|---------|---------|-------|--------|-------|--------|---------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|--------|-------|
| | 重篤 | | 非重篤 | | 不明 | | 合計 | | グレード1 | | グレード2 | | グレード1~2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | グレード3~5 | | 不明・未記載 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 1-7日 | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% |
| 8-14日 | 4 | 0.85% | 9 | 1.91% | 0 | 0.00% | 13 | 2.77% | 2 | 0.43% | 5 | 1.06% | 7 | 1.49% | 5 | 1.06% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 6 | 1.28% | 0 | 0.00% |
| 15-21日 | 8 | 1.70% | 13 | 2.77% | 0 | 0.00% | 21 | 4.47% | 5 | 1.06% | 10 | 2.13% | 15 | 3.19% | 6 | 1.28% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 6 | 1.28% | 0 | 0.00% |
| 22-28日 | 16 | 3.40% | 11 | 2.34% | 1 | 0.21% | 28 | 5.96% | 3 | 0.64% | 8 | 1.70% | 11 | 2.34% | 15 | 3.19% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 17 | 3.62% | 0 | 0.00% |
| 29-56日 | 58 | 12.34% | 68 | 14.47% | 0 | 0.00% | 126 | 26.81% | 40 | 8.51% | 43 | 9.15% | 83 | 17.66% | 34 | 7.23% | 2 | 0.43% | 6 | 1.28% | 42 | 8.94% | 1 | 0.21% |
| 57-84日 | 43 | 9.15% | 68 | 14.47% | 0 | 0.00% | 111 | 23.62% | 41 | 8.72% | 37 | 7.87% | 78 | 16.60% | 30 | 6.38% | 2 | 0.43% | 1 | 0.21% | 33 | 7.02% | 0 | 0.00% |
| 85-112日 | 16 | 3.40% | 34 | 7.23% | 0 | 0.00% | 50 | 10.64% | 21 | 4.47% | 20 | 4.26% | 41 | 8.72% | 8 | 1.70% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 9 | 1.91% | 0 | 0.00% |
| 113-140日 | 15 | 3.19% | 29 | 6.17% | 0 | 0.00% | 44 | 9.36% | 19 | 4.04% | 16 | 3.40% | 35 | 7.45% | 9 | 1.91% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 9 | 1.91% | 0 | 0.00% |
| 141-168日 | 9 | 1.91% | 18 | 3.83% | 1 | 0.21% | 28 | 5.96% | 14 | 2.98% | 9 | 1.91% | 23 | 4.89% | 3 | 0.64% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 5 | 1.06% | 0 | 0.00% |
| 169-196日 | 2 | 0.43% | 9 | 1.91% | 0 | 0.00% | 11 | 2.34% | 5 | 1.06% | 5 | 1.06% | 10 | 2.13% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% |
| 197-224日 | 4 | 0.85% | 5 | 1.06% | 0 | 0.00% | 9 | 1.91% | 4 | 0.85% | 2 | 0.43% | 6 | 1.28% | 2 | 0.43% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% |
| 225-252日 | 1 | 0.21% | 8 | 1.70% | 0 | 0.00% | 9 | 1.91% | 6 | 1.28% | 2 | 0.43% | 8 | 1.70% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% |
| 253-280日 | 2 | 0.43% | 4 | 0.85% | 0 | 0.00% | 6 | 1.28% | 1 | 0.21% | 4 | 0.85% | 5 | 1.06% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% |
| 281-308日 | 1 | 0.21% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 4 | 0.85% | 2 | 0.43% | 1 | 0.21% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% | 0 | 0.00% |
| 309-336日 | 0 | 0.00% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 3 | 0.64% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 337-364日 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 365-395日 | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 2 | 0.43% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 1 | 0.21% | 3 | 0.64% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.21% |
| 合計 | 184 | 39.15% | 283 | 60.21% | 3 | 0.64% | 470 | 100.00% | 168 | 35.74% | 165 | 35.11% | 333 | 70.85% | 115 | 24.47% | 10 | 2.13% | 10 | 2.13% | 135 | 28.72% | 2 | 0.43% |

Table 3-16 最悪時グレード別 ILD の転帰と回復又は軽快までの期間（件数）

| 転帰 | | 重篤 | 非重篤 | 不明 | 合計 | 件数割合 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 | 不明・未記載 |
|------------------|----------|-----|-----|----|-----|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 回復または軽快 | | 147 | 214 | 2 | 363 | 76.91% | 116 | 139 | 101 | 7 | 0 | 0 |
| 発現から回復または軽快までの期間 | 1-7日 | 4 | 0 | 0 | 4 | — | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 8-14日 | 21 | 15 | 0 | 36 | — | 8 | 12 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| | 15-21日 | 20 | 18 | 0 | 38 | — | 8 | 13 | 16 | 1 | 0 | 0 |
| | 22-28日 | 18 | 10 | 0 | 28 | — | 3 | 10 | 13 | 2 | 0 | 0 |
| | 29-56日 | 48 | 57 | 1 | 106 | — | 30 | 39 | 34 | 3 | 0 | 0 |
| | 57-84日 | 16 | 44 | 0 | 60 | — | 25 | 24 | 10 | 1 | 0 | 0 |
| | 85-112日 | 7 | 13 | 0 | 20 | — | 9 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 113-140日 | 1 | 8 | 0 | 9 | — | 3 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 141-168日 | 2 | 11 | 0 | 13 | — | 8 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 169-196日 | 3 | 10 | 0 | 13 | — | 3 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 197-224日 | 1 | 9 | 0 | 10 | — | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 225-252日 | 2 | 5 | 0 | 7 | — | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 253-280日 | 1 | 3 | 0 | 4 | — | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 281-308日 | 0 | 5 | 0 | 5 | — | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 309-336日 | 1 | 2 | 0 | 3 | — | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 337-364日 | 1 | 1 | 0 | 2 | — | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 365-395日 | 0 | 1 | 0 | 1 | — | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 396日以降 | 1 | 2 | 0 | 3 | — | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 不明・未記載 | 0 | 0 | 1 | 1 | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 未回復 | | 26 | 57 | 0 | 83 | 17.58% | 39 | 27 | 15 | 2 | 0 | 0 |
| 後遺症有 | | 2 | 0 | 0 | 2 | 0.42% | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 死亡 | | 12 | 0 | 0 | 12 | 2.54% | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 0 |
| 不明・未記載 | | 2 | 9 | 1 | 12 | 2.54% | 8 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| 合計 | | 189 | 280 | 3 | 472 | 100.00% | 163 | 167 | 119 | 10 | 12 | 1 |

3.5.7.2.5 患者背景要因別 ILD 発現割合

患者背景要因別 ILD 発現割合を、Table 3-17 に示す。

患者背景を以下の要因に分類し、Fisher 検定又は Mann-Whitney U 検定を実施した。なお、有意水準は両側 5%とした。

性別、年齢、受診区分、体重、本剤使用理由、転移部位、診断時の病期分類（TNM 分類）、アレルギー歴、医薬品副作用歴、投与開始時既往歴（悪性腫瘍、間質性肺疾患、血液学的疾患）、投与開始時合併症（結核、帯状疱疹、B 型肝炎、その他の感染症、悪性腫瘍、間質性肺疾患、血液学的疾患、肝機能障害、腎機能障害）、ECOG Performance status、本剤投与開始以前の治療（手術、動脈塞栓術、放射線療法）、本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α 、IL-2、スニチニブ、ソラフェニブ、その他の薬剤）、職業又は環境による有害物質への曝露、喫煙、間質性肺疾患の家族歴、本剤投与開始直前の薬剤投与、服薬コンプライアンス状況、その他の併用薬剤、原疾患に対するその他の治療（手術、その他の治療）、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、実投与期間、総投与期間、総投与量

有意水準を 5%としたときに有意差が認められた項目について、それぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った。調整解析結果でも、有意差を認めた要因は以下の 11 要因であった。

- 年齢 (p=0.0013)
- 診断時の病期分類（TNM 分類） (p=0.0057)
- 既往歴 (p=0.0027)
- 既往歴（悪性腫瘍） (p=0.0105)
- 合併症（間質性肺疾患） (p<0.0001)
- ECOG Performance status (p=0.0182)
- 本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α ） (p=0.0016)
- 本剤投与開始以前の薬物療法（ソラフェニブ） (p=0.0036)
- 実投与期間 (p<0.0001)
- 総投与期間 (p<0.0001)
- 総投与量 (p<0.0001)

合併症（間質性肺疾患）

本剤投与開始時にILDを合併している症例及び合併していない症例のILD副作用発現割合は、それぞれ100.00%及び27.40%であり、ILDを合併している症例で高かった。ILDを合併している症例は8例しかいなかったものの、本剤投与後に全例でILDの悪化を認めていることから、本剤投与開始時にILDを合併している症例ではILDの悪化に注意する必要がある。

添付文書の慎重投与の項に「肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある〕」を記載しているように、慎重投与が必要である。

その他、ILDの要因別解析で有意差が認められた要因については、全発現副作用の解析の結果と同様の傾向であり、ILD発現に特化した要因ではないと思われた（「10.5.8 患者背景要因別安全性解析」の項参照）。また間質性肺疾患の合併以外にILDの危険因子と考えられる職業又は環境による有害物質への曝露、間質性肺疾患の家族歴については統計的な違いはみられなかった。

Table 3-17 患者背景要因別ILD発現割合

| 患者背景要因 | 症例数 | ILD副作用発現 | | 検定*3 | |
|---------------------------|------------------------|----------|--------|--------|--------------|
| | | 合計 | 症例割合*2 | Fisher | Mann-Whitney |
| 全体 | 1,694 | 470 | 27.74% | | |
| 性別 | 男 | 1,293 | 356 | 27.53% | p=0.7020 |
| | 女 | 400 | 114 | 28.50% | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | |
| 年齢 | 15歳未満 | 0 | 0 | — | p=0.0013 |
| | 15歳～65歳未満 | 802 | 193 | 24.06% | |
| | 65歳以上 | 887 | 276 | 31.12% | |
| | 不明・未記載 | 5 | 1 | 20.00% | |
| 受診区分 | 外来 | 887 | 246 | 27.73% | p=1.0000 |
| | 入院 | 800 | 221 | 27.63% | |
| | 入院・外来 | 4 | 1 | 25.00% | |
| | 不明・未記載 | 3 | 2 | 66.67% | |
| 体重 | 40 kg 未満 | 40 | 11 | 27.50% | p=0.6675 |
| | 40 kg～50 kg 未満 | 255 | 69 | 27.06% | |
| | 50 kg～60 kg 未満 | 479 | 127 | 26.51% | |
| | 60 kg～70 kg 未満 | 370 | 116 | 31.35% | |
| | 70 kg～80 kg 未満 | 141 | 35 | 24.82% | |
| | 80 kg 以上 | 44 | 11 | 25.00% | |
| | 未測定 | 356 | 99 | 27.81% | |
| 本剤使用理由 | 根治切除不能腎細胞癌 | 81 | 20 | 24.69% | p=0.5861 |
| | 転移性腎細胞癌 | 1,525 | 429 | 28.13% | |
| | 根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌 | 81 | 19 | 23.46% | |
| | 転移性腎細胞癌+その他 | 6 | 2 | 33.33% | |
| | 根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌+その他 | 1 | 0 | 0.00% | |
| 転移部位(本剤使用理由に転移性腎細胞癌を含む場合) | 無 | 5 | 1 | 20.00% | p=1.0000 |
| | 有 | 1,608 | 449 | 27.92% | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | ILD 副作用発現 | | 検定*3 | |
|-------------------------|--------|-------|-----------|---------|----------|--------------|
| | | | 合計 | | Fisher | Mann-Whitney |
| | | | 症例数 | 症例割合*2 | | |
| 診断時の病期分類(TNM 分類) | I 期 | 301 | 89 | 29.57% | p=0.0057 | |
| | II 期 | 205 | 76 | 37.07% | | |
| | III 期 | 302 | 85 | 28.15% | | |
| | IV 期 | 848 | 210 | 24.76% | | |
| | 不明・未記載 | 38 | 10 | 26.32% | | |
| アレルギー歴 | 無 | 1,520 | 410 | 26.97% | p=0.0688 | |
| | 有 | 104 | 37 | 35.58% | | |
| | 不明・未記載 | 70 | 23 | 32.86% | | |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 806 | 204 | 25.31% | p=0.0321 | |
| | 有 | 847 | 255 | 30.11% | | |
| | 不明・未記載 | 41 | 11 | 26.83% | | |
| 既往歴 | 無 | 1,293 | 335 | 25.91% | p=0.0027 | |
| | 有 | 401 | 135 | 33.67% | | |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,613 | 437 | 27.09% | p=0.0105 | |
| | 有 | 81 | 33 | 40.74% | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,683 | 465 | 27.63% | p=0.1904 | |
| | 有 | 11 | 5 | 45.45% | | |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,680 | 467 | 27.80% | p=0.7690 | |
| | 有 | 14 | 3 | 21.43% | | |
| 合併症 | 無 | 580 | 145 | 25.00% | p=0.0762 | |
| | 有 | 1,114 | 325 | 29.17% | | |
| 結核 | 無 | 1,694 | 470 | 27.74% | - | |
| | 有 | 0 | 0 | - | | |
| 帯状疱疹 | 無 | 1,692 | 469 | 27.72% | p=0.4780 | |
| | 有 | 2 | 1 | 50.00% | | |
| B 型肝炎 | 無 | 1,692 | 469 | 27.72% | p=0.4780 | |
| | 有 | 2 | 1 | 50.00% | | |
| その他の感染症 | 無 | 1,654 | 458 | 27.69% | p=0.7234 | |
| | 有 | 40 | 12 | 30.00% | | |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,634 | 457 | 27.97% | p=0.3084 | |
| | 有 | 60 | 13 | 21.67% | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,686 | 462 | 27.40% | p<0.0001 | |
| | 有 | 8 | 8 | 100.00% | | |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,561 | 429 | 27.48% | p=0.4201 | |
| | 有 | 133 | 41 | 30.83% | | |
| 肝機能障害 | 無 | 1,607 | 448 | 27.88% | p=0.7123 | |
| | 有 | 87 | 22 | 25.29% | | |
| 腎機能障害 | 無 | 1,518 | 415 | 27.34% | p=0.2861 | |
| | 有 | 176 | 55 | 31.25% | | |
| ECOG Performance status | 0 | 932 | 277 | 29.72% | p=0.0182 | |
| | 1 | 535 | 144 | 26.92% | | |
| | 2 | 164 | 37 | 22.56% | | |
| | 3 | 53 | 11 | 20.75% | | |
| | 4 | 10 | 1 | 10.00% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | ILD 副作用発現 | | 検定*3 | |
|-------------------------|----------|-------|-----------|--------|----------|--------------|
| | | | 合計 | | Fisher | Mann-Whitney |
| | | | 症例数 | 症例割合*2 | | |
| 本剤投与開始以前の治療 | 無 | 221 | 50 | 22.62% | p=0.0762 | |
| | 有 | 1,473 | 420 | 28.51% | | |
| 手術 | 無 | 274 | 61 | 22.26% | p=0.0271 | |
| | 有 | 1,420 | 409 | 28.80% | | |
| 動脈塞栓術 | 無 | 1,640 | 450 | 27.44% | p=0.1244 | |
| | 有 | 54 | 20 | 37.04% | | |
| 放射線療法 | 無 | 1,367 | 385 | 28.16% | p=0.4501 | |
| | 有 | 327 | 85 | 25.99% | | |
| 本剤投与開始以前の薬物療法 | 無 | 38 | 7 | 18.42% | p=0.2705 | |
| | 有 | 1,656 | 463 | 27.96% | | |
| IFN- α | 無 | 822 | 199 | 24.21% | p=0.0016 | |
| | 有 | 870 | 271 | 31.15% | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% | | |
| IL-2 | 無 | 1,436 | 391 | 27.23% | p=0.2585 | |
| | 有 | 258 | 79 | 30.62% | | |
| スニチニブ | 無 | 550 | 163 | 29.64% | p=0.2467 | |
| | 有 | 1,142 | 307 | 26.88% | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% | | |
| ソラフェニブ | 無 | 720 | 173 | 24.03% | p=0.0036 | |
| | 有 | 974 | 297 | 30.49% | | |
| その他の薬剤 | 無 | 1,340 | 377 | 28.13% | p=0.5033 | |
| | 有 | 351 | 92 | 26.21% | | |
| | 不明・未記載 | 3 | 1 | 33.33% | | |
| 職業又は環境による有害物質への曝露 | 無 | 1,508 | 402 | 26.66% | p=0.2214 | |
| | 有 | 8 | 4 | 50.00% | | |
| | 不明・未記載 | 178 | 64 | 35.96% | | |
| 喫煙 | 無 | 929 | 246 | 26.48% | p=0.4114 | |
| | 現在吸っている | 66 | 17 | 25.76% | | |
| | 過去に吸っていた | 265 | 81 | 30.57% | | |
| | 不明・未記載 | 434 | 126 | 29.03% | | |
| 間質性肺疾患の家族歴 | 無 | 1,403 | 388 | 27.66% | p=0.5655 | |
| | 有 | 3 | 0 | 0.00% | | |
| | 不明・未記載 | 288 | 82 | 28.47% | | |
| 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 無 | 1,580 | 440 | 27.85% | p=0.8283 | |
| | 有 | 113 | 30 | 26.55% | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | | |
| 化学療法(メソトレキサート、ブレオマイシン等) | 無 | 1,678 | 462 | 27.53% | p=0.0534 | |
| | 有 | 16 | 8 | 50.00% | | |
| 抗不整脈薬(アミオダロン等) | 無 | 1,679 | 467 | 27.81% | p=0.7723 | |
| | 有 | 15 | 3 | 20.00% | | |
| 抗生物質 | 無 | 1,653 | 463 | 28.01% | p=0.1568 | |
| | 有 | 40 | 7 | 17.50% | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | ILD 副作用発現 | | 検定*3 | |
|------------------|--------------------|-------|-----------|---------|----------|--------------|
| | | | 合計 | | Fisher | Mann-Whitney |
| | | | 症例数 | 症例割合*2 | | |
| 抗精神病薬 | 無 | 1,643 | 457 | 27.81% | p=0.8739 | |
| | 有 | 51 | 13 | 25.49% | | |
| クロロプロマジン | 無 | 1,693 | 470 | 27.76% | p=1.0000 | |
| | 有 | 1 | 0 | 0.00% | | |
| メチルドパ | 無 | 1,693 | 469 | 27.70% | p=0.2774 | |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00% | | |
| プロカインアミド | 無 | 1,694 | 470 | 27.74% | — | |
| | 有 | 0 | 0 | — | | |
| ヒドララジン | 無 | 1,694 | 470 | 27.74% | — | |
| | 有 | 0 | 0 | — | | |
| 服薬コンプライアンス状況 | 良好 | 1,568 | 432 | 27.55% | p=0.1503 | |
| | 問題あり | 93 | 19 | 20.43% | | |
| | 不明・未記載 | 33 | 19 | 57.58% | | |
| その他の併用薬剤 | 無 | 171 | 42 | 24.56% | p=0.3679 | |
| | 有 | 1,522 | 428 | 28.12% | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | | |
| 原疾患に対するその他の治療 | 無 | 1,485 | 417 | 28.08% | p=0.4579 | |
| | 有 | 209 | 53 | 25.36% | | |
| 手術 | 無 | 1,659 | 463 | 27.91% | p=0.3460 | |
| | 有 | 35 | 7 | 20.00% | | |
| その他の治療 | 無 | 1,507 | 422 | 28.00% | p=0.5449 | |
| | 有 | 187 | 48 | 25.67% | | |
| 開始時 1 日投与量 | 5 mg 未満 | 2 | 1 | 50.00% | p=0.0361 | |
| | 5 mg | 237 | 52 | 21.94% | | |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 1 | 0 | 0.00% | | |
| | 10 mg | 1,454 | 417 | 28.68% | | |
| | 10 mg 超 | 0 | 0 | — | | |
| 1 日平均投与量 | 5 mg 未満 | 6 | 2 | 33.33% | p=0.8421 | |
| | 5 mg | 180 | 40 | 22.22% | | |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 632 | 193 | 30.54% | | |
| | 10 mg | 871 | 235 | 26.98% | | |
| | 10 mg 超 | 0 | 0 | — | | |
| 実投与期間(休薬期間を含まない) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 377 | 59 | 15.65% | p<0.0001 | |
| | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 527 | 162 | 30.74% | | |
| | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 341 | 117 | 34.31% | | |
| | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 182 | 55 | 30.22% | | |
| | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 262 | 77 | 29.39% | | |
| | 不明・未記載 | 5 | 0 | 0.00% | | |
| 総投与期間(休薬期間を含む) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 345 | 53 | 15.36% | p<0.0001 | |
| | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 510 | 152 | 29.80% | | |
| | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 337 | 113 | 33.53% | | |
| | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 165 | 41 | 24.85% | | |
| | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 336 | 111 | 33.04% | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | | |

| 患者背景要因 | 症例数 | ILD 副作用発現 | | 検定*3 | |
|--------|--------------------|-----------|-----|--------|--------------|
| | | 合計 | 割合 | Fisher | Mann-Whitney |
| 総投与量 | 0.30 g 以下 | 440 | 70 | 15.91% | p<0.0001 |
| | 0.30 g 超 0.90 g 以下 | 584 | 191 | 32.71% | |
| | 0.90 g 超 1.80 g 以下 | 351 | 117 | 33.33% | |
| | 1.80 g 超 2.70 g 以下 | 183 | 63 | 34.43% | |
| | 2.70 g 超 3.65 g 以下 | 131 | 29 | 22.14% | |
| | 3.65 g 超 | 0 | 0 | — | |
| | 不明・未記載 | 5 | 0 | 0.00% | |

*1 該当する患者背景要因のうち ILD 副作用発現症例数の合計に対する割合

*2 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*3 検定は ILD 副作用発現症例数の合計に対して実施

3.5.7.2.6 ILD 死亡症例

ILD 死亡症例の一覧を、Table 3-18 に示す。

ILD の死亡症例は 13 例報告され、そのうち 1 例は ILD の発現と本剤投与との因果関係が否定された。年齢は 60～84 歳で、本剤使用理由は 10 例が転移性腎細胞癌、2 例が根治切除不能腎細胞癌、1 例が転移性腎細胞癌+その他であった。職業又は環境による有害物質への曝露、間質性肺疾患の家族歴、間質性肺疾患の既往・合併については、すべての症例で「無」又は「不明・未記載」であった。喫煙歴は 8 例で「無」、3 例で「不明・未記載」、1 例で「過去に吸っていた」、1 例で「現在吸っている」であった。本剤以外の要因については、9 例が「無」、3 例が原疾患、1 例が原疾患+併用薬であった。

すべての ILD 死亡症例で、本剤投与開始前後の胸部 CT 検査が実施されており、そのうち 2 例では投与開始前の CT 検査で異常所見が認められていた。ILD の対症療法として、8 例でステロイドが投与されていた。本剤投与開始時 1 日投与量は、11 例が 10 mg であり、2 例が 5 mg であった。本剤投与開始から ILD 発現日までの日数は 13～148 日で、発現から転帰（死亡）までの日数は 3～98 日であった。

Table 3-18 ILD 死亡症例一覧（有害事象含む）

| 表示番号 | 性別 | 年齢 | 本剤使用理由 | 転移部位 | ECOG Performance status | 職業又は環境による有害物質への曝露 | 喫煙 | 間質性肺疾患の家族歴 | 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 間質性肺疾患の既往・合併 | 有害事象 |
|------|----|----|-------------|---------------------|-------------------------|-------------------|----------|------------|---------------|--------------|--------|
| | | | | | | | | | | | PT名 |
| 0001 | 男 | 77 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/骨 | 1 | 不明・未記載 | 無 | 不明・未記載 | 抗精神病薬 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0002 | 女 | 68 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/骨 | 2 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0003 | 女 | 64 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/骨 | 2 | 不明・未記載 | 不明・未記載 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0004 | 男 | 63 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/その他 | 0 | 不明・未記載 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0005 | 男 | 60 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/その他 | 1 | 無 | 現在吸っている | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0006 | 女 | 81 | 根治切除不能腎細胞癌 | | 0 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0007 | 男 | 66 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/骨 | 1 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0008 | 男 | 68 | 転移性腎細胞癌+その他 | 肝 | 1 | 無 | 過去に吸っていた | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0009 | 女 | 80 | 根治切除不能腎細胞癌 | | 0 | 無 | 不明・未記載 | 不明・未記載 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0010 | 男 | 82 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内 | 0 | 無 | 不明・未記載 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0010 | 男 | 82 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内 | 0 | 無 | 不明・未記載 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0011 | 男 | 63 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/ 骨/肝/ その他 | 0 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0012 | 男 | 84 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/骨 | 1 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0012 | 男 | 84 | 転移性腎細胞癌 | 胸郭内/骨 | 1 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |
| 0013 | 女 | 66 | 転移性腎細胞癌 | その他 | 1 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 間質性肺疾患 |

| 表示 番号 | 本剤投与前 胸部 CT 検査 実施の有無 | 本剤投与前 胸部 CT 異常所見 | 開始時 1日投与量 | 本剤 投与期 間 | 本剤投与 開始から 発現日 までの日数 | 重篤度 医師判定 | 重篤度 総合判定 (内容) | 転帰 | 発現日から 転帰日 までの日数 | 因果関係 医師判定 | 本剤以 外の 要因 | 処置 | 本剤投与後 胸部 CT 検査 実施の有無 | ステロ イド の投与 |
|----------|----------------------------|------------------------|--------------|----------------|------------------------------|-------------|---------------------|--------|-----------------------|--------------|-----------------|----------------------|----------------------------|------------------|
| 0001 | 有 | 無 | 10 mg | 47 日 | 53 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 6 日 | 否定できない | | 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0002 | 有 | 有 | 10 mg | 25 日 | 26 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 24 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0003 | 有 | 無 | 10 mg | 29 日 | 35 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 7 日 | 否定できない | | 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0004 | 有 | 無 | 10 mg | 53 日 | 53 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 68 日 | 否定できない | | 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0005 | 有 | 無 | 10 mg | 56 日 | 56 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 32 日 | 否定できない | 原疾患 | 本剤中止・休薬 | 有 | 無 |
| 0006 | 有 | 無 | 10 mg | 14 日 | 13 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 22 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0007 | 有 | 無 | 10 mg | 71 日 | 53 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 50 日 | 否定できない | 原疾患 | 本剤中止・休薬 | 有 | 無 |
| 0008 | 有 | 無 | 10 mg | 79 日 | 79 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 10 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0009 | 有 | 無 | 10 mg | 50 日 | 49 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 49 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0010 | 有 | 有 | 5 mg | 46 日 | | 重篤 | 入院 | 不明・未記載 | | 否定できない | | | 有 | 無 |
| 0010 | 有 | 有 | | | 46 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 98 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 | 有 | 無 |
| 0011 | 有 | 無 | 10 mg | 135 日 | 148 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 14 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 | 有 | 無 |
| 0012 | 有 | 無 | 10 mg | 95 日 | 44 日 | 重篤 | 入院 | 軽快 | 41 日 | 否定できない | | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 | 有 | 有 |
| 0012 | 有 | 無 | | | 94 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 4 日 | 否定できない | 原疾患 | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 | 有 | 無 |
| 0013 | 有 | 無 | 5 mg | 22 日 | 28 日 | 重篤 | 死亡 | 死亡 | 3 日 | なし | 原疾患 併用薬 | | 有 | 無 |

3.5.7.2.7 胸部 CT 検査実施状況

胸部 CT 検査実施状況を [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例のうち、本剤投与開始前後とも CT 検査を実施している症例、投与開始前のみ CT 検査を実施している症例、投与開始後のみ CT 検査を実施している症例及びいずれも未実施又は未記載の症例は、それぞれ 77.92%、12.51%、5.25% 及び 4.31% であった。使用実態下では、約 8 割の医療機関で、添付文書で定められた「投与開始前後の胸部 CT 検査」が実施されていた。

ILD 発現症例 470 例では、本剤投与開始前後とも CT 検査を実施している症例が 91.06% であり、投与開始前もしくは投与開始後のいずれかに CT 検査を実施している症例が 8.30%、いずれも未実施又は未記載の症例は 0.64% であった。本剤投与開始前後に CT 検査が実施された割合は、ILD 発現症例では 9 割以上であった。

ILD 発現症例の CT 所見の一覧を [Table 3-20](#) に示す。

ILD 発現症例 470 例の本剤投与後の胸部 CT 所見は、「すりガラス陰影」が 377 件、「網状線状影」が 96 件、「浸潤影」が 78 件、「斑状影」が 35 件であった。

Table 3-19 胸部 CT 検査実施状況

| 実施時期 | ILD 副作用発現 | | ILD 副作用未発現 | | 合計 | |
|-------------------|-----------|---------|------------|---------|-------|---------|
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 本剤投与開始前後とも実施 | 428 | 91.06% | 892 | 72.88% | 1,320 | 77.92% |
| 本剤投与開始前のみ実施 | 2 | 0.43% | 210 | 17.16% | 212 | 12.51% |
| 本剤投与開始後のみ実施 | 37 | 7.87% | 52 | 4.25% | 89 | 5.25% |
| 本剤投与前後とも未実施または未記載 | 3 | 0.64% | 70 | 5.72% | 73 | 4.31% |
| 合計 | 470 | 100.00% | 1,224 | 100.00% | 1,694 | 100.00% |

Table 3-20 ILD 副作用発現症例の CT 所見

| CT 所見(ILD 発現 14 日前から発現 56 日後の検査を対象) | 件数(重複集計) |
|-------------------------------------|----------|
| すりガラス陰影 | 377 |
| 斑状影 | 35 |
| 網状線状影 | 96 |
| 浸潤影 | 78 |
| 肺の容積減少 | 3 |
| その他 | 23 |
| CT 所見いずれのチェックもなし | 23 |
| 該当 CT なし | 18 |

3.5.7.2.8 ILD 発現後のステロイドの投与状況（初回発現の最悪時グレード）

適正使用ガイドの間質性肺疾患の【減量・休薬基準/治療指針】の項で、「グレード 1：特に治療せず，同一用量で投与を継続する。」や「グレード 2：症状が改善するまで休薬すること。また，副腎皮質ホルモン剤による治療を考慮すること。」と記載されている。

ILD 発現症例のステロイド投与の割合とステロイド反応性を，それぞれ Table 3-21 及び Table 3-22 に示す。初回 ILD の発現後に，「薬物治療」又は「本剤以外の薬物治療」にチェックがあり，使用理由が「有害事象の治療」で，かつ，初回 ILD の発現日以降にステロイドを使用している症例を，ステロイド投与「有」と定義した。

ILD 発現後のステロイド剤投与症例は 160 例（34.04%）であり，その内訳はグレード 1，2，3，4 及び 5 で，それぞれ 3.19%，10.85%，17.02%，1.49% 及び 1.49% であった。概ね，本剤の適正使用ガイドに従い，ステロイド剤による治療が行われていた。

ステロイド反応性は，「有」（転帰が回復又は軽快の症例）が，85.00%（136/160 例）であり，ILD に対してステロイド投与が有効であったことが示唆された。

Table 3-21 ILD 発現後のステロイド投与の割合

| 最悪時 グレード | 合計 | ステロイド投与 | | | | | |
|-------------|-----|---------|--------|-----|--------|--------|-------|
| | | 有 | | 無 | | 不明・未記載 | |
| | | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 1 | 168 | 15 | 3.19% | 153 | 32.55% | 0 | 0.00% |
| 2 | 165 | 51 | 10.85% | 114 | 24.26% | 0 | 0.00% |
| 3 | 115 | 80 | 17.02% | 35 | 7.45% | 0 | 0.00% |
| 4 | 10 | 7 | 1.49% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% |
| 5 | 10 | 7 | 1.49% | 3 | 0.64% | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00% | 2 | 0.43% | 0 | 0.00% |
| 合計 | 470 | 160 | 34.04% | 310 | 65.96% | 0 | 0.00% |

Table 3-22 ILD 発現症例のステロイド反応性

| 最悪時 グレード | ステロイド 投与例 | ステロイド反応性 | |
|-------------|--------------|----------|--------|
| | | 有 | |
| | | 症例数 | 症例割合* |
| 1 | 15 | 13 | 86.67% |
| 2 | 51 | 44 | 86.27% |
| 3 | 80 | 73 | 91.25% |
| 4 | 7 | 6 | 85.71% |
| 5 | 7 | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | 0 | 0 | — |
| 合計 | 160 | 136 | 85.00% |

*ステロイド投与例に対する割合

3.5.7.2.9 ILD 合併症例の本剤の投与状況，予防投与，治療及び ILD の悪化の有無

ILD 合併症例の本剤投与状況を，[Table 3-23](#) に示す。

本剤投与開始前に ILD を合併している症例は 8 例であった。合併症例 8 例すべてに本剤投与開始後に ILD の悪化を認めた。これらの 8 例について，3 例で本剤が減量され，最終的に 8 例とも本剤の投与を中止した。本剤投与中に有害事象の予防目的でステロイドを併用していた症例はなかった。ILD が悪化した 8 例の転帰は，回復 2 例，軽快 4 例，未回復 1 例，不明・未記載 1 例であった。

Table 3-23 ILD 合併症例の本剤投与状況

| 1 日平均投与量 [mg] (平均値±標準偏差) | | 8.31±2.16 |
|--------------------------|---|-----------|
| 減量 | 無 | 5 |
| | 有 | 3 |
| 中止・休薬 | 無 | 0 |
| | 有 | 8 |
| ステロイドを有害事象の予防として併用 | 無 | 8 |
| | 有 | 0 |
| ステロイドを合併症の治療として併用 | 無 | 6 |
| | 有 | 2 |
| ILD 副作用発現 | 無 | 0 |
| | 有 | 8 |

3.5.7.2.10 発現時グレード 1 の ILD 発現症例における本剤投与の継続状況

本剤添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項に，「間質性肺疾患に対する減量，休薬及び中止基準」として，「グレード 1（無症候性の画像所見）の場合，投与継続が可能である」旨が記載されている。そのため，使用実態下での ILD 発現時にグレード 1 の症例への本剤投与の継続状況を把握する目的で，以下の集計・解析を実施した。

発現時グレード 1 の ILD 副作用発現症例の ILD 発現後の本剤投与状況及び継続後の転帰，投与継続後の回復又は軽快までの期間及び ILD グレード 1 副作用発現後の本剤投与中止までの期間を [Figure 3-5](#)，[Table 3-24](#) 及び [Table 3-25](#) に示す。

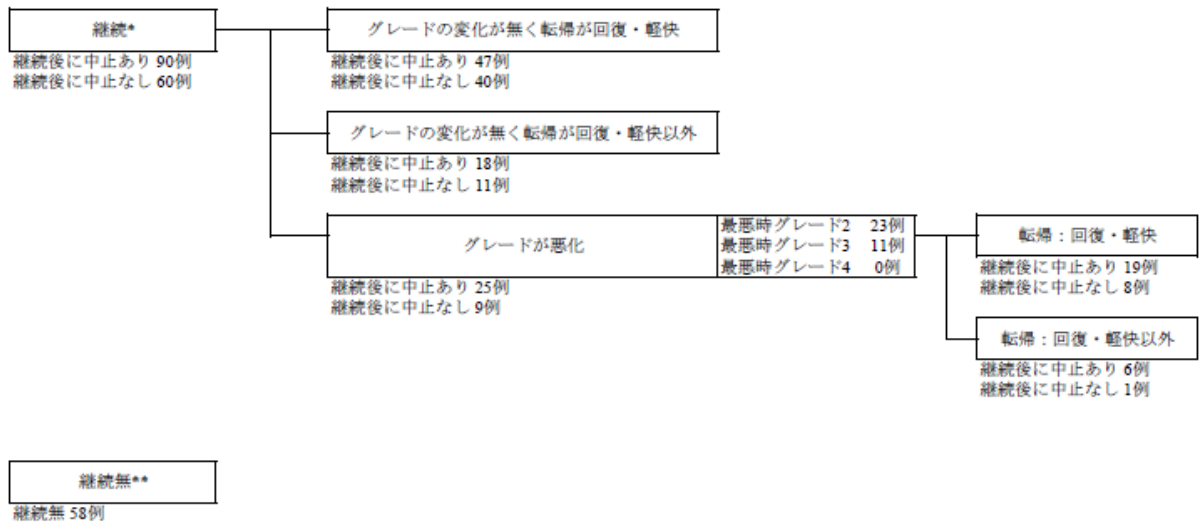
初回発現時グレード 1 の ILD 発現症例は 208 例であり，そのうち 150 例は，ILD 発現以降も本剤の投与継続が確認された。なお，ILD グレード 1 の発現日から本剤投与終了日が 14 日を超えていた（15 日以上）症例を継続症例と定義した。

継続症例 150 例のうち，34 例で ILD のグレードの悪化が報告された。悪化の内訳は「グレード 2」への悪化が 23 例，「グレード 3」への悪化が 11 例であり，「グレード 4」及び「グレード 5（死亡）」は認められなかった。

発現時グレード1のILDは、発現日から約9ヵ月（1-252日）で約71%（106/150例）が「回復又は軽快」した。ただし、これはグレードの悪化が報告された症例も含め、医師が最終転帰を「回復又は軽快」と判断した症例数である。

ILDグレード1発現後の投与中止日までの期間について、最終分冊で投与中止と記載されている症例を確認した結果、約41%（41/101例）の症例は発現日から約2ヵ月（56日）以内に本剤の投与を中止していた。

Figure 3-5 **ILDグレード1副作用発現症例のILD発現後の本剤投与状況及び継続後の転帰**



*: ILDグレード1発現日から投与終了日が14日を超えていた(15日以上)症例を継続症例と定義する
 **: ILDグレード1発現日から投与終了日が14日以内の症例およびILD発現日が不明の症例も含む

Table 3-24 ILD グレード 1 副作用発現症例の投与継続後の回復又は軽快までの期間

| 転帰 | | 症例数 | 症例割合 |
|------------------|-----------|-----|---------|
| 回復または軽快 | | 114 | 76.00% |
| 発現から回復または軽快までの期間 | 1-7 日 | 0 | 0.00% |
| | 8-14 日 | 5 | 3.33% |
| | 15-21 日 | 6 | 4.00% |
| | 22-28 日 | 1 | 0.67% |
| | 29-56 日 | 24 | 16.00% |
| | 57-84 日 | 25 | 16.67% |
| | 85-112 日 | 12 | 8.00% |
| | 113-140 日 | 4 | 2.67% |
| | 141-168 日 | 9 | 6.00% |
| | 169-196 日 | 8 | 5.33% |
| | 197-224 日 | 6 | 4.00% |
| | 225-252 日 | 6 | 4.00% |
| | 253-280 日 | 2 | 1.33% |
| | 281-308 日 | 2 | 1.33% |
| | 309-336 日 | 1 | 0.67% |
| | 337-364 日 | 1 | 0.67% |
| | 365-395 日 | 0 | 0.00% |
| | 396 日以降 | 2 | 1.33% |
| | 不明・未記載 | 0 | 0.00% |
| 未回復 | | 33 | 22.00% |
| 後遺症有 | | 0 | 0.00% |
| 死亡 | | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | | 3 | 2.00% |
| 合計 | | 150 | 100.00% |

*: ILD グレード 1 発現日から投与終了日が 14 日を超えていた(15 日以上)症例を継続症例と定義する

Table 3-25 ILD グレード 1 副作用発現後の本剤投与中止までの期間

| | | 症例数 | 症例割合 |
|---------------------|-----------|-------|---------|
| | | 101 | 100.00% |
| ILD 発現後の本剤投与中止までの期間 | 1-7 日* | 8 | 7.92% |
| | 8-14 日* | 3 | 2.97% |
| | 15-21 日 | 8 | 7.92% |
| | 22-28 日 | 5 | 4.95% |
| | 29-56 日 | 17 | 16.83% |
| | 57-84 日 | 8 | 7.92% |
| | 85-112 日 | 12 | 11.88% |
| | 113-140 日 | 8 | 7.92% |
| | 141-168 日 | 10 | 9.90% |
| | 169-196 日 | 7 | 6.93% |
| | 197-224 日 | 2 | 1.98% |
| | 225-252 日 | 3 | 2.97% |
| | 253-280 日 | 6 | 5.94% |
| | 281-308 日 | 3 | 2.97% |
| | 309-336 日 | 1 | 0.99% |
| | 337-364 日 | 0 | 0.00% |
| 不明・未記載 | 0 | 0.00% | |

*ILD グレード 1 発現日から投与終了日が 14 日を超えていた(15 日以上)症例を ILD 発現後の投与継続症例と定義し、これらは継続症例数には含めない。

3.5.7.2.11 再投与後に ILD が再発した症例

ILD 発現後に本剤投与を中止し、再投与後に ILD が再発した症例が 25 例認められた。25 例の最終観察時点の転帰は、19 例で回復又は軽快、5 例で未回復、1 例で死亡であった。

3.5.7.3 感染症

感染症の副作用発現割合、感染症の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別）、感染症の副作用初回発現時期及び感染症の種類別初回発現時期一覧を、それぞれ [Table 3-11](#)、[Table 3-13](#)、[Figure 3-6](#) 及び [Table 3-26](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、感染症の副作用を 196 例（11.57%）認め、そのうち 89 件が重篤であった。転帰は 183 件が回復又は軽快した。

2240 試験の感染症の副作用の発現割合は、17.15%であった。本調査の感染症の発現割合は 11.57%であり、2240 試験の発現割合と類似していた。

「感染症」のうち、発現割合 5%以上の事象は認められなかったが、比較的高い頻度で報告された副作用は、肺炎（3.07%、52/1,694 例）、带状疱疹（1.53%、26/1,694 例）、細菌性肺炎（1.00%、17/1,694 例）であった。2240 試験の「感染症（その他）」の中で頻度高く報告された副作用は、肺炎（2.55%、7/274 例）、鼻咽頭炎及び口腔ヘルペス（1.46%、4/274 例）、毛包炎、爪囲炎、尿路感染及び肺感染（1.09%、3/274 例）であった。

また、Figure 3-6 及び Table 3-26 に示すとおり、感染症の副作用の初回発現は、投与期間中を通して散見されたことから、投与中、感染症の発現に注意が必要であると考ええる。

B 型肝炎は 2 例認められ、それぞれ本剤投与開始後 165 日と 179 日に発現した。結核は 1 例認められ、本剤投与開始後 103 日に発現した。带状疱疹は 26 例で認められ、その初回発現日は広範囲であったが、1～112 日の間に約 8 割が発現した。その他の感染症は、1～140 日の間で約 8 割が発現した。

Figure 3-6 感染症の副作用初回発現時期

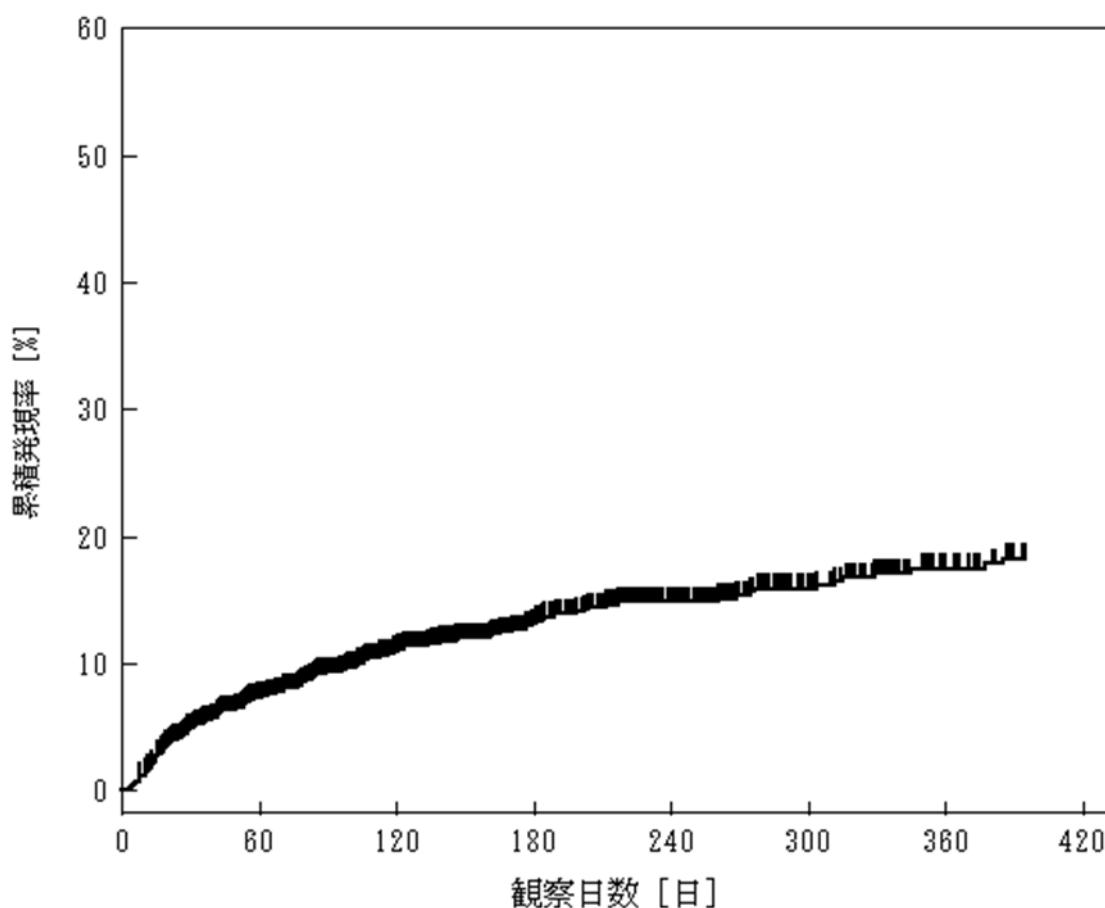


Table 3-26 感染症の種類別初回副作用発現時期

| 本剤投与開始から初回発現までの期間 | 感染症の種類 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------|---------|------|---------|---------|------|-----|---------|-------|------|------|---------|---------|------|--------|---------|
| | 感染症 | | B型肝炎 | | B型肝炎の再燃 | | 結核 | | 結核の再燃 | | 帯状疱疹 | | 帯状疱疹の再燃 | | その他感染症 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 1-7日 | 12 | 6.12% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 11 | 6.43% |
| 8-14日 | 26 | 13.27% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 4 | 15.38% | 0 | — | 22 | 12.87% |
| 15-21日 | 26 | 13.27% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 26 | 15.20% |
| 22-28日 | 12 | 6.12% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 12 | 7.02% |
| 29-56日 | 41 | 20.92% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 9 | 34.62% | 0 | — | 33 | 19.30% |
| 57-84日 | 22 | 11.22% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 4 | 15.38% | 0 | — | 18 | 10.53% |
| 85-112日 | 15 | 7.65% | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 100.00% | 0 | — | 2 | 7.69% | 0 | — | 12 | 7.02% |
| 113-140日 | 11 | 5.61% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 10 | 5.85% |
| 141-168日 | 5 | 2.55% | 1 | 50.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 4 | 2.34% |
| 169-196日 | 8 | 4.08% | 1 | 50.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 7 | 4.09% |
| 197-224日 | 5 | 2.55% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 5 | 2.92% |
| 225-252日 | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% |
| 253-280日 | 4 | 2.04% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 3 | 1.75% |
| 281-308日 | 1 | 0.51% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 0.58% |
| 309-336日 | 3 | 1.53% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 3 | 1.75% |
| 337-364日 | 1 | 0.51% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 0.58% |
| 365-395日 | 2 | 1.02% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 2 | 1.17% |
| 不明・未記載 | 2 | 1.02% | 0 | 0.00% | 0 | — | 0 | 0.00% | 0 | — | 1 | 3.85% | 0 | — | 1 | 0.58% |
| 合計 | 196 | 100.00% | 2 | 100.00% | 0 | — | 1 | 100.00% | 0 | — | 26 | 100.00% | 0 | — | 171 | 100.00% |

3.5.7.3.1 B型肝炎

B型肝炎の発現状況及びB型肝炎ウイルスキャリア検査結果を、それぞれ Table 3-27 及び Table 3-28 に示す。

調査票の患者背景のB型肝炎キャリアの項で、HBs抗原もしくはHBV-DNA定量が陽性と記載された症例を、B型肝炎のキャリア症例とし、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗原、HBe抗体のいずれかが陽性であり、HBs抗原及びHBV-DNAのどちらも陽性ではない症例をB型肝炎既感染症例として集計した。

B型肝炎既感染症例は46例登録された。本症例では、B型肝炎の再燃を認めず、本剤投与開始後にグレード1の肝障害が認められたが、本剤中止後に回復した。

B型肝炎キャリア11例では、1例でB型肝炎の発現が認められた。本剤中止、転帰は未回復であった。本剤の免疫抑制作用により惹起されると考えられているB型肝炎の再燃やキャリア患者によるB型肝炎の発現は、本調査結果では低頻度であった。

また B 型肝炎キャリア及び既感染症例以外の症例で B 型肝炎を 1 例認めた。本剤中止、転帰は軽快であった。

本剤の添付文書の重要な基本的注意の項に「B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。」と記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-27 B 型肝炎既感染及びキャリア症例の B 型肝炎の発現状況

| B 型肝炎背景情報 | 症例数 | B 型肝炎発現症例数 | B 型肝炎の適応を持つ薬剤を有害事象の予防として併用した症例数 |
|-------------|-----|------------|---------------------------------|
| B 型肝炎既感染症例 | 46 | 0 | 0 |
| B 型肝炎キャリア症例 | 11 | 1 | 1 |

Table 3-28 B 型肝炎ウイルスキャリア検査結果一覧表

| 検査項目内訳 | 症例数 |
|------------|-----|
| HBs 抗原 | 11 |
| HBs 抗体 | 2 |
| HBc 抗体 | 4 |
| HBe 抗原 | 0 |
| HBe 抗体 | 8 |
| HBV-DNA 定量 | 5 |

各検査項目のうち、+である症例数をカウント
検査項目内訳は重複集計

3.5.7.3.2 結核

結核の既往歴を有する症例の結核の発現状況を [Table 3-29](#) に示す。

本調査では、結核合併症例での使用症例は認められなかった。また、結核既往症例での結核の再燃は認められなかったが、結核の既往を有さない症例で結核の副作用を 1 例 (0.06%) に認めた。2240 試験では認められず、本調査で結核が 1 例認められたが、発現割合は低値であった。

なお、結核の発症については本剤の免疫抑制作用による影響があると考えられることから、添付文書の慎重投与、重要な基本的注意の項に、感染症の発現又は悪化、結核の再活性化に関する注意喚起を記載している。

Table 3-29 結核の既往症例の結核の発現状況

| | 症例数 | 結核の適応を持つ薬剤を有害事象の予防として併用 | 結核の副作用 | 症例数 |
|--------|-----|-------------------------|--------|-----|
| 結核既往症例 | 17 | 無 | 無 | 16 |
| | | | 有 | 0 |
| | | 有 | 無 | 1 |
| | | | 有 | 0 |

3.5.7.3.3 帯状疱疹

本調査では、帯状疱疹の再燃は認められなかったが、帯状疱疹の既往を有さない患者で帯状疱疹の副作用を 26 例 (1.52%) 認め、そのうち、9 件が重篤で、22 件が回復又は軽快した。2240 試験の発現割合は 2 例 (0.73%) であり、本調査の発現割合は 2240 試験の発現割合と類似していた。

3.5.7.3.4 その他の感染症

その他の感染症のうち、主な重篤な副作用 (PT 名称) は、肺炎 22 例、細菌性肺炎 13 例及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 8 例であった。

3.5.7.4 口内炎

口内炎の副作用発現割合、口内炎の副作用一覧 (最悪時グレード別・PT 別) 及び口内炎の副作用初回発現時期を [Table 3-11](#)、[Table 3-13](#) 及び [Figure 3-7](#) に示す。また、口内炎のグレード別副作用の転帰と回復又は軽快までの期間を、[Table 3-30](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、口内炎の副作用を 770 例 (45.45%) に 775 件認め、そのうち 31 例が重篤であった。775 件の副作用のうち 658 件が回復又は軽快した。

口内炎関連副作用の発現割合は、2240 試験で 56.93%、本調査で 45.45% であり、類似していた。

また [Figure 3-7](#) に示すように、口内炎は投与開始から急速に初回発現症例が増えていることから、投与開始後の早い時期に特に注意が必要であると考えられる。

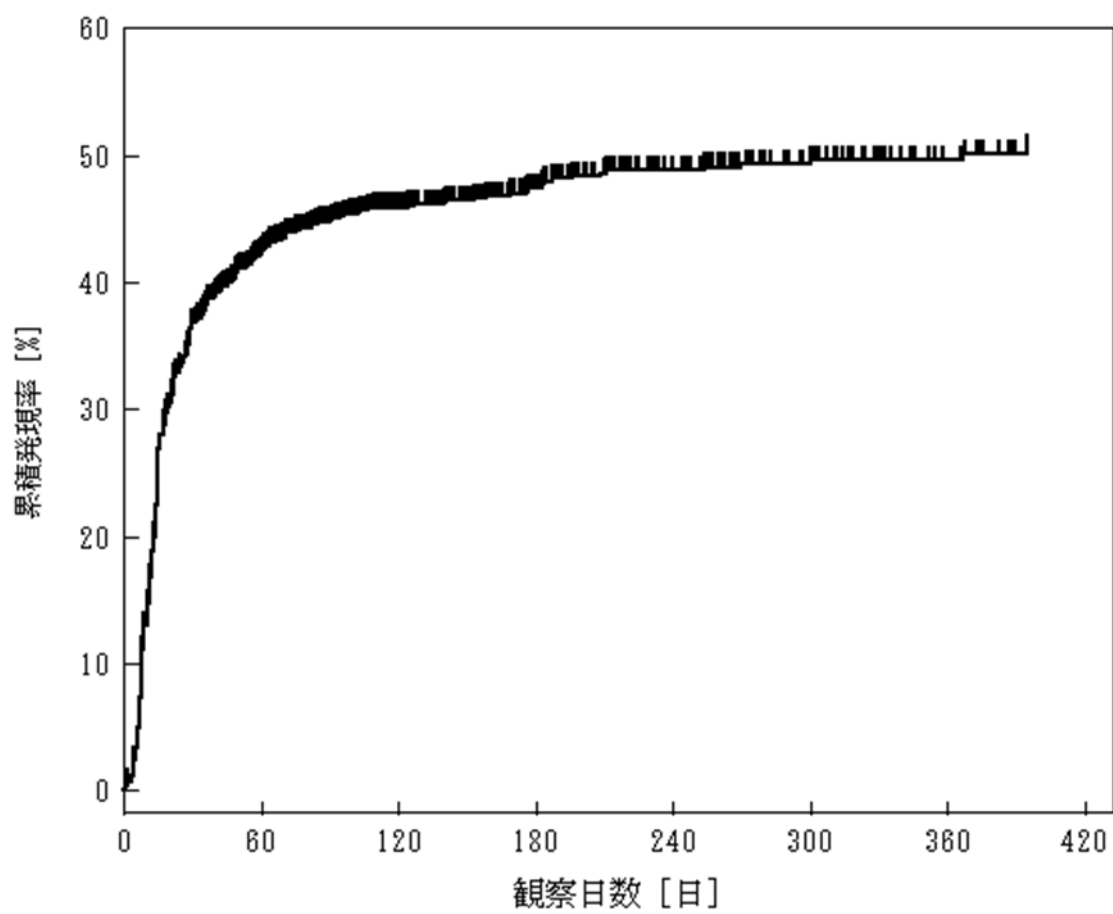
Figure 3-7 口内炎の副作用初回発現時期

Table 3-30 **グレード別口内炎の転帰と回復又は軽快までの期間**

| 転帰 | | 重篤 | 非重篤 | 不明 | 合計 | 件数割合 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 | 不明・未記載 |
|------------------|----------|----|-----|----|-----|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 回復または軽快 | | 26 | 631 | 1 | 658 | 84.90% | 329 | 274 | 55 | 0 | 0 | 0 |
| 発現から回復または軽快までの期間 | 1-7日 | 0 | 47 | 0 | 47 | — | 32 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 8-14日 | 3 | 94 | 0 | 97 | — | 55 | 37 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 15-21日 | 8 | 100 | 0 | 108 | — | 58 | 36 | 14 | 0 | 0 | 0 |
| | 22-28日 | 3 | 59 | 1 | 63 | — | 24 | 32 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| | 29-56日 | 3 | 103 | 0 | 106 | — | 54 | 43 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| | 57-84日 | 5 | 76 | 0 | 81 | — | 40 | 36 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 85-112日 | 1 | 31 | 0 | 32 | — | 12 | 15 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 113-140日 | 1 | 24 | 0 | 25 | — | 9 | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 141-168日 | 0 | 18 | 0 | 18 | — | 12 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 169-196日 | 0 | 12 | 0 | 12 | — | 4 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 197-224日 | 0 | 9 | 0 | 9 | — | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 225-252日 | 1 | 6 | 0 | 7 | — | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 253-280日 | 0 | 7 | 0 | 7 | — | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 281-308日 | 0 | 4 | 0 | 4 | — | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 309-336日 | 0 | 3 | 0 | 3 | — | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 337-364日 | 0 | 7 | 0 | 7 | — | 1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 365-395日 | 1 | 6 | 0 | 7 | — | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 396日以降 | 0 | 8 | 0 | 8 | — | 2 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 不明・未記載 | 0 | 17 | 0 | 17 | — | 12 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 未回復 | | 4 | 99 | 0 | 103 | 13.29% | 47 | 48 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| 後遺症有 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.00% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.00% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不明・未記載 | | 1 | 12 | 1 | 14 | 1.81% | 8 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | | 31 | 742 | 2 | 775 | 100.00% | 384 | 325 | 66 | 0 | 0 | 0 |

3.5.7.5 血清クレアチニン値の上昇

血清クレアチニン値上昇の副作用発現割合、血清クレアチニン値上昇の副作用一覧（最悪時グレード別・PT別）及び血清クレアチニン値上昇の副作用初回発現時期を、Table 3-11、Table 3-13及びFigure 3-8に示す。

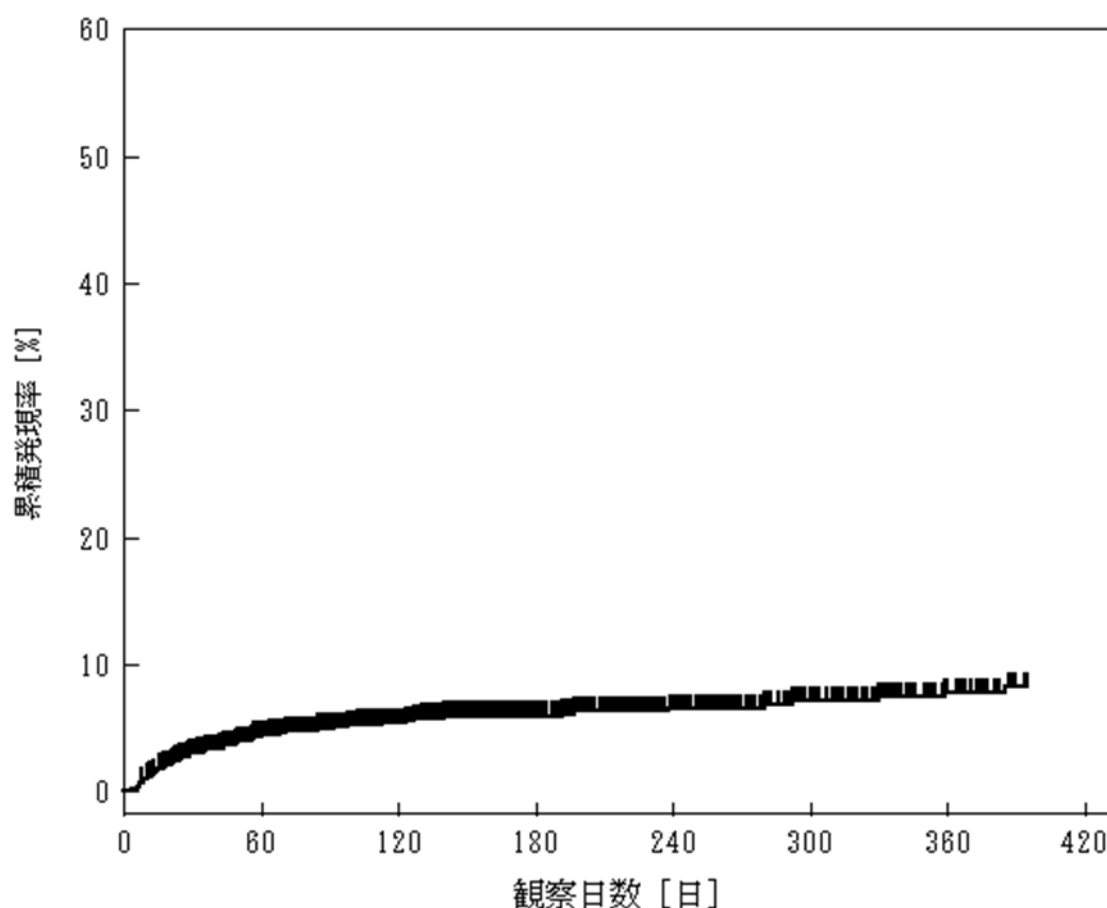
安全性解析対象症例 1,694 例中、血清クレアチニンの上昇の副作用を 95 例（5.61%）に 95 件認め、そのうち 11 例が重篤であった。95 例の副作用のうち 61 例が回復又は軽快した。

血清クレアチニン値の上昇の発現割合は、2240 試験で 5.84%、本調査では 5.61%であり、類似していた。

本剤投与により、腎機能障害が惹起されることが知られているため、血清クレアチニンの上昇も報告されたものと思われる。添付文書の重要な基本的注意の項に「重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。」と記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

また、Figure 3-8に示すように、血清クレアチニン値上昇の初回発現は、投与期間中を通して散見されたことから、投与開始期間中、腎機能の状況を把握する必要があるものと考えている。

Figure 3-8 血清クレアチニン値の上昇の副作用初回発現時期



3.5.7.6 高血糖

高血糖の副作用発現割合、高血糖の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別）及び高血糖の副作用初回発現時期を、Table 3-11、Table 3-13 及び Figure 3-9 に示す。

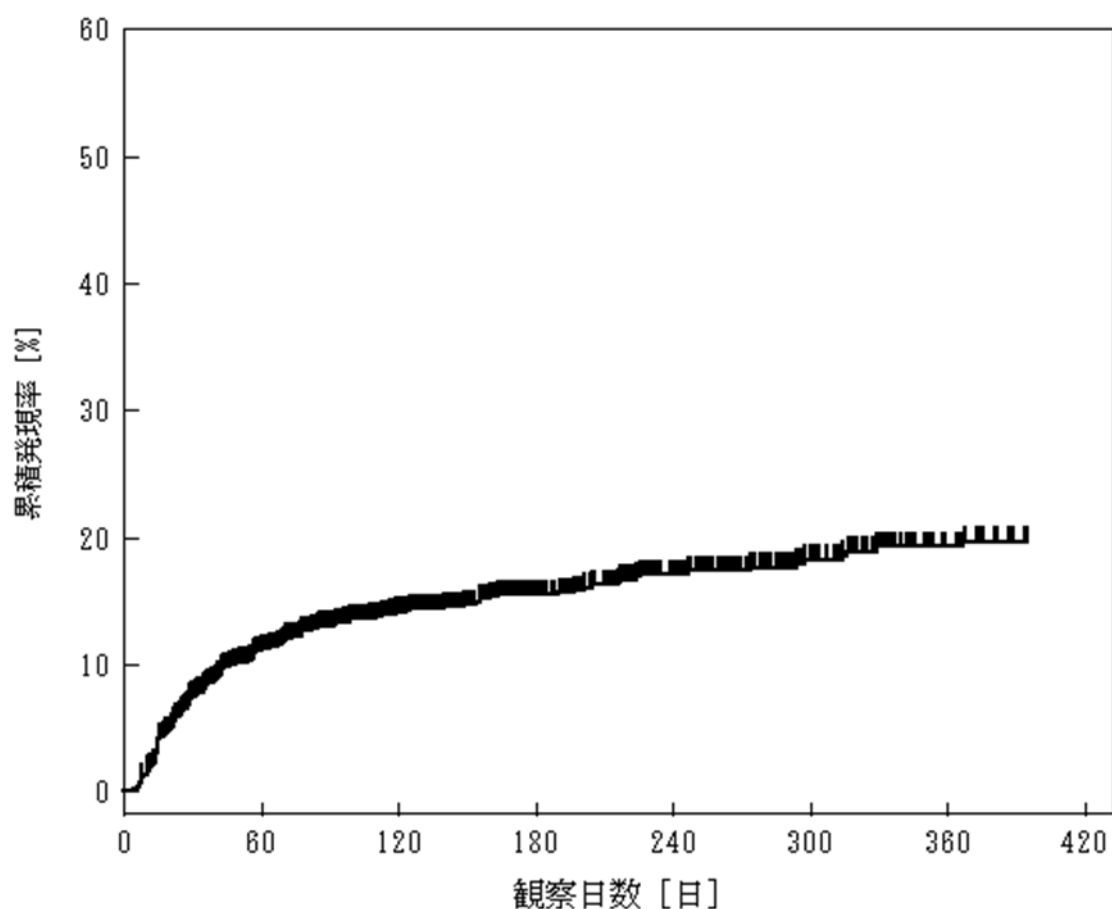
安全性解析対象症例 1,694 例中、高血糖関連の副作用を 241 例（14.23%）に 251 件認め、そのうち 36 件が重篤であった。252 件の副作用のうち 153 件が回復又は軽快した。

高血糖関連の副作用発現割合は、2240 試験で 12.41%、本調査で 14.23%であり、類似していた。

添付文書の重要な基本的注意の項に「高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。」と記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

また、Figure 3-9 に示すように、高血糖の初回発現は、投与開始 3 ヶ月後まで急速に増加し、その後も徐々に増加したことから、投与期間中を通してその発現に注意が必要であると考えている。

Figure 3-9 高血糖の副作用初回発現時期



3.5.7.7 肝機能障害

肝機能障害の副作用発現割合、肝機能障害の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別）及び肝機能障害の副作用初回発現時期を、Table 3-11、Table 3-13 及び Figure 3-10 に示す。

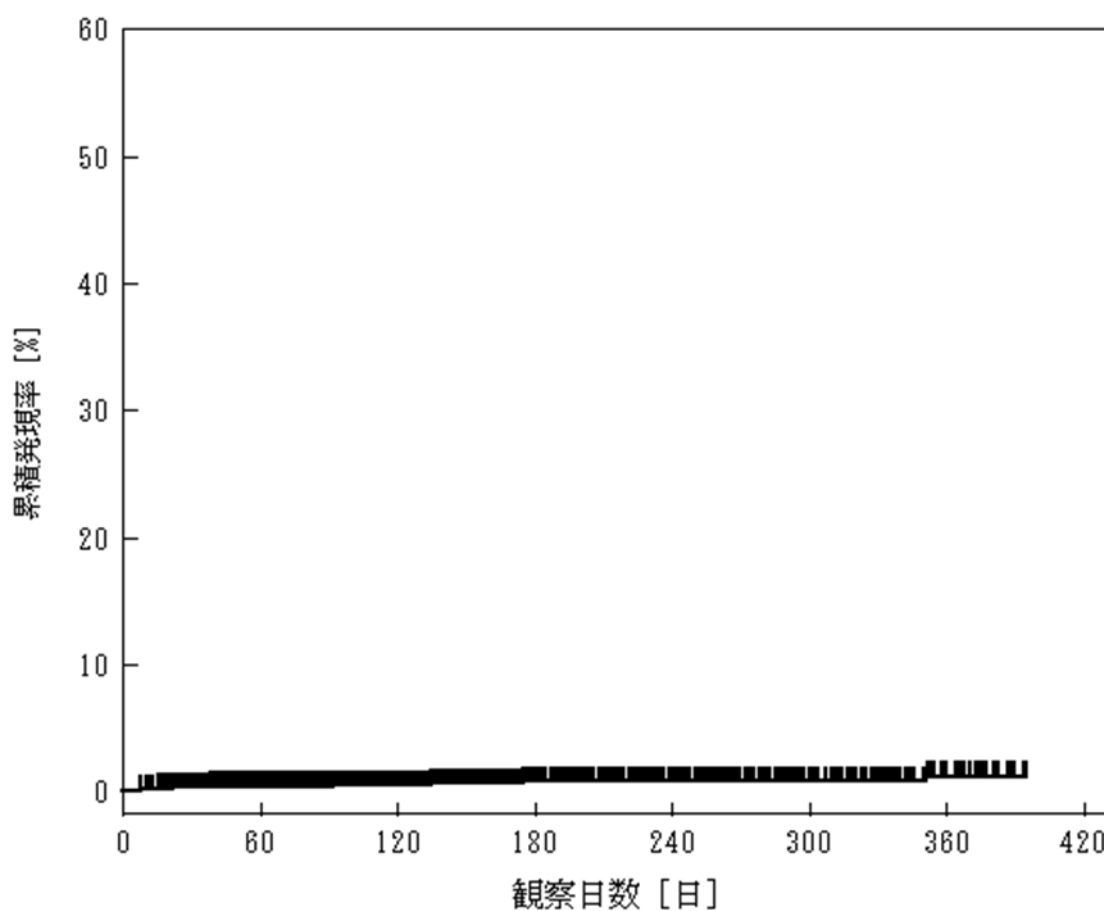
安全性解析対象症例 1,694 例中、肝機能障害の副作用を 11 例 (0.65%) に認め、そのうち 5 件が重篤であった。11 件の副作用のうち 10 件が回復又は軽快した。

2240 試験の肝機能障害の副作用発現割合は 0.73% であり、本調査の発現割合 (0.65%) と類似していた。

本剤投与により肝機能障害が惹起されることが知られており、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項で「肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。」と記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

また、Figure 3-10 に示すように、肝機能障害の初回発現は、投与直後から認められその後も継続して認められている。

Figure 3-10 肝機能障害の副作用初回発現時期



3.5.7.8 腎機能障害

腎機能障害の副作用発現割合、腎機能障害の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別）及び腎機能障害の副作用初回発現時期を、Table 3-11、Table 3-13 及び Figure 3-11 に示す。

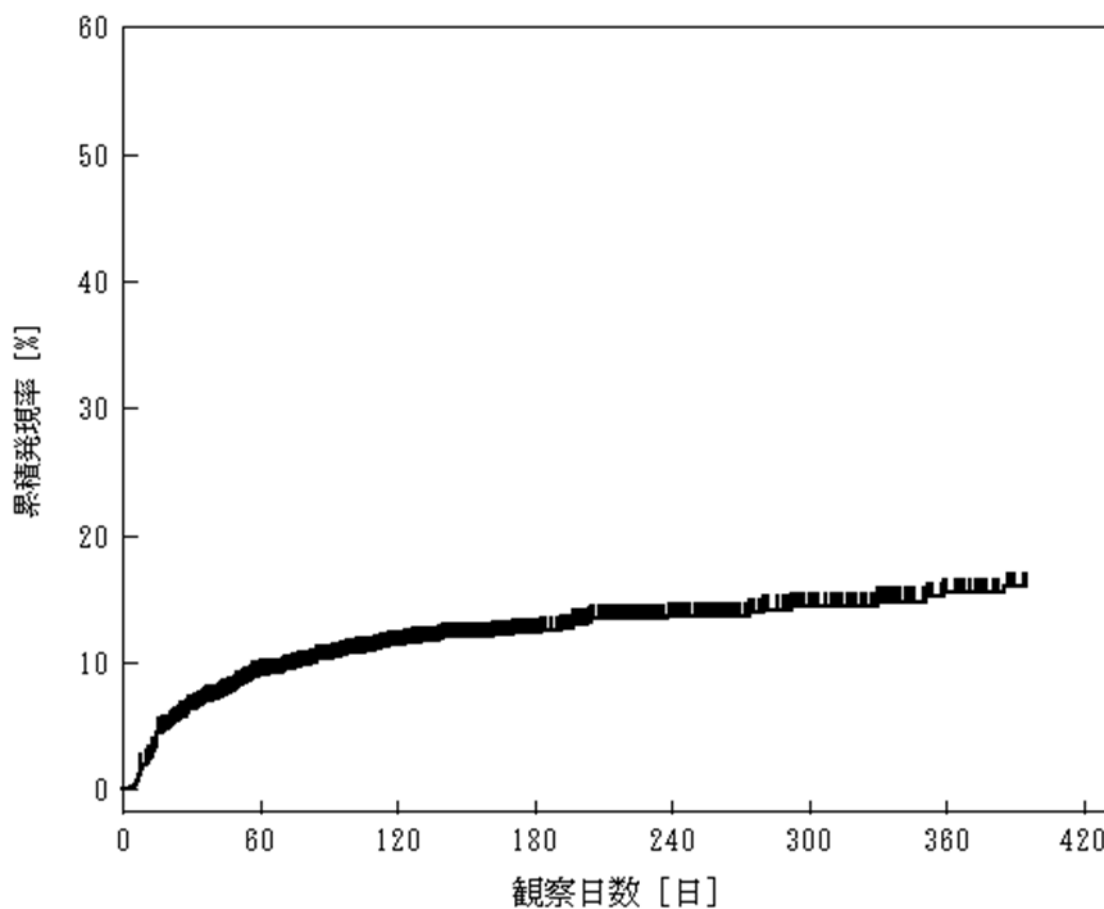
安全性解析対象症例 1,694 例中、腎機能障害の副作用を 195 例（11.51%）に 218 件認め、そのうち 41 件が重篤であった。218 件の副作用のうち 128 件が回復又は軽快した。

2240 試験の腎機能障害の副作用発現割合は 7.66%であり、本調査の腎機能障害の副作用の発現割合 11.51%と類似していた。

本剤投与により腎機能障害が惹起されることが知られていることから、添付文書の重要な基本的注意の項に「重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。」と記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

また、Figure 3-11 に示すように、腎機能障害の副作用の初回発現は、投与直後から認められその後も継続して認められた。

Figure 3-11 腎機能障害の副作用初回発現時期



3.5.7.9 肝機能障害の悪化，腎機能障害の悪化

肝機能障害を合併する患者の肝機能障害の悪化及び腎機能障害を合併する患者の腎機能障害の悪化については、「3.5.9 特別な背景を有する患者」の項参照

3.5.7.10 貧血

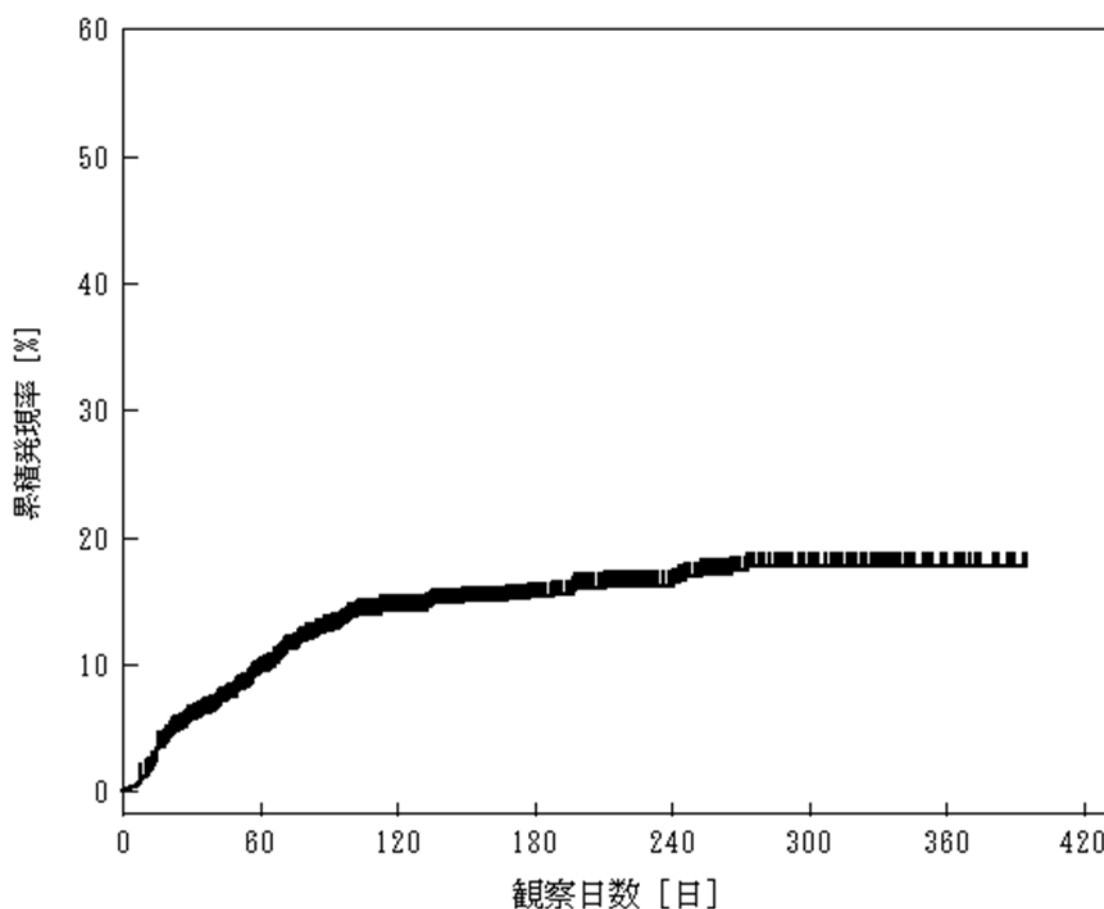
貧血の副作用発現割合，貧血の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別）及び貧血の副作用初回発現時期を，Table 3-11，Table 3-13 及び Figure 3-12 に示す。

重点調査項目の位置づけとは異なるものの、疾患の特性上、高頻度に認められる事象であることから関連事象をまとめて集計を行った。

安全性解析対象症例 1,694 例中、貧血の副作用を 226 例（13.34%）に 237 件認め、そのうち 45 件が重篤であった。237 件の副作用のうち 130 件が回復又は軽快した。2240 試験においても、貧血は高頻度（29.56%）に認められた副作用であった。

また、Figure 3-12 に示すように、貧血の初回発現は、投与開始 4 ヶ月後まで急速に増加したため、貧血は投与初期に発現する副作用であると考えられる。

Figure 3-12 貧血の副作用初回発現時期



3.5.8 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例 1,694 例の患者背景要因別副作用発現割合を Table 3-31 に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するため、以下の患者背景要因や併用薬や本剤投与量別に、Fisher 検定又は Mann-Whitney U 検定を実施した。なお、有意水準は両側 5%とした。

性別, 年齢, 受診区分, 体重, 本剤使用理由, 転移部位, 診断時の病期分類 (TNM 分類), アレルギー歴, 医薬品副作用歴, 投与開始時既往歴 (悪性腫瘍, 間質性肺疾患, 血液学的疾患), 投与開始時合併症 (結核, 帯状疱疹, B 型肝炎, その他の感染症, 悪性腫瘍, 間質性肺疾患, 血液学的疾患, 肝機能障害, 腎機能障害), ECOG Performance status, 本剤投与開始以前の治療 (手術, 動脈塞栓術, 放射線療法), 本剤投与開始以前の薬物療法 (IFN- α , IL-2, スニチニブ, ソラフェニブ, その他の薬剤), 服薬コンプライアンス状況, その他の併用薬剤, 原疾患に対するその他の治療 (手術, その他の治療), 開始時 1 日投与量, 1 日平均投与量, 実投与期間, 総投与期間, 総投与量

有意水準を 5% としたとき有意差が認められた項目について, それぞれ他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った。調整解析結果でも, 有意差を認めた要因は以下の 15 要因であった。これらについて詳述する。

- 年齢 (p=0.0010)
- 診断時の病期分類 (TNM 分類) (p=0.0008)
- 医薬品副作用歴 (p<0.0001)
- 既往歴 (悪性腫瘍) (p=0.0012)
- ECOG Performance status (p=0.0003)
- 本剤投与開始以前の薬物療法 (p=0.0025)
- 本剤投与開始以前の薬物療法 (IFN- α) (p<0.0001)
- その他の併用薬剤 (p<0.0001)
- 原疾患に対するその他の治療 (p=0.0088)
- 原疾患に対するその他の治療 (その他の治療) (p=0.0058)
- 開始時 1 日投与量 (p<0.0001)
- 1 日平均投与量 (p<0.0001)
- 実投与期間 (p<0.0001)
- 総投与期間 (p<0.0001)
- 総投与量 (p<0.0001)

Table 3-31 患者背景要因別副作用発現割合

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定 | |
|---------------------------|------------------------|-------|-------|---------|----------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例割合* | Fisher | Mann-Whitney |
| 全体 | | 1,694 | 1,469 | 86.72% | — | |
| 性別 | 男 | 1,293 | 1,121 | 86.70% | p=1.0000 | |
| | 女 | 400 | 347 | 86.75% | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 100.00% | | |
| 年齢 | 15歳未満 | 0 | 0 | — | p=0.0010 | |
| | 15歳～65歳未満 | 802 | 672 | 83.79% | | |
| | 65歳以上 | 887 | 792 | 89.29% | | |
| | 不明・未記載 | 5 | 5 | 100.00% | | |
| 受診区分 | 外来 | 887 | 786 | 88.61% | p=0.0147 | |
| | 入院 | 800 | 676 | 84.50% | | |
| | 入院・外来 | 4 | 4 | 100.00% | | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00% | | |
| 体重 | 40 kg 未満 | 40 | 30 | 75.00% | p=0.3269 | |
| | 40 kg～50 kg 未満 | 255 | 225 | 88.24% | | |
| | 50 kg～60 kg 未満 | 479 | 415 | 86.64% | | |
| | 60 kg～70 kg 未満 | 370 | 321 | 86.76% | | |
| | 70 kg～80 kg 未満 | 141 | 126 | 89.36% | | |
| | 80 kg 以上 | 44 | 40 | 90.91% | | |
| | 未測定 | 356 | 304 | 85.39% | | |
| | 不明・未記載 | 9 | 8 | 88.89% | | |
| 本剤使用理由 | 根治切除不能腎細胞癌 | 81 | 64 | 79.01% | p=0.0387 | |
| | 転移性腎細胞癌 | 1,525 | 1,332 | 87.34% | | |
| | 根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌 | 81 | 66 | 81.48% | | |
| | 転移性腎細胞癌+その他 | 6 | 6 | 100.00% | | |
| | 根治切除不能腎細胞癌+転移性腎細胞癌+その他 | 1 | 1 | 100.00% | | |
| 転移部位(本剤使用理由に転移性腎細胞癌を含む場合) | 無 | 5 | 3 | 60.00% | p=0.1271 | |
| | 有 | 1,608 | 1,402 | 87.19% | | |
| 診断時の病期分類(TNM分類) | I期 | 301 | 268 | 89.04% | p=0.0008 | |
| | II期 | 205 | 188 | 91.71% | | |
| | III期 | 302 | 270 | 89.40% | | |
| | IV期 | 848 | 711 | 83.84% | | |
| | 不明・未記載 | 38 | 32 | 84.21% | | |
| アレルギー歴 | 無 | 1,520 | 1,306 | 85.92% | p=0.0373 | |
| | 有 | 104 | 97 | 93.27% | | |
| | 不明・未記載 | 70 | 66 | 94.29% | | |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 806 | 666 | 82.63% | p<0.0001 | |
| | 有 | 847 | 766 | 90.44% | | |
| | 不明・未記載 | 41 | 37 | 90.24% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定 | |
|-------------------------|---|-------|-------|---------|----------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例割合* | Fisher | Mann-Whitney |
| 既往歴 | 無 | 1,293 | 1,106 | 85.54% | p=0.0091 | |
| | 有 | 401 | 363 | 90.52% | | |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,613 | 1,390 | 86.17% | p=0.0012 | |
| | 有 | 81 | 79 | 97.53% | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,683 | 1,459 | 86.69% | p=1.0000 | |
| | 有 | 11 | 10 | 90.91% | | |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,680 | 1,457 | 86.73% | p=0.7082 | |
| | 有 | 14 | 12 | 85.71% | | |
| 合併症 | 無 | 580 | 481 | 82.93% | p=0.0012 | |
| | 有 | 1,114 | 988 | 88.69% | | |
| 結核 | 無 | 1,694 | 1,469 | 86.72% | — | |
| | 有 | 0 | 0 | — | | |
| 帯状疱疹 | 無 | 1,692 | 1,467 | 86.70% | p=1.0000 | |
| | 有 | 2 | 2 | 100.00% | | |
| B型肝炎 | 無 | 1,692 | 1,468 | 86.76% | p=0.2481 | |
| | 有 | 2 | 1 | 50.00% | | |
| その他の感染症 | 無 | 1,654 | 1,431 | 86.52% | p=0.1556 | |
| | 有 | 40 | 38 | 95.00% | | |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,634 | 1,418 | 86.78% | p=0.6976 | |
| | 有 | 60 | 51 | 85.00% | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,686 | 1,461 | 86.65% | p=0.6073 | |
| | 有 | 8 | 8 | 100.00% | | |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,561 | 1,355 | 86.80% | p=0.6907 | |
| | 有 | 133 | 114 | 85.71% | | |
| 肝機能障害 | 無 | 1,607 | 1,389 | 86.43% | p=0.1922 | |
| | 有 | 87 | 80 | 91.95% | | |
| 腎機能障害 | 無 | 1,518 | 1,308 | 86.17% | p=0.0595 | |
| | 有 | 176 | 161 | 91.48% | | |
| ECOG Performance status | 0 | 932 | 832 | 89.27% | p=0.0003 | |
| | 1 | 535 | 451 | 84.30% | | |
| | 2 | 164 | 139 | 84.76% | | |
| | 3 | 53 | 38 | 71.70% | | |
| | 4 | 10 | 9 | 90.00% | | |
| 本剤投与開始以前の治療 | 無 | 221 | 179 | 81.00% | p=0.0104 | |
| | 有 | 1,473 | 1,290 | 87.58% | | |
| 手術 | 無 | 274 | 226 | 82.48% | p=0.0319 | |
| | 有 | 1,420 | 1,243 | 87.54% | | |
| 動脈塞栓術 | 無 | 1,640 | 1,419 | 86.52% | p=0.3047 | |
| | 有 | 54 | 50 | 92.59% | | |
| 放射線療法 | 無 | 1,367 | 1,187 | 86.83% | p=0.7857 | |
| | 有 | 327 | 282 | 86.24% | | |
| 本剤投与開始以前の薬物療法 | 無 | 38 | 26 | 68.42% | p=0.0025 | |
| | 有 | 1,656 | 1,443 | 87.14% | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定 | | |
|---------------|------------------|--------------------|--------|---------|----------|--------------|--|
| | | | 症例数 | 症例割合* | Fisher | Mann-Whitney | |
| IFN- α | 無 | 822 | 676 | 82.24% | p<0.0001 | | |
| | 有 | 870 | 791 | 90.92% | | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 2 | 100.00% | | | |
| IL-2 | 無 | 1,436 | 1,237 | 86.14% | p=0.1108 | | |
| | 有 | 258 | 232 | 89.92% | | | |
| スニチニブ | 無 | 550 | 481 | 87.45% | p=0.5420 | | |
| | 有 | 1,142 | 986 | 86.34% | | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 2 | 100.00% | | | |
| ソラフェニブ | 無 | 720 | 601 | 83.47% | p=0.0008 | | |
| | 有 | 974 | 868 | 89.12% | | | |
| その他の薬剤 | 無 | 1,340 | 1,162 | 86.72% | p=0.9299 | | |
| | 有 | 351 | 304 | 86.61% | | | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00% | | | |
| 服薬コンプライアンス状況 | 良好 | 1,568 | 1,356 | 86.48% | p=0.7549 | | |
| | 問題あり | 93 | 82 | 88.17% | | | |
| | 不明・未記載 | 33 | 31 | 93.94% | | | |
| その他の併用薬剤 | 無 | 171 | 109 | 63.74% | p<0.0001 | | |
| | 有 | 1,522 | 1,359 | 89.29% | | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 100.00% | | | |
| 原疾患に対するその他の治療 | 無 | 1,485 | 1,276 | 85.93% | p=0.0088 | | |
| | 有 | 209 | 193 | 92.34% | | | |
| 手術 | 無 | 1,659 | 1,437 | 86.62% | p=0.6132 | | |
| | 有 | 35 | 32 | 91.43% | | | |
| その他の治療 | 無 | 1,507 | 1,295 | 85.93% | p=0.0058 | | |
| | 有 | 187 | 174 | 93.05% | | | |
| 開始時 1 日投与量 | 5 mg 未満 | 2 | 2 | 100.00% | p<0.0001 | | |
| | 5 mg | 237 | 183 | 77.22% | | | |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 1 | 0 | 0.00% | | | |
| | 10 mg | 1,454 | 1,284 | 88.31% | | | |
| | 10 mg 超 | 0 | 0 | — | | | |
| 1 日平均投与量 | 5 mg 未満 | 6 | 6 | 100.00% | p<0.0001 | | |
| | 5 mg | 180 | 137 | 76.11% | | | |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 632 | 608 | 96.20% | | | |
| | 10 mg | 871 | 714 | 81.97% | | | |
| | 10 mg 超 | 0 | 0 | — | | | |
| 不明・未記載 | 不明・未記載 | 5 | 4 | 80.00% | | | |
| | 実投与期間(休薬期間を含まない) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 377 | 294 | 77.98% | p<0.0001 | |
| | | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 527 | 445 | 84.44% | | |
| | | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 341 | 309 | 90.62% | | |
| | | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 182 | 173 | 95.05% | | |
| | | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 262 | 244 | 93.13% | | |
| 不明・未記載 | 5 | 4 | 80.00% | | | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定 | |
|----------------|--------------------|-----|-------|---------|----------|--------------|
| | | | 症例数 | 症例割合* | Fisher | Mann-Whitney |
| 総投与期間(休薬期間を含む) | 1ヵ月以下(1~30日) | 345 | 262 | 75.94% | p<0.0001 | |
| | 3ヵ月以下(31~90日) | 510 | 429 | 84.12% | | |
| | 6ヵ月以下(91~180日) | 337 | 303 | 89.91% | | |
| | 9ヵ月以下(181~270日) | 165 | 159 | 96.36% | | |
| | 12ヵ月以下(271~365日) | 336 | 315 | 93.75% | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 100.00% | | |
| 総投与量 | 0.30 g 以下 | 440 | 347 | 78.86% | p<0.0001 | |
| | 0.30 g 超 0.90 g 以下 | 584 | 506 | 86.64% | | |
| | 0.90 g 超 1.80 g 以下 | 351 | 323 | 92.02% | | |
| | 1.80 g 超 2.70 g 以下 | 183 | 170 | 92.90% | | |
| | 2.70 g 超 3.65 g 以下 | 131 | 119 | 90.84% | | |
| | 3.65 g 超 | 0 | 0 | — | | |
| | 不明・未記載 | 5 | 4 | 80.00% | | |

*該当する患者背景要因の症例数に対する割合

年齢

年齢に関しては、「[3.5.9.2 高齢者](#)」の項で詳述する。

診断時の病期分類 (TNM 分類)

診断時の病期分類 (TNM 分類) の I 期, II 期, III 期及びIV期の副作用発現割合は, それぞれ 89.04%, 91.71%, 89.40% 及び 83.84% であり, II 期の症例で副作用発現割合が高かった。

診断時の病期分類 (TNM 分類) 別の 5% 以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を, [Table 3-32](#) に示す。診断時の病期分類別の副作用の発現割合を比較した結果, その発現頻度と副作用の種類は類似していた。

Table 3-32 診断時の病期分類（TNM 分類）別の主な副作用

| 事象名 | 診断時の病期分類(TNM 分類) | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------------------|--------|-------|-------|--------------|--------|-------|--------|---------------|--------|-------|--------|--------------|--------|-------|--------|
| | I 期(301 症例) | | | | II 期(205 症例) | | | | III 期(302 症例) | | | | IV 期(848 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 141 | 46.84% | 3 | 1.00% | 105 | 51.22% | 4 | 1.95% | 141 | 46.69% | 6 | 1.99% | 357 | 42.10% | 17 | 2.00% |
| 間質性肺疾患 | 87 | 28.90% | 28 | 9.30% | 71 | 34.63% | 26 | 12.68% | 83 | 27.48% | 31 | 10.26% | 202 | 23.82% | 94 | 11.08% |
| 血小板数減少 | 74 | 24.58% | 8 | 2.66% | 36 | 17.56% | 1 | 0.49% | 73 | 24.17% | 10 | 3.31% | 161 | 18.99% | 18 | 2.12% |
| 貧血 | 32 | 10.63% | 2 | 0.66% | 23 | 11.22% | 7 | 3.41% | 31 | 10.26% | 5 | 1.66% | 87 | 10.26% | 21 | 2.48% |
| 高血糖 | 23 | 7.64% | 1 | 0.33% | 24 | 11.71% | 2 | 0.98% | 34 | 11.26% | 7 | 2.32% | 63 | 7.43% | 8 | 0.94% |
| 発疹 | 18 | 5.98% | 1 | 0.33% | 23 | 11.22% | — | — | 31 | 10.26% | — | — | 58 | 6.84% | 1 | 0.12% |
| 白血球数減少 | 24 | 7.97% | 1 | 0.33% | 18 | 8.78% | — | — | 18 | 5.96% | — | — | 60 | 7.08% | 5 | 0.59% |
| 血中クレアチニン増加 | 20 | 6.64% | 2 | 0.66% | 9 | 4.39% | — | — | 23 | 7.62% | 3 | 0.99% | 40 | 4.72% | 6 | 0.71% |
| 腎機能障害 | 17 | 5.65% | 3 | 1.00% | 10 | 4.88% | 3 | 1.46% | 22 | 7.28% | 7 | 2.32% | 35 | 4.13% | 6 | 0.71% |
| 倦怠感 | 18 | 5.98% | 4 | 1.33% | 13 | 6.34% | 2 | 0.98% | 20 | 6.62% | 1 | 0.33% | 31 | 3.66% | 4 | 0.47% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 12 | 3.99% | — | — | 10 | 4.88% | 1 | 0.49% | 18 | 5.96% | — | — | 37 | 4.36% | — | — |
| 肝機能異常 | 15 | 4.98% | 1 | 0.33% | 11 | 5.37% | 2 | 0.98% | 9 | 2.98% | 1 | 0.33% | 33 | 3.89% | 1 | 0.12% |
| 鼻出血 | 11 | 3.65% | — | — | 11 | 5.37% | — | — | 11 | 3.64% | — | — | 22 | 2.59% | — | — |
| 肺炎 | 9 | 2.99% | 6 | 1.99% | 5 | 2.44% | 2 | 0.98% | 20 | 6.62% | 10 | 3.31% | 17 | 2.00% | 4 | 0.47% |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | 2.66% | — | — | 2 | 0.98% | — | — | 17 | 5.63% | 1 | 0.33% | 12 | 1.42% | — | — |

医薬品副作用歴

医薬品副作用歴「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 82.63%及び 90.44%であり、医薬品副作用歴「有」の症例で副作用発現割合が高かった。

医薬品副作用歴「有」群もしくは「無」群で 5%以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を、Table 3-33 に示す。

医薬品副作用歴「有」群で認められた副作用の発現割合を「無」群と比較した結果、その発現頻度と副作用の種類は類似していた。

一般的に医薬品副作用歴のある患者では、薬剤に対する感受性・反応性が高いと考えられており、本調査でも医薬品副作用歴「有」群の副作用発現割合が有意に高かった。

Table 3-33 医薬品副作用歴有無別の主な副作用

| 事象名 | 医薬品副作用歴 | | | | | | | |
|-------------|-----------|--------|-------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | 無(806 症例) | | | | 有(847 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 329 | 40.82% | 13 | 1.61% | 418 | 49.35% | 16 | 1.89% |
| 間質性肺疾患 | 200 | 24.81% | 88 | 10.92% | 243 | 28.69% | 90 | 10.63% |
| 血小板数減少 | 142 | 17.62% | 21 | 2.61% | 201 | 23.73% | 16 | 1.89% |
| 貧血 | 89 | 11.04% | 21 | 2.61% | 85 | 10.04% | 14 | 1.65% |
| 高血糖 | 64 | 7.94% | 14 | 1.74% | 75 | 8.85% | 3 | 0.35% |
| 発疹 | 48 | 5.96% | 1 | 0.12% | 81 | 9.56% | 1 | 0.12% |
| 白血球数減少 | 49 | 6.08% | 3 | 0.37% | 70 | 8.26% | 3 | 0.35% |
| 血中クレアチニン増加 | 36 | 4.47% | 6 | 0.74% | 58 | 6.85% | 5 | 0.59% |
| 腎機能障害 | 36 | 4.47% | 9 | 1.12% | 46 | 5.43% | 9 | 1.06% |
| 倦怠感 | 32 | 3.97% | 7 | 0.87% | 51 | 6.02% | 4 | 0.47% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 27 | 3.35% | — | — | 52 | 6.14% | 1 | 0.12% |

既往歴（悪性腫瘍）

既往歴（悪性腫瘍）「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 86.17%及び 97.53%であり、既往歴（悪性腫瘍）「有」の症例で副作用発現割合が高かった。

既往歴（悪性腫瘍）「有」群もしくは「無」群で 5%以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を、Table 3-34 に示す。既往歴（悪性腫瘍）「有」群で認められた副作用の発現割合を「無」群と比較した結果、発現頻度と副作用の種類に大きな違いは見られないものの、既往歴（悪性腫瘍）「有」群での間質性肺疾患の発現割合が高かった。間質性肺疾患の発現割合が高いことが、既往歴（悪性腫瘍）「有」群での高い副作用発現割合に影響を及ぼしたと考えられる。

Table 3-34 既往歴（悪性腫瘍）有無別の主な副作用

| 事象名 | 既往歴（悪性腫瘍） | | | | | | | |
|------------|-------------|--------|-------|--------|----------|--------|-------|--------|
| | 無(1,613 症例) | | | | 有(81 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 724 | 44.89% | 29 | 1.80% | 40 | 49.38% | 1 | 1.23% |
| 間質性肺疾患 | 420 | 26.04% | 171 | 10.60% | 33 | 40.74% | 12 | 14.81% |
| 血小板数減少 | 326 | 20.21% | 34 | 2.11% | 24 | 29.63% | 3 | 3.70% |
| 貧血 | 169 | 10.48% | 35 | 2.17% | 8 | 9.88% | — | — |
| 高血糖 | 139 | 8.62% | 17 | 1.05% | 5 | 6.17% | 1 | 1.23% |
| 発疹 | 123 | 7.63% | 2 | 0.12% | 7 | 8.64% | — | — |
| 白血球数減少 | 110 | 6.82% | 6 | 0.37% | 10 | 12.35% | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 90 | 5.58% | 11 | 0.68% | 5 | 6.17% | — | — |
| 腎機能障害 | 82 | 5.08% | 17 | 1.05% | 3 | 3.70% | 2 | 2.47% |
| 倦怠感 | 82 | 5.08% | 11 | 0.68% | 2 | 2.47% | — | — |
| 下痢 | 48 | 2.98% | 7 | 0.43% | 5 | 6.17% | — | — |
| 肺炎 | 47 | 2.91% | 20 | 1.24% | 5 | 6.17% | 2 | 2.47% |
| 糖尿病 | 42 | 2.60% | 11 | 0.68% | 5 | 6.17% | 1 | 1.23% |

ECOG Performance status (PS)

PS「0」，「1」，「2」，「3」及び「4」の副作用発現割合は，それぞれ 89.27%，84.30%，84.76%，71.70%及び90.00%であり，PS「4」群の副作用発現割合が高かった。

PSの各群の5%以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を，Table 3-35に示す。

各PSの副作用発現割合と種類を比較した結果，各群の発現頻度と副作用の種類は類似していた。PSの各群の発現割合に差が見られたが，PS「3」群が最も発現割合が低く，PSの進行に伴い，副作用発現割合が高くなるという一定の傾向はみられなかった。

Table 3-35 PS 別の主な副作用

| 事象名 | ECOG Performance status | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------|--------|-------|-------|-----------|--------|-------|--------|-----------|--------|-------|--------|----------|--------|-------|-------|----------|--------|-------|--------|
| | 0(932 症例) | | | | 1(535 症例) | | | | 2(164 症例) | | | | 3(53 症例) | | | | 4(10 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 469 | 50.32% | 14 | 1.50% | 212 | 39.63% | 13 | 2.43% | 64 | 39.02% | 3 | 1.83% | 15 | 28.30% | — | — | 4 | 40.00% | — | — |
| 間質性肺疾患 | 267 | 28.65% | 93 | 9.98% | 141 | 26.36% | 64 | 11.96% | 33 | 20.12% | 20 | 12.20% | 11 | 20.75% | 5 | 9.43% | 1 | 10.00% | 1 | 10.00% |
| 血小板数減少 | 185 | 19.85% | 13 | 1.39% | 108 | 20.19% | 14 | 2.62% | 37 | 22.56% | 7 | 4.27% | 15 | 28.30% | 2 | 3.77% | 5 | 50.00% | 1 | 10.00% |
| 貧血 | 84 | 9.01% | 9 | 0.97% | 61 | 11.40% | 16 | 2.99% | 29 | 17.68% | 10 | 6.10% | 2 | 3.77% | — | — | 1 | 10.00% | — | — |
| 高血糖 | 101 | 10.84% | 13 | 1.39% | 35 | 6.54% | 3 | 0.56% | 8 | 4.88% | 2 | 1.22% | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 発疹 | 89 | 9.55% | 1 | 0.11% | 34 | 6.36% | 1 | 0.19% | 6 | 3.66% | — | — | — | — | — | — | 1 | 10.00% | — | — |
| 白血球数減少 | 61 | 6.55% | 1 | 0.11% | 38 | 7.10% | 5 | 0.93% | 12 | 7.32% | — | — | 7 | 13.21% | — | — | 2 | 20.00% | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 54 | 5.79% | 2 | 0.21% | 32 | 5.98% | 6 | 1.12% | 8 | 4.88% | 3 | 1.83% | — | — | — | — | 1 | 10.00% | — | — |
| 腎機能障害 | 46 | 4.94% | 8 | 0.86% | 29 | 5.42% | 8 | 1.50% | 9 | 5.49% | 3 | 1.83% | 1 | 1.89% | — | — | — | — | — | — |
| 倦怠感 | 42 | 4.51% | 4 | 0.43% | 28 | 5.23% | 3 | 0.56% | 11 | 6.71% | 4 | 2.44% | 1 | 1.89% | — | — | 2 | 20.00% | — | — |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 45 | 4.83% | 1 | 0.11% | 25 | 4.67% | — | — | 9 | 5.49% | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 食欲減退 | 24 | 2.58% | 4 | 0.43% | 26 | 4.86% | 5 | 0.93% | 12 | 7.32% | 5 | 3.05% | 1 | 1.89% | — | — | 1 | 10.00% | — | — |

本剤投与開始以前の薬物療法, 本剤投与開始以前の薬物療法 (IFN- α)

本剤投与開始以前の薬物療法「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 68.42% 及び 87.14% であり、本剤投与開始以前の薬物療法「有」の症例で副作用発現割合が高かった。また本剤投与開始以前の薬物療法 (IFN- α) 「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 82.24% 及び 90.92% であり、本剤投与開始以前の薬物療法 (IFN- α) 「有」の症例で副作用発現割合が高かった。

本剤投与開始以前の薬物療法「有」群もしくは「無」群で 5% 以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を、Table 3-36 に、本剤投与開始以前の薬物療法 (IFN- α) 「有」群もしくは「無」群で 5% 以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を、Table 3-37 に示す。

本剤投与開始以前の薬物療法「有」群で認められた副作用の発現割合を「無」群と比較した結果、その発現頻度と副作用の種類に大きな違いは見られないものの、間質性肺疾患、白血球数減少、血中クレアチニン増加及び腎機能障害が「有」群で発現割合が高かった。

本剤投与開始以前に薬物療法を受けている症例は、受けていない症例に比べて病態が進行している可能性が高いことから、本剤投与開始以前の薬物療法「有」群で副作用発現割合が高くなった可能性が考えられる。

また IFN- α 以外の本剤投与開始以前の薬物療法については、スニチニブでは同等の発現割合であったが、IL-2 及びソラフェニブでは薬物療法「有」群で発現割合が高かった。

Table 3-36 本剤投与開始以前の薬物療法有無別の主な副作用

| 事象名 | 本剤投与開始以前の薬物療法 | | | | | | | |
|------------|---------------|--------|-------|-------|------------|--------|-------|--------|
| | 無(38 症例) | | | | 有(1656 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 15 | 39.47% | — | — | 749 | 45.23% | 30 | 1.81% |
| 間質性肺疾患 | 7 | 18.42% | 3 | 7.89% | 446 | 26.93% | 180 | 10.87% |
| 血小板数減少 | 6 | 15.79% | 1 | 2.63% | 344 | 20.77% | 36 | 2.17% |
| 貧血 | 4 | 10.53% | 1 | 2.63% | 173 | 10.45% | 34 | 2.05% |
| 高血糖 | 1 | 2.63% | — | — | 143 | 8.64% | 18 | 1.09% |
| 発疹 | 4 | 10.53% | — | — | 126 | 7.61% | 2 | 0.12% |
| 白血球数減少 | — | — | — | — | 120 | 7.25% | 6 | 0.36% |
| 血中クレアチニン増加 | — | — | — | — | 95 | 5.74% | 11 | 0.66% |
| 腎機能障害 | — | — | — | — | 85 | 5.13% | 19 | 1.15% |
| 倦怠感 | 1 | 2.63% | — | — | 83 | 5.01% | 11 | 0.66% |
| 肝機能異常 | 3 | 7.89% | — | — | 66 | 3.99% | 5 | 0.30% |
| 食欲減退 | 4 | 10.53% | — | — | 60 | 3.62% | 14 | 0.85% |
| そう痒症 | 2 | 5.26% | — | — | 39 | 2.36% | — | — |

Table 3-37 本剤投与開始以前の薬物療法（IFN-α）有無別の主な副作用

| 事象名 | 本剤投与開始以前の薬物療法（IFN-α） | | | | | | | |
|------------|----------------------|--------|-------|-------|-----------|--------|-------|--------|
| | 無(822 症例) | | | | 有(870 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 336 | 40.88% | 15 | 1.82% | 427 | 49.08% | 15 | 1.72% |
| 間質性肺疾患 | 192 | 23.36% | 76 | 9.25% | 261 | 30.00% | 107 | 12.30% |
| 血小板数減少 | 153 | 18.61% | 22 | 2.68% | 197 | 22.64% | 15 | 1.72% |
| 貧血 | 88 | 10.71% | 19 | 2.31% | 89 | 10.23% | 16 | 1.84% |
| 高血糖 | 62 | 7.54% | 5 | 0.61% | 82 | 9.43% | 13 | 1.49% |
| 発疹 | 57 | 6.93% | 2 | 0.24% | 73 | 8.39% | — | — |
| 白血球数減少 | 47 | 5.72% | 4 | 0.49% | 72 | 8.28% | 2 | 0.23% |
| 血中クレアチニン増加 | 40 | 4.87% | 6 | 0.73% | 55 | 6.32% | 5 | 0.57% |
| 腎機能障害 | 25 | 3.04% | 6 | 0.73% | 60 | 6.90% | 13 | 1.49% |
| 倦怠感 | 36 | 4.38% | 3 | 0.36% | 48 | 5.52% | 8 | 0.92% |

その他の併用薬剤

“その他の併用薬剤”は、観察期間中に使用した本剤以外の薬剤すべてを集計しており、使用理由は、原疾患・原疾患関連症状、合併症治療、有害事象の予防及び有害事象の治療であった。その他の併用薬剤「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 63.74%及び 89.29%であり、その他の併用薬剤「有」の症例で副作用発現割合が高かった。

その他の併用薬剤「有」群もしくは「無」群で 5%以上の発現割合で認められた副作用の有無別の発現割合の比較を、Table 3-38 に示す。

その他の併用薬剤「有」群で認められた副作用の発現割合を「無」群と比較した結果、発現した副作用の種類は類似していたものの、全体としてその他の併用薬剤「有」の症例で副作用発現割合が高かった。

その他の併用薬剤には有害事象治療薬が含まれることから、有害事象発現症例に対して治療がなされるとその症例は併用薬剤有に分類され、併用薬剤「有」群の副作用発現割合が高くなる仕組みがある。また、併用薬による副作用や併用薬の使用理由である合併症に関連する事象も本剤による副作用として集計されるため、併用薬剤「有」群の副作用発現割合が高くなった可能性がある。

Table 3-38 その他の併用薬有無別の主な副作用

| 事象名 | その他の併用薬 | | | | | | | |
|-------------|-----------|--------|-------|-------|------------|--------|-------|--------|
| | 無(171 症例) | | | | 有(1522 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 27 | 15.79% | 2 | 1.17% | 737 | 48.42% | 28 | 1.84% |
| 間質性肺炎患 | 41 | 23.98% | 15 | 8.77% | 412 | 27.07% | 168 | 11.04% |
| 血小板数減少 | 28 | 16.37% | 6 | 3.51% | 322 | 21.16% | 31 | 2.04% |
| 貧血 | 4 | 2.34% | — | — | 173 | 11.37% | 35 | 2.30% |
| 高血糖 | 2 | 1.17% | — | — | 142 | 9.33% | 18 | 1.18% |
| 発疹 | 1 | 0.58% | — | — | 129 | 8.48% | 2 | 0.13% |
| 白血球数減少 | 3 | 1.75% | — | — | 117 | 7.69% | 6 | 0.39% |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | 0.58% | — | — | 94 | 6.18% | 11 | 0.72% |
| 腎機能障害 | 6 | 3.51% | 1 | 0.58% | 79 | 5.19% | 18 | 1.18% |
| 倦怠感 | 7 | 4.09% | 1 | 0.58% | 77 | 5.06% | 10 | 0.66% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 | 1.17% | — | — | 77 | 5.06% | 1 | 0.07% |

原疾患に対する薬物療法以外のその他の治療, 原疾患に対するその他の治療（薬物療法及び手術以外のその他の治療）

原疾患に対するその他の治療（薬物療法以外）「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 85.93%及び 92.34%であり、その他の治療「有」の症例で副作用発現割合が高かった。また原疾患に対するその他の治療（薬物療法及び手術以外のその他の治療）「無」及び「有」の副作用発現割合は、それぞれ 85.93%及び 93.05%であり、その他の治療（その他の治療）「有」の症例で副作用発現割合が高かった。

それぞれ原疾患に対するその他の治療「有」群もしくは「無」群で 5%以上の発現割合で認められた副作用の発現割合の比較を、[Table 3-39](#) 及び [Table 3-40](#) に示す。

原疾患に対するその他の治療「有」群で認められた副作用の発現割合を「無」群と比較した結果、その発現頻度と副作用の種類に大きな違いは見られなかった。

Table 3-39 原疾患に対するその他の治療（薬物療法以外）有無別の主な副作用

| 事象名 | 原疾患に対するその他の治療 | | | | | | | |
|-----------------------|---------------|--------|-------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | 無(1485 症例) | | | | 有(209 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 664 | 44.71% | 30 | 2.02% | 100 | 47.85% | — | — |
| 間質性肺疾患 | 401 | 27.00% | 160 | 10.77% | 52 | 24.88% | 23 | 11.00% |
| 血小板数減少 | 290 | 19.53% | 32 | 2.15% | 60 | 28.71% | 5 | 2.39% |
| 貧血 | 151 | 10.17% | 30 | 2.02% | 26 | 12.44% | 5 | 2.39% |
| 高血糖 | 113 | 7.61% | 16 | 1.08% | 31 | 14.83% | 2 | 0.96% |
| 発疹 | 111 | 7.47% | 1 | 0.07% | 19 | 9.09% | 1 | 0.48% |
| 白血球数減少 | 98 | 6.60% | 5 | 0.34% | 22 | 10.53% | 1 | 0.48% |
| 血中クレアチニン増加 | 85 | 5.72% | 11 | 0.74% | 10 | 4.78% | — | — |
| 腎機能障害 | 74 | 4.98% | 17 | 1.14% | 11 | 5.26% | 2 | 0.96% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 68 | 4.58% | 1 | 0.07% | 11 | 5.26% | — | — |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 35 | 2.36% | 1 | 0.07% | 12 | 5.74% | — | — |
| リンパ球数減少 | 30 | 2.02% | 3 | 0.20% | 11 | 5.26% | — | — |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 28 | 1.89% | 1 | 0.07% | 11 | 5.26% | — | — |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 26 | 1.75% | — | — | 11 | 5.26% | — | — |

Table 3-40 原疾患に対するその他の治療（薬物療法及び手術以外のその他の治療）有無別の主な副作用

| 事象名 | 原疾患に対するその他の治療（薬物療法及び手術以外のその他の治療） | | | | | | | |
|--------------------|----------------------------------|--------|-------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | 無(1507 症例) | | | | 有(187 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 |
| 口内炎 | 675 | 44.79% | 30 | 1.99% | 89 | 47.59% | — | — |
| 間質性肺疾患 | 406 | 26.94% | 162 | 10.75% | 47 | 25.13% | 21 | 11.23% |
| 血小板数減少 | 293 | 19.44% | 32 | 2.12% | 57 | 30.48% | 5 | 2.67% |
| 貧血 | 153 | 10.15% | 30 | 1.99% | 24 | 12.83% | 5 | 2.67% |
| 高血糖 | 114 | 7.56% | 16 | 1.06% | 30 | 16.04% | 2 | 1.07% |
| 発疹 | 113 | 7.50% | 1 | 0.07% | 17 | 9.09% | 1 | 0.53% |
| 白血球数減少 | 98 | 6.50% | 5 | 0.33% | 22 | 11.76% | 1 | 0.53% |
| 血中クレアチニン増加 | 85 | 5.64% | 11 | 0.73% | 10 | 5.35% | — | — |
| 腎機能障害 | 75 | 4.98% | 17 | 1.13% | 10 | 5.35% | 2 | 1.07% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 69 | 4.58% | 1 | 0.07% | 10 | 5.35% | — | — |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 37 | 2.46% | 1 | 0.07% | 10 | 5.35% | — | — |

開始時 1 日投与量

“5 mg 未満”，“5 mg”，“5 mg 超 10 mg 未満”及び“10 mg”の副作用発現割合は、それぞれ 100.00%，77.22%，0.00%及び 88.31%であり、著しく例数が少なかった開始時 1 日投与量 5 mg 未満の群を除き、開始時 1 日投与量が 10 mg の症例で副作用発現割合が高かった。

「開始時 1 日投与量 5 mg 未満」は 2 例，「開始時 1 日投与量 5 mg 超 10 mg 未満」は 1 例であり、著しく例数が少なかった。投与開始時の曝露量が副作用発現割合に影響を与えた結果であった。

実投与期間（休薬期間を含まない），総投与期間（休薬期間を含む）

実投与期間が“1 ヶ月以下”，“3 ヶ月以下”，“6 ヶ月以下”，“9 ヶ月以下”及び“12 ヶ月以下”の副作用発現割合は、それぞれ 77.98%，84.44%，90.62%，95.05%及び 93.13%であり、12 ヶ月以下，9 ヶ月以下の症例で副作用発現割合が高く、1 ヶ月以下の症例で最も低かった。また総投与期間では“1 ヶ月以下”，“3 ヶ月以下”，“6 ヶ月以下”，“9 ヶ月以下”及び“12 ヶ月以下”の副作用発現割合は、それぞれ 75.94%，84.12%，89.91%，96.36%及び 93.75%であり、総投与期間が 9 ヶ月以下，12 ヶ月以下の症例で副作用発現割合が高く、1 ヶ月以下の症例で最も低かった。12 ヶ月以下の症例を除き、投与期間依存的に副作用発現頻度が増加した傾向であった。

総投与量

“0.30 g 以下”，“0.30 超 0.90 g 以下”，“0.90 g 超 1.80 g 以下”，“1.80 g 超 2.70 g 以下”及び“2.70 g 超 3.65 g 以下”での副作用発現割合は、それぞれ 78.86%，86.64%，92.02%，92.90%及び 90.84%であり、0.30 g 以下の症例で副作用発現割合が最も低かった。

一般的に、曝露量の増加により副作用発現頻度は増加する。本調査でも“2.70 g 超 3.65 g 以下”群を除き、曝露量の増加に伴い副作用発現頻度が高値を示した。しかしながら、曝露量の増加によって、特異的に発現する副作用や発現頻度が著しく高くなる副作用は認められなかった。また 1 日平均投与量についても投与期間及び総投与量と同様の傾向が見られた。

3.5.9 特別な背景を有する患者

3.5.9.1 小児（15 歳未満）

当該調査では小児（15 歳未満）の使用例は収集されなかった。

3.5.9.2 高齢者

非高齢者（65歳未満）及び高齢者（65歳以上）の副作用発現割合、高齢者で多く認められた副作用に対する非高齢者との発現割合の比較を、それぞれ [Table 3-41](#) 及び [Table 3-42](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、887 例（52.36%）が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者 887 例中 792 例（89.29%）に副作用を認め、非高齢者の副作用発現割合 83.79% と比べ、発現割合が高かった（ $p=0.0010$ ）。

高齢者で認められた主な重篤な副作用は、間質性肺疾患 101 例（11.39%）、血小板数減少 22 例（2.48%）、貧血 20 例（2.25%）、口内炎 15 例（1.69%）、腎機能障害 11 例（1.24%）、細菌性肺炎及び肺炎各 10 例（1.13%）、倦怠感及び食欲減退各 9 例（1.01%）、高血糖 8 例（0.90%）であった。重篤な副作用の発現頻度は、各事象とも高齢者及び非高齢者で違いは認められなかったものの、副作用の発現頻度では間質性肺疾患及び血小板数減少が、非高齢者よりも高齢者で高い頻度で認められた。

一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、副作用発現割合が高くなることが知られている。高齢者への投与に際しては、添付文書の高齢者の項に「患者の状態を観察しながら慎重に投与する」旨を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-41 高齢者及び非高齢者の副作用発現状況

| 年齢 | 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現件数 | 副作用 発現症例割合 |
|--------|-------|--------------|-------------|---------------|
| 65 歳未満 | 802 | 672 | 2,010 | 83.79% |
| 65 歳以上 | 887 | 792 | 2,578 | 89.29% |
| 不明・未記載 | 5 | 5 | 18 | 100.00% |
| 合計 | 1,694 | 1,469 | 4,606 | 86.72% |

Table 3-42 高齢者及び非高齢者での主な副作用の比較

| 事象名 | 年齢 | | | | | | | |
|-------------|---------------------|--------|-------|--------|----------------|--------|-------|--------|
| | 15 歳～65 歳未満(802 症例) | | | | 65 歳以上(887 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | |
| 口内炎 | 359 | 44.76% | 15 | 1.87% | 405 | 45.66% | 15 | 1.69% |
| 間質性肺疾患 | 185 | 23.07% | 81 | 10.10% | 267 | 30.10% | 101 | 11.39% |
| 血小板数減少 | 125 | 15.59% | 15 | 1.87% | 222 | 25.03% | 22 | 2.48% |
| 貧血 | 82 | 10.22% | 15 | 1.87% | 92 | 10.37% | 20 | 2.25% |
| 高血糖 | 76 | 9.48% | 10 | 1.25% | 68 | 7.67% | 8 | 0.90% |
| 発疹 | 60 | 7.48% | 1 | 0.12% | 68 | 7.67% | 1 | 0.11% |
| 白血球数減少 | 47 | 5.86% | 2 | 0.25% | 73 | 8.23% | 4 | 0.45% |
| 血中クレアチニン増加 | 39 | 4.86% | 4 | 0.50% | 55 | 6.20% | 7 | 0.79% |
| 腎機能障害 | 32 | 3.99% | 8 | 1.00% | 53 | 5.98% | 11 | 1.24% |
| 倦怠感 | 32 | 3.99% | 2 | 0.25% | 50 | 5.64% | 9 | 1.01% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 30 | 3.74% | — | — | 49 | 5.52% | 1 | 0.11% |
| 肝機能異常 | 41 | 5.11% | 5 | 0.62% | 28 | 3.16% | — | — |

3.5.9.3 妊産婦

当該調査では、妊産婦の使用症例は報告されなかった。

3.5.9.4 腎機能障害を合併する症例

腎機能障害を合併する症例と合併しない症例の副作用発現割合、及び腎機能障害を合併する症例で多く認められた副作用に対する腎機能障害を合併しない症例との発現割合の比較を、それぞれ [Table 3-43](#) 及び [Table 3-44](#) に示す。また、腎機能障害の副作用一覧（最悪時グレード別・PT 別）及び腎機能障害の悪化の副作用初回発現までの期間を、[Table 3-13](#) 及び [Figure 3-13](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、176 例（10.39%）が、投与開始時点で腎機能障害を合併する症例であった。

腎機能障害を合併する症例 176 例中 161 例（91.48%）に副作用を認め、腎機能障害を合併しない症例の副作用発現割合 86.17% と比べ、有意差は認められなかった（ $P=0.0595$ ）。腎機能障害を合併する症例の主な重篤な副作用は、間質性肺疾患 28 例（15.91%）、腎機能障害 7 例（3.98%）、貧血及び血中クレアチニン増加 4 例（2.27%）、口内炎、高血糖及び胸水各 3 例（1.70%）であった。

腎機能障害を合併する症例で、合併しない症例の副作用発現割合より 5% 以上高い発現割合が認められた事象は、腎機能障害（腎機能障害を合併する症例；副作用発現割合 13.64%）及び血中クレアチニン増加（腎機能障害を合併する症例；副作用発現割合 10.80%）であった。腎機能に関連する副作用及び重篤な副作用の発現割合は、腎機能障害を合併する症例で多く認められた。

重点調査項目の“腎機能障害の悪化”については、腎機能障害を合併している症例の中で腎機能障害の副作用を発現した症例と定義して検討を行った。

腎機能障害を合併している症例 176 例中、腎機能障害が悪化した症例は 46 例（26.14%）であった。主な腎機能障害の悪化は、腎機能障害 24 例（13.64%）、血中クレアチニン増加 19 例（10.80%）であった。なお、重点調査項目の腎機能障害合併症例での BUN 及び尿酸の臨床検査値の異常は認めなかった。

本剤投与によって腎機能障害が惹起されることが知られており、本調査でも再現された結果であった。添付文書の重要な基本的注意の項に「重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後に定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと」と記載し、注意喚起している。

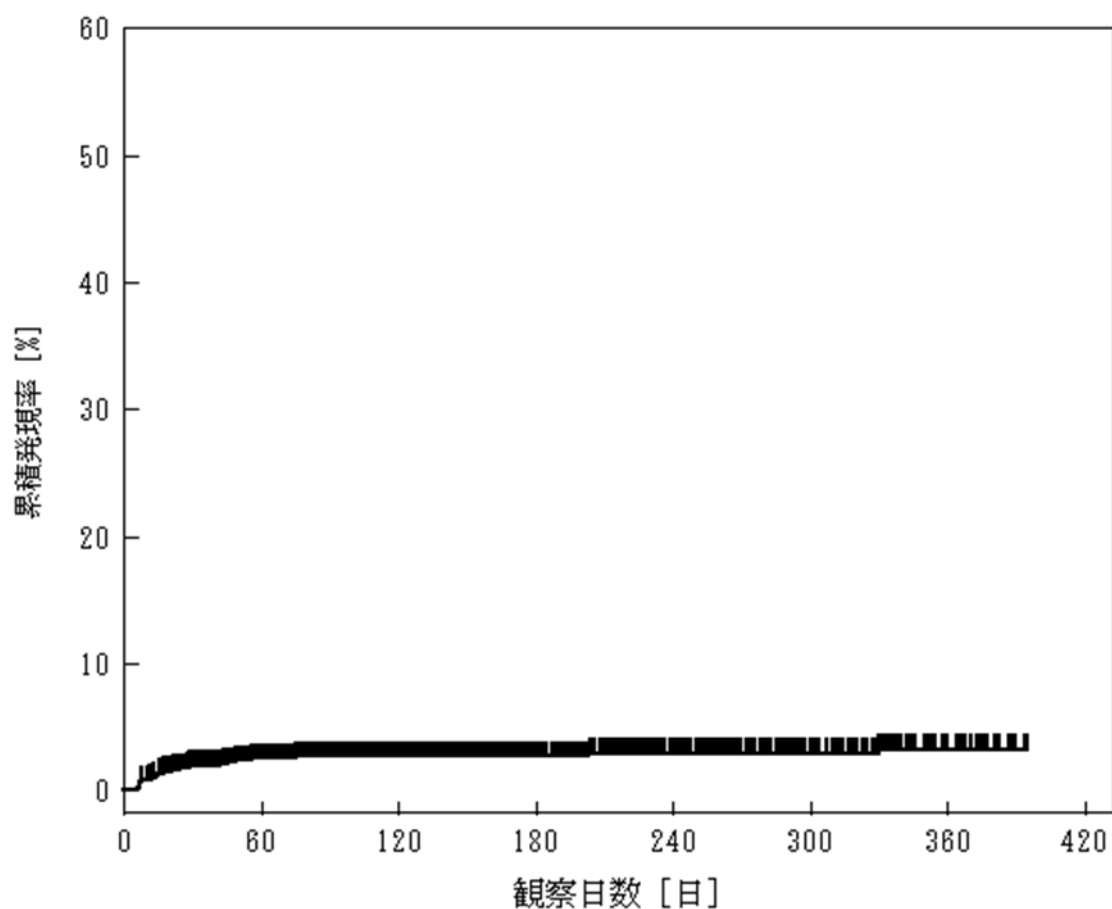
また、[Figure 3-13](#) に示すように、腎機能障害の悪化の副作用は例数が少なく評価が難しいが、本剤投与開始後の観察期間を通して散見された。

Table 3-43 腎機能障害合併有無別の副作用発現状況

| 要因 | 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現件数 | 副作用 発現症例割合 |
|--------|-------|--------------|-------------|---------------|
| 腎機能障害有 | 176 | 161 | 588 | 91.48% |
| 腎機能障害無 | 1,518 | 1,308 | 4,018 | 86.17% |
| 合計 | 1,694 | 1,469 | 4,606 | 86.72% |

Table 3-44 腎機能障害合併有無別の副作用発現割合の比較

| 事象名 | 腎機能障害合併 | | | | | | | |
|--------------------|------------|--------|-------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | 無(1521 症例) | | | | 有(173 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | |
| 口内炎 | 685 | 45.13% | 27 | 1.78% | 79 | 44.89% | 3 | 1.70% |
| 間質性肺疾患 | 399 | 26.28% | 155 | 10.21% | 54 | 30.68% | 28 | 15.91% |
| 血小板数減少 | 308 | 20.29% | 37 | 2.44% | 42 | 23.86% | — | — |
| 貧血 | 155 | 10.21% | 30 | 1.98% | 22 | 12.50% | 5 | 2.84% |
| 高血糖 | 125 | 8.23% | 15 | 0.99% | 19 | 10.80% | 3 | 1.70% |
| 発疹 | 115 | 7.58% | 2 | 0.13% | 15 | 8.52% | — | — |
| 白血球数減少 | 102 | 6.72% | 6 | 0.40% | 18 | 10.23% | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 76 | 5.01% | 7 | 0.46% | 19 | 10.80% | 4 | 2.27% |
| 腎機能障害 | 61 | 4.02% | 12 | 0.79% | 24 | 13.64% | 7 | 3.98% |
| 倦怠感 | 76 | 5.01% | 10 | 0.66% | 8 | 4.55% | 1 | 0.57% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 66 | 4.35% | — | — | 13 | 7.39% | 1 | 0.57% |
| 肝機能異常 | 58 | 3.82% | 5 | 0.33% | 11 | 6.25% | — | — |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 22 | 1.45% | 1 | 0.07% | 9 | 5.11% | 1 | 0.57% |

Figure 3-13 腎機能障害の悪化の副作用初回発現時期

3.5.9.5 肝機能障害を合併する症例

肝機能障害を合併する症例と合併しない症例の副作用発現割合、及び肝機能障害を合併する症例で多く認められた副作用に対する肝機能障害を合併しない症例との発現割合の比較を [Table 3-45](#) 及び [Table 3-46](#) に示す。また、肝機能障害の副作用一覧（最悪時グレード別・PT別）を [Table 3-13](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例中、87 例（5.14%）が、投与開始時点で肝機能障害を合併する症例であった。

肝機能障害を合併する症例 87 例中 80 例（91.95%）に副作用を認め、肝機能障害を合併しない症例の副作用発現割合 86.43% と比べ、有意差は認められなかった（ $P=0.1922$ ）。肝機能障害を合併する症例の主な重篤な副作用は、間質性肺疾患 11 例（12.64%）であった。肝機能障害を合併する症例で、合併しない症例の副作用発現割合より 5%以上高い発現割合が認められた事象は、貧血（肝機能障害を合併する患者；副作用発現割合 17.24%）であった。

重点調査項目の“肝機能障害の悪化”については、肝機能障害を合併している症例の中で、肝機能障害の副作用を発現した症例と定義して検討を行った。

肝機能障害を合併している症例 87 例中、肝機能障害が悪化した症例は 1 例（1.15%）で腹水が認められた。なお、重点調査項目の肝機能障害合併症例での AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDH、総ビリルビンについては、血中乳酸脱水素酵素増加 8 例（9.20%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 例（5.75%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 3 例（3.45%）であった。総ビリルビンの臨床検査値の異常については、発現が認められなかった。

肝機能障害を合併する患者への投与に際しては、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項に「本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること」と記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-45 肝機能障害合併有無別の副作用発現状況

| 要因 | 症例数 | 副作用 発現症例数 | 副作用 発現件数 | 副作用 発現症例割合 |
|--------|-------|--------------|-------------|---------------|
| 肝機能障害有 | 87 | 80 | 302 | 91.95% |
| 肝機能障害無 | 1,607 | 1,389 | 4,304 | 86.43% |
| 合計 | 1,694 | 1,469 | 4,606 | 86.72% |

Table 3-46 肝機能障害有無別の副作用

| 事象名 | 肝機能障害 | | | | | | | |
|----------------------------|------------|--------|-------|--------|----------|--------|-------|--------|
| | 無(1607 症例) | | | | 有(87 症例) | | | |
| | 副作用 | | 重篤副作用 | | 副作用 | | 重篤副作用 | |
| 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | 症例数 | 症例割合 | |
| 口内炎 | 721 | 44.87% | 28 | 1.74% | 43 | 49.43% | 2 | 2.30% |
| 間質性肺疾患 | 432 | 26.88% | 172 | 10.70% | 21 | 24.14% | 11 | 12.64% |
| 血小板数減少 | 329 | 20.47% | 35 | 2.18% | 21 | 24.14% | 2 | 2.30% |
| 貧血 | 162 | 10.08% | 33 | 2.05% | 15 | 17.24% | 2 | 2.30% |
| 高血糖 | 133 | 8.28% | 16 | 1.00% | 11 | 12.64% | 2 | 2.30% |
| 発疹 | 125 | 7.78% | 2 | 0.12% | 5 | 5.75% | — | — |
| 白血球数減少 | 112 | 6.97% | 6 | 0.37% | 8 | 9.20% | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 89 | 5.54% | 11 | 0.68% | 6 | 6.90% | — | — |
| 腎機能障害 | 79 | 4.92% | 18 | 1.12% | 6 | 6.90% | 1 | 1.15% |
| 倦怠感 | 79 | 4.92% | 9 | 0.56% | 5 | 5.75% | 2 | 2.30% |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 71 | 4.42% | 1 | 0.06% | 8 | 9.20% | — | — |
| 肝機能異常 | 64 | 3.98% | 5 | 0.31% | 5 | 5.75% | — | — |
| 末梢性浮腫 | 49 | 3.05% | 5 | 0.31% | 5 | 5.75% | 1 | 1.15% |
| γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 42 | 2.61% | 1 | 0.06% | 5 | 5.75% | — | — |
| C-反応性蛋白増加 | 32 | 1.99% | 5 | 0.31% | 5 | 5.75% | 1 | 1.15% |

3.6 有効性

症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,694 例のうち、有効性評価未測・未記載症例 475 例を除外し、1,219 例を有効性解析対象症例とした。また生存状況不明 1 例を除く、1,693 例を全生存期間の解析対象とした。

3.6.1 腫瘍縮小効果の評価判定

当該調査と 2240 試験における、対象症例の組み入れや有効性評価に関する差異を [Table 3-47](#) に示す。

調査における腫瘍縮小効果の評価は、2240 試験と同様に、RECIST (ver1.0) ([Therasse 2000](#)) に示される効果判定基準に従うこととした。そのため、調査と 2240 試験で、基本的な効果の判定基準に差異はないと考える。但し、2240 試験では RECIST による評価可能病変を少なくとも 1 つ有する患者を選択基準の 1 つとしていたが、調査では、RECIST に準拠できない症例については、腎癌取り扱い規約 (第 3 版) を参考に判定を行うこととした。

なお、2240 試験では、主要評価項目を無増悪生存期間 (PFS) としたため、評価者によるバイアスを回避するために独立中央画像判定機関を設置した。独立中央画像判定機関は 3 名の腫瘍画像判定の経験を有する放射線科の認定医からなり、実施医療機関から送付された被験者の画像データを、時点ごとに 2 名の放射線科医 (評価者 1, 2) が独立して評価し、両者の判定結果が異なる場合は 3 人目の放射線科医 (評価者 3) が、どちらの評価 (評価者 1, 2) を採用するかを決定した。

臨床試験成績での抗腫瘍効果については、国際共同治験の日本人サブグループでの治験責任医師判定を集計していないため、中央画像判定での結果を用いた。

一方、本調査では、中央画像判定を設定していないことより、担当医師の判定を用いた。有効性解析対象症例の抗腫瘍効果について、CR : 完全奏効, PR:部分奏効, SD : 安定, PD : 進行, 判定不能の 5 段階で評価を行い、CR, PR 及び SD を有効とした。有効性は収集調査票内の RECIST における最良総合効果で集計した。

Table 3-47 当該調査と 2240 試験の違い（対象症例，有効性の判定方法等）

| | 調査 | 2240 試験 |
|--------|---|---|
| 対象 | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者 ただし，以下の症例については有効性・安全性が認められていないことを明示した。 ・スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴がない ・術後補助化学療法である | <ul style="list-style-type: none"> ・転移性腎細胞癌と診断された 18 歳以上の患者のうち，以下の基準を満たす患者： ・組織学的又は細胞学的に淡明細胞型と確認された患者 ・ VEGFr-TKI（スニチニブのみ，ソラフェニブのみ，スニチニブ及びソラフェニブ両剤）の投与中又は投与中止後に病勢進行した患者で，かつ投与中止後 6 ヶ月以内である患者 ・ RECIST による評価可能病変を少なくとも 1 つ有する患者 ・ Karnofsky performance status が 70%以上の患者 ・適切な臓器機能（骨髄，肝，腎）を有する患者 ・3 ヶ月以上の生存が期待できる患者 |
| 腫瘍評価方法 | 評価時期の規定なし RECIST*に準じた*調査担当医師による総合評価[Complete response (CR), Partial response (PR), Stable disease (SD), Progressive disease (PD)] *：RECIST に準拠できない場合は，腎癌取り扱い規約（第 3 版）を参考に判定することとした。 | 本剤投与開始後 1 年間は 8 週（±1 週）ごとに，その後は 12 週（±1 週）ごとに RECIST に基づき評価 |

3.6.2 抗腫瘍効果

本調査及び 2240 試験での抗腫瘍効果を，それぞれ Table 3-48 及び Table 3-49 に示す。

2240 試験（全体）の有効性解析対象症例は，中止時解析で 277 例であるが，効果判定が不明の 30 例が含まれている。そのため，2240 試験（全体）の有効性解析対象症例 277 例から，効果判定が不明の 30 例を除いた，247 例で集計した。

本調査の抗腫瘍効果は，CR，PR 及び SD が，各々 0.08%，6.73% 及び 68.74% であり，有効割合は 75.55 %（921/1,219 例）であった。

2240 試験（全体）の中止時解析の抗腫瘍効果は，CR，PR 及び SD が，各々 0.00%，2.02 % 及び 74.90 % であり，有効割合は 76.92 %（190/247 例）であった。

抗腫瘍効果について，本調査と 2240 試験（全体）で大きな違いは認められなかった。

Table 3-48 抗腫瘍効果（本調査）

| 抗腫瘍効果*1 | CR | PR | SD | PD | 合計 |
|---------|-------|-------|--------|--------|---------|
| 症例数 | 1 | 82 | 838 | 298 | 1,219 |
| 症例割合 | 0.08% | 6.73% | 68.74% | 24.45% | 100.00% |

*1 Best Response で集計

Table 3-49 抗腫瘍効果（2240 試験）

| | CR | PR | SD | PD | 計 |
|---------|------|------|-------|-------|--------|
| 症例数 | 0 | 5 | 185 | 57 | 247 |
| 症例割合(%) | 0.00 | 2.02 | 74.90 | 23.08 | 100.00 |

なお、2240 試験の addendum report に示す日本人の腫瘍縮小効果に関するデータは、日本人症例 15 例のうち、中央画像判定結果では不明 1 例を除く 14 例すべてが SD、医師判定結果では 15 例すべてが SD であった。この結果、2240 試験（日本人）の有効割合は不明の 1 例を除くと 100%（14/14 例）であった。

前項に示すように、2240 試験では独立中央画像判定機関による評価を行ったのに対し、調査では調査担当医師による評価を採用していることから、評価判定には担当医師間のバラつきが含まれることも否定できない。一方で、2240 試験における日本人の腫瘍縮小効果に関するデータは、中央画像判定結果と医師判定結果に大きな違いは見られなかった。

Table 3-47 に示すように、本調査では評価判定に担当医師間のバラつきや症例の選択基準の違いはあるものの、2240 試験における日本人の腫瘍縮小効果に関するデータは、中央画像判定結果と医師判定結果に大きな違いは見られなかったことから、本調査と 2240 調査の比較は可能であると考える。

3.6.3 患者背景要因別有効性解析

患者背景要因別抗腫瘍効果を、Table 3-50 に示す。

患者背景を以下の要因に分類し、Fisher 検定又は Mann-Whitney U 検定を実施した。

性別、年齢、受診区分、体重、本剤使用理由、転移部位、診断時の病期分類（TNM 分類）、アレルギー歴、医薬品副作用歴、投与開始時既往歴（悪性腫瘍、間質性肺疾患、血液学的疾患）、投与開始時合併症（結核、帯状疱疹、B 型肝炎、その他の感染症、悪性腫瘍、間質性肺疾患、血液学的疾患、肝機能障害、腎機能障害）、ECOG Performance status、本剤投与開始以前の治療（手術、動脈塞栓術、放射線療法）、本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α 、IL-2、スニチニブ、ソラフェニブ、その他の薬剤）、服薬コンプライアンス状況、その他の併用薬剤、原疾患に対するその他の治療（手術、その他の治療）、開始時 1 日投与量、1 日平均投与量、実投与期間、総投与期間、総投与量

有意水準を 5% としたとき有意差が認められた項目について、それぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った。調整解析結果でも、有意差を認めた要因は以下の 12 要因であった。これらについて詳述する。

- 性別 (p=0.0369)
- 年齢 (p=0.0033)

- 診断時の病期分類（TNM 分類） (p=0.0028)
- ECOG Performance status (p=0.0082)
- 本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α ） (p<0.0001)
- 本剤投与開始以前の薬物療法（スニチニブ） (p=0.0003)
- 本剤投与開始以前の薬物療法（ソラフェニブ） (p<0.0001)
- その他の併用薬剤 (p=0.0027)
- 1日平均投与量 (p=0.0001)
- 実投与期間 (p<0.0001)
- 総投与期間 (p<0.0001)
- 総投与量 (p<0.0001)

Table 3-50 患者背景要因別抗腫瘍効果

| 患者背景要因 | 症例数 | 抗腫瘍効果有効 | | 検定 | |
|--------|----------------------------|---------|--------|---------|--------------|
| | | 症例数 | 症例割合 | Fisher | Mann-Whitney |
| 全体 | 1,219 | 921 | 75.55% | — | |
| 性別 | 男 | 919 | 708 | 77.04% | p=0.0369 |
| | 女 | 300 | 213 | 71.00% | |
| 年齢 | 15歳未満 | 0 | 0 | — | p=0.0033 |
| | 15歳～65歳未満 | 604 | 434 | 71.85% | |
| | 65歳以上 | 611 | 484 | 79.21% | |
| | 不明・未記載 | 4 | 3 | 75.00% | |
| 受診区分 | 外来 | 652 | 509 | 78.07% | p=0.0275 |
| | 入院 | 565 | 410 | 72.57% | |
| | 入院・外来 | 1 | 1 | 100.00% | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 100.00% | |
| 体重 | 40 kg 未満 | 26 | 18 | 69.23% | p=0.5117 |
| | 40 kg～50 kg 未満 | 180 | 140 | 77.78% | |
| | 50 kg～60 kg 未満 | 358 | 269 | 75.14% | |
| | 60 kg～70 kg 未満 | 273 | 210 | 76.92% | |
| | 70 kg～80 kg 未満 | 111 | 89 | 80.18% | |
| | 80 kg 以上 | 29 | 22 | 75.86% | |
| | 未測定 | 238 | 170 | 71.43% | |
| | 不明・未記載 | 4 | 3 | 75.00% | |
| 本剤使用理由 | 根治切除不能腎細胞癌 | 55 | 39 | 70.91% | p=0.0079 |
| | 転移性腎細胞癌 | 1,101 | 843 | 76.57% | |
| | 根治切除不能腎細胞癌+ 転移性腎細胞癌 | 58 | 34 | 58.62% | |
| | 転移性腎細胞癌+その他 | 4 | 4 | 100.00% | |
| | 根治切除不能腎細胞癌+ 転移性腎細胞癌+その他 | 1 | 1 | 100.00% | |

| 患者背景要因 | 症例数 | 抗腫瘍効果有効 | | 検定 | |
|---------------------------|--------|---------|------|---------|--------------|
| | | 症例数 | 症例割合 | Fisher | Mann-Whitney |
| 転移部位(本剤使用理由に転移性腎細胞癌を含む場合) | 無 | 2 | 1 | 50.00% | p=0.4260 |
| | 有 | 1,162 | 881 | 75.82% | |
| 診断時の病期分類(TNM 分類) | I 期 | 217 | 172 | 79.26% | p=0.0028 |
| | II 期 | 159 | 126 | 79.25% | |
| | III 期 | 218 | 174 | 79.82% | |
| | IV 期 | 597 | 426 | 71.36% | |
| | 不明・未記載 | 28 | 23 | 82.14% | |
| アレルギー歴 | 無 | 1,089 | 821 | 75.39% | p=0.8940 |
| | 有 | 81 | 62 | 76.54% | |
| | 不明・未記載 | 49 | 38 | 77.55% | |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 582 | 431 | 74.05% | p=0.1359 |
| | 有 | 608 | 473 | 77.80% | |
| | 不明・未記載 | 29 | 17 | 58.62% | |
| 既往歴 | 無 | 936 | 695 | 74.25% | p=0.0582 |
| | 有 | 283 | 226 | 79.86% | |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,158 | 876 | 75.65% | p=0.7601 |
| | 有 | 61 | 45 | 73.77% | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,212 | 915 | 75.50% | p=1.0000 |
| | 有 | 7 | 6 | 85.71% | |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,207 | 913 | 75.64% | p=0.5013 |
| | 有 | 12 | 8 | 66.67% | |
| 合併症 | 無 | 420 | 305 | 72.62% | p=0.0924 |
| | 有 | 799 | 616 | 77.10% | |
| 結核 | 無 | 1,219 | 921 | 75.55% | — |
| | 有 | 0 | 0 | — | |
| 帯状疱疹 | 無 | 1,217 | 919 | 75.51% | p=1.0000 |
| | 有 | 2 | 2 | 100.00% | |
| B 型肝炎 | 無 | 1,218 | 920 | 75.53% | p=1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00% | |
| その他の感染症 | 無 | 1,194 | 902 | 75.54% | p=1.0000 |
| | 有 | 25 | 19 | 76.00% | |
| 悪性腫瘍 | 無 | 1,177 | 889 | 75.53% | p=1.0000 |
| | 有 | 42 | 32 | 76.19% | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 1,213 | 918 | 75.68% | p=0.1603 |
| | 有 | 6 | 3 | 50.00% | |
| 血液学的疾患 | 無 | 1,119 | 844 | 75.42% | p=0.8085 |
| | 有 | 100 | 77 | 77.00% | |
| 肝機能障害 | 無 | 1,153 | 870 | 75.46% | p=0.8830 |
| | 有 | 66 | 51 | 77.27% | |

| 患者背景要因 | 症例数 | 抗腫瘍効果有効 | | 検定 | |
|-------------------------|--------|---------|------|---------|--------------|
| | | 症例数 | 症例割合 | Fisher | Mann-Whitney |
| 腎機能障害 | 無 | 1,103 | 831 | 75.34% | p=0.6505 |
| | 有 | 116 | 90 | 77.59% | |
| ECOG Performance status | 0 | 710 | 553 | 77.89% | p=0.0082 |
| | 1 | 371 | 277 | 74.66% | |
| | 2 | 101 | 66 | 65.35% | |
| | 3 | 31 | 21 | 67.74% | |
| | 4 | 6 | 4 | 66.67% | |
| 本剤投与開始以前の治療 | 無 | 150 | 104 | 69.33% | p=0.0675 |
| | 有 | 1,069 | 817 | 76.43% | |
| 手術 | 無 | 188 | 130 | 69.15% | p=0.0335 |
| | 有 | 1,031 | 791 | 76.72% | |
| 動脈塞栓術 | 無 | 1,175 | 886 | 75.40% | p=0.5966 |
| | 有 | 44 | 35 | 79.55% | |
| 放射線療法 | 無 | 995 | 753 | 75.68% | p=0.8634 |
| | 有 | 224 | 168 | 75.00% | |
| 本剤投与開始以前の薬物療法 | 無 | 21 | 14 | 66.67% | p=0.3163 |
| | 有 | 1,198 | 907 | 75.71% | |
| IFN- α | 無 | 578 | 402 | 69.55% | p<0.0001 |
| | 有 | 639 | 517 | 80.91% | |
| | 不明・未記載 | 2 | 2 | 100.00% | |
| IL-2 | 無 | 1,037 | 770 | 74.25% | p=0.0115 |
| | 有 | 182 | 151 | 82.97% | |
| スニチニブ | 無 | 390 | 320 | 82.05% | p=0.0003 |
| | 有 | 828 | 601 | 72.58% | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | |
| ソラフェニブ | 無 | 517 | 359 | 69.44% | p<0.0001 |
| | 有 | 702 | 562 | 80.06% | |
| その他の薬剤 | 無 | 982 | 747 | 76.07% | p=0.4461 |
| | 有 | 234 | 172 | 73.50% | |
| | 不明・未記載 | 3 | 2 | 66.67% | |
| 服薬コンプライアンス状況 | 良好 | 1,140 | 857 | 75.18% | p=0.6473 |
| | 問題あり | 60 | 47 | 78.33% | |
| | 不明・未記載 | 19 | 17 | 89.47% | |
| その他の併用薬剤 | 無 | 113 | 72 | 63.72% | p=0.0027 |
| | 有 | 1,105 | 849 | 76.83% | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00% | |
| 原疾患に対するその他の治療 | 無 | 1,054 | 797 | 75.62% | p=0.9224 |
| | 有 | 165 | 124 | 75.15% | |
| 手術 | 無 | 1,191 | 896 | 75.23% | p=0.1173 |
| | 有 | 28 | 25 | 89.29% | |

| 患者背景要因 | 症例数 | 抗腫瘍効果有効 | | 検定 | |
|------------------|--------------------|---------|------|---------|--------------|
| | | 症例数 | 症例割合 | Fisher | Mann-Whitney |
| その他の治療 | 無 | 1,070 | 812 | 75.89% | p=0.4769 |
| | 有 | 149 | 109 | 73.15% | |
| 開始時 1 日投与量 | 5 mg 未満 | 2 | 2 | 100.00% | p=0.3454 |
| | 5 mg | 162 | 117 | 72.22% | |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 0 | 0 | — | |
| | 10 mg | 1,055 | 802 | 76.02% | |
| | 10 mg 超 | 0 | 0 | — | |
| 1 日平均投与量 | 5 mg 未満 | 6 | 6 | 100.00% | p=0.0001 |
| | 5 mg | 116 | 85 | 73.28% | |
| | 5 mg 超 10 mg 未満 | 544 | 446 | 81.99% | |
| | 10 mg | 550 | 381 | 69.27% | |
| | 10 mg 超 | 0 | 0 | — | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00% | |
| 実投与期間(休薬期間を含まない) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 96 | 43 | 44.79% | p<0.0001 |
| | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 362 | 199 | 54.97% | |
| | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 320 | 261 | 81.56% | |
| | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 178 | 166 | 93.26% | |
| | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 260 | 249 | 95.77% | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00% | |
| 総投与期間(休薬期間を含む) | 1 ヶ月以下(1~30 日) | 75 | 28 | 37.33% | p<0.0001 |
| | 3 ヶ月以下(31~90 日) | 339 | 183 | 53.98% | |
| | 6 ヶ月以下(91~180 日) | 311 | 246 | 79.10% | |
| | 9 ヶ月以下(181~270 日) | 162 | 146 | 90.12% | |
| | 12 ヶ月以下(271~365 日) | 332 | 318 | 95.78% | |
| 総投与量 | 0.30 g 以下 | 136 | 63 | 46.32% | p<0.0001 |
| | 0.30 g 超 0.90 g 以下 | 435 | 274 | 62.99% | |
| | 0.90 g 超 1.80 g 以下 | 335 | 283 | 84.48% | |
| | 1.80 g 超 2.70 g 以下 | 180 | 175 | 97.22% | |
| | 2.70 g 超 3.65 g 以下 | 130 | 123 | 94.62% | |
| | 3.65 g 超 | 0 | 0 | — | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00% | |

性別

男性及び女性の抗腫瘍効果は、それぞれ 77.04%及び 71.00%であり、男性の症例で抗腫瘍効果が高かった。2240 試験結果からは抗腫瘍効果に対する性差は認められず、要因を特定することは出来なかった。なお両群において 70%以上の効果を認めているため、一定の抗腫瘍効果が示唆されたものと考えている。

年齢

年齢に関しては、「3.6.4.2 高齢者」の項で詳述する。

診断時の病期分類（TNM 分類）

診断時の病期分類（TNM 分類）がⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期及びⅣ期の抗腫瘍効果は、それぞれ 79.26%、79.25%、79.82%及び 71.36%であり、Ⅳ期の症例で抗腫瘍効果が低かった。

Ⅳ期の症例群は病期が進行していることが、抗腫瘍効果が低かった要因の1つと推測される。

ECOG Performance status（PS）

PS が 0、1、2、3 及び 4 の抗腫瘍効果は、それぞれ 77.89%、74.66%、65.35%、67.74%及び 66.67%であり、PS が 2 の症例で抗腫瘍効果が低かった。

本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α ）

本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α ）「無」及び「有」の抗腫瘍効果は、それぞれ 69.55%及び 80.91%であり、本剤投与開始以前の薬物療法（IFN- α ）「有」の症例で抗腫瘍効果が高かった。

本剤投与開始以前の薬物療法（スニチニブ）、（ソラフェニブ）

本剤投与開始以前の薬物療法（スニチニブ）「無」及び「有」の抗腫瘍効果は、それぞれ 82.05%及び 72.58%であり、本剤投与開始以前の薬物療法（スニチニブ）「無」の症例で抗腫瘍効果が高かった。また、本剤投与開始以前の薬物療法（ソラフェニブ）「無」及び「有」の抗腫瘍効果は、それぞれ 69.44%及び 80.06%であり、本剤投与開始以前の薬物療法（ソラフェニブ）「有」の症例で抗腫瘍効果が高かった。

本調査の結果では本剤投与開始前にスニチニブよりもソラフェニブを使用していた症例で抗腫瘍効果が高い結果であった。ソラフェニブを前治療として使用していた症例ではスニチニブを使用された症例よりも病態の進行が緩やかであった可能性が考えられ、これにより、ソラフェニブを前治療として使用していた症例で本剤の抗腫瘍効果が高く認められたと推測する。なお、スニチニブを前投与している症例、前投与していない症例のどちらにおいても、抗腫瘍効果は約 70～80%を示しており、有効性解析対象症例全体の有効割合 75.55%と大きな差は見られなかった。

その他の併用薬剤

その他の併用薬剤「無」及び「有」の抗腫瘍効果は、それぞれ 63.72%及び 76.83%であり、その他の併用薬剤「有」の症例で抗腫瘍効果が高かった。

1 日平均投与量

1 日平均投与量が“5 mg 未満”，“5 mg”，“5 mg 超 10 mg 未満”及び“10 mg”の抗腫瘍効果は、それぞれ 100.00%，73.28%，81.99%及び 69.27%であった。10 mg の症例で抗腫瘍効果が低い結果であったが、開始時 1 日投与量 10mg の抗腫瘍効果は 76.02% ((802/1,055 例)であり、副作用や有効性を総合的に判断し、適宜用量減少の調整をされたことが 10 mg 未満の症例で効果が高くなった要因の一つと考えられる。

実投与期間，総投与期間，総投与量

実投与期間が“1 ヶ月以下”，“3 ヶ月以下”，“6 ヶ月以下”，“9 ヶ月以下”及び“12 ヶ月以下”の抗腫瘍効果は、それぞれ 44.79%，54.97%，81.56%，93.26%及び 95.77%であった。総投与期間が“1 ヶ月以下”，“3 ヶ月以下”，“6 ヶ月以下”，“9 ヶ月以下”及び“12 ヶ月以下”の抗腫瘍効果は、それぞれ 37.33%，53.98%，79.10%，90.12%及び 95.78%であり、実投与期間も総投与期間も長い症例で抗腫瘍効果が高く、1 ヶ月以下の症例で最も低かった。また総投与量についても投与期間に示されるように、総投与量が多いほど、抗腫瘍効果が高い傾向が認められた。

3.6.4 特別な背景を有する患者

3.6.4.1 小児

当該調査では小児（15 歳未満）の使用例は報告されなかった。

3.6.4.2 高齢者

有効性解析対象症例のうち、高齢者（65 歳以上）は 611 例であった。非高齢者及び高齢者の抗腫瘍効果は、それぞれ 71.85%及び 79.21%であり、非高齢者と高齢者の抗腫瘍効果に有意差が認められた ($p=0.0033$)。一般に、高齢者では生理機能が低下していると考えられる。本調査での高齢者及び非高齢者別の総投与量には大きな違いは認められなかったため、高齢者では代謝機能低下によって本剤の曝露量が増加し、作用が強く表れた可能性が考えられる。

3.6.4.3 妊産婦

本調査では、妊産婦の使用症例は報告されなかった。

3.6.4.4 腎機能障害を合併する症例

有効性解析対象症例のうち、腎機能障害を合併する症例は 116 例であった。腎機能障害を合併する症例の抗腫瘍効果は 77.59%であり、腎機能障害を合併しない症例の抗腫瘍効果 75.34%と、類似していた。

3.6.4.5 肝機能障害を合併する症例

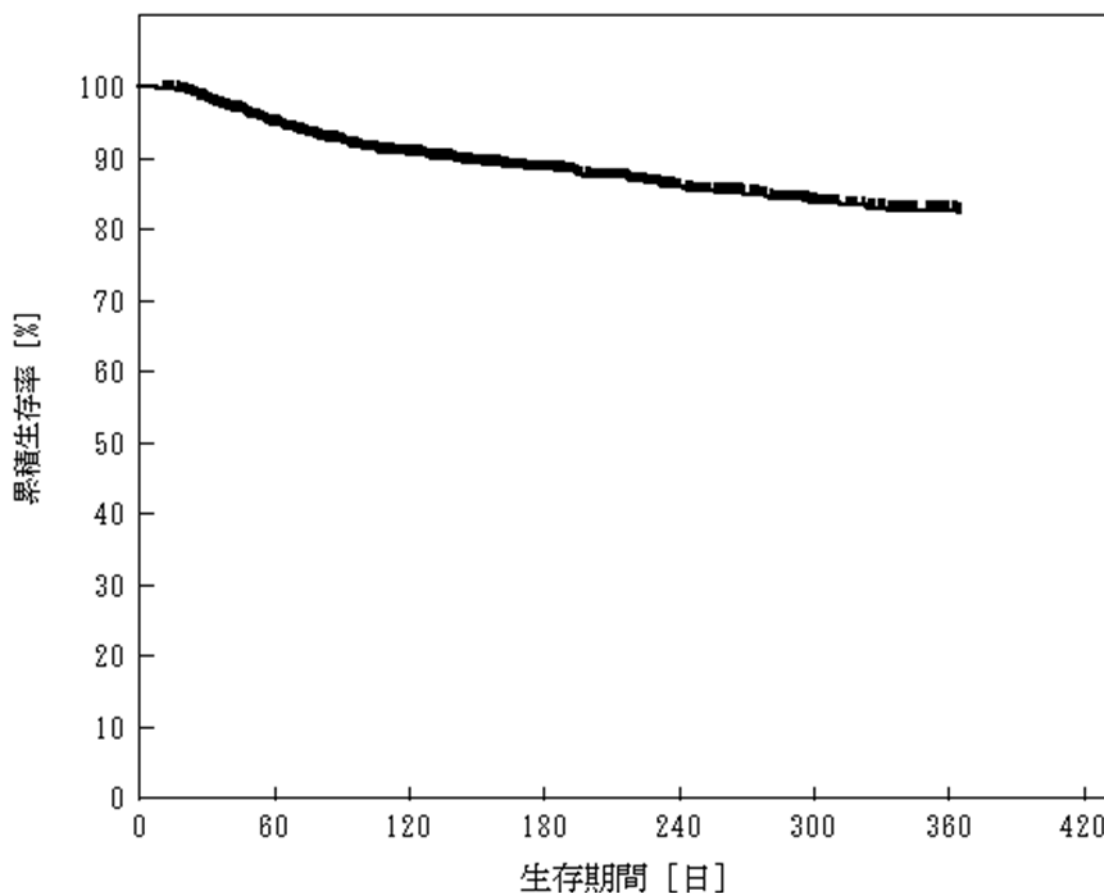
有効性解析対象症例のうち、肝機能障害を合併する症例は 66 例であった。肝機能障害を合併する症例の抗腫瘍効果は 77.27%であり、肝機能障害を合併しない症例の抗腫瘍効果 75.46%と、類似していた。

3.6.5 全生存率 (OS)

有効性解析対象症例 (OS) 1,693 例の累積生存率を、[Figure 3-14](#) に示す。期間は本剤投与開始日から死亡までの日数もしくは死亡以外の症例は最終観察日 (ただし 365 日以降は 365 日で打ち切りとした) までの日数で集計した。

有効性解析対象症例 (OS) 1,693 例の全生存期間の 365 日累積生存率は 82.42%であった。

Figure 3-14 全生存期間



| 区分 | 調査開始時 症例数 | 180日 生存率 | 180日生存率の95% 信頼区間 | 365日 生存率 | 365日生存率の95% 信頼区間 | 生存期間 中央値 | 生存期間中央値の 95%信頼区間 |
|-----|--------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| 全症例 | 1,693 | 88.44% | 86.70% - 90.18% | 82.42% | 79.87% - 84.97% | - | - - - |

3.6.5.1 患者背景別の全生存率（OS）

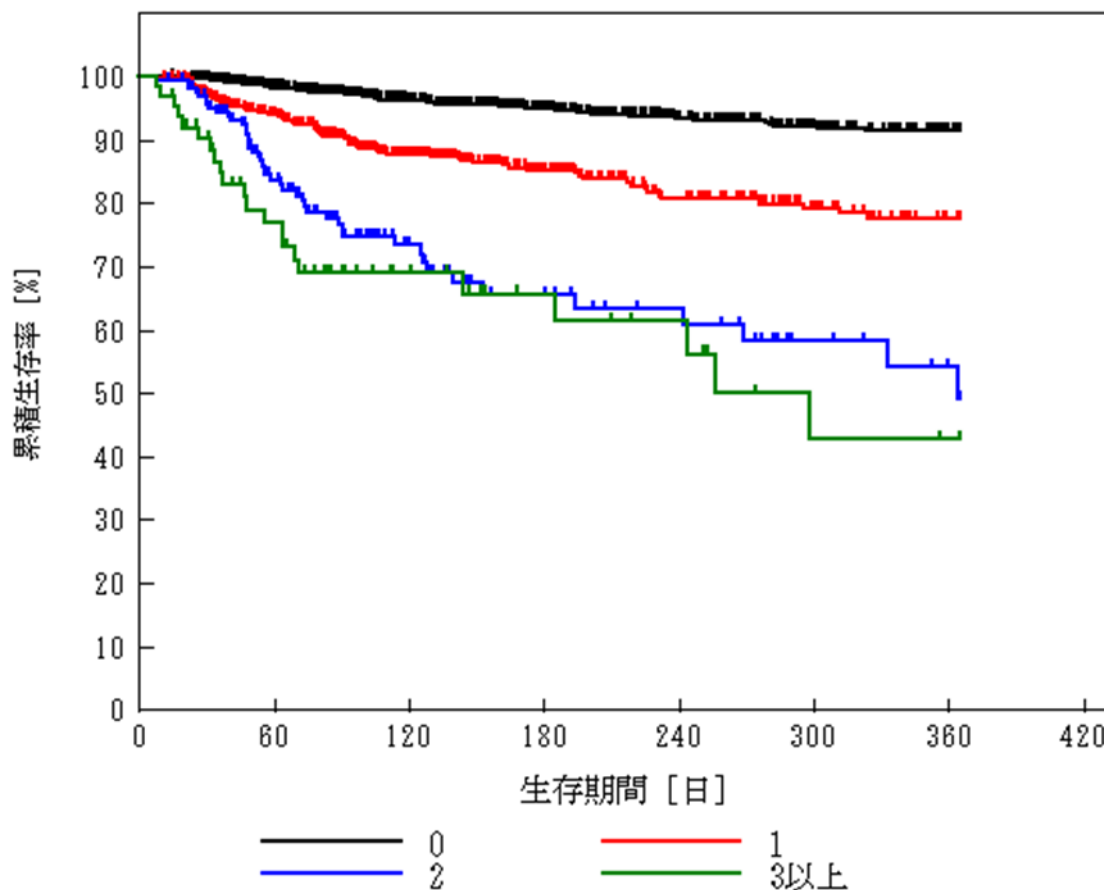
全生存期間のPS別の累積生存率、本剤投与開始以前のTKI使用状況別の累積生存率、転移状況別の累積生存率及び本剤投与開始以前のLDH測定値別の累積生存率を、それぞれ [Figure 3-15](#) , [Figure 3-16](#) 及び [Figure 3-17](#) , [Figure 3-18](#) に示す。

患者背景別の全生存率について、以下の結果が得られた。

- PS別の365日累積全生存率は、PSの悪化した「2」もしくは「3以上」の症例で低下した。
- 本剤投与開始以前のTKI使用状況別の365日累積全生存率は、本剤投与開始以前のスニチニブのみよりソラフェニブのみ使用症例で高かった。
- 転移状況別の365日累積生存率は、転移の区分の数が少ない症例で転移の区分の数2以上の症例より高かった。

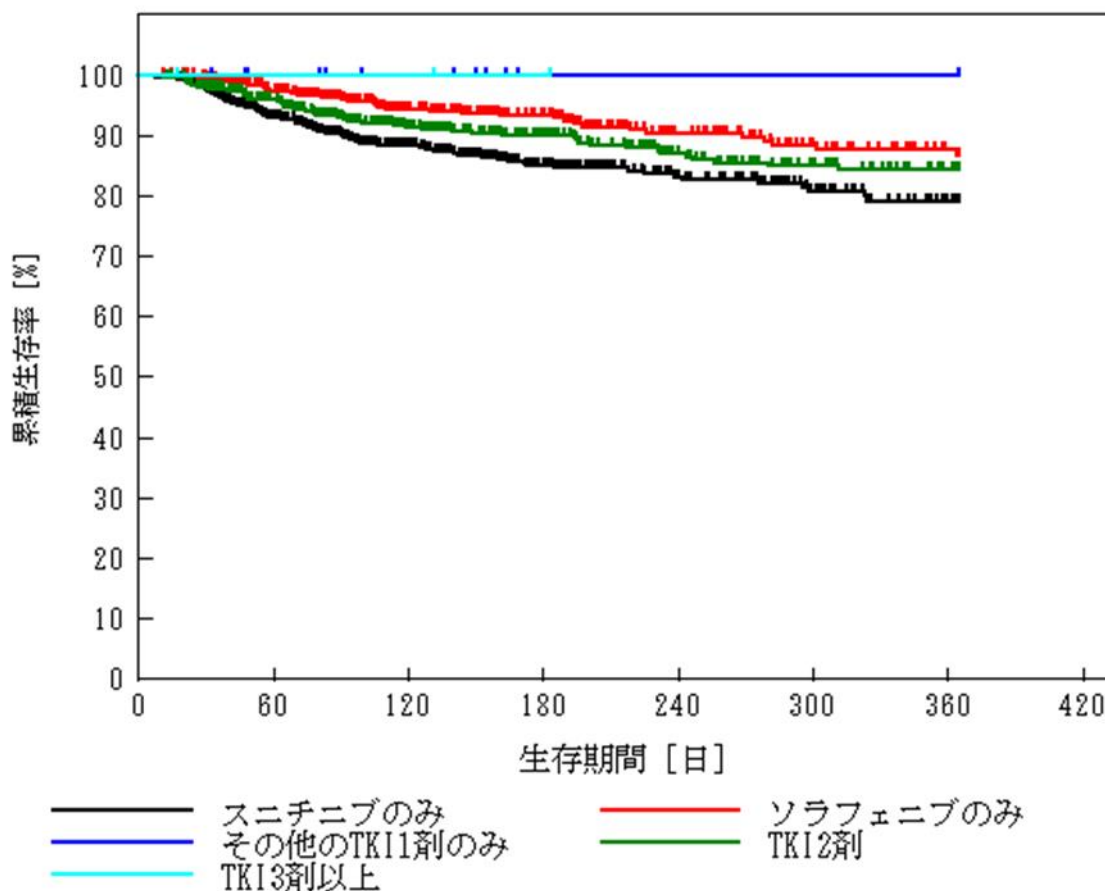
- 本剤投与開始以前の LDH 測定値別の 365 日累積生存率は、LDH 高値群（施設基準値上限超）で 72.97%，LDH 低値群（施設基準値上限以下）で 85.28%であり、両群で類似していた。

Figure 3-15 全生存期間（PS 別）



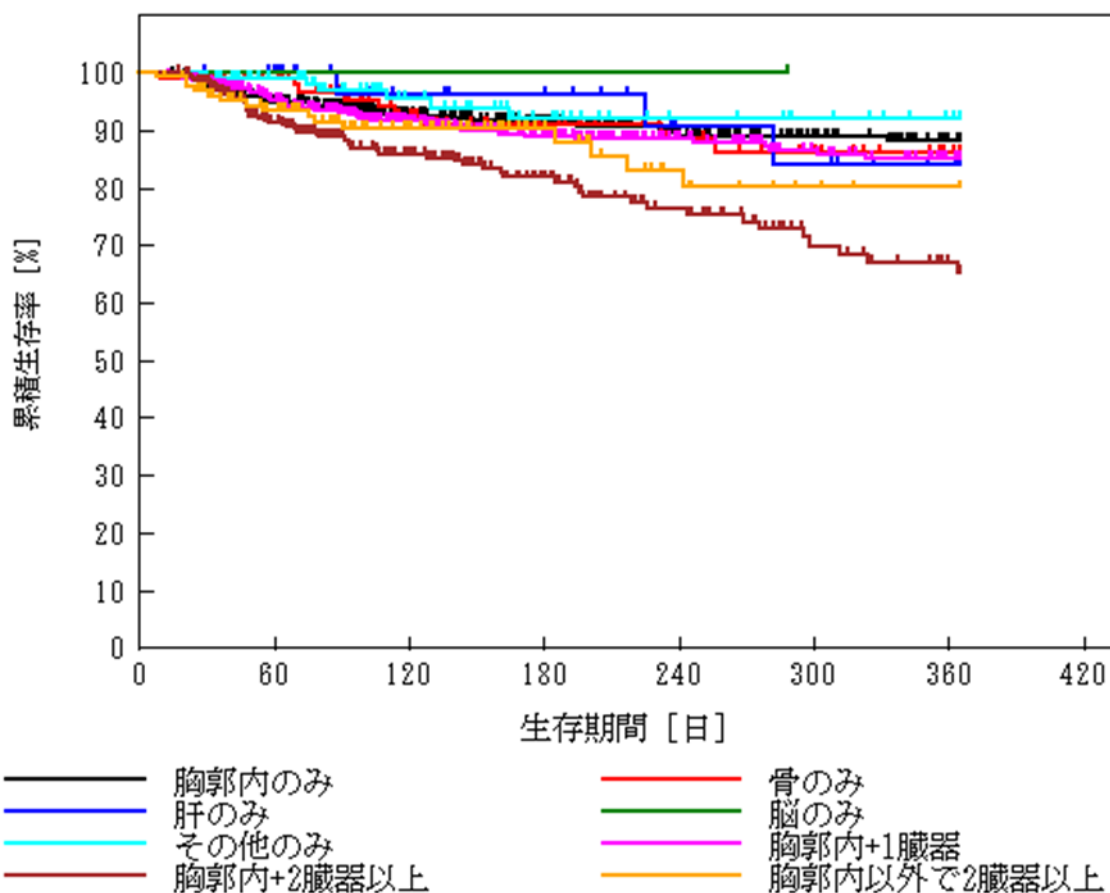
| 区分 | 調査開始時症例数 | 180 日生存率 | 180 日生存率の 95% 信頼区間 | 365 日生存率 | 365 日生存率の 95% 信頼区間 | 生存期間中央値 | 生存期間中央値の 95% 信頼区間 |
|------|----------|----------|--------------------|----------|--------------------|---------|-------------------|
| 0 | 931 | 94.96% | 93.35% - 96.57% | 91.35% | 88.86% - 93.85% | — | — - — |
| 1 | 535 | 85.20% | 81.70% - 88.70% | 77.68% | 72.57% - 82.78% | — | — - — |
| 2 | 164 | 65.49% | 55.88% - 75.11% | 49.15% | 33.96% - 64.34% | 364 日 | 269 日 - — |
| 3 以上 | 63 | 65.68% | 52.30% - 79.06% | 42.81% | 22.12% - 63.51% | 256 日 | 185 日 - — |

Figure 3-16 全生存期間（本剤投与開始以前の TKI 使用状況）



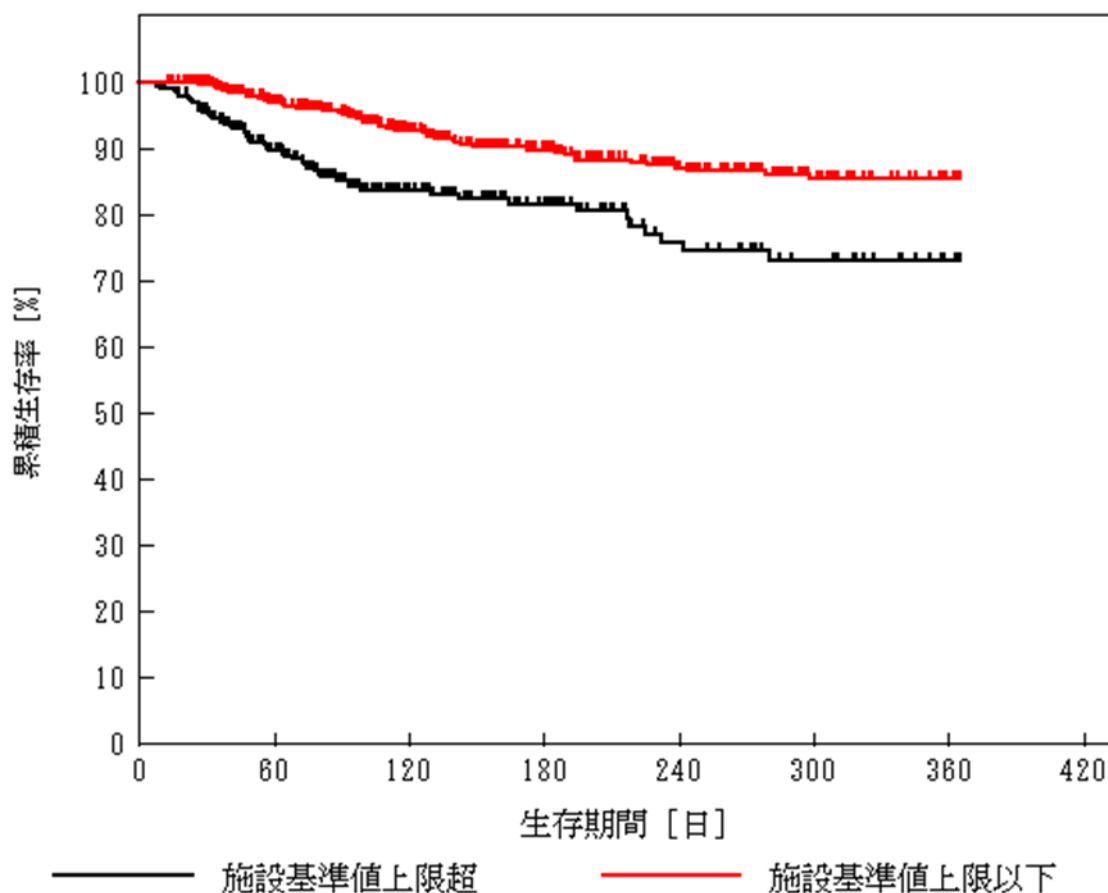
| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日生存率 | 180日生存率の95%信頼区間 | 365日生存率 | 365日生存率の95%信頼区間 | 生存期間中央値 | 生存期間中央値の95%信頼区間 |
|-------------|----------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-----------------|
| スニチニブのみ | 609 | 84.87% | 81.54% - 88.20% | 79.09% | 74.37% - 83.81% | — | — - - |
| ソラフェニブのみ | 446 | 93.26% | 90.61% - 95.91% | 86.64% | 82.04% - 91.23% | — | — - - |
| その他のTKI1剤のみ | 15 | 100.00% | 100.00% - 100.00% | 100.00% | 100.00% - 100.00% | — | — - - |
| TKI2剤 | 532 | 89.98% | 87.11% - 92.85% | 84.23% | 80.07% - 88.39% | — | — - - |
| TKI3剤以上 | 3 | 100.00% | 100.00% - 100.00% | 100.00% | 100.00% - 100.00% | — | — - - |
| 不明・未記載 | 1 | 100.00% | 100.00% - 100.00% | 100.00% | 100.00% - 100.00% | — | — - - |

Figure 3-17 全生存期間（転移状況別）



| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日生存率 | 180日生存率の95%信頼区間 | 365日生存率 | 365日生存率の95%信頼区間 | 生存期間中央値 | 生存期間中央値の95%信頼区間 |
|-------------|----------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-----------------|
| 胸郭内のみ | 413 | 91.39% | 88.45% - 94.33% | 88.19% | 84.37% - 92.02% | — | — - — |
| 骨のみ | 101 | 90.99% | 84.54% - 97.44% | 86.06% | 77.04% - 95.08% | — | — - — |
| 肝のみ | 38 | 96.30% | 89.17% - 100.00% | 84.16% | 67.18% - 100.00% | — | — - — |
| 脳のみ | 1 | 100.00% | 100.00% - 100.00% | 100.00% | 100.00% - 100.00% | — | — - — |
| その他のみ | 110 | 92.18% | 85.99% - 98.36% | 92.18% | 85.99% - 98.36% | — | — - — |
| 胸郭内+1臓器 | 506 | 89.02% | 85.86% - 92.19% | 85.03% | 80.65% - 89.40% | — | — - — |
| 胸郭内+2臓器以上 | 309 | 81.81% | 76.59% - 87.03% | 65.13% | 55.97% - 74.28% | — | — - — |
| 胸郭内以外で2臓器以上 | 129 | 90.23% | 84.68% - 95.78% | 80.05% | 69.37% - 90.73% | — | — - — |
| 不明・未記載 | 5 | 80.00% | 44.94% - 100.00% | 80.00% | 44.94% - 100.00% | — | — - — |

Figure 3-18 全生存期間（本剤投与開始以前の LDH 測定値別）



| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日生存率 | 180日生存率の95%信頼区間 | 365日生存率 | 365日生存率の95%信頼区間 | 生存期間中央値 | 生存期間中央値の95%信頼区間 |
|-----------|----------|---------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|
| 施設基準値上限超 | 284 | 81.38% | 76.23% - 86.53% | 72.97% | 65.43% - 80.50% | — | — - - |
| 施設基準値上限以下 | 533 | 89.70% | 86.70% - 92.71% | 85.28% | 81.34% - 89.22% | — | — - - |
| 不明・未記載 | 876 | 89.98% | 87.72% - 92.24% | 83.51% | 79.91% - 87.11% | — | — - - |

3.6.6 無増悪生存期間及び無増悪生存率（PFS）

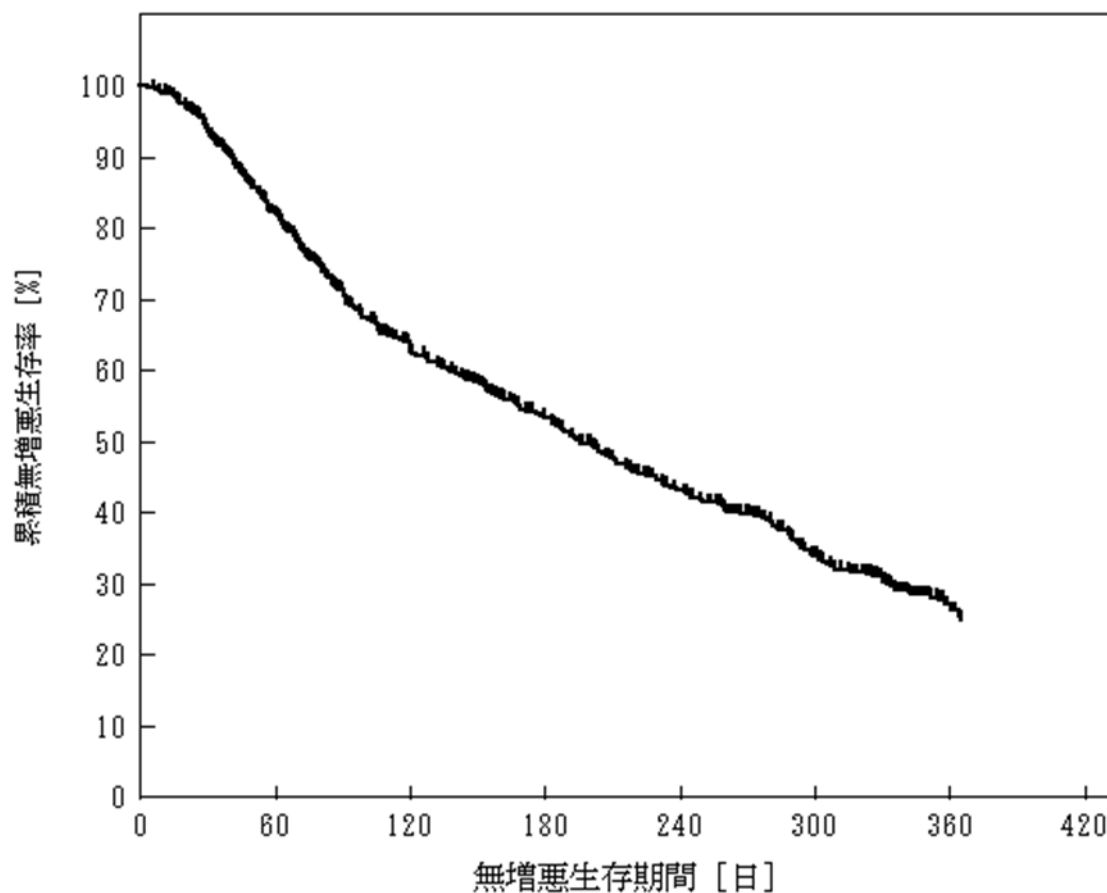
3.6.6.1 無増悪生存期間

有効性解析対象症例 1,219 例の PFS の累積無増悪生存率を、Figure 3-19 に示す。

有効性解析対象症例 1,219 例の PFS の中央値は 196 日 [95%信頼区間：181-216 日]、365 日累積無増悪生存率は 25.00%であった。

2240 試験中止時解析の PFS 期間の中央値は、全体で 4.90 ヲ月、日本人で 5.75 ヲ月であり、承認時と大きな違いは認められなかった。

Figure 3-19 無増悪生存期間



| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日無増悪生存率 | 180日無増悪生存率の95%信頼区間 | | 365日無増悪生存率 | 365日無増悪生存率の95%信頼区間 | | 無増悪生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値の95%信頼区間 | |
|-----|----------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|--------|
| 全症例 | 1,219 | 53.33% | 50.11% | - 56.55% | 25.00% | 21.26% | - 28.73% | 196日 | 181日 | - 216日 |

3.6.6.2 患者背景別の無増悪生存率

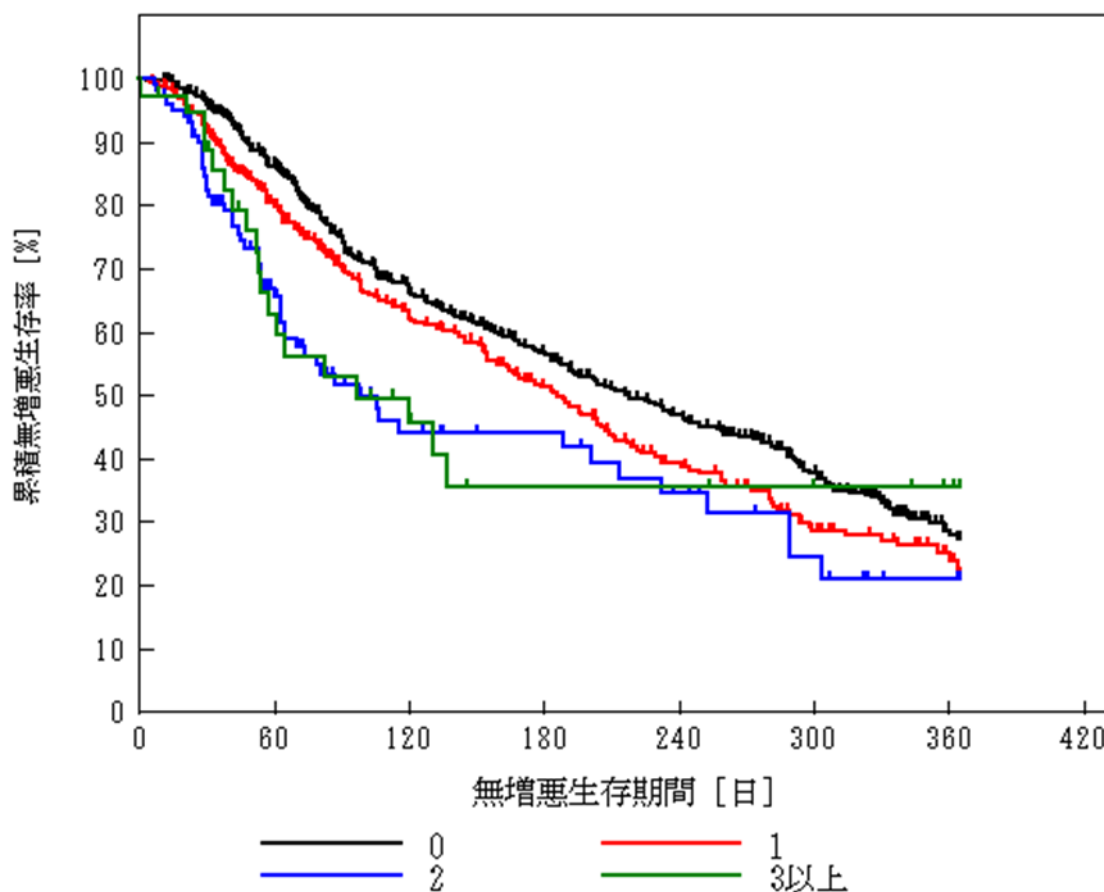
PFSのPS別の累積無増悪生存率、本剤投与開始以前のTKI使用状況別の累積無増悪生存率、転移状況別の累積無増悪生存率及び本剤投与開始以前のLDH測定値別の累積無増悪生存率をそれぞれFigure 3-20, Figure 3-21, Figure 3-22及びFigure 3-23に示す。

患者背景別の無増悪生存率について、以下の結果が得られた。

- PS別の365日累積無増悪生存率は、PSの進行に伴い低かった。
- 本剤投与開始以前のTKI使用状況別の365日累積無増悪生存率は、本剤投与開始以前のソラフェニブのみ使用症例で最も高かった。

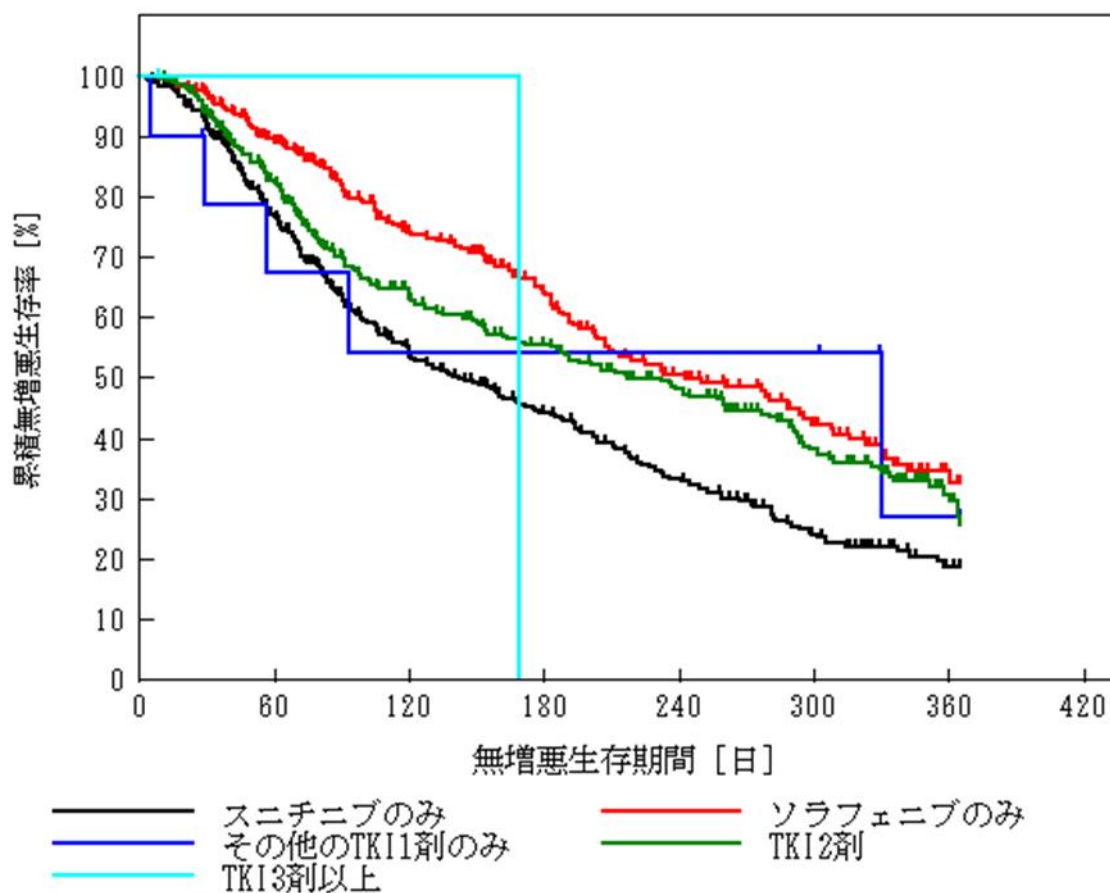
- 転移状況別の 365 日累積無増悪生存率は、転移の数が少ない症例で転移数 2 以上の症例より高かった。
- 本剤投与開始以前の LDH 測定値別の 365 日累積無増悪生存率は、LDH 高値群（施設基準値上限超）で 20.60%，LDH 低値群（施設基準値上限以下）で 27.75%であり、両群で類似していた。

Figure 3-20 無増悪生存期間（PS 別）



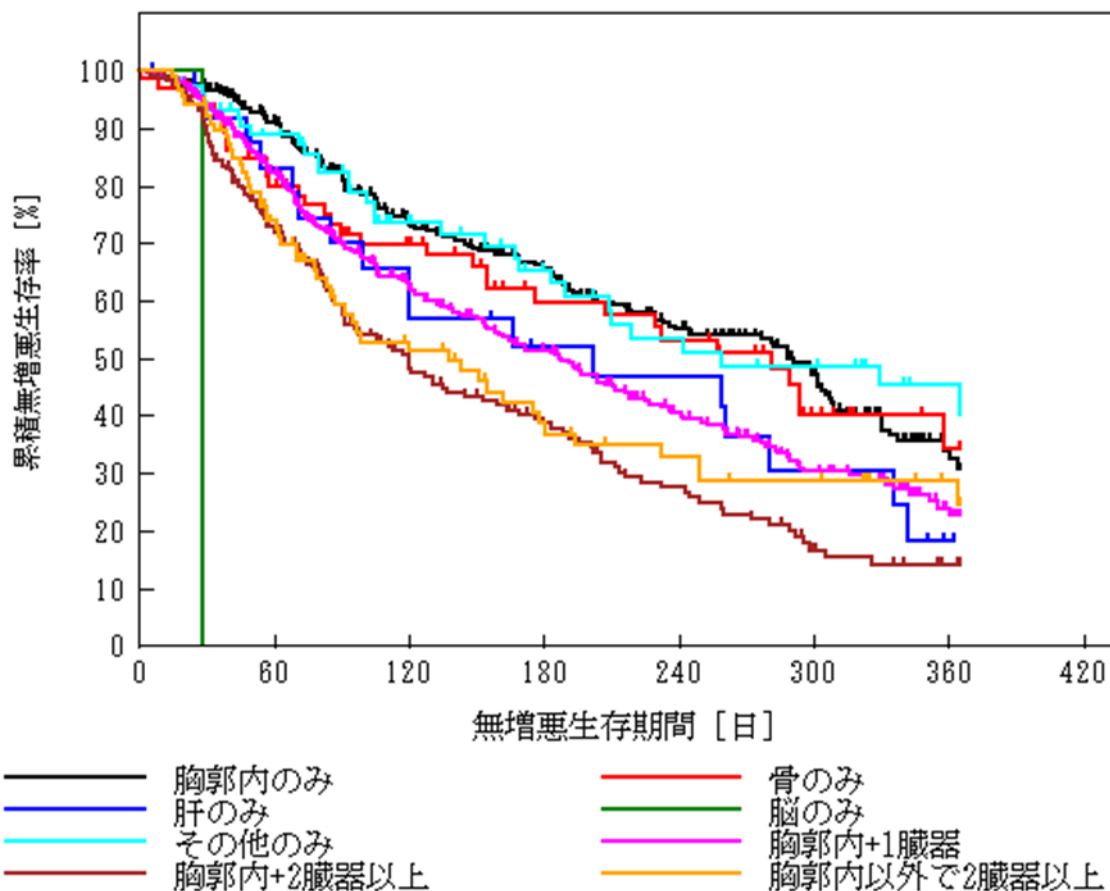
| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日無増悪生存率 | 180日無増悪生存率の95%信頼区間 | 365日無増悪生存率 | 365日無増悪生存率の95%信頼区間 | 無増悪生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値の95%信頼区間 |
|-----|----------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|
| 0 | 710 | 56.60% | 52.49% - 60.71% | 27.25% | 22.42% - 32.08% | 216日 | 191日 - 245日 |
| 1 | 371 | 51.20% | 45.19% - 57.20% | 21.14% | 14.38% - 27.89% | 186日 | 155日 - 211日 |
| 2 | 101 | 44.12% | 32.51% - 55.73% | 20.86% | 8.05% - 33.68% | 98日 | 65日 - 214日 |
| 3以上 | 37 | 35.57% | 17.00% - 54.15% | 35.57% | 17.00% - 54.15% | 97日 | 54日 - - |

Figure 3-21 無増悪生存期間（本剤投与開始以前の TKI 使用状況別）



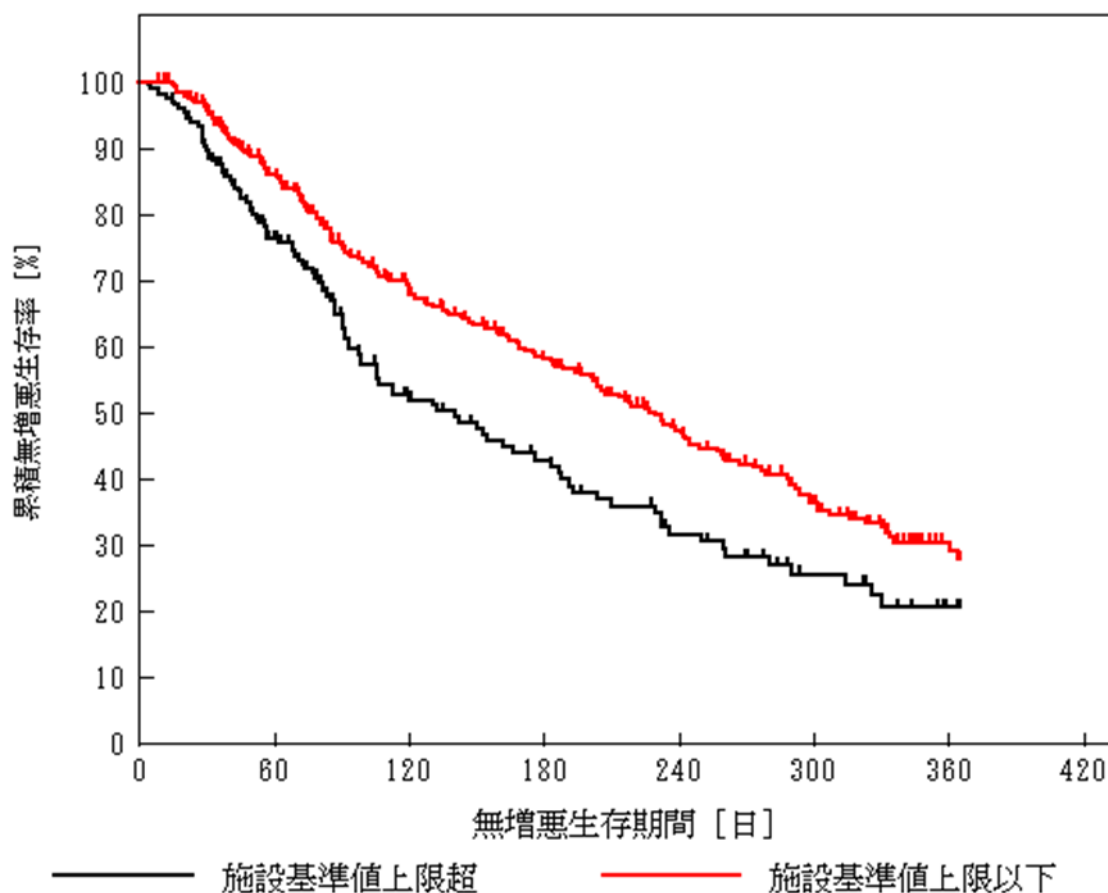
| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日無増悪生存率 | 180日無増悪生存率の95%信頼区間 | | 365日無増悪生存率 | 365日無増悪生存率の95%信頼区間 | | 無増悪生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値の95%信頼区間 | |
|-------------|----------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|--------|
| スニチニブのみ | 448 | 44.17% | 38.90% | - 49.45% | 18.72% | 13.54% | - 23.90% | 142日 | 120日 | - 176日 |
| ソラフェニブのみ | 322 | 64.14% | 58.00% | - 70.28% | 32.74% | 24.69% | - 40.78% | 243日 | 204日 | - 299日 |
| その他のTKI1剤のみ | 10 | 54.00% | 20.07% | - 87.93% | 27.00% | 0.00% | - 68.09% | 330日 | 57日 | - - |
| TKI2剤 | 381 | 55.47% | 49.77% | - 61.17% | 25.73% | 18.71% | - 32.75% | 217日 | 172日 | - 277日 |
| TKI3剤以上 | 2 | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 169日 | - | - - |
| 不明・未記載 | 1 | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 28日 | - | - - |

Figure 3-22 無増悪生存期間（転移状況別）



| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日無増悪生存率 | 180日無増悪生存率の95%信頼区間 | | 365日無増悪生存率 | 365日無増悪生存率の95%信頼区間 | | 無増悪生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値の95%信頼区間 | | |
|-------------|----------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|----------|------------|--------------------|---|------|
| 胸郭内のみ | 318 | 65.75% | 59.87% | - 71.64% | 30.63% | 22.42% | - 38.83% | 288日 | 233日 | - | 308日 |
| 骨のみ | 68 | 59.80% | 47.07% | - 72.53% | 34.41% | 18.41% | - 50.40% | 281日 | 155日 | - | - |
| 肝のみ | 25 | 52.14% | 31.58% | - 72.69% | 18.25% | 0.37% | - 36.13% | 202日 | 100日 | - | 336日 |
| 脳のみ | 1 | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 28日 | - | - | - |
| その他のみ | 75 | 65.32% | 52.99% | - 77.66% | 40.31% | 24.39% | - 56.22% | 259日 | 190日 | - | - |
| 胸郭内+1臓器 | 366 | 51.40% | 45.38% | - 57.42% | 22.60% | 15.96% | - 29.24% | 188日 | 154日 | - | 218日 |
| 胸郭内+2臓器以上 | 222 | 38.62% | 31.03% | - 46.21% | 14.08% | 7.48% | - 20.67% | 120日 | 92日 | - | 159日 |
| 胸郭内以外で2臓器以上 | 87 | 38.60% | 26.66% | - 50.55% | 24.59% | 12.15% | - 37.03% | 138日 | 85日 | - | 181日 |
| 不明・未記載 | 2 | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 0.00% | 0.00% | - 0.00% | 64日 | - | - | - |

Figure 3-23 無増悪生存期間（本剤投与開始以前の LDH 測定値別）



| 区分 | 調査開始時症例数 | 180日無増悪生存率 | 180日無増悪生存率の95%信頼区間 | 365日無増悪生存率 | 365日無増悪生存率の95%信頼区間 | 無増悪生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値の95%信頼区間 |
|-----------|----------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|
| 施設基準値上限超 | 194 | 42.85% | 34.49% - 51.22% | 20.60% | 12.19% - 29.01% | 141日 | 99日 - 187日 |
| 施設基準値上限以下 | 400 | 58.18% | 52.62% - 63.75% | 27.75% | 21.06% - 34.43% | 230日 | 201日 - 259日 |
| 不明・未記載 | 625 | 53.26% | 48.81% - 57.72% | 24.63% | 19.45% - 29.82% | 194日 | 169日 - 219日 |

3.7 その他の解析

3.7.1 小児（18歳未満）

3.7.1.1 小児（18歳未満）の安全性

安全性解析対象症例 1,694 例中、18歳未満の小児の使用例は1例であった。

年齢は 15 歳，使用理由は TNM 分類Ⅳ期の転移性腎細胞癌，1 日平均投与量は 5 mg の症例であった。副作用は重篤な間質性肺疾患を認めた。本剤投与開始後 5 日目に発現し，発現後 12 日後に，回復した。

3.7.1.2 小児（18 歳未満）の有効性

有効性解析対象症例 1,219 例中，18 歳未満の小児の使用例はなかった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

2010 年 3 月 8 日から調査を開始し，2018 年 1 月 17 日までに 2,723 例が登録され，そのうち 1,745 例の調査票を固定した。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は，それぞれ 1,694 例及び 1,219 例であった。

4.1.1 安全性

- 1,694 例中 1,469 例（86.72%）に副作用を認め，承認時の副作用発現割合 90.51% と比べ特筆すべき点は認められなかった。また，1,694 例中 474 例に重篤な副作用を認め，発現割合は 27.98% であった。
- 主な副作用（発現割合 5% 以上）は，口内炎 45.10%，間質性肺疾患 26.74%，血小板数減少 20.66%，貧血 10.45%，高血糖 8.50%，発疹 7.67%，白血球数減少 7.08%，血中クレアチニン増加 5.61%，腎機能障害 5.02% であった。副作用の転帰の多くは回復又は軽快であった。本調査で高頻度に認めた副作用は，承認時（2240 試験）で既に確認されているため使用実態下でも発現が予測されていた事象であった。
- 重点調査項目の副作用の発現割合は，間質性肺疾患（ILD）27.74%，感染症 11.57%，口内炎 45.45%，血清クレアチニンの上昇 5.61%，高血糖 14.23%，腎機能障害の悪化 26.14% 及び肝機能障害の悪化 1.15% であった。ILD の発現予測因子の検討のため，患者背景要因別の発現状況を確認した結果，ILD の合併有で有意に ILD の発現が高かったが，その他，ILD の発現に特異的な傾向はみられなかった。
- 特別な背景を有する患者について安全性を検討した結果，特記すべき問題点は認められなかった。
- 死亡症例は 302 例（17.83%）報告された。主な死因は悪性新生物（原疾患の進行又は悪化）あるいは悪性新生物進行が 245 例であった。

4.1.2 有効性

- 有効性解析対象症例の抗腫瘍効果は、CR、PR 及び SD が、各々0.08%、6.73%及び68.74%であり、有効割合は75.55%（921/1,219例）であった。また無増悪生存期間（PFS）の中央値は196日[95%信頼区間：181-216日]であった。
- 有効性解析対象症例（OS）1,693例の全生存期間（OS）の365日累積生存率は82.42%であった。

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2に記載したような調査方法等の限界が確認されたが、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与した患者の全例を対象としていることから、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する当該特定使用成績調査を実施した結果、使用実態下での本剤使用患者の患者背景を把握でき、また安全性プロファイル及び有効性については、概ね承認時のデータと類似しており、新たな問題点は検出されなかった。また、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等、これら特別な背景を有する患者での安全性及び有効性についての問題点も認められなかった。使用実態下の調査であり、登録された患者が治験と比べ多様であることから、重篤な有害事象の発現割合に違いが認められたものの、特に注意が必要と考えられる事象については添付文書等で注意喚起を行っており、新たな追加対応は不要と考える。

6 参考文献

[Bjornsti MA and Houghton PJ (2004)] The TOR pathway. A target for cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*; 4:335-8.

[Cohen HT, McGovern FJ, et al (2005)] Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 353:2477-90.

[Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al (2000)] New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*: 92(3):205-16.