

薬価基準記載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

オプジーボ[®] 点滴静注
20mg, 100mg, 120mg, 240mg

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

全例調査 特定使用成績調査結果報告書

2021年2月

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

はじめに

謹啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、弊社の抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体であります『オプジーボ[®]点滴静注20mg/100mg/120mg/240mg(以下、本剤)』は、世界に先駆けて日本において2014年7月4日に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認を取得し、同年9月から販売を開始いたしました。その後、2016年8月26日に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能又は効果として製造販売承認を追加取得し、当該適応に対して販売を開始すると同時に、承認条件*に基づき、本剤を投与されたすべての患者様を対象に特定使用成績調査(以下、全例調査)を実施してまいりましたが、2021年2月12日付けで承認条件が解除され、全例調査を終了いたしました。先生方におかれましては、本調査について多大なるご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、全例調査の最終結果がまとまりましたので、本剤の安全性に関する情報をご報告させていただきます。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

今後とも本剤の投与にあたりましては、最新の添付文書、適正使用ガイド等をご確認いただき、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。また、本剤を投与された患者様に副作用等が認められた場合は、弊社担当者まで速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

謹白

2021年2月

小野薬品工業株式会社

*承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報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。

目次

全例調査最終報告書のまとめ	3
全例調査の概要	4
調査結果	5
1. 症例構成	5
2. 患者背景	6
3. 本剤の投与状況	8
(1) 高齢者(75歳以上)	9
(2) KPS	9
(3) 治療ライン	10
4. 治療終了・中止の状況	10
5. 併用薬剤	11
(1) 抗悪性腫瘍剤	11
(2) ワクチン	11
6. 併用療法の実施状況	12
7. 副作用	13
(1) 副作用発現状況	13
(2) 1%以上またはGrade3以上の副作用発現状況	25
1) 高齢者(75歳以上)	28
2) KPS	31
(3) 副作用による死亡理由	34
(4) 患者背景要因別副作用発現状況	35
8. 重点調査項目	41
(1) 間質性肺疾患	45
(2) 重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	50
(3) 大腸炎・重度の下痢	52
(4) 1型糖尿病	56
(5) 肝機能障害	57
(6) 甲状腺機能障害	62
(7) 神経障害	67
(8) 腎障害	68
(9) 副腎障害	70
(10) 脳炎	72
(11) 重度の皮膚障害	73
(12) 静脈血栓塞栓症	75
(13) Infusion reaction	77
(14) 免疫性血小板減少性紫斑病	79
(15) 心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)	80

全例調査最終報告書のまとめ

- ・本調査は2016年8月26日より開始し、2021年1月末までに5,856例が登録されました。調査票収集対象症例580例のうち、本剤未投与であった25例を除く555例を調査票収集症例とし、安全性解析対象除外症例はなく、同555例を安全性解析対象症例としました。

【患者背景等】

- ・安全性解析対象症例555例中、男性が77.84%(432/555例)、女性が22.16%(123/555例)でした。年齢は、中央値が66歳で、75歳以上が14.77%(82/555例)でした。
- ・KPSは、70以下が23.06%(128/555例)、50以下が7.39%(41/555例)でした。
- ・腎細胞癌の組織型は、淡明細胞型が84.50%(469/555例)とほとんどで、次いで乳頭状が6.49%(36/555例)でした。

【安全性】

- ・副作用の発現割合は49.55%(275/555例)で、うち、重篤な副作用の発現割合は27.57%(153/555例)でした。
- ・Grade3以上の副作用の発現割合は21.44%(119/555例)でした。また、本剤との関連性が否定できない死亡は14例であり、間質性肺疾患によるものが2例ありました。
- ・重点調査項目のうち、一定数(30例以上)の集積が認められたものは、[甲状腺機能障害]9.55%(53/555例)、[肝機能障害]8.65%(48/555例)、[間質性肺疾患]6.67%(37/555例)でした。

本調査の結果から、安全性については特段の対応が必要となるような新たな問題点は認められませんでした。

〈本報告の記載内容について〉

副作用については、MedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版) ver22.1の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)を用いて集計しました。

本資料は使用実態下での調査結果のため、添付文書「用法及び用量」と異なる症例データを一部含んでいますが、これを推奨するものではありません。

本剤ご使用の際には最新の添付文書をご確認の上、適正使用いただきますようお願い申し上げます。

本剤の適正使用情報は、下記のホームページでもご確認いただけます。

オプジーボ.JP : www.opdivo.jp/

全例調査の概要

調査目的	本剤の製造販売後における副作用(有害事象)、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的とする。
調査方式	中央登録方式による全例調査
観察期間	本剤投与開始日から12カ月とし、6カ月ごとの分冊型調査票を用いました。 〔調査票①〕投与開始から6カ月後まで 〔調査票②〕投与開始から6カ月超～12カ月後まで
主要調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、併用療法、臨床検査値、患者転帰、有害事象
調査実施期間	調査期間 2016年8月26日～2021年2月12日(承認条件が解除された日) 登録期間 2016年8月26日～2021年2月12日(承認条件が解除された日)
調査票 収集対象症例	2016年8月26日～2017年1月31日までに本調査に登録された患者* ※：本調査の契約締結前に本剤を投与した患者についても調査対象とした。
重点調査項目	間質性肺疾患、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病、心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

調査結果

1. 症例構成

2016年8月26日より調査を開始し、2021年1月末までに登録された症例数は5,856例でした。このうち、580例が調査票収集対象症例として登録され、本剤未投与の症例25例を除く555例(分冊1：555例、分冊2：409例)の調査票を収集しました。調査票収集症例555例を安全性解析対象症例としました。



■ 図1 症例の構成

2. 患者背景

安全性解析対象症例555例の患者背景を表1に示します。

■表1 患者背景

患者背景		症例数 (%)
全体		555
性別	男	432(77.84)
	女	123(22.16)
年齢(歳)	15未満	1(0.18)
	15～65未満	236(42.52)
	65～75未満	236(42.52)
	75以上	82(14.77)
	症例数 平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	555 64.3±11.0 66 14～90
妊娠(女性のみ)	無	123(100.00)
	有	0 -
授乳(女性のみ)	無	123(100.00)
	有	0 -
KPS ^{注1)}	100	148(26.67)
	90	185(33.33)
	80	94(16.94)
	70	57(10.27)
	60	30(5.41)
	50	26(4.68)
	40	7(1.26)
	30	4(0.72)
	20	1(0.18)
	10	3(0.54)

注1)Karnofsky Performance Status

患者背景		症例数 (%)
腎細胞癌の組織型 ^{注2)}	淡明細胞型	469 (84.50)
	乳頭状	36 (6.49)
	集合管癌 (Bellini管癌)	3 (0.54)
	Xp11.2転座型	3 (0.54)
	粘液管状紡錘細胞癌	5 (0.90)
	多房嚢胞性	1 (0.18)
	嫌色素性	5 (0.90)
	腎髄質癌	0 -
	神経芽腫随伴	0 -
	分類不能型	9 (1.62)
	その他	38 (6.85)
病歴の有無	無	175 (31.53)
	有	378 (68.11)
	不明	2 (0.36)
病歴：肝臓	無	510 (91.89)
	有	44 (7.93)
	不明	1 (0.18)
病歴：腎臓	無	477 (85.95)
	有	78 (14.05)

注2)のべ症例数で集計しました。

3. 本剤の投与状況

安全性解析対象症例555例における本剤の投与状況を表2に示します。

■表2 本剤の投与状況

項目	区分	症例数(%)
投与回数	1～4回	168(30.27)
	5～8回	80(14.41)
	9～12回	66(11.89)
	13～16回	49(8.83)
	17～20回	40(7.21)
	21～24回	57(10.27)
	25回～	95(17.12)
	症例数	555
平均±標準偏差	12.3±9.3	
中央値	10.0	
最小値～最大値	1～31	
1回投与量(mg)	100以下	3(0.54)
	100超200以下	396(71.35)
	200超300以下	145(26.13)
	300超	3(0.54)
	不明	8(1.44)
	症例数	547
平均±標準偏差	180.31±37.35	
中央値	180.00	
最小値～最大値	54.4～333.0	
体重あたり1回投与量(mg/kg)	0超3未満	10(1.80)
	3	545(98.20)
	3超	0 -
	症例数	555
	平均±標準偏差	2.99±0.13
中央値	3.00	
最小値～最大値	0.8～3.0	

(1) 高齢者(75歳以上)

年齢(75歳未満、75歳以上)別では、75歳以上における本剤の投与回数の中央値は11.5回であり、75歳未満は10.0回でした(表3)。

■表3 本剤の投与状況(75歳未満、75歳以上別)

項目	区分	年齢(歳)	
		75歳未満	75歳以上
		症例数(%)	症例数(%)
投与回数	1~4回	147(31.08)	21(25.61)
	5~8回	71(15.01)	9(10.98)
	9~12回	54(11.42)	12(14.63)
	13~16回	38(8.03)	11(13.41)
	17~20回	33(6.98)	7(8.54)
	21~24回	50(10.57)	7(8.54)
	25回~	80(16.91)	15(18.29)
	症例数	473	82
平均±標準偏差	12.2±9.3	12.9±9.0	
中央値	10.0	11.5	
最小値~最大値	1~31	1~28	

(2) KPS

KPS別では、KPS70~60の本剤の投与回数の中央値は4.0回、KPS50~10は3.0回と、いずれもKPS100~80に比べ投与回数は少ないことが示されました(表4)。

■表4 本剤の投与状況(KPS別)

項目	区分	KPS		
		100~80	70~60	50~10
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
投与回数	1~4回	100(23.42)	44(50.57)	24(58.54)
	5~8回	68(15.93)	9(10.34)	3(7.32)
	9~12回	56(13.11)	5(5.75)	5(12.20)
	13~16回	43(10.07)	4(4.60)	2(4.88)
	17~20回	31(7.26)	7(8.05)	2(4.88)
	21~24回	49(11.48)	7(8.05)	1(2.44)
	25回~	80(18.74)	11(12.64)	4(9.76)
	症例数	427	87	41
平均±標準偏差	13.3±9.1	9.7±9.5	7.7±8.4	
中央値	12.0	4.0	3.0	
最小値~最大値	1~29	1~31	1~30	

(3) 治療ライン

治療ライン別では、2次治療における本剤の投与回数の中央値は10.0回であり、3次治療以降の投与回数の中央値も10.0回でした(表5)。

■表5 本剤の投与状況(治療ライン別)

項目	区分	治療ライン		
		1	2	3次以降
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
投与回数	1~4回	0 -	65(27.90)	103(32.09)
	5~8回	1(100.00)	34(14.59)	45(14.02)
	9~12回	0 -	28(12.02)	38(11.84)
	13~16回	0 -	25(10.73)	24(7.48)
	17~20回	0 -	24(10.30)	16(4.98)
	21~24回	0 -	23(9.87)	34(10.59)
	25回~	0 -	34(14.59)	61(19.00)
	症例数	1	233	321
	平均±標準偏差	6.0	12.3±8.8	12.3±9.6
	中央値	6.0	10.0	10.0
最小値~最大値	6~6	1~28	1~31	

4. 治療終了・中止の状況

安全性解析対象症例555例のうち、投与開始から12カ月時点で投与が継続されていた症例は155例(27.93% : 155/555例)であり、観察期間中に本剤を終了・中止した症例は400例(72.07% : 400/555例)でした(表6)。

■表6 治療終了・中止理由一覧

区分		症例数(%)
安全性解析対象症例		555
治療終了・中止症例		400(72.07)
治療終了・中止理由*	本剤の効果が認められたため	8(1.44)
	本剤の効果を期待できないと判断したため	109(19.64)
	有害事象が発現したため	99(17.84)
	原疾患進行(死亡を含む)のため	229(41.26)
	転院したため	20(3.60)
	その他	7(1.26)

※：治療終了・中止理由が複数選択されている場合は重複して集計しました。

5. 併用薬剤

(1) 抗悪性腫瘍剤

安全性解析対象症例555例のうち、抗悪性腫瘍剤は27例に併用されていました。抗悪性腫瘍剤の内訳について表7に示します。

■表7 併用薬剤(抗悪性腫瘍剤)一覧

一般名	症例数 [*] (%)
デノスマブ(遺伝子組換え)	9 (1.62)
パゾパニブ塩酸塩	5 (0.90)
スニチニブリンゴ酸塩	4 (0.72)
アキシチニブ	3 (0.54)
エベロリムス	2 (0.36)
ゴセレリン酢酸塩	1 (0.18)
ビカルタミド	1 (0.18)
アナストロゾール	1 (0.18)
ソラフェニブトシル酸塩	1 (0.18)
ポマリドミド	1 (0.18)

本剤投与開始日から最終投与後14日以内に投与された薬剤を対象としました。

※：複数薬剤が併用されている場合は重複して集計しました。

(2) ワクチン

安全性解析対象症例555例のうち、ワクチンは5例に併用されていました。ワクチンの内訳について表8に示します。

■表8 併用薬剤(ワクチン)一覧

一般名	症例数(%)
インフルエンザHAワクチン	4 (0.72)
肺炎球菌ワクチン	1 (0.18)

本剤投与開始日から最終投与後14日以内に投与されたワクチンを対象としました。

6. 併用療法の実施状況

安全性解析対象症例555例における併用療法の実施状況を表9に示します。

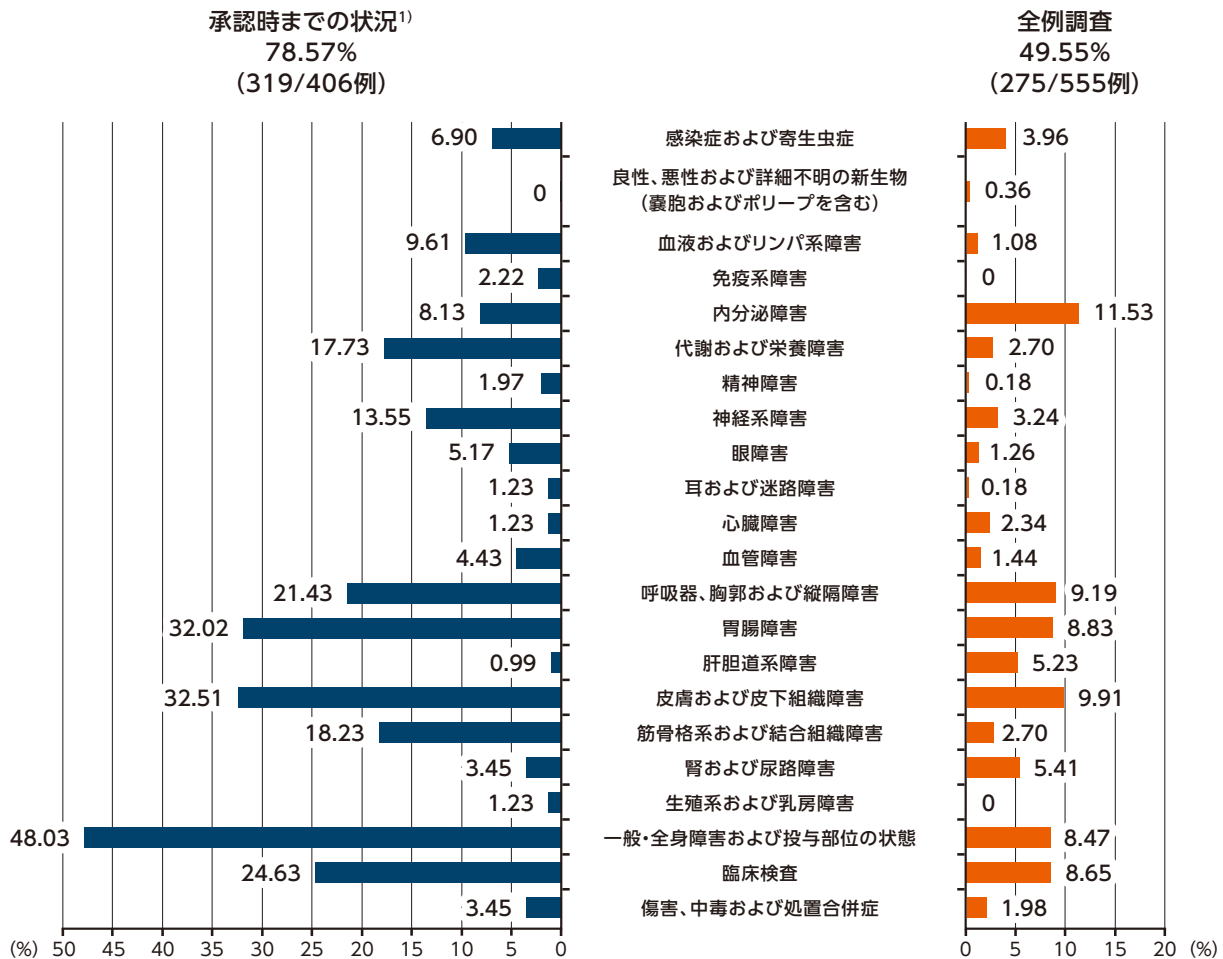
■表9 併用療法一覧

項目	区分	症例数 (%)
手術療法	無	474 (85.41)
	有	22 (3.96)
	不明	59 (10.63)
放射線療法	無	427 (76.94)
	有	72 (12.97)
	不明	56 (10.09)
免疫療法	無	491 (88.47)
	有	0 -
	不明	64 (11.53)
その他	無	476 (85.77)
	有	18 (3.24)
	不明	61 (10.99)

7. 副作用

(1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例555例における副作用の発現状況を表10に示します。副作用の発現症例数は275例であり、発現割合は49.55% (275/555例) でした。また、器官別大分類別の副作用発現状況では、承認時までの副作用の発現傾向と大きな違いは認められませんでした(図2)。



■図2 器官別大分類別の副作用発現状況

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

■表10 副作用発現状況一覧

	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	406	555
副作用等の発現症例数	319	275
副作用等の発現割合	78.57	49.55
副作用等の種類	症例数(%)	
感染症および寄生虫症	28(6.90)	22(3.96)
体部白癬	1(0.25)	0 -
気管支炎	1(0.25)	0 -
結膜炎	1(0.25)	1(0.18)
サイトメガロウイルス感染	0 -	1(0.18)
憩室炎	1(0.25)	0 -
蓄膿	0 -	1(0.18)
大腸菌性敗血症	0 -	1(0.18)
眼瞼感染	1(0.25)	0 -
毛包炎	1(0.25)	0 -
せつ	1(0.25)	0 -
胃腸炎	1(0.25)	0 -
歯肉炎	3(0.74)	0 -
ヘルペスウイルス感染	1(0.25)	0 -
帯状疱疹	0 -	1(0.18)
上咽頭炎	3(0.74)	3(0.54)
口腔カンジダ症	1(0.25)	1(0.18)
骨髄炎	0 -	1(0.18)
爪囲炎	1(0.25)	0 -
歯周炎	1(0.25)	0 -
咽頭炎	0 -	1(0.18)
肺炎	3(0.74)	5(0.90)
膿疱性皮疹	1(0.25)	0 -
鼻炎	3(0.74)	0 -
唾液腺炎	0 -	1(0.18)
副鼻腔炎	0 -	1(0.18)
皮膚感染	1(0.25)	0 -
頭部白癬	1(0.25)	0 -
上気道感染	3(0.74)	0 -
尿路感染	0 -	1(0.18)
尿路性敗血症	1(0.25)	0 -
峯径部感染	1(0.25)	0 -
熱性感染症	1(0.25)	0 -
癩風	0 -	1(0.18)
細菌性肺炎	0 -	2(0.36)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0 -	1(0.18)

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	406	555
副作用等の発現症例数	319	275
副作用等の発現割合	78.57	49.55
副作用等の種類	症例数(%)	
カンジダ感染	1(0.25)	0 -
医療機器使用部位感染	0 -	1(0.18)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0 -	2(0.36)
悪性新生物進行	0 -	1(0.18)
癌性リンパ管症	0 -	1(0.18)
血液およびリンパ系障害	39(9.61)	6(1.08)
貧血	32(7.88)	5(0.90)
播種性血管内凝固	0 -	1(0.18)
内出血発生の増加傾向	1(0.25)	0 -
白血球減少症	1(0.25)	0 -
リンパ節痛	1(0.25)	0 -
リンパ節症	2(0.49)	0 -
リンパ球減少症	2(0.49)	0 -
好中球減少症	2(0.49)	0 -
血小板減少症	3(0.74)	0 -
免疫系障害	9(2.22)	0 -
アナフィラキシー反応	1(0.25)	0 -
過敏症	8(1.97)	0 -
内分泌障害	33(8.13)	64(11.53)
副腎機能不全	6(1.48)	13(2.34)
甲状腺機能亢進症	7(1.72)	5(0.90)
下垂体機能低下症	0 -	3(0.54)
甲状腺機能低下症	24(5.91)	41(7.39)
続発性副腎皮質機能不全	0 -	1(0.18)
甲状腺障害	0 -	2(0.36)
甲状腺炎	1(0.25)	4(0.72)
慢性甲状腺炎	1(0.25)	0 -
自己免疫性甲状腺炎	0 -	1(0.18)
下垂体炎	2(0.49)	1(0.18)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0 -	3(0.54)
下垂体過形成	1(0.25)	0 -
代謝および栄養障害	72(17.73)	15(2.70)
脱水	3(0.74)	1(0.18)
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.25)	0 -
耐糖能障害	1(0.25)	0 -
高カルシウム血症	2(0.49)	0 -
高コレステロール血症	2(0.49)	0 -

副作用等の種類	症例数(%)	
	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
高血糖	9(2.22)	0 -
高カリウム血症	2(0.49)	1(0.18)
高ナトリウム血症	1(0.25)	0 -
高トリグリセリド血症	5(1.23)	0 -
高尿酸血症	2(0.49)	1(0.18)
低アルブミン血症	1(0.25)	0 -
低カルシウム血症	1(0.25)	0 -
低カリウム血症	3(0.74)	0 -
低マグネシウム血症	1(0.25)	0 -
低ナトリウム血症	5(1.23)	1(0.18)
低リン酸血症	1(0.25)	0 -
脂質異常症	2(0.49)	0 -
食欲減退	48(11.82)	8(1.44)
1型糖尿病	0 -	1(0.18)
2型糖尿病	0 -	2(0.36)
劇症1型糖尿病	0 -	1(0.18)
精神障害	8(1.97)	1(0.18)
感情障害	2(0.49)	0 -
不安	2(0.49)	0 -
錯乱状態	1(0.25)	0 -
うつ病	1(0.25)	1(0.18)
多幸気分	1(0.25)	0 -
不眠症	4(0.99)	1(0.18)
易刺激性	1(0.25)	0 -
リビドー減退	2(0.49)	0 -
気分動揺	1(0.25)	0 -
人格変化	1(0.25)	0 -
落ち着きのなさ	1(0.25)	0 -
神経系障害	55(13.55)	18(3.24)
健忘	2(0.49)	0 -
脳出血	0 -	2(0.36)
注意力障害	1(0.25)	0 -
浮動性めまい	11(2.71)	1(0.18)
異常感覚	1(0.25)	0 -
味覚不全	11(2.71)	1(0.18)
ジスキネジア	1(0.25)	0 -
頭蓋内出血	1(0.25)	0 -
頭痛	24(5.91)	2(0.36)
不全片麻痺	0 -	1(0.18)
感覚鈍麻	2(0.49)	5(0.90)

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	406	555
副作用等の発現症例数	319	275
副作用等の発現割合	78.57	49.55
副作用等の種類	症例数 (%)	
記憶障害	1 (0.25)	0 -
重症筋無力症	0 -	2 (0.36)
末梢性ニューロパチー	3 (0.74)	0 -
錯感覚	2 (0.49)	0 -
嗅覚錯誤	1 (0.25)	0 -
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.49)	0 -
多発ニューロパチー	1 (0.25)	0 -
精神運動亢進	1 (0.25)	0 -
神経根障害	1 (0.25)	0 -
坐骨神経痛	1 (0.25)	0 -
感覚障害	1 (0.25)	0 -
傾眠	2 (0.49)	0 -
振戦	0 -	1 (0.18)
視野欠損	0 -	1 (0.18)
下肢静止不能症候群	1 (0.25)	0 -
味覚障害	0 -	2 (0.36)
眼障害	21 (5.17)	7 (1.26)
複視	2 (0.49)	1 (0.18)
ドライアイ	5 (1.23)	1 (0.18)
眼の障害	1 (0.25)	0 -
眼痛	1 (0.25)	0 -
眼瞼下垂	0 -	1 (0.18)
眼瞼浮腫	1 (0.25)	0 -
虹彩毛様体炎	1 (0.25)	0 -
流涙増加	5 (1.23)	0 -
眼充血	1 (0.25)	0 -
眼窩周囲浮腫	1 (0.25)	0 -
ぶどう膜炎	0 -	2 (0.36)
霧視	3 (0.74)	1 (0.18)
視力低下	1 (0.25)	0 -
視力障害	3 (0.74)	1 (0.18)
眼球乾燥症	1 (0.25)	0 -
眼そう痒症	1 (0.25)	0 -
角膜障害	1 (0.25)	0 -
涙器障害	1 (0.25)	0 -
フォークト・小柳・原田病	0 -	1 (0.18)
耳および迷路障害	5 (1.23)	1 (0.18)
メニエール病	0 -	1 (0.18)

副作用等の種類	症例数(%)	
	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
耳鳴	1(0.25)	0 -
回転性めまい	2(0.49)	0 -
耳そう痒症	2(0.49)	0 -
心臓障害	5(1.23)	13(2.34)
狭心症	0 -	1(0.18)
不安定狭心症	0 -	1(0.18)
徐脈	1(0.25)	0 -
心不全	0 -	4(0.72)
うっ血性心不全	0 -	2(0.36)
心タンポナーデ	0 -	1(0.18)
心筋梗塞	0 -	1(0.18)
心筋断裂	0 -	1(0.18)
心筋炎	0 -	1(0.18)
動悸	2(0.49)	0 -
心嚢液貯留	0 -	2(0.36)
頻脈	2(0.49)	0 -
血管障害	18(4.43)	8(1.44)
潮紅	4(0.99)	1(0.18)
高血圧	6(1.48)	5(0.90)
低血圧	7(1.72)	0 -
リンパ浮腫	1(0.25)	0 -
起立性低血圧	0 -	1(0.18)
深部静脈血栓症	0 -	1(0.18)
ほてり	3(0.74)	0 -
呼吸器、胸郭および縦隔障害	87(21.43)	51(9.19)
無気肺	1(0.25)	1(0.18)
咳嗽	36(8.87)	4(0.72)
発声障害	7(1.72)	0 -
呼吸困難	30(7.39)	5(0.90)
労作性呼吸困難	7(1.72)	0 -
好酸球性肺炎	0 -	1(0.18)
鼻出血	3(0.74)	0 -
咯血	3(0.74)	0 -
低酸素症	3(0.74)	0 -
間質性肺疾患	2(0.49)	32(5.77)
肺障害	1(0.25)	0 -
鼻閉	4(0.99)	0 -
鼻乾燥	1(0.25)	0 -
起坐呼吸	1(0.25)	0 -
胸水	1(0.25)	8(1.44)

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	406	555
副作用等の発現症例数	319	275
副作用等の発現割合	78.57	49.55
副作用等の種類	症例数 (%)	
胸膜痛	1 (0.25)	0 -
肺臓炎	16 (3.94)	0 -
湿性咳嗽	6 (1.48)	1 (0.18)
肺出血	1 (0.25)	0 -
肺水腫	0 -	2 (0.36)
アレルギー性鼻炎	0 -	1 (0.18)
鼻漏	3 (0.74)	0 -
頻呼吸	1 (0.25)	0 -
喘鳴	4 (0.99)	0 -
器質化肺炎	1 (0.25)	2 (0.36)
口腔咽頭痛	1 (0.25)	0 -
上気道咳症候群	1 (0.25)	0 -
胃腸障害	130 (32.02)	49 (8.83)
腹部膨満	6 (1.48)	0 -
腹痛	8 (1.97)	0 -
上腹部痛	8 (1.97)	1 (0.18)
アフタ性潰瘍	2 (0.49)	0 -
腹水	0 -	1 (0.18)
大腸炎	7 (1.72)	5 (0.90)
潰瘍性大腸炎	0 -	1 (0.18)
便秘	24 (5.91)	4 (0.72)
下痢	50 (12.32)	24 (4.32)
口内乾燥	16 (3.94)	2 (0.36)
穿孔性十二指腸潰瘍	0 -	1 (0.18)
消化不良	5 (1.23)	0 -
変色便	0 -	1 (0.18)
鼓腸	3 (0.74)	0 -
胃食道逆流性疾患	3 (0.74)	0 -
胃腸障害	1 (0.25)	0 -
歯肉出血	2 (0.49)	0 -
歯肉痛	0 -	1 (0.18)
歯肉退縮	1 (0.25)	0 -
舌痛	1 (0.25)	0 -
口唇浮腫	1 (0.25)	0 -
メラナ	1 (0.25)	0 -
口腔内潰瘍形成	1 (0.25)	0 -
悪心	57 (14.04)	6 (1.08)
口腔扁平苔癬	0 -	1 (0.18)

副作用等の種類	症例数(%)	
	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
腭炎	1(0.25)	0 -
耳下腺腫大	1(0.25)	0 -
歯周病	0 -	1(0.18)
口内炎	8(1.97)	2(0.36)
歯痛	1(0.25)	0 -
嘔吐	24(5.91)	7(1.26)
口腔知覚不全	1(0.25)	0 -
口腔粘膜紅斑	1(0.25)	0 -
口腔障害	2(0.49)	0 -
腭不全	1(0.25)	0 -
歯の知覚過敏	1(0.25)	0 -
肝胆道系障害	4(0.99)	29(5.23)
自己免疫性肝炎	1(0.25)	1(0.18)
胆管炎	0 -	1(0.18)
硬化性胆管炎	0 -	1(0.18)
肝機能異常	1(0.25)	22(3.96)
肝出血	0 -	1(0.18)
肝炎	0 -	1(0.18)
肝細胞損傷	1(0.25)	0 -
高ビリルビン血症	1(0.25)	0 -
胆汁うっ滞性黄疸	0 -	1(0.18)
肝障害	0 -	2(0.36)
薬物性肝障害	0 -	1(0.18)
皮膚および皮下組織障害	132(32.51)	55(9.91)
ざ瘡	0 -	1(0.18)
脱毛症	5(1.23)	0 -
皮膚嚢腫	0 -	1(0.18)
皮膚炎	3(0.74)	1(0.18)
ざ瘡様皮膚炎	12(2.96)	1(0.18)
水疱性皮膚炎	1(0.25)	0 -
接触皮膚炎	1(0.25)	0 -
薬疹	0 -	4(0.72)
皮膚乾燥	26(6.40)	5(0.90)
異汗性湿疹	0 -	1(0.18)
湿疹	2(0.49)	3(0.54)
雀卵斑	1(0.25)	0 -
紅斑	11(2.71)	3(0.54)
環状紅斑	0 -	1(0.18)
多形紅斑	2(0.49)	3(0.54)
滴状乾癬	0 -	1(0.18)

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	406	555
副作用等の発現症例数	319	275
副作用等の発現割合	78.57	49.55
副作用等の種類	症例数(%)	
毛髪変色	2(0.49)	0 -
毛髪成長異常	1(0.25)	0 -
毛質異常	1(0.25)	0 -
男性型多毛症	1(0.25)	0 -
多汗症	5(1.23)	0 -
白斑	0 -	1(0.18)
扁平苔癬	1(0.25)	0 -
爪の障害	1(0.25)	0 -
寝汗	4(0.99)	0 -
皮膚疼痛	1(0.25)	0 -
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4(0.99)	0 -
脂肪織炎	1(0.25)	0 -
丘疹	2(0.49)	0 -
類天疱瘡	0 -	1(0.18)
痒疹	0 -	1(0.18)
そう痒症	59(14.53)	10(1.80)
乾癬	0 -	1(0.18)
発疹	45(11.08)	16(2.88)
紅斑性皮疹	1(0.25)	2(0.36)
斑状皮疹	3(0.74)	0 -
斑状丘疹状皮疹	16(3.94)	1(0.18)
そう痒性皮疹	3(0.74)	0 -
皮膚色素過剰	2(0.49)	0 -
皮膚色素減少	2(0.49)	1(0.18)
皮膚刺激	1(0.25)	0 -
皮膚病変	1(0.25)	0 -
皮膚反応	1(0.25)	0 -
中毒性表皮壊死融解症	0 -	1(0.18)
蕁麻疹	3(0.74)	5(0.90)
爪破損	2(0.49)	0 -
皮膚硬結	1(0.25)	0 -
中毒性皮疹	1(0.25)	0 -
皮膚浮腫	1(0.25)	0 -
苔癬様角化症	3(0.74)	0 -
爪痛	0 -	1(0.18)
筋骨格系および結合組織障害	74(18.23)	15(2.70)
関節痛	27(6.65)	3(0.54)
関節炎	5(1.23)	2(0.36)

副作用等の種類	症例数(%)	
	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
背部痛	7(1.72)	3(0.54)
骨痛	1(0.25)	0 -
側腹部痛	2(0.49)	1(0.18)
関節腫脹	7(1.72)	0 -
筋痙縮	7(1.72)	0 -
筋力低下	4(0.99)	0 -
筋骨格痛	6(1.48)	1(0.18)
筋肉痛	23(5.67)	3(0.54)
筋炎	1(0.25)	2(0.36)
頸部痛	1(0.25)	0 -
四肢痛	8(1.97)	1(0.18)
足底筋膜炎	1(0.25)	0 -
多発性関節炎	3(0.74)	0 -
リウマチ性多発筋痛	1(0.25)	0 -
乾癬性関節症	1(0.25)	0 -
関節リウマチ	0 -	2(0.36)
シェーグレン症候群	1(0.25)	0 -
腱炎	1(0.25)	0 -
開口障害	1(0.25)	0 -
筋骨格硬直	4(0.99)	0 -
腎および尿路障害	14(3.45)	30(5.41)
血尿	0 -	1(0.18)
中毒性ネフロパシー	1(0.25)	0 -
頻尿	4(0.99)	1(0.18)
多尿	1(0.25)	0 -
蛋白尿	1(0.25)	2(0.36)
腎障害	0 -	6(1.08)
腎不全	1(0.25)	1(0.18)
尿細管間質性腎炎	2(0.49)	0 -
腎機能障害	1(0.25)	16(2.88)
慢性腎臓病	0 -	3(0.54)
急性腎障害	3(0.74)	0 -
生殖系および乳房障害	5(1.23)	0 -
乳頭障害	1(0.25)	0 -
乳頭痛	2(0.49)	0 -
陰部そう痒症	1(0.25)	0 -
勃起不全	1(0.25)	0 -
性器不快感	1(0.25)	0 -
一般・全身障害および投与部位の状態	195(48.03)	47(8.47)
無力症	18(4.43)	0 -

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	406	555
副作用等の発現症例数	319	275
副作用等の発現割合	78.57	49.55
副作用等の種類	症例数(%)	
胸部不快感	3(0.74)	0 -
胸痛	4(0.99)	3(0.54)
悪寒	20(4.93)	0 -
死亡	0 -	1(0.18)
溺死	0 -	1(0.18)
顔面浮腫	2(0.49)	0 -
疲労	134(33.00)	2(0.36)
歩行障害	0 -	1(0.18)
全身性浮腫	1(0.25)	1(0.18)
インフルエンザ様疾患	7(1.72)	1(0.18)
倦怠感	6(1.48)	19(3.42)
粘膜乾燥	1(0.25)	0 -
粘膜の炎症	11(2.71)	0 -
浮腫	2(0.49)	9(1.62)
末梢性浮腫	17(4.19)	2(0.36)
疼痛	5(1.23)	2(0.36)
先行疾患の改善	1(0.25)	0 -
発熱	34(8.37)	15(2.70)
腫脹	1(0.25)	0 -
顔面腫脹	1(0.25)	0 -
口渇	1(0.25)	2(0.36)
乾燥症	1(0.25)	0 -
末梢腫脹	3(0.74)	0 -
全身健康状態悪化	2(0.49)	0 -
体調不良	0 -	1(0.18)
温度変化不耐症	1(0.25)	0 -
非心臓性胸痛	4(0.99)	0 -
臨床検査	100(24.63)	48(8.65)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16(3.94)	10(1.80)
アミラーゼ増加	0 -	6(1.08)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(4.68)	9(1.62)
血中ビリルビン増加	5(1.23)	3(0.54)
血中コレステロール増加	1(0.25)	0 -
血中クレアチニン増加	27(6.65)	6(1.08)
血中ブドウ糖増加	0 -	1(0.18)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 -	1(0.18)
血中カリウム増加	0 -	1(0.18)
血圧低下	0 -	1(0.18)

副作用等の種類	症例数(%)	
	承認時までの状況 ¹⁾	全例調査
血圧上昇	2(0.49)	0 -
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(0.49)	0 -
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(1.72)	3(0.54)
血中尿素増加	1(0.25)	0 -
体温上昇	1(0.25)	0 -
心雑音	1(0.25)	0 -
コルチゾール減少	0 -	1(0.18)
好酸球数増加	0 -	2(0.36)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.23)	6(1.08)
ヘモグロビン減少	4(0.99)	1(0.18)
リパーゼ増加	0 -	1(0.18)
肝機能検査異常	0 -	1(0.18)
リンパ球数減少	9(2.22)	0 -
好中球数減少	2(0.49)	1(0.18)
酸素飽和度低下	1(0.25)	0 -
血小板数減少	2(0.49)	3(0.54)
トリヨードチロニン減少	1(0.25)	0 -
体重減少	19(4.68)	0 -
体重増加	6(1.48)	0 -
白血球数減少	4(0.99)	0 -
白血球数増加	0 -	2(0.36)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.49)	0 -
尿中ケトン体陽性	0 -	1(0.18)
血中アルカリホスファターゼ増加	17(4.19)	8(1.44)
肝酵素上昇	1(0.25)	0 -
腓酵素増加	0 -	1(0.18)
甲状腺スキャン異常	0 -	1(0.18)
細胞マーカー増加	0 -	2(0.36)
肝機能検査値上昇	0 -	1(0.18)
傷害、中毒および処置合併症	14(3.45)	11(1.98)
損傷	0 -	1(0.18)
放射線肺臓炎	0 -	2(0.36)
挫傷	1(0.25)	0 -
注入に伴う反応	13(3.20)	8(1.44)

1) 国際共同第Ⅲ相非盲検比較試験(ONO-4538-03/CA209025試験)

(2) 1%以上またはGrade3以上の副作用発現状況

安全性解析対象症例555例における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表11に示します。なお、Grade3以上の副作用の発現割合は21.44%(119/555例)でした。

また、Grade3以上の主な副作用(副作用発現症例数5例以上)は、間質性肺疾患2.88%(16/555例)、肝機能異常1.98%(11/555例)、下痢1.44%(8/555例)、副腎機能不全1.26%(7/555例)、胸水1.08%(6/555例)、アミラーゼ増加0.90%(5/555例)でした。

■表11 Grade別の副作用発現状況[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	2(0.36)	1(0.18)	4(0.72)	1(0.18)	2(0.36)	1(0.18)	11(1.98)
サイトメガロウイルス感染	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	1(0.18)
大腸菌性敗血症	0 -	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	1(0.18)
肺炎	2(0.36)	1(0.18)	1(0.18)	0 -	0 -	1(0.18)	5(0.90)
唾液腺炎	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
尿路感染	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
細菌性肺炎	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	1(0.18)	0 -	2(0.36)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 -	0 -	0 -	0 -	2(0.36)	0 -	2(0.36)
悪性新生物進行	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	1(0.18)
癌性リンパ管症	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	1(0.18)
血液およびリンパ系障害	0 -	0 -	5(0.90)	0 -	0 -	1(0.18)	6(1.08)
貧血	0 -	0 -	4(0.72)	0 -	0 -	1(0.18)	5(0.90)
播種性血管内凝固	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
内分泌障害	14(2.52)	28(5.05)	13(2.34)	0 -	0 -	1(0.18)	56(10.09)
副腎機能不全	2(0.36)	2(0.36)	7(1.26)	0 -	0 -	2(0.36)	13(2.34)
下垂体機能低下症	0 -	0 -	3(0.54)	0 -	0 -	0 -	3(0.54)
甲状腺機能低下症	12(2.16)	27(4.86)	1(0.18)	0 -	0 -	1(0.18)	41(7.39)
自己免疫性甲状腺炎	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
下垂体炎	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	2(0.36)	3(0.54)
代謝および栄養障害	2(0.36)	2(0.36)	7(1.26)	1(0.18)	0 -	2(0.36)	14(2.52)
高カリウム血症	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
低ナトリウム血症	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
食欲減退	2(0.36)	2(0.36)	2(0.36)	0 -	0 -	2(0.36)	8(1.44)
1型糖尿病	0 -	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	1(0.18)
2型糖尿病	0 -	0 -	2(0.36)	0 -	0 -	0 -	2(0.36)
劇症1型糖尿病	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
神経系障害	1(0.18)	0 -	3(0.54)	0 -	0 -	0 -	4(0.72)
浮動性めまい	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)
不全片麻痺	0 -	0 -	1(0.18)	0 -	0 -	0 -	1(0.18)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
重症筋無力症	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
眼障害	0 -	1 (0.18)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
ぶどう膜炎	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
フォークト・小柳・原田病	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
心臓障害	0 -	2 (0.36)	4 (0.72)	1 (0.18)	3 (0.54)	1 (0.18)	11 (1.98)
不安定狭心症	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
心不全	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	4 (0.72)
うっ血性心不全	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	2 (0.36)
心タンポナーデ	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
心筋梗塞	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
心筋断裂	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
心嚢液貯留	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	2 (0.36)
血管障害	4 (0.72)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
高血圧	4 (0.72)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.08)	12 (2.16)	15 (2.70)	7 (1.26)	3 (0.54)	2 (0.36)	45 (8.11)
無気肺	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
呼吸困難	2 (0.36)	2 (0.36)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
間質性肺疾患	5 (0.90)	8 (1.44)	10 (1.80)	5 (0.90)	2 (0.36)	2 (0.36)	32 (5.77)
胸水	0 -	2 (0.36)	4 (0.72)	2 (0.36)	0 -	0 -	8 (1.44)
肺水腫	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	2 (0.36)
胃腸障害	14 (2.52)	10 (1.80)	14 (2.52)	0 -	0 -	3 (0.54)	41 (7.39)
腹水	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
大腸炎	0 -	3 (0.54)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
潰瘍性大腸炎	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
下痢	8 (1.44)	6 (1.08)	8 (1.44)	0 -	0 -	2 (0.36)	24 (4.32)
穿孔性十二指腸潰瘍	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
悪心	4 (0.72)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)	6 (1.08)
嘔吐	4 (0.72)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	7 (1.26)
肝胆道系障害	7 (1.26)	4 (0.72)	9 (1.62)	6 (1.08)	1 (0.18)	0 -	27 (4.86)
自己免疫性肝炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
胆管炎	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
硬化性胆管炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
肝機能異常	7 (1.26)	4 (0.72)	7 (1.26)	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	22 (3.96)
肝出血	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
肝炎	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
胆汁うっ滞性黄疸	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
薬物性肝障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
皮膚および皮下組織障害	16 (2.88)	10 (1.80)	8 (1.44)	0 -	0 -	5 (0.90)	39 (7.03)
薬疹	1 (0.18)	2 (0.36)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	4 (0.72)
紅斑	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
多形紅斑	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)	3 (0.54)
類天疱瘡	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
そう痒症	6 (1.08)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)	10 (1.80)
発疹	9 (1.62)	3 (0.54)	2 (0.36)	0 -	0 -	2 (0.36)	16 (2.88)
紅斑性皮疹	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
筋骨格系および結合組織障害	0 -	2 (0.36)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
筋肉痛	0 -	2 (0.36)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
筋炎	0 -	0 -	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
腎および尿路障害	9 (1.62)	8 (1.44)	7 (1.26)	3 (0.54)	0 -	0 -	27 (4.86)
血尿	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
腎障害	3 (0.54)	2 (0.36)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
腎不全	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
腎機能障害	6 (1.08)	6 (1.08)	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	0 -	16 (2.88)
慢性腎臓病	0 -	0 -	1 (0.18)	2 (0.36)	0 -	0 -	3 (0.54)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (3.24)	13 (2.34)	5 (0.90)	0 -	2 (0.36)	2 (0.36)	40 (7.21)
死亡	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
溺死	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
歩行障害	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
倦怠感	11 (1.98)	5 (0.90)	1 (0.18)	0 -	0 -	2 (0.36)	19 (3.42)
浮腫	6 (1.08)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	9 (1.62)
末梢性浮腫	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
発熱	7 (1.26)	6 (1.08)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	15 (2.70)
臨床検査	12 (2.16)	4 (0.72)	9 (1.62)	7 (1.26)	2 (0.36)	1 (0.18)	35 (6.31)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.08)	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	10 (1.80)
アミラーゼ増加	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	4 (0.72)	0 -	0 -	6 (1.08)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.08)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	0 -	9 (1.62)
血中ビリルビン増加	2 (0.36)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
血中クレアチニン増加	2 (0.36)	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
血中カリウム増加	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
血圧低下	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.72)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
リパーゼ増加	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
好中球数減少	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
血小板数減少	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	3 (0.54)
白血球数増加	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)	2 (0.36)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.08)	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	8 (1.44)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.90)	2 (0.36)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	8 (1.44)
注入に伴う反応	5 (0.90)	2 (0.36)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	8 (1.44)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

1) 高齢者(75歳以上)

安全性解析対象症例555例のうち75歳以上の高齢者は82例でした。高齢者(75歳以上)における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表12に示します。なお、高齢者(75歳以上)におけるGrade3以上の副作用の発現割合は29.27%(24/82例)であり、高齢者(75歳以上)に特有と考えられる副作用の発現は認められませんでした。

■表12 Grade別の副作用発現状況(高齢者：75歳以上)[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	1(1.22)	1(1.22)	2(2.44)	1(1.22)	0 -	1(1.22)	6(7.32)
大腸菌性敗血症	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	1(1.22)
肺炎	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	1(1.22)	4(4.88)
唾液腺炎	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
血液およびリンパ系障害	0 -	0 -	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
貧血	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
播種性血管内凝固	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
内分泌障害	3(3.66)	9(10.98)	4(4.88)	0 -	0 -	0 -	16(19.51)
副腎機能不全	0 -	0 -	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
甲状腺機能低下症	3(3.66)	8(9.76)	0 -	0 -	0 -	0 -	11(13.41)
甲状腺障害	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
甲状腺炎	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
自己免疫性甲状腺炎	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
代謝および栄養障害	1(1.22)	1(1.22)	2(2.44)	0 -	0 -	1(1.22)	5(6.10)
脱水	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
食欲減退	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	1(1.22)	4(4.88)
2型糖尿病	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
神経系障害	2(2.44)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	3(3.66)
味覚不全	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
感覚鈍麻	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
振戦	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
眼障害	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	1(1.22)
眼瞼下垂	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	1(1.22)
心臓障害	0 -	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	5(6.10)
心不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	1(1.22)
うっ血性心不全	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
心筋炎	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	1(1.22)
心嚢液貯留	0 -	1(1.22)	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	2(2.44)
血管障害	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
高血圧	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.44)	3(3.66)	2(2.44)	2(2.44)	0 -	0 -	9(10.98)
間質性肺疾患	1(1.22)	2(2.44)	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	5(6.10)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
胸水	0 -	1(1.22)	0 -	2(2.44)	0 -	0 -	3(3.66)
湿性咳嗽	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
胃腸障害	5(6.10)	5(6.10)	1(1.22)	0 -	0 -	1(1.22)	12(14.63)
便秘	2(2.44)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	3(3.66)
下痢	3(3.66)	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	1(1.22)	6(7.32)
変色便	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
歯肉痛	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
歯周病	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	1(1.22)
口内炎	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
嘔吐	0 -	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	3(3.66)
肝胆道系障害	1(1.22)	3(3.66)	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	6(7.32)
肝機能異常	1(1.22)	2(2.44)	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	5(6.10)
肝障害	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
皮膚および皮下組織障害	3(3.66)	4(4.88)	4(4.88)	0 -	0 -	2(2.44)	13(15.85)
皮膚嚢腫	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
薬疹	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
皮膚乾燥	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
紅斑	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
白斑	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
痒疹	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
そう痒症	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	3(3.66)
発疹	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	3(3.66)
紅斑性皮疹	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
蕁麻疹	0 -	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	3(3.66)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.22)	3(3.66)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	5(6.10)
関節痛	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
関節炎	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
背部痛	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
側腹部痛	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
筋肉痛	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
筋炎	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
腎および尿路障害	3(3.66)	1(1.22)	2(2.44)	1(1.22)	0 -	0 -	7(8.54)
腎障害	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
腎機能障害	2(2.44)	1(1.22)	2(2.44)	1(1.22)	0 -	0 -	6(7.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(6.10)	1(1.22)	3(3.66)	0 -	1(1.22)	0 -	10(12.20)
胸痛	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
溺死	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	0 -	1(1.22)
倦怠感	2(2.44)	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	1(1.22)	4(4.88)
浮腫	3(3.66)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	3(3.66)

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
疼痛	0 -	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
発熱	0 -	0 -	2(2.44)	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
臨床検査	4(4.88)	0 -	1(1.22)	3(3.66)	0 -	0 -	8(9.76)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
アミラーゼ増加	0 -	0 -	0 -	3(3.66)	0 -	0 -	3(3.66)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
血中クレアチニン増加	0 -	1(1.22)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	2(2.44)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(3.66)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	3(3.66)
傷害、中毒および処置合併症	2(2.44)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	4(4.88)
損傷	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(1.22)	1(1.22)
注入に伴う反応	2(2.44)	1(1.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	3(3.66)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

2) KPS

安全性解析対象症例555例のうちKPS70以下(128例)における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表13に示します。なお、KPS70以下におけるGrade3以上の副作用の発現割合は18.75%(24/128例)でした。

■表13 Grade別の副作用発現状況(KPS:70以下)[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	0 -	0 -	2(1.56)	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
尿路感染	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
細菌性肺炎	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
血液およびリンパ系障害	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
貧血	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
内分泌障害	3(2.34)	10(7.81)	0 -	0 -	0 -	0 -	13(10.16)
甲状腺機能低下症	3(2.34)	10(7.81)	0 -	0 -	0 -	0 -	13(10.16)
代謝および栄養障害	0 -	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	1(0.78)	3(2.34)
低ナトリウム血症	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
食欲減退	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	2(1.56)
心臓障害	0 -	0 -	0 -	0 -	2(1.56)	1(0.78)	3(2.34)
心不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	1(0.78)	2(1.56)
うっ血性心不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	1(0.78)
血管障害	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
高血圧	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 -	3(2.34)	2(1.56)	0 -	1(0.78)	0 -	6(4.69)
間質性肺疾患	0 -	2(1.56)	1(0.78)	0 -	1(0.78)	0 -	4(3.13)
胸水	0 -	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
胃腸障害	0 -	1(0.78)	6(4.69)	0 -	0 -	0 -	7(5.47)
腹水	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
下痢	0 -	1(0.78)	4(3.13)	0 -	0 -	0 -	5(3.91)
悪心	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
肝胆道系障害	2(1.56)	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	4(3.13)
肝機能異常	2(1.56)	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	4(3.13)
皮膚および皮下組織障害	0 -	1(0.78)	3(2.34)	0 -	0 -	0 -	4(3.13)
発疹	0 -	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
紅斑性皮疹	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
腎および尿路障害	1(0.78)	2(1.56)	2(1.56)	0 -	0 -	0 -	5(3.91)
血尿	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
腎機能障害	1(0.78)	2(1.56)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	4(3.13)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.78)	2(1.56)	0 -	0 -	1(0.78)	1(0.78)	5(3.91)
溺死	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	1(0.78)
浮腫	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	2(1.56)

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
発熱	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
臨床検査	2(1.56)	2(1.56)	2(1.56)	3(2.34)	1(0.78)	0 -	10(7.81)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
アミラーゼ増加	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	1(0.78)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.56)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
血中クレアチニン増加	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
血中カリウム増加	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	1(0.78)
血圧低下	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	1(0.78)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.78)	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	0 -	2(1.56)
血小板数減少	0 -	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	1(0.78)
白血球数増加	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	0 -	1(0.78)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.78)	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	2(1.56)
注入に伴う反応	1(0.78)	0 -	0 -	1(0.78)	0 -	0 -	2(1.56)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

KPS50以下(41例)における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表14に示します。なお、KPS50以下におけるGrade3以上の副作用の発現割合は17.07%(7/41例)でした。

■表14 Grade別の副作用発現状況(KPS: 50以下)[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
尿路感染	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
血液およびリンパ系障害	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
貧血	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
内分泌障害	2(4.88)	2(4.88)	0 -	0 -	0 -	0 -	4(9.76)
甲状腺機能亢進症	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
甲状腺機能低下症	2(4.88)	2(4.88)	0 -	0 -	0 -	0 -	4(9.76)
代謝および栄養障害	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
低ナトリウム血症	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
眼障害	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	1(2.44)
複視	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	1(2.44)
視力障害	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	1(2.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	1(2.44)	0 -	2(4.88)
間質性肺疾患	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	1(2.44)
胸水	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
胃腸障害	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
嘔吐	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
肝胆道系障害	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
肝機能異常	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
皮膚および皮下組織障害	0 -	1(2.44)	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	2(4.88)
発疹	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
蕁麻疹	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
腎および尿路障害	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
腎機能障害	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	2(4.88)
浮腫	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	1(2.44)
発熱	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
臨床検査	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	0 -	7(17.07)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
アミラーゼ増加	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	1(2.44)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
血中カリウム増加	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	1(2.44)
血圧低下	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	1(2.44)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
白血球数増加	0 -	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
膵酵素増加	0 -	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)
注入に伴う反応	1(2.44)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1(2.44)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

(3) 副作用による死亡理由

安全性解析対象症例555例のうち、副作用による死亡は14例(事象として15事象)でした。副作用による死亡理由の内訳を表15に示します。

■表15 副作用による死亡理由の内訳

No	性別	年齢 (歳代)	KPS	副作用の種類		本剤投与開始から 発現までの期間 (日目)	発現から 死亡までの 期間(日目)
				SOC	PT		
1	男	60歳代	90	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	230	1
2	男	60歳代	90	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	28	45
3	男	70歳代	70	一般・全身障害および 投与部位の状態	溺死	340	1
				心臓障害	心不全	340	1
4	男	60歳代	90	良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	癌性リンパ管症	15	29
5	女	60歳代	80	良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	悪性新生物進行	7	86
6	男	50歳代	100	心臓障害	心タンポナーデ	46	1
				心臓障害	心筋断裂	46	1
7	男	60歳代	90	一般・全身障害および 投与部位の状態	死亡	322	1
8	男	70歳代	10	臨床検査	血圧低下	1	2
9	男	60歳代	50	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	間質性肺疾患	141	127
10	男	60歳代	90	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	間質性肺疾患	43	34
11	女	50歳代	80	臨床検査	血小板数減少	1	15
12	女	60歳代	80	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス 感染	94	16
13	男	60歳代	60	心臓障害	うっ血性心不全	3	7
14	男	40歳代	100	肝胆道系障害	肝機能異常	不明	不明

(4) 患者背景要因別副作用発現状況

安全性解析対象症例555例における患者背景要因別副作用発現状況を表16に示します。なお、検定はFisherの正確検定、Wilcoxon順位和検定、 χ^2 検定のいずれかを用いて、有意水準は両側5%としました。統計学的な有意差が認められた項目は、年齢②③④、病歴の有無、各病歴(肝臓、甲状腺、自己免疫疾患)、CRP(本剤投与前)でした。

■表16 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			検定結果/検定方法 ²⁾
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	
全体		555	275	(49.55)	[45.31,53.79]	
性別	男	432(77.84)	215	(49.77)	[44.95,54.59]	p=0.9186 N.S. F
	女	123(22.16)	60	(48.78)	[39.67,57.95]	
年齢①(歳)	10~20未満	2(0.36)	2	(100.00)	[15.81,100.00]	p=0.1640 N.S. W
	20~30未満	3(0.54)	1	(33.33)	[0.84,90.57]	
	30~40未満	10(1.80)	6	(60.00)	[26.24,87.84]	
	40~50未満	39(7.03)	14	(35.90)	[21.20,52.82]	
	50~60未満	95(17.12)	47	(49.47)	[39.05,59.93]	
	60~70未満	225(40.54)	109	(48.44)	[41.75,55.18]	
	70~80未満	161(29.01)	81	(50.31)	[42.33,58.28]	
80以上	20(3.60)	15	(75.00)	[50.90,91.34]		
年齢②(歳)	15未満	1(0.18)	1	(100.00)	[2.50,100.00]	p=0.0119 * W
	15~65未満	236(42.52)	104	(44.07)	[37.63,50.65]	
	65~75未満	236(42.52)	120	(50.85)	[44.28,57.39]	
	75以上	82(14.77)	50	(60.98)	[49.57,71.56]	
年齢③(歳)	65未満	237(42.70)	105	(44.30)	[37.88,50.88]	p=0.0330 * W
	65以上	318(57.30)	170	(53.46)	[47.81,59.04]	
年齢④(歳)	75未満	473(85.23)	225	(47.57)	[42.99,52.18]	p=0.0251 * W
	75以上	82(14.77)	50	(60.98)	[49.57,71.56]	
	症例数 平均±標準偏差 中央値 最小値~最大値	555 64.3±11.0 66 14~90				
妊娠(女性のみ)	無	123(100.00)	60	(48.78)	[39.67,57.95]	
	有	0 -	0	-		
授乳(女性のみ)	無	123(100.00)	60	(48.78)	[39.67,57.95]	
	有	0 -	0	-		
入院・外来	入院	237(42.70)	127	(53.59)	[47.02,60.07]	p=0.1038 N.S. F
	外来	318(57.30)	148	(46.54)	[40.96,52.19]	

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
KPS①	100	148(26.67)	76	(51.35)	[43.01,59.64]	p=0.1356 N.S. W
	90	185(33.33)	99	(53.51)	[46.05,60.86]	
	80	94(16.94)	45	(47.87)	[37.46,58.43]	
	70	57(10.27)	23	(40.35)	[27.56,54.18]	
	60	30(5.41)	14	(46.67)	[28.34,65.67]	
	50	26(4.68)	13	(50.00)	[29.93,70.07]	
	40	7(1.26)	3	(42.86)	[9.90,81.59]	
	30	4(0.72)	0	—	[0.00,60.24]	
	20	1(0.18)	1	(100.00)	[2.50,100.00]	
	10	3(0.54)	1	(33.33)	[0.84,90.57]	
KPS②	100~80	427(76.94)	220	(51.52)	[46.67,56.35]	p=0.0958 N.S. W
	70~60	87(15.68)	37	(42.53)	[31.99,53.59]	
	50~10	41(7.39)	18	(43.90)	[28.47,60.25]	
身長(cm)	150未満	27(4.86)	12	(44.44)	[25.48,64.67]	p=0.3019 N.S. W
	150~160未満	117(21.08)	61	(52.14)	[42.71,61.46]	
	160~170未満	244(43.96)	127	(52.05)	[45.58,58.46]	
	170~180未満	151(27.21)	71	(47.02)	[38.86,55.30]	
	180以上	6(1.08)	0	—	[0.00,45.93]	
	不明	10(1.80)	4	(40.00)		
	症例数	545				
平均±標準偏差	164.25±8.24					
中央値	165.00					
最小値~最大値	135.0~185.0					
体重(kg)	50未満	109(19.64)	51	(46.79)	[37.17,56.59]	p=0.8581 N.S. W
	50~60未満	155(27.93)	81	(52.26)	[44.10,60.33]	
	60~70未満	178(32.07)	93	(52.25)	[44.64,59.77]	
	70~80未満	70(12.61)	34	(48.57)	[36.44,60.83]	
	80以上	35(6.31)	14	(40.00)	[23.87,57.89]	
	不明	8(1.44)	2	(25.00)		
	症例数	547				
平均±標準偏差	60.43±12.42					
中央値	60.00					
最小値~最大値	33.0~111.0					
BMI(kg/m ²)	18.5未満	81(14.59)	40	(49.38)	[38.08,60.73]	p=0.8778 N.S. W
	18.5以上25未満	354(63.78)	176	(49.72)	[44.39,55.05]	
	25以上	109(19.64)	55	(50.46)	[40.72,60.18]	
	不明	11(1.98)	4	(36.36)		
	症例数	544				
平均±標準偏差	22.32±3.85					
中央値	22.03					
最小値~最大値	14.5~39.6					

1) 正確法に基づく方法によって算出しました。

2) F: Fisherの正確検定 W: Wilcoxon順位和検定 χ : χ^2 検定 N.S.: $p \geq 0.05$, *: $p < 0.05$

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
全体		555	275	(49.55)	[45.31,53.79]	
喫煙歴	喫煙者	203(36.58)	105	(51.72)	[44.62,58.77]	p=0.7766 N.S. F
	非喫煙者	247(44.50)	124	(50.20)	[43.79,56.61]	
	不明	105(18.92)	46	(43.81)		
飲酒歴	無	215(38.74)	107	(49.77)	[42.90,56.65]	p=0.4208 N.S. F
	有	180(32.43)	97	(53.89)	[46.32,61.33]	
	不明	160(28.83)	71	(44.38)		
病歴の有無	無	175(31.53)	69	(39.43)	[32.14,47.08]	p=0.0010 * F
	有	378(68.11)	206	(54.50)	[49.33,59.60]	
	不明	2(0.36)	0	—		
病歴：肝臓	無	510(91.89)	245	(48.04)	[43.63,52.47]	p=0.0274 * F
	有	44(7.93)	29	(65.91)	[50.08,79.51]	
	不明	1(0.18)	1	(100.00)		
病歴：腎臓	無	477(85.95)	228	(47.80)	[43.24,52.39]	p=0.0503 N.S. F
	有	78(14.05)	47	(60.26)	[48.54,71.17]	
病歴：肺	無	481(86.67)	231	(48.02)	[43.48,52.59]	p=0.1021 N.S. F
	有	73(13.15)	43	(58.90)	[46.77,70.29]	
	不明	1(0.18)	1	(100.00)		
病歴：甲状腺	無	417(75.14)	195	(46.76)	[41.89,51.68]	p=0.0241 * F
	有	138(24.86)	80	(57.97)	[49.28,66.32]	
病歴：自己免疫疾患	無	539(97.12)	263	(48.79)	[44.50,53.10]	p=0.0442 * F
	有	16(2.88)	12	(75.00)	[47.62,92.73]	
腎細胞癌の組織型 ³⁾	淡明細胞型	469(84.50)	237	(50.53)	[45.91,55.15]	
	乳頭状	36(6.49)	16	(44.44)	[27.94,61.90]	
	集合管癌(Bellini管癌)	3(0.54)	1	(33.33)	[0.84,90.57]	
	Xp11.2転座型	3(0.54)	2	(66.67)	[9.43,99.16]	
	粘液管状紡錘細胞癌	5(0.90)	1	(20.00)	[0.51,71.64]	
	多房嚢胞性	1(0.18)	1	(100.00)	[2.50,100.00]	
	嫌色素性	5(0.90)	3	(60.00)	[14.66,94.73]	
	腎髄質癌	0 —	0	—		
	神経芽腫随伴	0 —	0	—		
	分類不能型	9(1.62)	5	(55.56)	[21.20,86.30]	
その他	38(6.85)	17	(44.74)	[28.62,61.70]		
病期分類	ⅢA	3(0.54)	1	(33.33)	[0.84,90.57]	p=0.6319 N.S. x
	ⅢB	0 —	0	—		
	Ⅳ	532(95.86)	262	(49.25)	[44.92,53.58]	
	その他	17(3.06)	10	(58.82)	[32.92,81.56]	
	不明	3(0.54)	2	(66.67)		

患者背景要因	症例数 (%)	副作用発現				
		症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾	
転移	無	5 (0.90)	2	(40.00)	[5.27,85.34]	p=1.0000 N.S. F
	有	548 (98.74)	272	(49.64)	[45.37,53.90]	
	不明	2 (0.36)	1	(50.00)		
胸部画像検査(X線)の異常所見 ⁴⁾ n=402	無	217 (53.98)	111	(51.15)	[44.29,57.98]	p=0.5476 N.S. F
	有	181 (45.02)	87	(48.07)	[40.60,55.60]	
	不明	4 (1.00)	4	(100.00)		
胸部画像検査(CT)の異常所見 ⁴⁾ n=529	無	194 (36.67)	95	(48.97)	[41.74,56.23]	p=0.9281 N.S. F
	有	334 (63.14)	166	(49.70)	[44.21,55.19]	
	不明	1 (0.19)	1	(100.00)		
胸部画像検査(MRI)の異常所見 ⁴⁾ n=9	無	6 (66.67)	1	(16.67)	[0.42,64.12]	p=0.2262 N.S. F
	有	3 (33.33)	2	(66.67)	[9.43,99.16]	
	不明	0 (0.00)	0	(0.00)		
過去の腎細胞癌に対する治療 (手術)	無	71 (12.79)	32	(45.07)	[33.23,57.34]	p=0.4480 N.S. F
	有	483 (87.03)	242	(50.10)	[45.55,54.65]	
	不明	1 (0.18)	1	(100.00)		
過去の腎細胞癌に対する治療 (放射線療法)	無	402 (72.43)	202	(50.25)	[45.25,55.24]	p=0.6335 N.S. F
	有	151 (27.21)	72	(47.68)	[39.50,55.96]	
	不明	2 (0.36)	1	(50.00)		
過去の腎細胞癌に対する治療 (薬物療法)	無	1 (0.18)	0	-	[0.00,97.50]	p=1.0000 N.S. F
	有	554 (99.82)	275	(49.64)	[45.40,53.89]	
過去の腎細胞癌に対する治療 (薬物療法) 治療レジメン数	0	1 (0.18)	0	-	[0.00,97.50]	p=0.9620 N.S. W
	1	233 (41.98)	112	(48.07)	[41.50,54.69]	
	2	115 (20.72)	63	(54.78)	[45.23,64.08]	
	3	80 (14.41)	42	(52.50)	[41.02,63.79]	
	4以上	126 (22.70)	58	(46.03)	[37.12,55.14]	
	症例数 平均±標準偏差 中央値 最小値~最大値	555 2.4±1.7 2 0~10				
治療ライン	1	1 (0.18)	0	-	[0.00,97.50]	p=0.9620 N.S. W
	2	233 (41.98)	112	(48.07)	[41.50,54.69]	
	3	115 (20.72)	63	(54.78)	[45.23,64.08]	
	4	80 (14.41)	42	(52.50)	[41.02,63.79]	
	5次以上	126 (22.70)	58	(46.03)	[37.12,55.14]	
過去の分子標的治療薬の投与 ⁵⁾	無	5 (0.90)	2	(40.00)	[5.27,85.34]	p=1.0000 N.S. F
	有	550 (99.10)	273	(49.64)	[45.38,53.90]	
直近の分子標的治療薬の投与	無	13 (2.34)	6	(46.15)	[19.22,74.87]	p=1.0000 N.S. F
	有	542 (97.66)	269	(49.63)	[45.34,53.92]	

1) 正確法に基づく方法によって算出しました。

2) F: Fisherの正確検定 W: Wilcoxon順位和検定 χ^2 検定 N.S.: $p > 0.05$, *: $p < 0.05$

3) のべ症例数で集計しました。

4) 検査又は治療を実施した症例を対象として集計しました。

5) 過去3回のレジメンで投与した場合を有としました。

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
全体		555	275	(49.55)	[45.31,53.79]	
過去のmTOR阻害薬の投与 ⁵⁾	無	419(75.50)	210	(50.12)	[45.25,55.01]	p=0.6932 N.S. F
	有	136(24.50)	65	(47.79)	[39.16,56.52]	
直近のmTOR阻害薬の投与	無	482(86.85)	237	(49.17)	[44.62,53.73]	p=0.7068 N.S. F
	有	73(13.15)	38	(52.05)	[40.04,63.90]	
過去の腎細胞癌に対する治療(免疫療法)	無	467(84.14)	228	(48.82)	[44.20,53.46]	p=0.5516 N.S. F
	有	83(14.95)	44	(53.01)	[41.74,64.07]	
	不明	5(0.90)	3	(60.00)		
併用薬剤(サイトカイン製剤を含む抗悪性腫瘍剤)	無	528(95.14)	261	(49.43)	[45.09,53.78]	p=0.8457 N.S. F
	有	27(4.86)	14	(51.85)	[31.95,71.33]	
併用薬剤(ワクチン)	無	550(99.10)	271	(49.27)	[45.02,53.54]	p=0.2129 N.S. F
	有	5(0.90)	4	(80.00)	[28.36,99.49]	
併用療法(手術)	無	474(85.41)	236	(49.79)	[45.20,54.38]	p=0.8281 N.S. F
	有	22(3.96)	10	(45.45)	[24.39,67.79]	
	不明	59(10.63)	29	(49.15)		
併用療法(放射線療法)	無	427(76.94)	212	(49.65)	[44.81,54.50]	p=0.8002 N.S. F
	有	72(12.97)	37	(51.39)	[39.31,63.35]	
	不明	56(10.09)	26	(46.43)		
併用療法(免疫療法)	無	491(88.47)	242	(49.29)	[44.78,53.80]	
	有	0 -	0	-		
	不明	64(11.53)	33	(51.56)		
投与回数	1~4回	168(30.27)	75	(44.64)	[36.98,52.50]	p=0.3260 N.S. W
	5~8回	80(14.41)	37	(46.25)	[35.03,57.76]	
	9~12回	66(11.89)	37	(56.06)	[43.30,68.26]	
	13~16回	49(8.83)	30	(61.22)	[46.24,74.80]	
	17~20回	40(7.21)	26	(65.00)	[48.32,79.37]	
	21~24回	57(10.27)	25	(43.86)	[30.74,57.64]	
	25回~	95(17.12)	45	(47.37)	[37.03,57.88]	
	症例数 平均±標準偏差 中央値 最小値~最大値	555 12.3±9.3 10 1~31				
1回投与量(mg)	100以下	3(0.54)	1	(33.33)	[0.84,90.57]	p=0.4110 N.S. W
	100超200以下	396(71.35)	203	(51.26)	[46.22,56.29]	
	200超300以下	145(26.13)	67	(46.21)	[37.90,54.67]	
	300超	3(0.54)	2	(66.67)	[9.43,99.16]	
	不明	8(1.44)	2	(25.00)		
	症例数 平均±標準偏差 中央値 最小値~最大値	547 180.31±37.35 180.00 54.4~333.0				

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
体重あたり1回投与量 (mg/kg)	0超3未満	10 (1.80)	4	(40.00)	[12.16,73.76]	p=0.5433 N.S. W
	3	545 (98.20)	271	(49.72)	[45.45,54.01]	
	3超	0 -	0	-		
	症例数	555				
	平均±標準偏差	2.99±0.13				
	中央値	3.00				
	最小値～最大値	0.8～3.0				
CRP (本剤投与前) (mg/dL)	5未満	370 (66.67)	199	(53.78)	[48.56,58.95]	p=0.0460 * W
	5以上	137 (24.68)	60	(43.80)	[35.34,52.53]	
	不明	48 (8.65)	16	(33.33)		
	症例数	507				
	平均±標準偏差	3.636±4.642				
	中央値	1.600				
	最小値～最大値	0.00～23.61				
KL-6 (本剤投与前) (U/mL)	500未満	271 (48.83)	138	(50.92)	[44.80,57.02]	p=0.9772 N.S. W
	500以上	69 (12.43)	35	(50.72)	[38.41,62.98]	
	不明	215 (38.74)	102	(47.44)		
	症例数	340				
	平均±標準偏差	406.2±382.1				
	中央値	289.5				
	最小値～最大値	50～4120				
LDH (本剤投与前) (U/L)	400未満	493 (88.83)	251	(50.91)	[46.40,55.41]	p=0.7003 N.S. F
	400以上	28 (5.05)	13	(46.43)	[27.51,66.13]	
	不明	34 (6.13)	11	(32.35)		
	症例数	521				
	平均±標準偏差	229.2±156.4				
	中央値	200				
	最小値～最大値	80～2563				
SP-D (本剤投与前) (ng/mL)	110未満	131 (23.60)	66	(50.38)	[41.52,59.23]	p=0.2649 N.S. W
	110以上	7 (1.26)	2	(28.57)	[3.67,70.96]	
	不明	417 (75.14)	207	(49.64)		
	症例数	138				
	平均±標準偏差	46.01±33.64				
	中央値	34.85				
	最小値～最大値	15.0～214.0				
SP-A (本剤投与前) (ng/mL)	43.8未満	30 (5.41)	13	(43.33)	[25.46,62.57]	p=0.7553 N.S. W
	43.8以上	8 (1.44)	4	(50.00)	[15.70,84.30]	
	不明	517 (93.15)	258	(49.90)		
	症例数	38				
	平均±標準偏差	32.37±17.01				
	中央値	27.85				
	最小値～最大値	9.5～82.4				

1) 正確法に基づく方法によって算出しました。

2) F: Fisherの正確検定 W: Wilcoxon順位和検定 χ^2 検定 N.S.: $p \geq 0.05$, *: $p < 0.05$

5) 過去3回のレジメンで投与した場合を有としました。

8. 重点調査項目

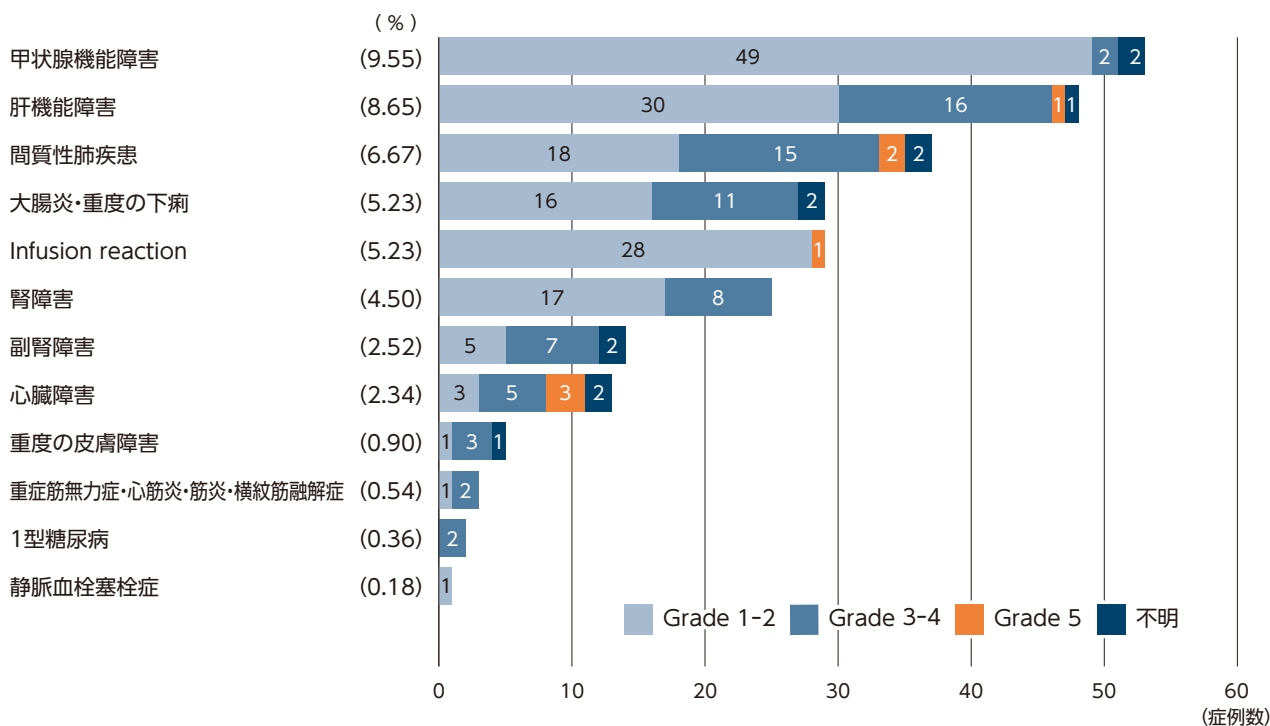
本調査では医薬品リスク管理計画書に記載している安全性検討事項のうち、**表17**に示す15項目を重点調査項目に設定し、重点調査項目ごとに関連する事象を集計しました。なお、[Infusion reaction]については、関連する事象のうち、本剤投与後24時間以内に発現したものを対象としました。

■ **表17** 重点調査項目

・間質性肺疾患	・甲状腺機能障害	・重度の皮膚障害
・重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	・神経障害	・静脈血栓塞栓症
・大腸炎・重度の下痢	・腎障害	・Infusion reaction
・1型糖尿病	・副腎障害	・免疫性血小板減少性紫斑病
・肝機能障害	・脳炎	・心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

安全性解析対象症例555例における各重点調査項目について、Grade別の副作用発現状況を**図3**に示します。各重点調査項目のうち、一定数(30例以上)の集積が認められたものは、[甲状腺機能障害]9.55%(53/555例)、[肝機能障害]8.65%(48/555例)、[間質性肺疾患]6.67%(37/555例)でした。これらの重点調査項目に加え、《切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》に対する特定使用成績調査において検討項目とした[大腸炎・重度の下痢]について、当該副作用の発現をイベント、当該発現前のあらゆる死亡を競合リスクとしたFine and GrayによるSubdistribution Hazardモデルを使用して、発症リスク因子の検討を行いました。

なお、[神経障害]、[脳炎]、[免疫性血小板減少性紫斑病]の発現は認められませんでした。



■ **図3** 重点調査項目別副作用発現状況(Grade別)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

〔間質性肺疾患〕、〔大腸炎・重度の下痢〕、〔肝機能障害〕、〔甲状腺機能障害〕の発症について影響する可能性があると考えられた患者背景要因として、単変量または多変量解析に用いた項目を、表18に示します。

■ 表18 Fine and Grayモデルによる単変量または多変量解析に用いた項目一覧

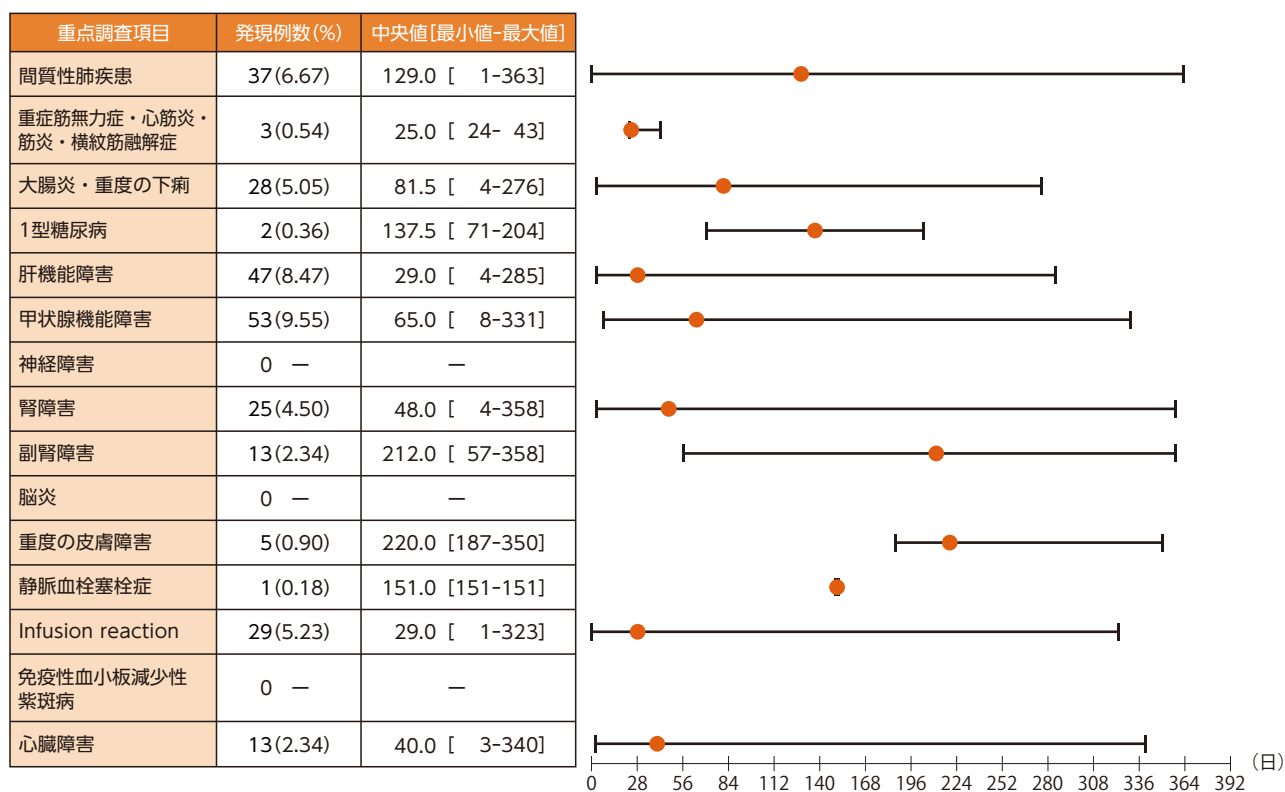
説明変数	区分	間質性肺疾患	大腸炎・重度の下痢	肝機能障害	甲状腺機能障害
性別	男性、女性	○	○	○	○
年齢①	65歳未満、65歳以上				
年齢②	75歳未満、75歳以上	○	○	○	○
入院・外来	入院、外来				
KPS①	100～80、70～10	○	○	○	○
KPS②	100～70、60～10				
身長(cm)	170未満、170以上				
体重(kg)	70未満、70以上				
BMI(kg/m ²)	18.5未満、18.5以上				
喫煙歴	喫煙者、非喫煙者				
飲酒歴	有、無				
病歴：ILD	有、無	◎			
病歴：肺気腫・COPD	有、無	○			
病歴：肺感染症	有、無	○			
病歴：肝臓	有、無			◎	
病歴：腎臓	有、無				
病歴：甲状腺	有、無				○
病歴：自己免疫疾患	有、無	○	○	○	○
病期分類	Ⅲ、Ⅳ、その他				
転移	有、無	○	○	○	○
胸部画像検査(X線)の異常所見	有、無				
胸部画像検査(CT)の異常所見	有、無	○			
胸部画像検査(MRI)の異常所見	有、無				
腎細胞癌の初発から本剤初回投与までの期間①	6カ月未満、6カ月以上				
腎細胞癌の初発から本剤初回投与までの期間②	1年未満、1年以上				
過去の腎細胞癌に対する治療(手術)	有、無				
過去の腎細胞癌に対する治療(放射線療法)	有、無	○			
過去の腎細胞癌に対する治療(免疫療法)	有、無				
治療ライン	1st、2nd、3rd以降	○	○	○	○
過去の分子標的治療薬の投与	有、無	○			
直近の分子標的治療薬の投与	有、無				
過去のmTOR阻害薬の投与	有、無	○			
直近のmTOR阻害薬の投与	有、無				

◎：多変量解析においてリスク因子として決定した因子
○：多変量解析においてリスク因子の候補とした因子

説明変数	区分	間質性肺疾患	大腸炎・重度の下痢	肝機能障害	甲状腺機能障害
併用薬剤(サイトカイン製剤を含む抗悪性腫瘍剤)	有、無				
併用薬剤(ワクチン)	有、無				
KL-6(本剤投与前)(U/mL)	500未満、500以上				
SP-D(本剤投与前)(ng/mL)	110未満、110以上				
SP-A(本剤投与前)(ng/mL)	43.8未満、43.8以上				
LDH(本剤投与前)(U/L)	400未満、400以上				
CRP(本剤投与前)(mg/dL)	5未満、5以上	○		○	
SpO ₂ (本剤投与前)(%)	97未満、97以上				
AST(本剤投与前)(U/L)	33未満、33以上				
ALT(本剤投与前)(U/L)	42未満、42以上				
γ-GTP(本剤投与前)(U/L)	70未満、70以上				
ALP(本剤投与前)(U/L)	359未満、359以上				
総ビリルビン(本剤投与前)(mg/dL)	1.0未満、1.0以上				
TSH(本剤投与前)(μIU/mL)①	0.45未満、0.45以上4.5未満、4.5以上				
TSH(本剤投与前)(μIU/mL)②	0.45未満、0.45以上10未満、10以上				
FT3(本剤投与前)(pg/mL)	1.7未満、1.7以上4.0未満、4.0以上				
FT4(本剤投与前)(ng/dL)	0.7未満、0.7以上1.5未満、1.5以上				

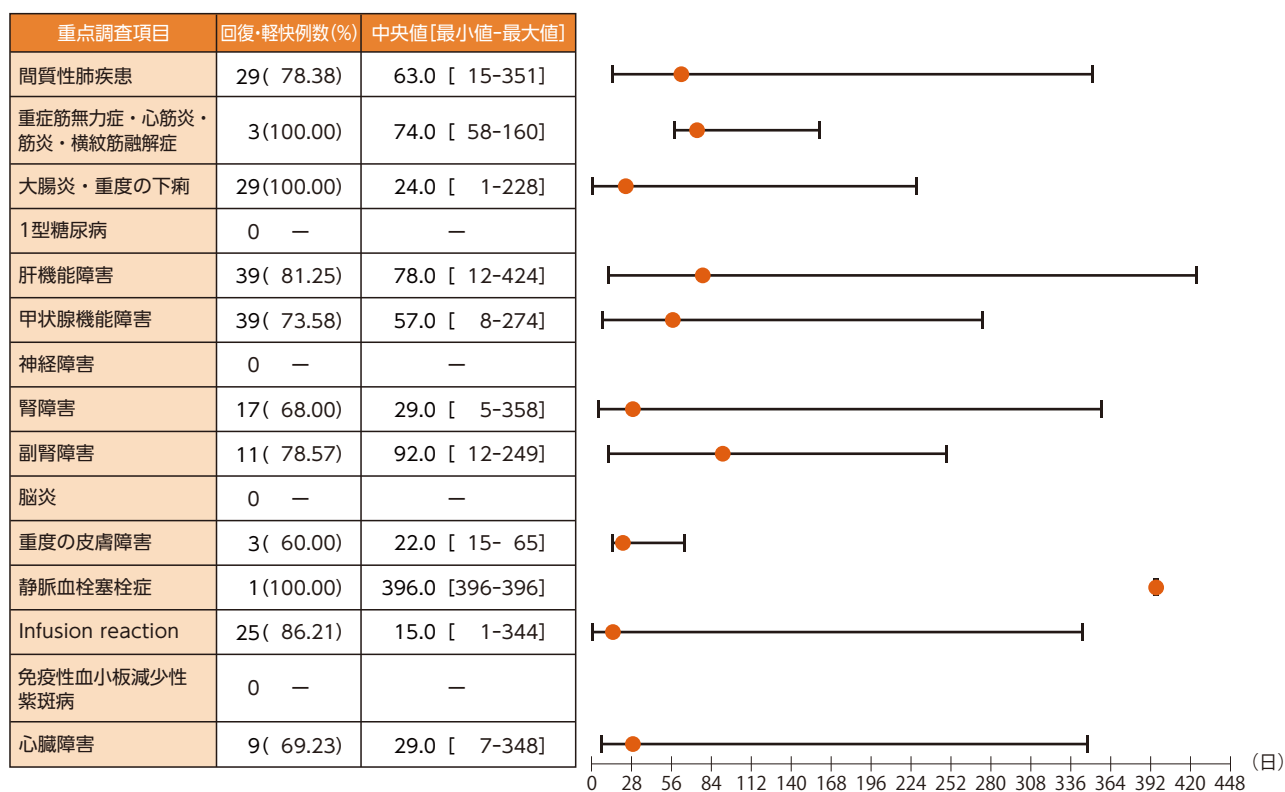
○：多変量解析においてリスク因子の候補とした因子

重点調査項目別に副作用発現時期を図4に、転帰(回復・軽快)までの期間を図5に示します。



同一症例の中で当該重点調査項目が複数回発現した場合は、一番早い発現日を採用して集計しました。
発現日不明を除きました。

■ 図4 重点調査項目別副作用発現時期



同一症例の中で当該重点調査項目が複数回発現した場合は、最も高いGradeを採用して集計しました。
転帰不明を除きました。

■ 図5 重点調査項目別の転帰(回復・軽快)までの期間

(1) 間質性肺疾患

安全性解析対象症例555例における〔間質性肺疾患〕37例について、Grade別の副作用発現状況を表19に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が1.26% (7/555例)、Grade2が1.98% (11/555例)、Grade3が1.80% (10/555例)、Grade4が0.90% (5/555例)、Grade5が0.36% (2/555例) でした。

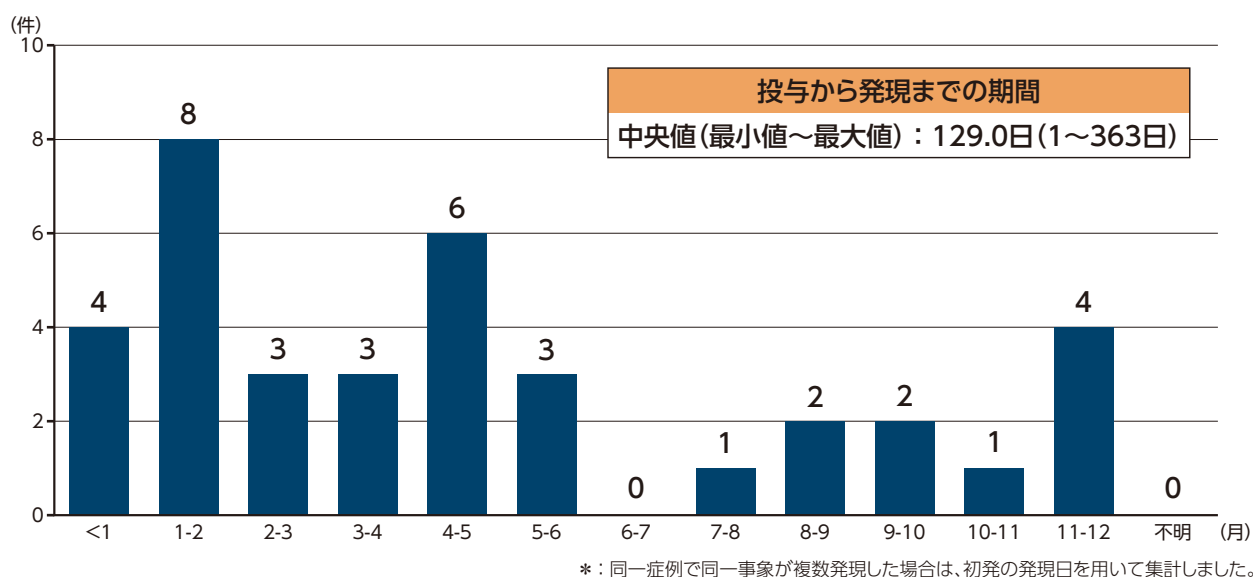
■ 表19 〔間質性肺疾患〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
間質性肺疾患	7 (1.26)	11 (1.98)	10 (1.80)	5 (0.90)	2 (0.36)	2 (0.36)	37 (6.67)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	6 (1.08)	10 (1.80)	10 (1.80)	5 (0.90)	2 (0.36)	2 (0.36)	35 (6.31)
好酸球性肺炎	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
間質性肺疾患	5 (0.90)	8 (1.44)	10 (1.80)	5 (0.90)	2 (0.36)	2 (0.36)	32 (5.77)
器質化肺炎	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
傷害、中毒および 処置合併症	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
放射線肺臓炎	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔間質性肺疾患〕を発現した37例37件について、本剤の投与開始から発現までの期間を図6に示します。12カ月の観察期間を通じて発現しており、発現時期に特徴は認められませんでした。



■ 図6 〔間質性肺疾患〕の時期別発現件数

②治療と転帰

〔間質性肺疾患〕を発現した37例における治療と転帰の状況を表20に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表21に示します。〔間質性肺疾患〕37例中、29例(78.38%)においてステロイドによる治療が実施されていました。

■ 表20 〔間質性肺疾患〕の治療と転帰

治療	症例数 (%)					
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	合計
処置なし	3 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	3
ステロイド	23 (79.31)	1 (3.45)	4 (13.79)	1 (3.45)	0 -	29
その他	1 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	1
不明	2 (50.00)	0 -	1 (25.00)	1 (25.00)	0 -	4
合計	29 (78.38)	1 (2.70)	5 (13.51)	2 (5.41)	0 -	37

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表21 〔間質性肺疾患〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
間質性肺疾患	29例 (78.38)	29	0	102.8 ± 88.7	63	15	351

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

③〔間質性肺疾患〕の発症リスク因子の検討

〔間質性肺疾患〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表22に示します。

■ 表22 Fine and Grayモデルを用いた〔間質性肺疾患〕の解析結果(単変量)

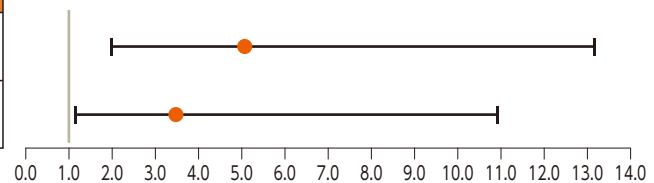
説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患 発症症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	432	30(6.94)	男性 vs 女性	1.24	[0.55,2.81]
	女性	123	7(5.69)			
年齢①	65歳未満	237	15(6.33)	65歳以上 vs 65歳未満	1.06	[0.55,2.03]
	65歳以上	318	22(6.92)			
年齢②	75歳未満	473	32(6.77)	75歳以上 vs 75歳未満	0.87	[0.34,2.19]
	75歳以上	82	5(6.10)			
入院・外来	入院	237	18(7.59)	外来 vs 入院	0.78	[0.41,1.49]
	外来	318	19(5.97)			
KPS①	100-80	427	33(7.73)	100-80 vs 70-10	2.50	[0.89,7.02]
	70-10	128	4(3.13)			
KPS②	100-70	484	35(7.23)	100-70 vs 60-10	2.59	[0.63,10.64]
	60-10	71	2(2.82)			
身長(cm)	170未満	388	31(7.99)	170以上 vs 170未満	0.41	[0.16,1.05]
	170以上	157	5(3.18)			
体重(kg)	70未満	442	34(7.69)	70以上 vs 70未満	0.36	[0.11,1.18]
	70以上	105	3(2.86)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	81	7(8.64)	18.5以上 vs 18.5未満	0.71	[0.31,1.62]
	18.5以上	463	29(6.26)			
喫煙歴	喫煙者	203	16(7.88)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.24	[0.62,2.48]
	非喫煙者	247	16(6.48)			
飲酒歴	無	215	12(5.58)	有 vs 無	1.38	[0.64,2.97]
	有	180	14(7.78)			
病歴：ILD	無	535	32(5.98)	有 vs 無	4.72	[1.83,12.19]
	有	20	5(25.00)			
病歴：肺気腫・COPD	無	549	37(6.74)	有 vs 無	-	-
	有	6	0 -			
病歴：肺感染症	無	545	36(6.61)	有 vs 無	1.66	[0.21,12.99]
	有	10	1(10.00)			
病歴：肝臓	無	510	29(5.69)	有 vs 無	2.97	[1.31,6.72]
	有	44	7(15.91)			
病歴：腎臓	無	477	29(6.08)	有 vs 無	1.65	[0.76,3.59]
	有	78	8(10.26)			
病歴：甲状腺	無	417	29(6.95)	有 vs 無	0.82	[0.38,1.78]
	有	138	8(5.80)			

説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
病歴：自己免疫疾患	無	539	34(6.31)	有 vs 無	3.06	[0.98,9.54]
	有	16	3(18.75)			
病期分類	Ⅲ	3	0 -	Ⅳ vs Ⅲ	-	-
	Ⅳ	532	36(6.77)			
	その他	17	1(5.88)			
転移	無	5	0 -	有 vs 無	-	-
	有	548	37(6.75)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	217	11(5.07)	有 vs 無	1.58	[0.72,3.47]
	有	181	14(7.73)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	194	13(6.70)	有 vs 無	1.01	[0.51,2.00]
	有	334	23(6.89)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	6	1(16.67)	有 vs 無	-	-
	有	3	0 -			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間①	6カ月未満	26	0 -	6カ月未満 vs 6カ月以上	-	-
	6カ月以上	514	37(7.20)			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間②	1年未満	68	2(2.94)	1年未満 vs 1年以上	0.39	[0.10,1.60]
	1年以上	472	35(7.42)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(手術)	無	71	4(5.63)	有 vs 無	1.24	[0.44,3.50]
	有	483	33(6.83)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(放射線療法)	無	402	27(6.72)	有 vs 無	0.98	[0.48,2.02]
	有	151	10(6.62)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(免疫療法)	無	467	32(6.85)	有 vs 無	0.87	[0.34,2.23]
	有	83	5(6.02)			
治療ライン	1st	1	0 -	2nd vs 3rd以降 1st vs 3rd以降	0.74	[0.38,1.46]
	2nd	233	13(5.58)			
	3rd以降	321	24(7.48)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	5	1(20.00)	有 vs 無	0.27	[0.04,2.03]
	有	550	36(6.55)			
直近の分子標的治療薬の投与	無	13	1(7.69)	有 vs 無	0.84	[0.11,6.23]
	有	542	36(6.64)			
過去のmTOR阻害薬の投与	無	419	27(6.44)	有 vs 無	0.87	[0.42,1.79]
	有	136	10(7.35)			
直近のmTOR阻害薬の投与	無	473	30(6.34)	有 vs 無	1.37	[0.60,3.09]
	有	82	7(8.54)			
併用薬剤(サイトカイン製剤を 含む抗悪性腫瘍剤)	無	528	37(7.01)	有 vs 無	-	-
	有	27	0 -			

説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
併用薬剤(ワクチン)	無	550	36(6.55)	有 vs 無	3.23	[0.42,24.72]
	有	5	1(20.00)			
KL-6(本剤投与前)(U/mL)	500未満	271	14(5.17)	500以上 vs 500未満	2.57	[1.12,5.89]
	500以上	69	9(13.04)			
SP-D(本剤投与前)(ng/mL)	110未満	131	5(3.82)	110以上 vs 110未満	4.34	[0.51,37.04]
	110以上	7	1(14.29)			
SP-A(本剤投与前)(ng/mL)	43.8未満	30	1(3.33)	43.8以上 vs 43.8未満	-	-
	43.8以上	8	0 -			
LDH(本剤投与前)(U/L)	400未満	493	34(6.90)	400以上 vs 400未満	0.53	[0.08,3.75]
	400以上	28	1(3.57)			
CRP(本剤投与前)(mg/dL)	5未満	370	25(6.76)	5以上 vs 5未満	0.88	[0.40,1.95]
	5以上	137	8(5.84)			
SpO ₂ (本剤投与前)(%)	97未満	66	8(12.12)	97以上 vs 97未満	0.46	[0.18,1.17]
	97以上	170	10(5.88)			

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、〔間質性肺疾患〕の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、「病歴：ILD」及び「病歴：自己免疫疾患」が本剤による〔間質性肺疾患〕の発症のリスク因子である可能性が示唆されました(図7)。

説明変数	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
病歴：ILD (有 vs 無)	5.06	[1.95,13.17]
病歴：自己免疫疾患 (有 vs 無)	3.47	[1.11,10.92]



■ 図7 Fine and Grayモデルを用いた〔間質性肺疾患〕の解析結果(多変量)

(2) 重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症

安全性解析対象症例555例における〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕3例について、Grade別の副作用発現状況を表23に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.18% (1/555例)、Grade3が0.36% (2/555例)、Grade2、Grade4及びGrade5は各0例でした。

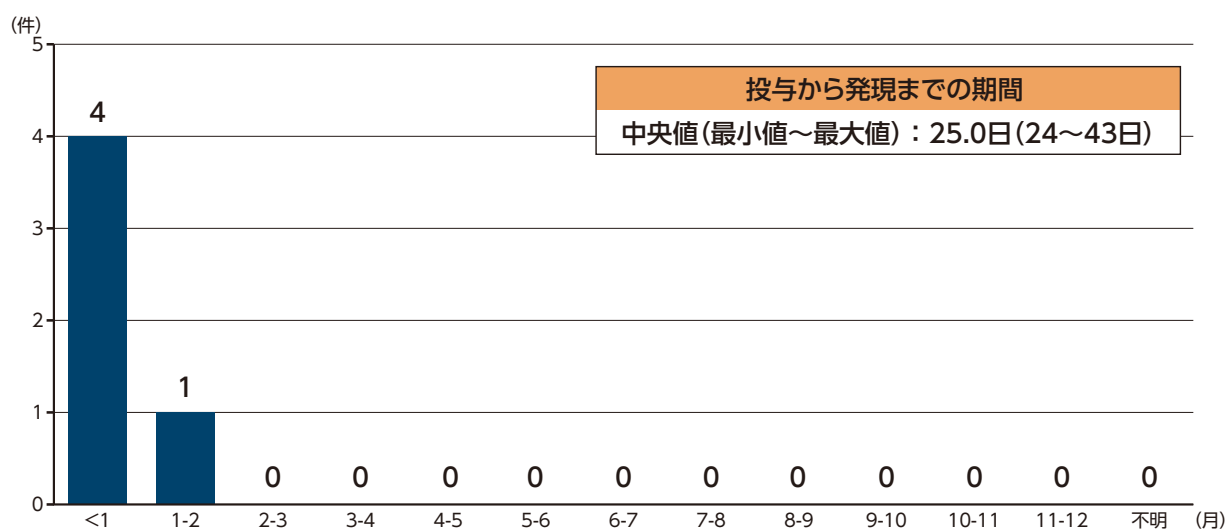
■ 表23 〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名 (SOC-PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	1 (0.18)	0 -	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
神経系障害	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
重症筋無力症	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
心臓障害	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)
心筋炎	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)
筋骨格系および結合組織障害	0 -	0 -	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
筋炎	0 -	0 -	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕を発現した3例5件について、本剤の投与開始から発現までの期間は、それぞれ24、25、43日でした(図8)。



* : 同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図8 〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕の時期別発現件数

② 転帰

〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕を発現した3例における転帰の状況を表24に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表25に示します。

■ 表24 〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰：症例数 (%)				
		改善 (回復、軽快)	回復したが 後遺症あり	未回復	死亡	不明
重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	3例	3 (100.00)	0	0	0	0

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表25 〔重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	3例 (100.00)	3	0	97.3 ± 54.9	74	58	160	

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

(3)大腸炎・重度の下痢

安全性解析対象症例555例における〔大腸炎・重度の下痢〕29例のGrade別の副作用発現状況を表26に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が1.44% (8/555例)、Grade2が1.44% (8/555例)、Grade3が1.98% (11/555例)、Grade4及びGrade5は各0例でした。

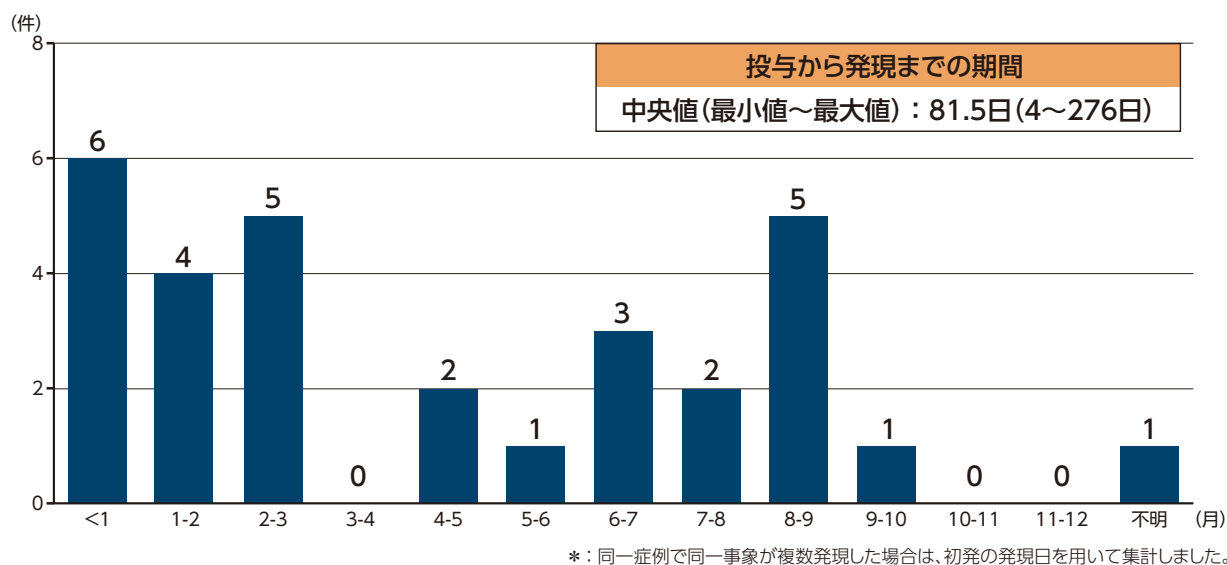
■ 表26 〔大腸炎・重度の下痢〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名(SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
大腸炎・重度の下痢	8 (1.44)	8 (1.44)	11 (1.98)	0 -	0 -	2 (0.36)	29 (5.23)
胃腸障害	8 (1.44)	8 (1.44)	11 (1.98)	0 -	0 -	2 (0.36)	29 (5.23)
大腸炎	0 -	3 (0.54)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
潰瘍性大腸炎	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
下痢	8 (1.44)	6 (1.08)	8 (1.44)	0 -	0 -	2 (0.36)	24 (4.32)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔大腸炎・重度の下痢〕を発現した29例30件について本剤の投与開始から発現までの期間を図9に示します。12カ月の観察期間を通じて発現しており、発現時期に特徴は認められませんでした。



■ 図9 〔大腸炎・重度の下痢〕の時期別発現件数

②治療と転帰

〔大腸炎・重度の下痢〕を発現した29例における治療と転帰の状況を表27に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表28に示します。〔大腸炎・重度の下痢〕29例中Grade2以下の症例が16例(55.17%)であったこともあり、ステロイドによる治療に至らなかった症例は14例(48.28%)でした。

■ 表27 〔大腸炎・重度の下痢〕の治療と転帰

治療	症例数(%)					
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	合計
処置なし	4 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	4
ステロイド	13 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	13
その他	10 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	10
不明	2 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	2
合計	29 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	29

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表28 〔大腸炎・重度の下痢〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
大腸炎・重度の下痢	29例 (100.00)	28	1	52.4 ± 64.1	24	1	228

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

③〔大腸炎・重度の下痢〕の発症リスク因子の検討

〔大腸炎・重度の下痢〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表29に示します。

■ 表29 Fine and Grayモデルを用いた〔大腸炎・重度の下痢〕の解析結果(単変量)

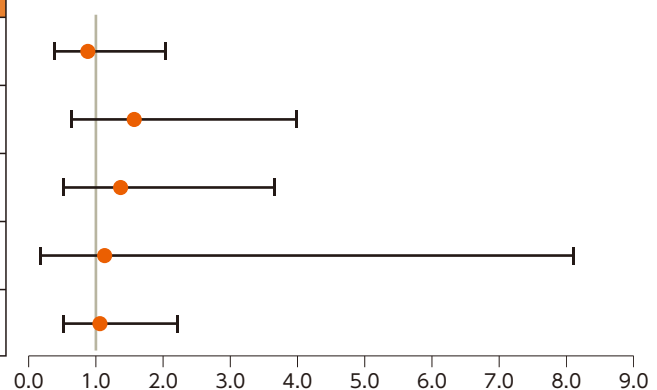
説明変数	区分	症例数	大腸炎・ 重度の下痢 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	432	22(5.09)	男性 vs 女性	0.85	[0.36,2.01]
	女性	123	7(5.69)			
年齢①	65歳未満	237	8(3.38)	65歳以上 vs 65歳未満	2.23	[0.95,5.23]
	65歳以上	318	21(6.60)			
年齢②	75歳未満	473	23(4.86)	75歳以上 vs 75歳未満	1.58	[0.63,3.93]
	75歳以上	82	6(7.32)			
入院・外来	入院	237	15(6.33)	外来 vs 入院	0.75	[0.36,1.57]
	外来	318	14(4.40)			
KPS①	100-80	427	24(5.62)	100-80 vs 70-10	1.37	[0.52,3.60]
	70-10	128	5(3.91)			

説明変数	区分	症例数	大腸炎・ 重度の下痢 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
KPS②	100-70	484	27(5.58)	100-70 vs 60-10	1.88	[0.44,8.05]
	60-10	71	2(2.82)			
身長(cm)	170未満	388	21(5.41)	170以上 vs 170未満	0.73	[0.29,1.80]
	170以上	157	7(4.46)			
体重(kg)	70未満	442	22(4.98)	70以上 vs 70未満	1.19	[0.48,2.92]
	70以上	105	6(5.71)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	81	6(7.41)	18.5以上 vs 18.5未満	0.59	[0.24,1.47]
	18.5以上	463	22(4.75)			
喫煙歴	喫煙者	203	14(6.90)	喫煙者 vs 非喫煙者	2.21	[0.93,5.24]
	非喫煙者	247	8(3.24)			
飲酒歴	無	215	13(6.05)	有 vs 無	0.81	[0.35,1.89]
	有	180	9(5.00)			
病歴：肝臓	無	510	26(5.10)	有 vs 無	1.43	[0.43,4.77]
	有	44	3(6.82)			
病歴：腎臓	無	477	26(5.45)	有 vs 無	0.70	[0.21,2.28]
	有	78	3(3.85)			
病歴：甲状腺	無	417	21(5.04)	有 vs 無	1.21	[0.53,2.73]
	有	138	8(5.80)			
病歴：自己免疫疾患	無	539	28(5.19)	有 vs 無	1.22	[0.18,8.47]
	有	16	1(6.25)			
病期分類	Ⅲ	3	0 -	Ⅳ vs Ⅲ	-	-
	Ⅳ	532	28(5.26)			
	その他	17	1(5.88)			
転移	無	5	0 -	有 vs 無	-	-
	有	548	28(5.11)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	217	13(5.99)	有 vs 無	0.84	[0.36,1.97]
	有	181	9(4.97)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	194	8(4.12)	有 vs 無	1.24	[0.54,2.85]
	有	334	18(5.39)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	6	0 -	有 vs 無	-	-
	有	3	0 -			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間①	6カ月未満	26	3(11.54)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.83	[0.43,7.80]
	6カ月以上	514	25(4.86)			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間②	1年未満	68	6(8.82)	1年未満 vs 1年以上	1.67	[0.63,4.42]
	1年以上	472	22(4.66)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(手術)	無	71	4(5.63)	有 vs 無	0.90	[0.32,2.58]
	有	483	25(5.18)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(放射線療法)	無	402	22(5.47)	有 vs 無	0.89	[0.38,2.12]
	有	151	7(4.64)			

説明変数	区分	症例数	大腸炎・ 重度の下痢 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
過去の腎細胞癌に対する 治療(免疫療法)	無	467	26(5.57)	有 vs 無	0.65	[0.20,2.12]
	有	83	3(3.61)			
治療ライン	1st	1	0 -	2nd vs 3rd以降 1st vs 3rd以降	1.05 -	[0.50,2.22] -
	2nd	233	13(5.58)			
	3rd以降	321	16(4.98)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	5	0 -	有 vs 無	-	-
	有	550	29(5.27)			
直近の分子標的治療薬の投与	無	13	1(7.69)	有 vs 無	0.65	[0.09,4.58]
	有	542	28(5.17)			
過去のmTOR阻害薬の投与	無	419	23(5.49)	有 vs 無	1.20	[0.49,2.96]
	有	136	6(4.41)			
直近のmTOR阻害薬の投与	無	473	24(5.07)	有 vs 無	1.26	[0.48,3.32]
	有	82	5(6.10)			
併用薬剤(サイトカイン製剤を 含む抗悪性腫瘍剤)	無	528	28(5.30)	有 vs 無	0.73	[0.10,5.29]
	有	27	1(3.70)			
併用薬剤(ワクチン)	無	550	28(5.09)	有 vs 無	4.23	[0.58,30.94]
	有	5	1(20.00)			
LDH(本剤投与前)(U/L)	400未満	493	26(5.27)	400以上 vs 400未満	2.35	[0.70,7.84]
	400以上	28	3(10.71)			
CRP(本剤投与前)(mg/dL)	5未満	370	22(5.95)	5以上 vs 5未満	0.79	[0.32,1.95]
	5以上	137	6(4.38)			

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、[大腸炎・重度の下痢]の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、本剤による[大腸炎・重度の下痢]の発症のリスク因子である可能性が示唆されるものはありませんでした(図10)。

説明変数	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別 (男性 vs 女性)	0.88	[0.37,2.08]
年齢② (75歳以上 vs 75歳未満)	1.57	[0.62,4.00]
KPS① (100~80 vs 70~10)	1.38	[0.52,3.66]
病歴：自己免疫疾患 (有 vs 無)	1.13	[0.16,8.12]
治療ライン (2nd vs 3rd以降)	1.06	[0.50,2.23]



■ 図10 Fine and Grayモデルを用いた[大腸炎・重度の下痢]の解析結果(多変量)

(4) 1型糖尿病

安全性解析対象症例555例における〔1型糖尿病〕2例について、Grade別の副作用発現状況を表30に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade3及びGrade4が各0.18% (1/555例) でした。

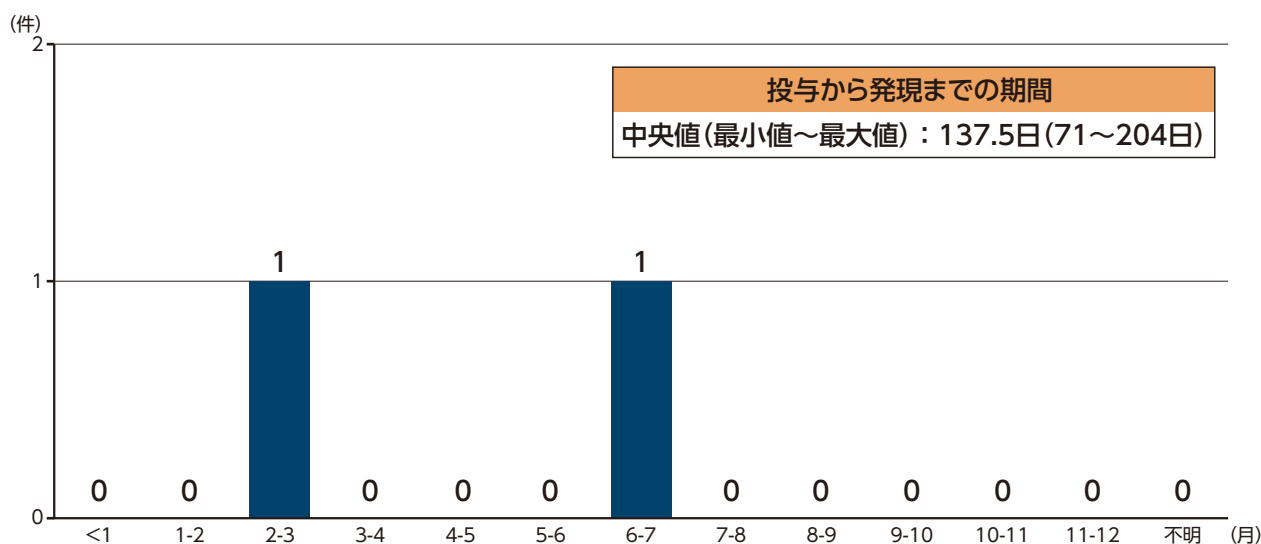
■ 表30 〔1型糖尿病〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名(SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
1型糖尿病	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	2 (0.36)
代謝および栄養障害	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	2 (0.36)
1型糖尿病	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
劇症1型糖尿病	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔1型糖尿病〕を発現した2例2件の本剤の投与開始から発現までの期間は、それぞれ71、204日でした(図11)。



* : 同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図11 〔1型糖尿病〕の時期別発現件数

②転帰

〔1型糖尿病〕を発現した2例における転帰はいずれも未回復でした。

(5)肝機能障害

安全性解析対象症例555例における〔肝機能障害〕48例について、Grade別の副作用発現状況を表31に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が3.42% (19/555例)、Grade2が1.98% (11/555例)、Grade3が2.16% (12/555例)、Grade4が0.72% (4/555例)、Grade5は0.18% (1/555例)でした。

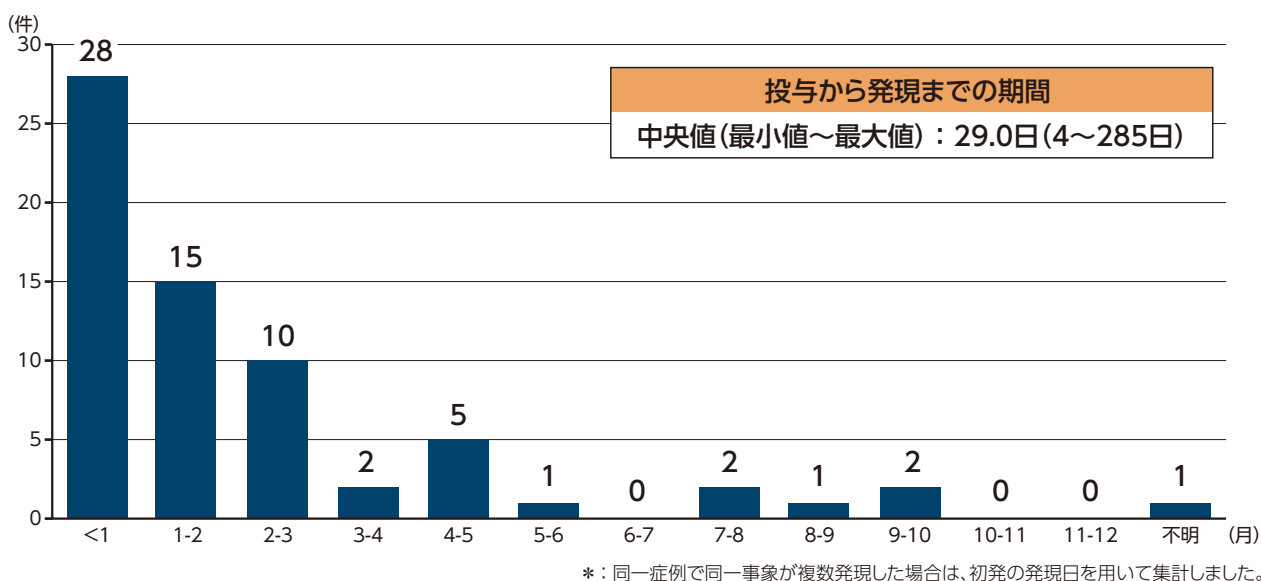
■ 表31 〔肝機能障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名 (SOC-PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
肝機能障害	19 (3.42)	11 (1.98)	12 (2.16)	4 (0.72)	1 (0.18)	1 (0.18)	48 (8.65)
胃腸障害	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
腹水	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
肝胆道系障害	8 (1.44)	5 (0.90)	9 (1.62)	4 (0.72)	1 (0.18)	0 -	27 (4.86)
自己免疫性肝炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
肝機能異常	7 (1.26)	4 (0.72)	7 (1.26)	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	22 (3.96)
肝炎	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
胆汁うっ滞性黄疸	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
肝障害	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
薬物性肝障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)
臨床検査	11 (1.98)	6 (1.08)	2 (0.36)	0 -	0 -	1 (0.18)	20 (3.60)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.08)	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	10 (1.80)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.08)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	0 -	9 (1.62)
血中ビリルビン増加	2 (0.36)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.72)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
肝機能検査異常	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.08)	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	8 (1.44)
肝機能検査値上昇	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔肝機能障害〕を発現した48例67件について、本剤の投与開始から発現までの期間を図12に示します。本剤の投与3カ月以内の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図12 (肝機能障害)の時期別発現件数

②治療と転帰

〔肝機能障害〕を発現した48例における治療と転帰の状況を表32に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表33に示します。〔肝機能障害〕48例中、30例(62.50%)については処置として経過観察のみでした。

■ 表32 (肝機能障害)の治療と転帰

治療	症例数(%)					
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	合計
処置なし	24 (80.00)	0 -	6 (20.00)	0 -	0 -	30
ステロイド	6 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	6
ステロイド+免疫抑制剤	1 (50.00)	0 -	1 (50.00)	0 -	0 -	2
その他	8 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	8
不明	0 -	0 -	0 -	1 (50.00)	1 (50.00)	2
合計	39 (81.25)	0 -	7 (14.58)	1 (2.08)	1 (2.08)	48

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表33 (肝機能障害)の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
肝機能障害	39例 (81.25)	39	0	100.1 ± 88.3	78	12	424

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

③〔肝機能障害〕の発症リスク因子の検討

〔肝機能障害〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表34に示します。

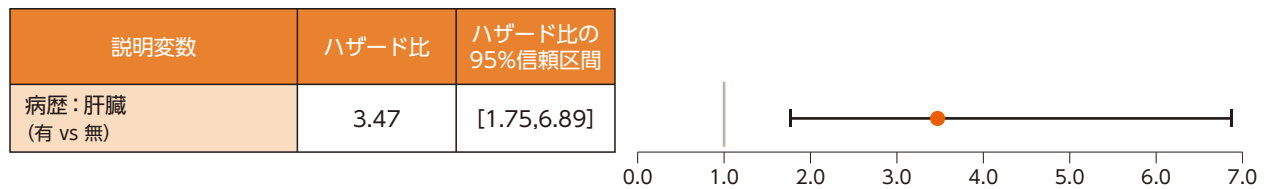
■ 表34 Fine and Grayモデルを用いた〔肝機能障害〕の解析結果(単変量)

説明変数	区分	症例数	肝機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	432	35(8.10)	男性 vs 女性	0.74	[0.39,1.40]
	女性	123	13(10.57)			
年齢①	65歳未満	237	26(10.97)	65歳以上 vs 65歳未満	0.64	[0.36,1.13]
	65歳以上	318	22(6.92)			
年齢②	75歳未満	473	38(8.03)	75歳以上 vs 75歳未満	1.58	[0.79,3.16]
	75歳以上	82	10(12.20)			
入院・外来	入院	237	22(9.28)	外来 vs 入院	0.85	[0.48,1.51]
	外来	318	26(8.18)			
KPS①	100-80	427	41(9.60)	100-80 vs 70-10	1.71	[0.76,3.84]
	70-10	128	7(5.47)			
KPS②	100-70	484	46(9.50)	100-70 vs 60-10	3.33	[0.80,13.86]
	60-10	71	2(2.82)			
身長(cm)	170未満	388	37(9.54)	170以上 vs 170未満	0.68	[0.34,1.36]
	170以上	157	11(7.01)			
体重(kg)	70未満	442	40(9.05)	70以上 vs 70未満	0.85	[0.40,1.82]
	70以上	105	8(7.62)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	81	5(6.17)	18.5以上 vs 18.5未満	1.89	[0.68,5.29]
	18.5以上	463	43(9.29)			
喫煙歴	喫煙者	203	17(8.37)	喫煙者 vs 非喫煙者	0.99	[0.52,1.86]
	非喫煙者	247	22(8.91)			
飲酒歴	無	215	17(7.91)	有 vs 無	1.12	[0.57,2.20]
	有	180	16(8.89)			
病歴：肝臓	無	510	38(7.45)	有 vs 無	3.33	[1.68,6.62]
	有	44	10(22.73)			
病歴：腎臓	無	477	42(8.81)	有 vs 無	0.88	[0.37,2.06]
	有	78	6(7.69)			
病歴：甲状腺	無	417	36(8.63)	有 vs 無	1.02	[0.54,1.96]
	有	138	12(8.70)			
病歴：自己免疫疾患	無	539	47(8.72)	有 vs 無	0.72	[0.10,5.22]
	有	16	1(6.25)			
病期分類	Ⅲ	3	1(33.33)	Ⅳ vs Ⅲ	0.19	[0.04,0.91]
	Ⅳ	532	44(8.27)			
	その他	17	2(11.76)			

説明変数	区分	症例数	肝機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
転移	無	5	1(20.00)	有 vs 無	0.37	[0.06,2.24]
	有	548	47(8.58)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	217	21(9.68)	有 vs 無	0.90	[0.46,1.76]
	有	181	15(8.29)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	194	17(8.76)	有 vs 無	0.86	[0.47,1.58]
	有	334	26(7.78)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	6	0 -	有 vs 無	-	-
	有	3	0 -			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間①	6カ月未満	26	1(3.85)	6カ月未満 vs 6カ月以上	0.47	[0.06,3.48]
	6カ月以上	514	44(8.56)			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間②	1年未満	68	2(2.94)	1年未満 vs 1年以上	0.33	[0.08,1.38]
	1年以上	472	43(9.11)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(手術)	無	71	4(5.63)	有 vs 無	1.58	[0.56,4.49]
	有	483	44(9.11)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(放射線療法)	無	402	37(9.20)	有 vs 無	0.80	[0.41,1.56]
	有	151	11(7.28)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(免疫療法)	無	467	41(8.78)	有 vs 無	0.97	[0.44,2.15]
	有	83	7(8.43)			
治療ライン	1st	1	0 -	2nd vs 3rd以降 1st vs 3rd以降	0.77 -	[0.43,1.39] -
	2nd	233	17(7.30)			
	3rd以降	321	31(9.66)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	5	0 -	有 vs 無	-	-
	有	550	48(8.73)			
直近の分子標的治療薬の投与	無	13	0 -	有 vs 無	-	-
	有	542	48(8.86)			
過去のmTOR阻害薬の投与	無	419	36(8.59)	有 vs 無	0.96	[0.50,1.83]
	有	136	12(8.82)			
直近のmTOR阻害薬の投与	無	473	40(8.46)	有 vs 無	1.18	[0.56,2.52]
	有	82	8(9.76)			
併用薬剤(サイトカイン製剤を 含む抗悪性腫瘍剤)	無	528	47(8.90)	有 vs 無	0.41	[0.06,2.85]
	有	27	1(3.70)			
併用薬剤(ワクチン)	無	550	48(8.73)	有 vs 無	-	-
	有	5	0 -			
LDH(本剤投与前)(U/L)	400未満	493	41(8.32)	400以上 vs 400未満	1.32	[0.41,4.21]
	400以上	28	3(10.71)			
CRP(本剤投与前)(mg/dL)	5未満	370	34(9.19)	5以上 vs 5未満	0.81	[0.40,1.64]
	5以上	137	10(7.30)			
AST(本剤投与前)(U/L)	33未満	81	27(33.33)	33以上 vs 33未満	1.61	[0.85,3.06]
	33以上	27	14(51.85)			

説明変数	区分	症例数	肝機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
ALT(本剤投与前)(U/L)	42未満	102	37(36.27)	42以上 vs 42未満	3.19	[1.26,8.09]
	42以上	6	5(83.33)			
γ-GTP(本剤投与前)(U/L)	70未満	51	22(43.14)	70以上 vs 70未満	0.85	[0.42,1.74]
	70以上	29	11(37.93)			
ALP(本剤投与前)(U/L)	359未満	63	25(39.68)	359以上 vs 359未満	0.82	[0.41,1.63]
	359以上	38	13(34.21)			
総ビリルビン(本剤投与前) (mg/dL)	1.0未満	89	34(38.20)	1.0以上 vs 1.0未満	0.70	[0.09,5.53]
	1.0以上	4	1(25.00)			

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、〔肝機能障害〕の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、「病歴：肝臓」以外に統計学的に有意な因子はなく、「病歴：肝臓」が本剤による〔肝機能障害〕の発症のリスク因子である可能性が示唆されました(図13)。



■ 図13 Fine and Grayモデルを用いた〔肝機能障害〕の解析結果(多変量)

(6) 甲状腺機能障害

安全性解析対象症例555例における〔甲状腺機能障害〕53例について、Grade別の副作用発現状況を表35に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が3.24% (18/555例)、Grade2が5.59% (31/555例)、Grade3が0.36% (2/555例)、Grade4及びGrade5は各0例でした。

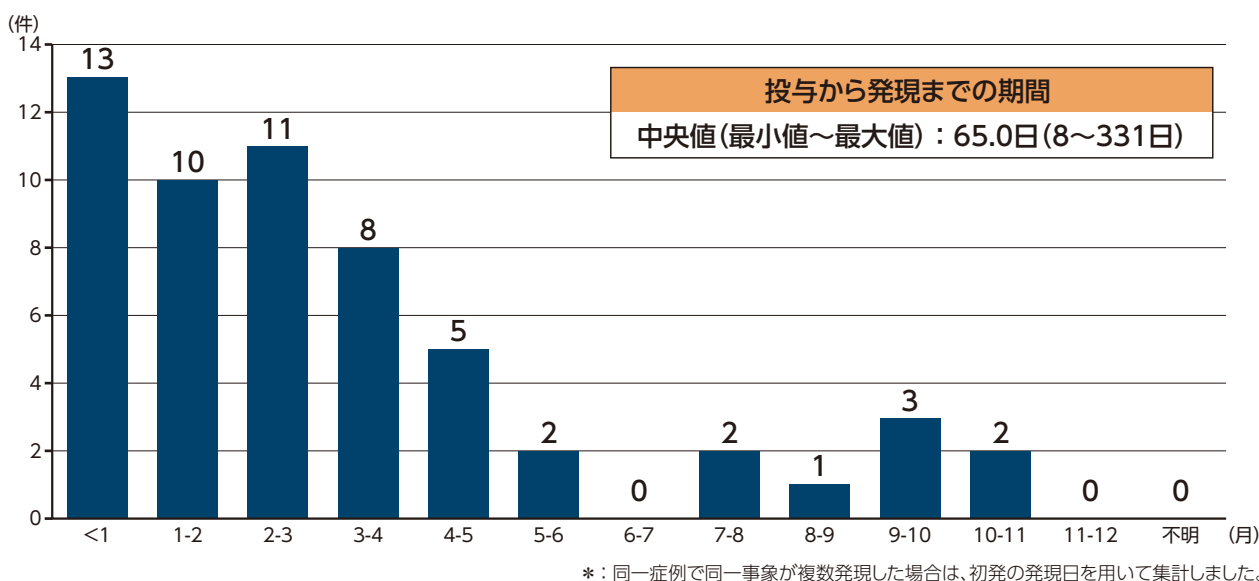
■ 表35 〔甲状腺機能障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名(SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
甲状腺機能障害	18 (3.24)	31 (5.59)	2 (0.36)	0 -	0 -	2 (0.36)	53 (9.55)
内分泌障害	15 (2.70)	30 (5.41)	2 (0.36)	0 -	0 -	2 (0.36)	49 (8.83)
甲状腺機能亢進症	5 (0.90)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
甲状腺機能低下症	12 (2.16)	27 (4.86)	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)	41 (7.39)
甲状腺障害	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	2 (0.36)
甲状腺炎	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	0 -	4 (0.72)
自己免疫性甲状腺炎	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
臨床検査	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	4 (0.72)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.36)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
甲状腺スキャン異常	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

[甲状腺機能障害]を発現した53例57件について、本剤の投与開始から発現までの期間を図14に示します。本剤投与初期の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図14 [甲状腺機能障害]の時期別発現件数

②治療と転帰

[甲状腺機能障害]を発現した53例における治療と転帰の状況を表36に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表37に示します。[甲状腺機能障害]53例中、35例(66.04%)の症例においてホルモン補充療法等の治療が実施されていました。

■ 表36 [甲状腺機能障害]の治療と転帰

治療	症例数 (%)					合計
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	
処置なし	13 (86.67)	1 (6.67)	1 (6.67)	0 -	0 -	15
ホルモン補充療法等治療	25 (73.53)	0 -	9 (26.47)	0 -	0 -	34
ステロイド+ ホルモン補充療法等治療	0 -	1 (100.00)	0 -	0 -	0 -	1
その他	1 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	1
不明	0 -	0 -	1 (50.00)	0 -	1 (50.00)	2
合計	39 (73.58)	2 (3.77)	11 (20.75)	0 -	1 (1.89)	53

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表37 [甲状腺機能障害]の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
甲状腺機能障害	39例 (73.58)	39	0	79.5 ± 69.5	57	8	274

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

〔甲状腺機能障害〕の発症リスク因子の検討

〔甲状腺機能障害〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表38に示します。

■ 表38 Fine and Grayモデルを用いた〔甲状腺機能障害〕の解析結果(単変量)

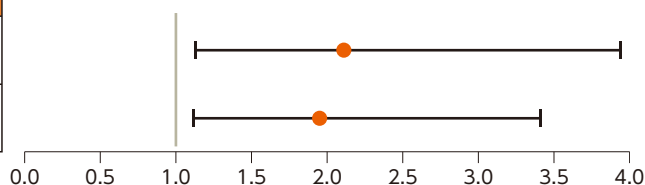
説明変数	区分	症例数	甲状腺機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	432	40(9.26)	男性 vs 女性	0.87	[0.46,1.63]
	女性	123	13(10.57)			
年齢①	65歳未満	237	18(7.59)	65歳以上 vs 65歳未満	1.45	[0.82,2.55]
	65歳以上	318	35(11.01)			
年齢②	75歳未満	473	39(8.25)	75歳以上 vs 75歳未満	2.17	[1.17,4.00]
	75歳以上	82	14(17.07)			
入院・外来	入院	237	23(9.70)	外来 vs 入院	0.97	[0.56,1.67]
	外来	318	30(9.43)			
KPS①	100-80	427	38(8.90)	100-80 vs 70-10	0.73	[0.40,1.33]
	70-10	128	15(11.72)			
KPS②	100-70	484	42(8.68)	100-70 vs 60-10	0.53	[0.27,1.02]
	60-10	71	11(15.49)			
身長(cm)	170未満	388	39(10.05)	170以上 vs 170未満	0.91	[0.50,1.68]
	170以上	157	14(8.92)			
体重(kg)	70未満	442	44(9.95)	70以上 vs 70未満	0.86	[0.42,1.76]
	70以上	105	9(8.57)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	81	6(7.41)	18.5以上 vs 18.5未満	1.38	[0.59,3.26]
	18.5以上	463	47(10.15)			
喫煙歴	喫煙者	203	18(8.87)	喫煙者 vs 非喫煙者	0.91	[0.49,1.67]
	非喫煙者	247	24(9.72)			
飲酒歴	無	215	24(11.16)	有 vs 無	0.77	[0.41,1.45]
	有	180	16(8.89)			
病歴：肝臓	無	510	52(10.20)	有 vs 無	0.21	[0.03,1.56]
	有	44	1(2.27)			
病歴：腎臓	無	477	47(9.85)	有 vs 無	0.74	[0.32,1.70]
	有	78	6(7.69)			
病歴：甲状腺	無	417	33(7.91)	有 vs 無	1.90	[1.09,3.31]
	有	138	20(14.49)			
病歴：自己免疫疾患	無	539	51(9.46)	有 vs 無	1.38	[0.32,5.89]
	有	16	2(12.50)			
病期分類	Ⅲ	3	0 -	Ⅳ vs Ⅲ	-	-
	Ⅳ	532	52(9.77)			
	その他	17	0 -			

説明変数	区分	症例数	甲状腺機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
転移	無	5	0 -	有 vs 無	-	-
	有	548	53(9.67)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	217	21(9.68)	有 vs 無	1.15	[0.62,2.11]
	有	181	20(11.05)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	194	15(7.73)	有 vs 無	1.48	[0.81,2.68]
	有	334	38(11.38)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	6	0 -	有 vs 無	-	-
	有	3	1(33.33)			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間①	6カ月未満	26	1(3.85)	6カ月未満 vs 6カ月以上	0.40	[0.05,2.96]
	6カ月以上	514	51(9.92)			
腎細胞癌の初発から 本剤初回投与までの期間②	1年未満	68	4(5.88)	1年未満 vs 1年以上	0.58	[0.21,1.64]
	1年以上	472	48(10.17)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(手術)	無	71	3(4.23)	有 vs 無	2.53	[0.78,8.23]
	有	483	50(10.35)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(放射線療法)	無	402	33(8.21)	有 vs 無	1.57	[0.89,2.75]
	有	151	19(12.58)			
過去の腎細胞癌に対する 治療(免疫療法)	無	467	43(9.21)	有 vs 無	1.18	[0.58,2.40]
	有	83	9(10.84)			
治療ライン	1st	1	0 -	2nd vs 3rd以降 1st vs 3rd以降	1.46 -	[0.85,2.49] -
	2nd	233	27(11.59)			
	3rd以降	321	26(8.10)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	5	1(20.00)	有 vs 無	0.40	[0.05,3.22]
	有	550	52(9.45)			
直近の分子標的治療薬の投与	無	13	3(23.08)	有 vs 無	0.36	[0.11,1.16]
	有	542	50(9.23)			
過去のmTOR阻害薬の投与	無	419	41(9.79)	有 vs 無	1.13	[0.59,2.13]
	有	136	12(8.82)			
直近のmTOR阻害薬の投与	無	473	47(9.94)	有 vs 無	0.72	[0.31,1.67]
	有	82	6(7.32)			
併用薬剤(サイトカイン製剤を 含む抗悪性腫瘍剤)	無	528	49(9.28)	有 vs 無	1.63	[0.60,4.40]
	有	27	4(14.81)			
併用薬剤(ワクチン)	無	550	52(9.45)	有 vs 無	2.17	[0.31,15.43]
	有	5	1(20.00)			
LDH(本剤投与前)(U/L)	400未満	493	49(9.94)	400以上 vs 400未満	0.37	[0.05,2.75]
	400以上	28	1(3.57)			
CRP(本剤投与前)(mg/dL)	5未満	370	39(10.54)	5以上 vs 5未満	0.76	[0.39,1.49]
	5以上	137	11(8.03)			
TSH(本剤投与前)(μ IU/mL) ①	0.45未満	5	2(40.00)	0.45未満 vs 0.45以上4.5未満 4.5以上 vs 0.45以上4.5未満	0.89 0.90	[0.17,4.58] [0.48,1.68]
	0.45以上 4.5未満	41	20(48.78)			
	4.5以上	37	17(45.95)			

説明変数	区分	症例数	甲状腺機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
TSH(本剤投与前) (μIU/mL) ②	0.45未満	5	2(40.00)	0.45未満 vs 0.45以上10未満 10以上 vs 0.45以上10未満	0.94	[0.19,4.72]
	0.45以上 10未満	67	32(47.76)			
	10以上	11	5(45.45)		1.02	[0.38,2.75]
FT3(本剤投与前) (pg/mL)	1.7未満	7	6(85.71)	1.7未満 vs 1.7以上4.0未満 4.0以上 vs 1.7以上4.0未満	4.72	[1.49,14.91]
	1.7以上 4.0未満	58	25(43.10)			
	4.0以上	0	0 -		-	-
FT4(本剤投与前) (ng/dL)	0.7未満	2	0 -	0.7未満 vs 0.7以上1.5未満 1.5以上 vs 0.7以上1.5未満	-	-
	0.7以上 1.5未満	65	32(49.23)			
	1.5以上	9	4(44.44)		0.99	[0.32,3.04]

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、〔甲状腺機能障害〕の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、〔年齢②〕及び〔病歴：甲状腺〕が本剤による〔甲状腺機能障害〕の発症のリスク因子である可能性が示唆されました(図15)。

説明変数	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
年齢② (75歳以上 vs 75歳未満)	2.11	[1.12,3.95]
病歴：甲状腺 (有 vs 無)	1.95	[1.11,3.42]



■ 図15 Fine and Grayモデルを用いた〔甲状腺機能障害〕の解析結果(多変量)

(7) 神経障害

安全性解析対象症例555例において、[神経障害]は認められませんでした。

(8) 腎障害

安全性解析対象症例555例における〔腎障害〕25例について、Grade別の副作用発現状況を表39に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が1.44% (8/555例)、Grade2が1.62% (9/555例)、Grade3が1.26% (7/555例)、Grade4が0.18% (1/555例)、Grade5が0例でした。

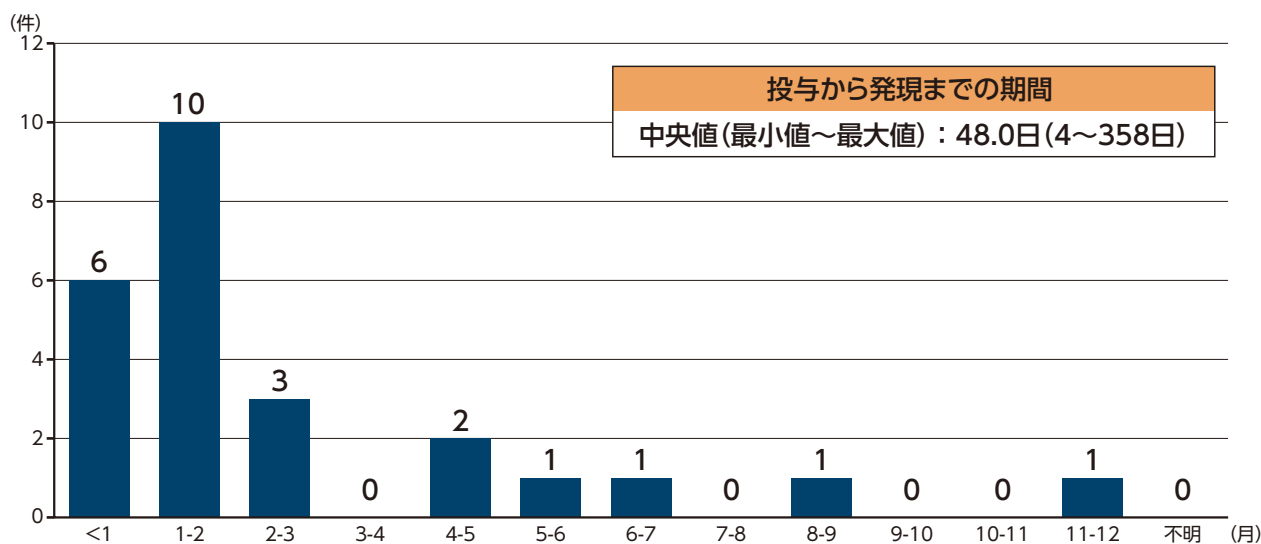
■ 表39 〔腎障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名(SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
腎障害	8 (1.44)	9 (1.62)	7 (1.26)	1 (0.18)	0 -	0 -	25 (4.50)
腎および尿路障害	6 (1.08)	8 (1.44)	4 (0.72)	1 (0.18)	0 -	0 -	19 (3.42)
蛋白尿	0 -	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
腎不全	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
腎機能障害	6 (1.08)	6 (1.08)	3 (0.54)	1 (0.18)	0 -	0 -	16 (2.88)
臨床検査	2 (0.36)	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
血中クレアチニン増加	2 (0.36)	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔腎障害〕を発現した25例25件について本剤の投与開始から発現までの期間を図16に示します。観察期間2カ月以内の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



* : 同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図16 〔腎障害〕の時期別発現件数

② 転帰

〔腎障害〕を発現した25例における転帰の状況を表40に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表41に示します。

■ 表40 〔腎障害〕の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰：症例数 (%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
腎障害	25例	17 (68.00)	2 (8.00)	6 (24.00)	0 -	0 -

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表41 〔腎障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
腎障害	17例 (68.00)	17	0	79.2 ± 97.5	29	5	358

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

(9) 副腎障害

安全性解析対象症例555例における〔副腎障害〕14例について、Grade別の副作用発現状況を表42に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.36% (2/555例)、Grade2が0.54% (3/555例)、Grade3が1.26% (7/555例)、Grade4及びGrade5は各0例でした。

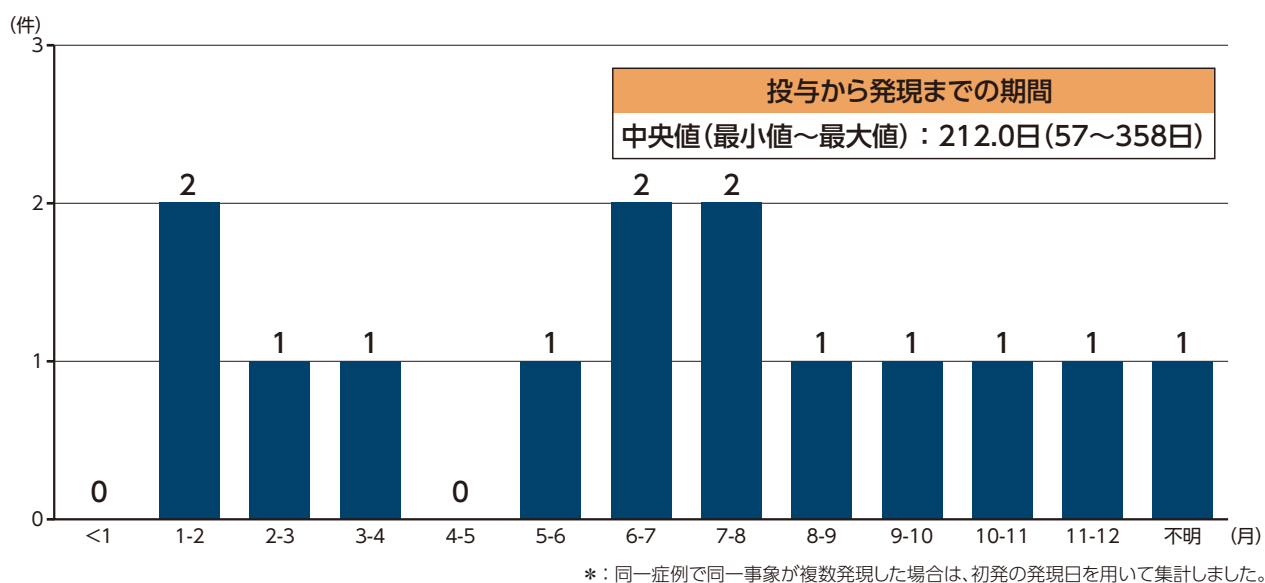
■ 表42 〔副腎障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名 (SOC-PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
副腎障害	2 (0.36)	3 (0.54)	7 (1.26)	0 -	0 -	2 (0.36)	14 (2.52)
内分泌障害	2 (0.36)	3 (0.54)	7 (1.26)	0 -	0 -	2 (0.36)	14 (2.52)
副腎機能不全	2 (0.36)	2 (0.36)	7 (1.26)	0 -	0 -	2 (0.36)	13 (2.34)
続発性副腎皮質機能不全	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔副腎障害〕を発現した14例14件の本剤の投与開始から発現までの期間を図17に示します。副腎障害については、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図17 〔副腎障害〕の時期別発現件数

② 転帰

〔副腎障害〕を発現した14例における転帰の状況を表43に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表44に示します。

■ 表43 〔副腎障害〕の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰：症例数 (%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
副腎障害	14例	11 (78.57)	0 -	1 (7.14)	0 -	2 (14.29)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表44 〔副腎障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
副腎障害	11例 (78.57)	11	0	114.4 ± 76.9	92	12	249	

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

(10)脳炎

安全性解析対象症例555例において、[脳炎]は認められませんでした。

(11) 重度の皮膚障害

安全性解析対象症例555例における〔重度の皮膚障害〕5例について、Grade別の副作用発現状況を表45に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade2が0.18% (1/555例)、Grade3が0.54% (3/555例)、Grade1、Grade4及びGrade5が各0例でした。

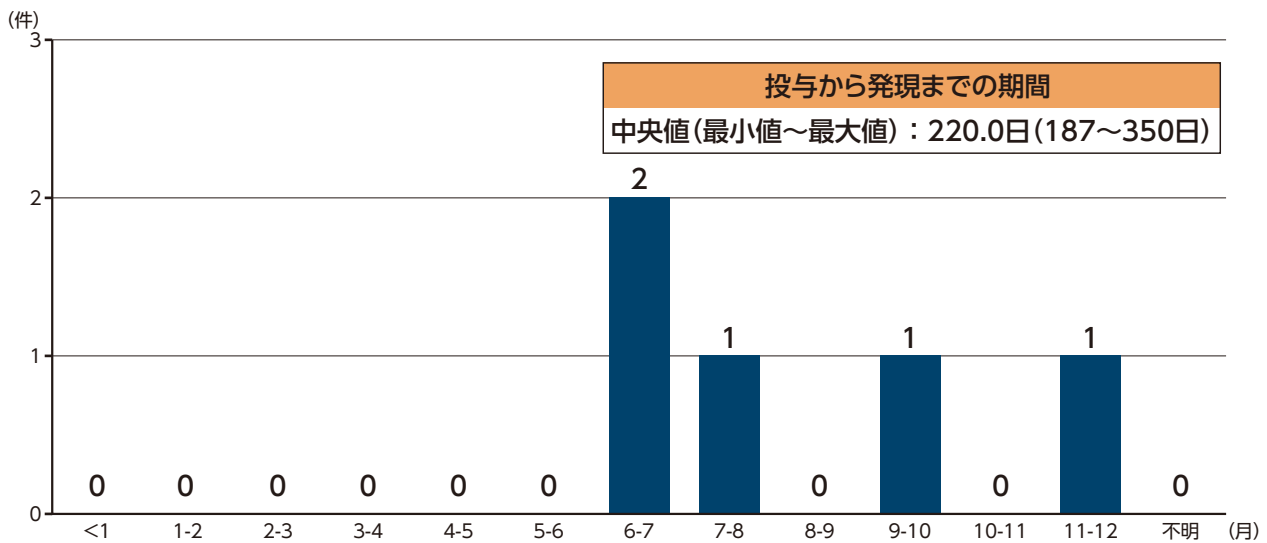
■ 表45 〔重度の皮膚障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
重度の皮膚障害	0 -	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	1 (0.18)	5 (0.90)
皮膚および皮下組織障害	0 -	1 (0.18)	3 (0.54)	0 -	0 -	1 (0.18)	5 (0.90)
多形紅斑	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	1 (0.18)	3 (0.54)
類天疱瘡	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔重度の皮膚障害〕を発現した5例5件について本剤の投与開始から発現までの期間を図18に示します。5例は、いずれも6カ月以降の発現でした。



* : 同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図18 〔重度の皮膚障害〕の時期別発現件数

② 転帰

〔重度の皮膚障害〕を発現した5例における転帰の状況を表46に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表47に示します。

■ 表46 〔重度の皮膚障害〕の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰：症例数 (%)				
		改善 (回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
重度の皮膚障害	5例	3 (60.00)	0 -	2 (40.00)	0 -	0 -

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表47 〔重度の皮膚障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
重度の皮膚障害	3例 (60.00)	3	0	34.0 ± 27.1	22	15	65

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

(12) 静脈血栓塞栓症

安全性解析対象症例555例における〔静脈血栓塞栓症〕1例について、Grade別の副作用発現状況を表48に示します。Grade1が0.18% (1/555例) でした。

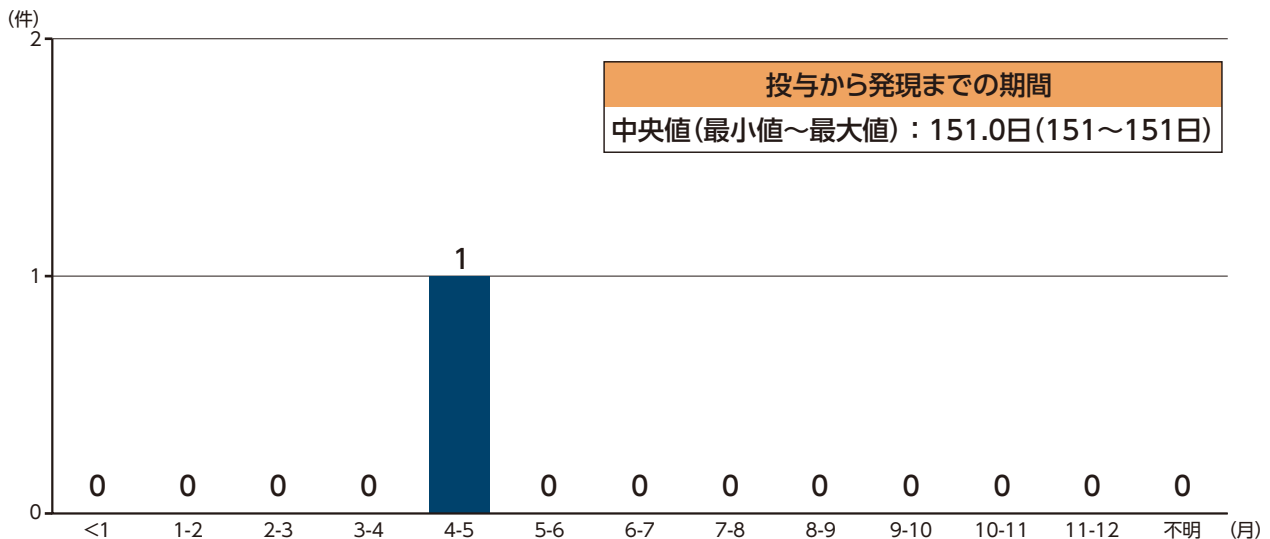
■ 表48 〔静脈血栓塞栓症〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名(SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
静脈血栓塞栓症	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
血管障害	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
深部静脈血栓症	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔静脈血栓塞栓症〕を発現した1例1件について本剤の投与開始から発現までの期間は151日でした(図19)。



■ 図19 〔静脈血栓塞栓症〕の時期別発現件数

② 転帰

〔静脈血栓塞栓症〕を発現した1例における転帰の状況を表49に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表50に示します。

■ 表49 〔静脈血栓塞栓症〕の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰：症例数 (%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
静脈血栓塞栓症	1例	1 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -

■ 表50 〔静脈血栓塞栓症〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
静脈血栓塞栓症	1例 (100.00)	1	0	396.0 ± -	396	396	396	

(13) Infusion reaction

安全性解析対象症例555例における[Infusion reaction] 29例について、Grade別の副作用発現状況を表51に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が3.42% (19/555例)、Grade2が1.62% (9/555例)、Grade5が0.18% (1/555例)、Grade3及びGrade4が各0例でした。なお、[Infusion reaction]を発現した29例中1例が本剤投与前に予防薬(ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン)の前投与を実施していました。

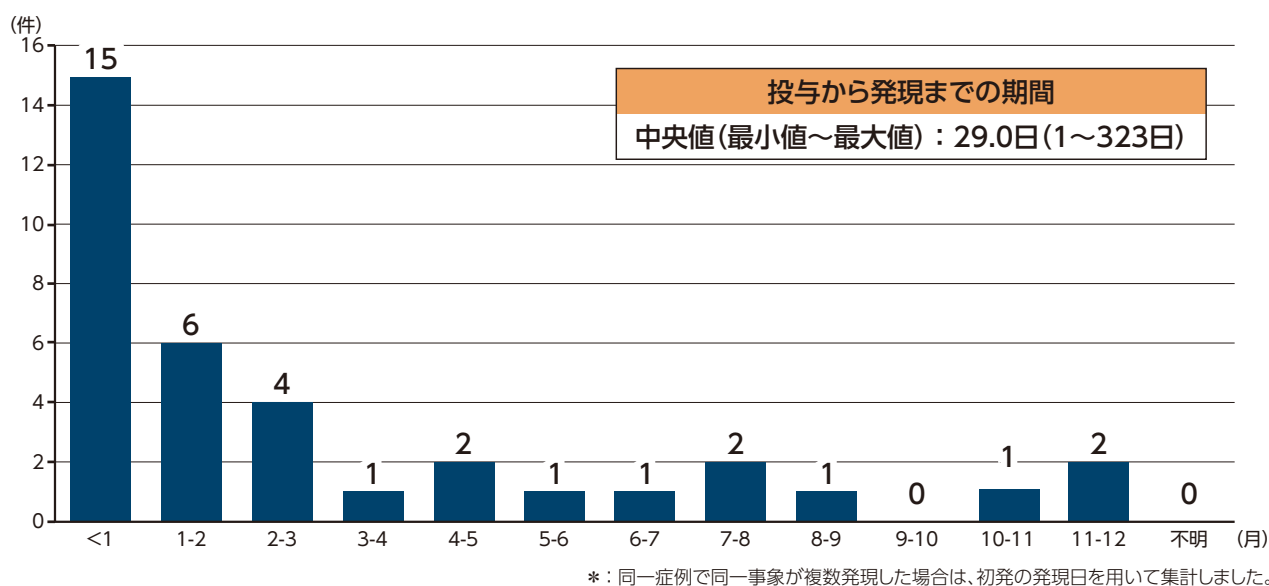
■ 表51 [Infusion reaction]のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名 (SOC-PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
Infusion reaction	19 (3.42)	9 (1.62)	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	29 (5.23)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.54)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	5 (0.90)
咳嗽	1 (0.18)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
呼吸困難	2 (0.36)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	3 (0.54)
皮膚および皮下組織障害	13 (2.34)	3 (0.54)	0 -	0 -	0 -	0 -	16 (2.88)
紅斑	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
そう痒症	5 (0.90)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
発疹	6 (1.08)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
紅斑性皮疹	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
蕁麻疹	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.72)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
浮腫	4 (0.72)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	6 (1.08)
臨床検査	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
血圧低下	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.90)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	7 (1.26)
注入に伴う反応	5 (0.90)	2 (0.36)	0 -	0 -	0 -	0 -	7 (1.26)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔Infusion reaction〕を発現した29例36件について本剤の投与開始から発現までの期間を図20に示します。本剤の投与初期だけではなく、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図20 (Infusion reaction)の時期別発現件数

②転帰

〔Infusion reaction〕を発現した29例における転帰の状況を表52に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表53に示します。

■ 表52 (Infusion reaction)の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰：症例数 (%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
Infusion reaction	29例	25 (86.21)	0 -	3 (10.34)	1 (3.45)	0 -

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表53 (Infusion reaction)の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
Infusion reaction	25例 (86.21)	25	0	68.4 ± 105.0	15	1	344	

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

(14)免疫性血小板減少性紫斑病

安全性解析対象症例555例において、[免疫性血小板減少性紫斑病]は認められませんでした。

(15) 心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

安全性解析対象症例555例における〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕13例について、Grade別の副作用発現状況を表54に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade2が0.54%(3/555例)、Grade3が0.72%(4/555例)、Grade4が0.18%(1/555例)、Grade5が0.54%(3/555例)、Grade1が0例でした。

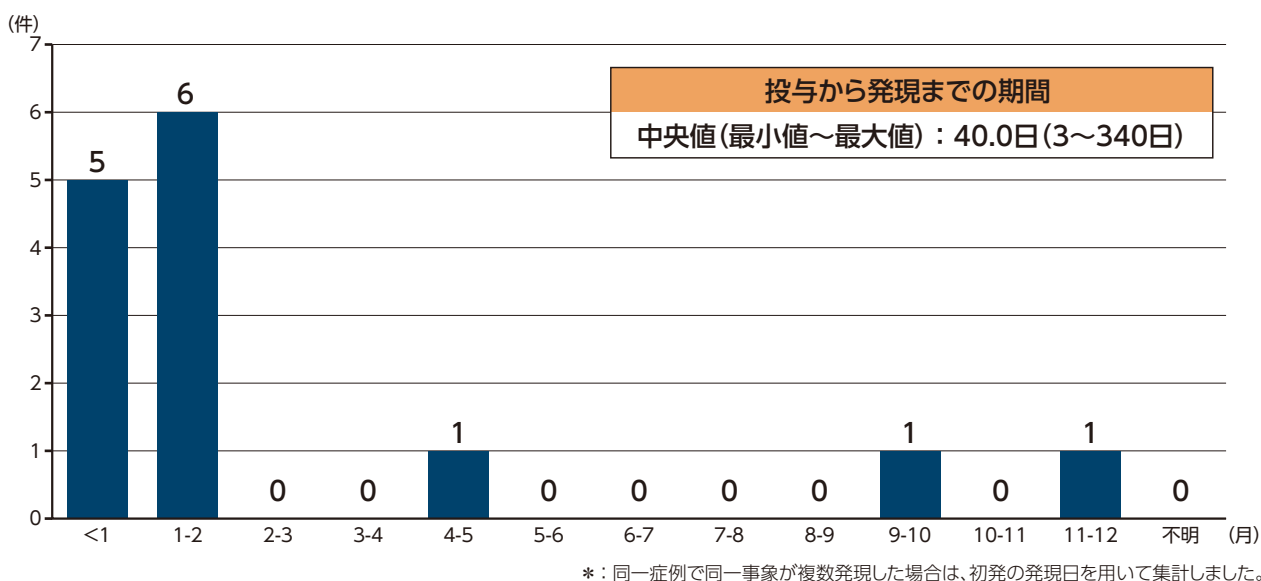
■ 表54 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目名(SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
心臓障害	0 -	3 (0.54)	4 (0.72)	1 (0.18)	3 (0.54)	2 (0.36)	13 (2.34)
心臓障害	0 -	3 (0.54)	4 (0.72)	1 (0.18)	3 (0.54)	2 (0.36)	13 (2.34)
狭心症	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
不安定狭心症	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
心不全	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)	4 (0.72)
うっ血性心不全	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	2 (0.36)
心タンポナーデ	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
心筋梗塞	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)
心筋断裂	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)
心筋炎	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.18)	1 (0.18)
心嚢液貯留	0 -	1 (0.18)	0 -	1 (0.18)	0 -	0 -	2 (0.36)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕を発現した13例14件について本剤の投与開始から発現までの期間を図21に示します。本剤の投与初期だけではなく、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図21 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕の時期別発現件数

②転帰

〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕を発現した13例における転帰の状況を表55に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表56に示します。

■ 表55 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕の転帰

重点調査項目名	発現症例数	転帰 : 症例数 (%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
心臓障害	13例	9 (69.23)	0 -	0 -	3 (23.08)	1 (7.69)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復>不明)>早い発現日

■ 表56 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目名	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
心臓障害	9例 (69.23)	9	0	107.3 ± 120.2	29	7	348	

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>早い発現日

製造販売（資料請求先）

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1

問い合わせ先 オプジーボ・ヤーボイ専用ダイヤル 0120-080-340