

**アフィニトール特定使用成績調査
(CRAD001P1401, 膵神経内分泌腫瘍)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(CRAD001P1401, 膵神経内分泌腫瘍)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>

- 2011年12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	5
2 略語一覧	9
3 結果	10
3.1 対象患者及び施設数	10
3.2 症例構成	10
3.3 患者背景	12
3.3.1 年齢	17
3.3.2 抗悪性腫瘍剤の併用	17
3.4 本剤の投与状況	19
3.4.1 総投与期間の要約統計量	20
3.4.2 中止症例	20
3.5 安全性	21
3.5.1 有害事象発現状況	21
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	22
3.5.3 副作用発現状況	22
3.5.4 投与中止に至った副作用	23
3.5.5 死亡例	24
3.5.6 重点調査項目	32
3.5.7 患者背景要因別安全性解析	53
3.5.8 特別な背景を有する患者	59
3.5.9 長期投与時の安全性	64
3.6 有効性	66
3.6.1 抗腫瘍効果	66
3.6.2 奏効割合	66
3.6.3 無増悪生存期間	67
3.6.4 患者背景要因別有効性解析	68
3.6.5 特別な背景を有する患者	74
3.7 その他の解析	75
3.7.1 小児（18歳未満）	75
4 考察	75
4.1 調査結果及び結論	75
4.1.1 安全性	75
4.1.2 有効性	76

4.2	調査方法等の限界	77
4.3	結果の解釈	77
4.4	一般化可能性	77
5	結論	77
6	参考文献	77

表一覧

Table 3-1	患者背景要因分布表（安全性解析対象症例）	13
Table 3-2	年齢の要約統計量（安全性解析対象症例）	17
Table 3-3	抗悪性腫瘍剤の併用状況（安全性解析対象症例）	18
Table 3-4	本剤の投与状況（安全性解析対象症例）	19
Table 3-5	総投与期間の要約統計量（安全性解析対象症例）	20
Table 3-6	中止・脱落症例数及び中止・脱落理由の内訳（安全性解析対象症例）	21
Table 3-7	投与中止・休薬に至った主な副作用（安全性解析対象症例）	23
Table 3-8	死亡に至った有害事象（安全性解析対象症例）	24
Table 3-9	症例別の死亡症例有害事象一覧（安全性解析対象症例）	26
Table 3-10	重点調査項目別副作用発現状況（安全性解析対象症例）	33
Table 3-11	重点調査項目初回発現までの期間（安全性解析対象症例）	34
Table 3-12	ILD の副作用発現状況（最悪時グレード別）	35
Table 3-13	患者背景要因別 ILD 発現割合（安全性解析対象症例）	37
Table 3-14	ILD の副作用発現時期	43
Table 3-15	感染症関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）	44
Table 3-16	B 型肝炎キャリア検査項目内訳	47
Table 3-17	口内炎関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）	48
Table 3-18	高血糖関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）	50
Table 3-19	腎臓関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）	51
Table 3-20	血清クレアチニンの上昇の副作用発現状況（最悪時グレード別）	52
Table 3-21	肝臓関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）	52
Table 3-22	患者背景要因別副作用発現割合（安全性解析対象症例）	54
Table 3-23	高齢者で 5%以上発現した副作用（安全性解析対象症例）	60
Table 3-24	腎機能障害を合併する患者の副作用（安全性解析対象症例）	61
Table 3-25	肝機能障害を合併する患者の 5%以上発現した副作用（安全性解析対象症例）	63
Table 3-26	期間ごとの副作用発現割合（安全性解析対象症例）	64
Table 3-27	期間ごとのグレード 3 以上の副作用発現割合（安全性解析対象症例）	65
Table 3-28	抗腫瘍効果（有効性解析対象症例）	66

Table 3-29	奏効割合の比較	67
Table 3-30	患者背景要因別抗腫瘍効果（有効性解析対象症例）	69

図一覧

Figure 3-1	症例構成図	11
Figure 3-2	重点調査項目初回発現までの期間	34
Figure 3-3	無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）	67

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（膵神経内分泌腫瘍）
キーワード	Japan, Everolimus, Pancreatic neuroendocrine tumor, Non-interventional study, Post marketing surveillance
根拠及び背景	<p>本剤は膵神経内分泌腫瘍（以下、p-NET）の開発時の臨床試験で国内の症例が極めて限られていたことから、「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。」と承認条件が付与され、当該特定使用成績調査（全例調査）を実施することとした。</p> <p>当該調査について2013年4月16日にPMDAと「登録のみへの移行」について協議し、2012年5月1日以降に本剤の投与を開始した症例については、部会報告了承後の承認条件解除までの間は、本剤使用全症例の症例登録のみを継続することとした。なお、2017年6月19日に厚生労働省医薬・生活衛生局に承認条件解除希望書を提出し、2017年8月9日付で承認条件解除を了承する旨の事務連絡を受領したため、当該調査の症例登録を終了した。</p>
調査の課題及び目的	p-NETの患者に対し、使用実態下でアフィニトール [®] 錠を長期投与したときの安全性及び有効性を確認する。
調査デザイン	<p>本調査は、GPSP省令及び実施計画書に従い、p-NET患者を対象に、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検討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>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2年間とした。</p>
調査の要件	<p>【施設要件】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● がん化学療法に関する十分な知識・経験があり、かつp-NETの診断に十分な知識・経験を有する医師が在籍している施設 ● 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 ● 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（調査責任／分担医師）】</p> <ul style="list-style-type: none"> がん化学療法に関する十分な知識・経験があり，かつ p-NET の診断に十分な知識・経験を有する医師 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>本適応症の承認日以降に本剤が投与された全症例（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫，結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫，乳癌及び膝原発以外の神経内分泌腫瘍を治療目的として，各適応の承認日以降に投与された症例は対象外）</p> <p>本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象症例として症例登録を可能とすることで，本剤が投与された患者をすべて本調査へ組み込むこととした。</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	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始時（2011年12月22日）より調査終了日（2018年1月18日）までに，400施設から1,019例が登録された。そのうち，調査票が固定された症例数は339例であった。 安全性解析対象症例は306例，有効性解析対象症例は248例であった。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本調査では266例に副作用を認め，副作用発現割合は86.93%（266/306例）であった。一方，承認時（2324試験，日本人23例を含む）での副作用発現割合は95.6%（195/204例）であった。本調査及び承認時（2324試験）の副作用発現割合に大きな違いは認めなかった。 本調査の主な副作用（発現割合5%以上）は，口内炎145例（47.39%），間質性肺疾患58例（18.95%），血小板数減少45例（14.71%），発疹39例（12.75%），高血糖32例（10.46%），貧血27例（8.82%），下痢20例（6.54%），好中球数減少19例（6.21%）及び倦怠感16例（5.23%）であった。本調査で高頻度に認めた副作用は，いずれも承認時（2324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。 本調査では69例に重篤な副作用を認め，重篤な副作用発現割合は22.55%（69/306例）であった。一方，承認時（2324試験，日本人23

	<p>例を含む)での重篤な副作用発現割合は21.6%(44/204例)であった。本調査及び承認時(2324試験)の重篤な副作用発現割合に大きな違いは認めなかった。</p> <ul style="list-style-type: none">● 本調査の主な重篤な副作用は、間質性肺疾患16例(5.23%)、口内炎6例(1.96%)及び白血球数減少5例(1.63%)であった。一方、承認時(2324試験、日本人23例を含む)での主な重篤な副作用は、肺臓炎6例(2.9%)及び貧血5例(2.5%)であり、最も多くみられた重篤な副作用が間質性肺疾患関連事象という点で類似性が認められた。● 本調査の重点調査項目の副作用発現割合は、口内炎が147例(48.04%)、間質性肺疾患が64例(20.92%)、高血糖が57例(18.63%)、感染症が44例(14.38%)、腎臓関連事象が6例(1.96%)、肝臓関連事象が5例(1.63%)及び血清クレアチニンの上昇が4例(1.31%)であり、本調査での重点調査項目に該当する肝機能障害の悪化及び腎機能障害の悪化は認められなかった。● 特別な背景を有する患者での安全性については、特記すべき事項は認められなかった。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none">● 本調査のRECISTに基づく抗腫瘍効果は、CRが4例(1.61%)、PRが36例(14.52%)、SDが176例(70.97%)及びPDが32例(12.90%)であった。● 本調査の有効割合(CR+PR+SD)は87.10%(216/248例)であり、承認時(2324試験、全体)の77.78%(161/207例)及び承認時(2324試験、日本)の86.96%(20/23例)と類似した結果であったため、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆された。● 本調査、承認時(2324試験、全体)及び承認時(2324試験、日本)の奏効割合(CR+PR)は、それぞれ16.13%(40/248例)、4.83%(10/207例)及び4.35%(1/23例)であり、本調査の奏効割合が高かった。また、承認時(2324試験)では確認されていなかったCRが、本調査では4例(1.61%)確認され、PRの症例割合も14.52%と承認時(2324試験)に比べて高かった。● 本調査での無増悪生存期間(PFS)の中央値は19.55ヵ月であり、承認時(2324試験、全体)の11.04ヵ月、承認時(2324試験、日本)の19.45ヵ月と比較して、類似した結果であった。
--	---

	<ul style="list-style-type: none">特別な背景を有する患者での有効性においては、特記すべき事項は認められず、承認時（2324 試験）で得られた有効性プロファイルと比較して、違いは認められなかった。
考察	本調査では承認時（2324 試験）と同様の安全性及び有効性プロファイルが確認され、特別な背景を有する患者や重点調査項目についても特記すべき傾向が認められなかったことから、更なる追加の安全対策等は不要であると考えます。
販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略語一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
CI	Confidence Interval	信頼区間
CR	Complete Response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
PD	Progressive Disease	進行
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
p-NET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor	膵神経内分泌腫瘍
PR	Partial Response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
SD	Stable Disease	安定
SOC	System organ class	器官別大分類

3 結果

調査開始時（2011年12月22日）より調査終了日（2018年1月18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、400施設から1,019例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数（転院症例紐付け前）は342例であった。

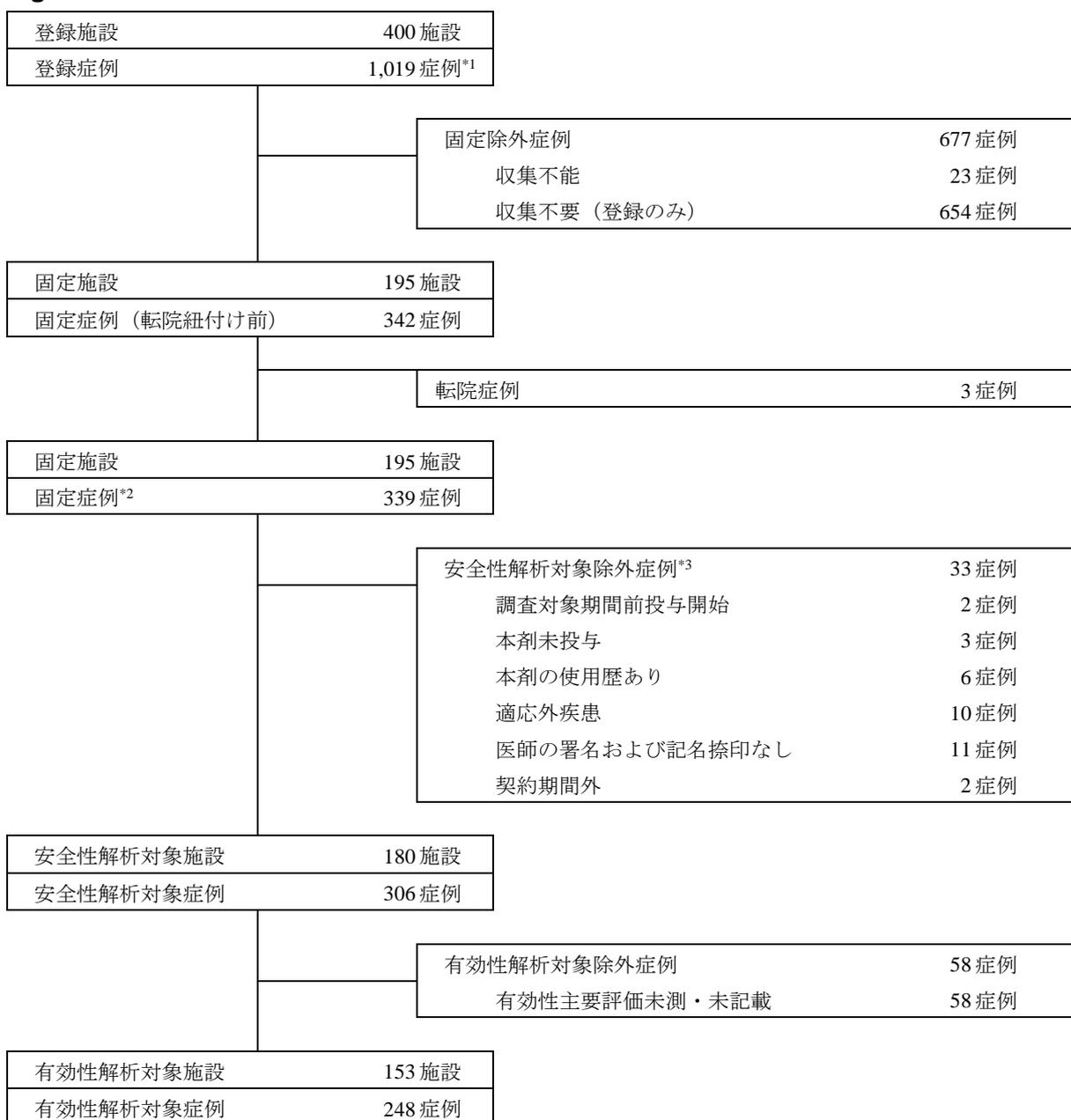
3.2 症例構成

症例構成図を [Figure 3-1](#) に示す。

登録症例1,019例のうち、収集不能と判断した23例、登録のみ症例の654例を除外した342例の調査票を回収・固定した。さらに、転院症例3例を同一症例として紐付した結果、本調査の最終的な固定症例は339例であった。

固定症例339例のうち、調査対象期間前投与開始症例2例、本剤未投与症例3例、本剤の使用歴あり症例6例、適応外疾患症例10例、医師の署名および記名捺印なし症例11例、契約期間外症例2例の計33例（重複あり）を除外した306例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例306例のうち、有効性主要評価未測・未記載であった58例を除外した248例を有効性解析対象症例とした。

Figure 3-1 症例構成図

*1 登録拒否症例 1 例は含まない

*2 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

*3 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 306 例における患者背景要因分布表を [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、男性が 50.00%、女性が 50.00%であった。本剤投与開始時の年齢は 15 歳以上 65 歳未満が 63.07%と半数を占めたが、65 歳以上も 36.93%含まれていた。なお、小児（15 歳未満）の使用例及び妊娠、授乳中の使用例は認められなかった。また、欧州規制に基づく 18 歳未満の症例は 1 例（0.33%）であった。

p-NET の分類は、非機能性と機能性がそれぞれ 79.08%及び 20.26%であり、非機能性の方が多かった。分化度では Well differentiated と Poorly differentiated がそれぞれ 79.08%及び 13.07%であり、Well differentiated の使用例が大半を占めていた。初診時の臨床進行度では Localized, Regional 及び Distant がそれぞれ 12.75%, 10.46%及び 75.82%であり、遠隔臓器や組織に浸潤転移している Distant の使用例が多かった。

本剤投与開始以前の療法は、手術と放射線療法がそれぞれ 55.88%及び 3.59%であった。本剤投与開始以前の薬物療法「有」は、ほぼ半数の 57.52%であった。

Table 3-1 患者背景要因分布表（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	症例割合*1 (%)	
全体		306	-	
性別	男	153	50.00	
	女	153	50.00	
	妊娠：開始時を含む 調査期間中(対象：女性)*2	無	149	97.39
		有	0	0.00
		不明・未記載	4	2.61
	授乳：開始時を含む 調査期間中(対象：女性)*2	無	149	97.39
有		0	0.00	
不明・未記載		4	2.61	
年齢	15歳未満	0	0.00	
	15歳以上 65歳未満	193	63.07	
	65歳以上	113	36.93	
	18歳未満	1	0.33	
	18歳以上	305	99.67	
受診区分	外来	169	55.23	
	入院	137	44.77	
体重	40 kg 未満	21	6.86	
	40 kg 以上 50 kg 未満	74	24.18	
	50 kg 以上 60 kg 未満	97	31.70	
	60 kg 以上 70 kg 未満	63	20.59	
	70 kg 以上 80 kg 未満	18	5.88	
	80 kg 以上	7	2.29	
	不明・未記載	26	8.50	
分類	非機能性	242	79.08	
	機能性	62	20.26	
	不明・未記載	2	0.65	
インスリノーマ	無	290	94.77	
	有	14	4.58	
	不明・未記載	2	0.65	
ガストリノーマ	無	272	88.89	
	有	32	10.46	
	不明・未記載	2	0.65	
グルカゴノーマ	無	295	96.41	
	有	9	2.94	
	不明・未記載	2	0.65	
ソマトスタチノーマ	無	301	98.37	
	有	3	0.98	
	不明・未記載	2	0.65	

患者背景要因		症例数	症例割合*1 (%)
VIP 産生腫瘍	無	301	98.37
	有	3	0.98
	不明・未記載	2	0.65
その他	無	303	99.02
	有	1	0.33
	不明・未記載	2	0.65
分化度	Well differentiated	242	79.08
	Poorly differentiated	40	13.07
	その他	2	0.65
	不明・未記載	22	7.19
初診時の臨床進行度	Localized	39	12.75
	Regional	32	10.46
	Distant	232	75.82
	不明・未記載	3	0.98
アレルギー歴	無	272	88.89
	有	27	8.82
	不明・未記載	7	2.29
ECOG Performance status	0	193	63.07
	1	83	27.12
	2	22	7.19
	3	7	2.29
	4	0	0.00
	不明・未記載	1	0.33
既往歴	無	221	72.22
	有	84	27.45
	不明・未記載	1	0.33
結核	無	303	99.02
	有	3	0.98
帯状疱疹	無	306	100.00
	有	0	0.00
B 型肝炎	無	266	86.93
	有	40	13.07
その他の感染症	無	286	93.46
	有	20	6.54
悪性腫瘍	無	282	92.16
	有	24	7.84
間質性肺疾患	無	302	98.69
	有	4	1.31

患者背景要因		症例数	症例割合*1 (%)
血液学的疾患	無	303	99.02
	有	3	0.98
肝機能障害	無	301	98.37
	有	5	1.63
腎機能障害	無	302	98.69
	有	4	1.31
その他	無	259	84.64
	有	46	15.03
	不明・未記載	1	0.33
合併症	無	110	35.95
	有	196	64.05
結核	無	306	100.00
	有	0	0.00
帯状疱疹	無	306	100.00
	有	0	0.00
B型肝炎	無	306	100.00
	有	0	0.00
その他の感染症	無	294	96.08
	有	12	3.92
悪性腫瘍	無	270	88.24
	有	36	11.76
間質性肺疾患	無	303	99.02
	有	3	0.98
血液学的疾患	無	277	90.52
	有	29	9.48
肝機能障害	無	271	88.56
	有	35	11.44
腎機能障害	無	298	97.39
	有	8	2.61
その他	無	135	44.12
	有	170	55.56
	不明・未記載	1	0.33
本剤投与開始以前の治療	無	134	43.79
	有	172	56.21
手術	無	135	44.12
	有	171	55.88
放射線療法	無	295	96.41
	有	11	3.59

患者背景要因		症例数	症例割合*1 (%)
本剤投与開始以前の薬物療法	無	130	42.48
	有	176	57.52
職業又は環境による有害物質への曝露	無	281	91.83
	有	2	0.65
	不明・未記載	23	7.52
喫煙	無	208	67.97
	現在吸っている	20	6.54
	過去に吸っていた	44	14.38
	不明・未記載	34	11.11
間質性肺疾患の家族歴	無	262	85.62
	有	1	0.33
	不明・未記載	43	14.05
本剤投与開始直前の薬剤投与	無	265	86.60
	有	39	12.75
	不明・未記載	2	0.65
化学療法 (メソトレキサート, プレオマイシン等)	無	289	94.44
	有	17	5.56
抗不整脈薬(アミオダロン等)	無	306	100.00
	有	0	0.00
抗生物質	無	291	95.10
	有	15	4.90
抗精神病薬	無	297	97.06
	有	9	2.94
クロルプロマジン	無	305	99.67
	有	1	0.33
メチルドパ	無	306	100.00
	有	0	0.00
プロカインアミド	無	306	100.00
	有	0	0.00
ヒドララジン	無	306	100.00
	有	0	0.00
併用薬剤	無	43	14.05
	有	263	85.95
原疾患に対する薬物療法以外の治療	無	272	88.89
	有	34	11.11

患者背景要因		症例数	症例割合*1 (%)
開始時 1 日投与量	2.5 mg 未満	0	0.00
	2.5 mg	0	0.00
	2.5 mg 超 5 mg 未満	0	0.00
	5 mg	41	13.40
	5 mg 超 10 mg 未満	1	0.33
	10 mg	264	86.27
	10 mg 超	0	0.00
B 型肝炎	非キャリア	300	98.04
	キャリア	5	1.63
	不明・未記載・未測定	1	0.33

*1 対象症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計，症例割合の分母は性別：女とした

3.3.1 年齢

年齢の要約統計量を Table 3-2 に示す。

安全性解析対象症例 306 例における年齢の平均値は 58.5 歳，中央値は 61.0 歳（範囲；15-86 歳）であり，平均及び中央値が 65 歳未満であったものの，高齢層の患者で多く使用されることが示唆された。

Table 3-2 年齢の要約統計量（安全性解析対象症例）

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
306	58.5	13.97	15	49.0	61.0	68.0	86	63

(歳)

3.3.2 抗悪性腫瘍剤の併用

抗悪性腫瘍剤の併用状況を Table 3-3 に示す。

安全性解析対象症例 306 例のうち，抗悪性腫瘍剤を併用した症例は 13 例（4.25%）であった。抗悪性腫瘍剤の内訳は代謝拮抗剤及びその他の腫瘍用薬 6 例，抗腫瘍性抗生物質製剤 4 例，抗腫瘍性植物成分製剤及びアルキル化剤を併用した症例はいなかった（重複あり）。薬剤別の内訳はエピルビシン塩酸塩が 4 例，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤及びスニチニブリンゴ酸塩が各 3 例，マイトマイシン C が 2 例であり，その他の薬剤は 1 例ずつ併用されていた。

Table 3-3 抗悪性腫瘍剤の併用状況（安全性解析対象症例）

項目		症例数	症例割合*1 (%)
全体		306	-
抗悪性腫瘍剤併用	無	293	95.75
	有	13	4.25
アルキル化剤	無	306	100.00
	有	0	0.00
代謝拮抗剤	無	300	98.04
	有	6	1.96
カペシタビン	無	305	99.67
	有	1	0.33
ゲムシタビン塩酸塩	無	305	99.67
	有	1	0.33
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	無	303	99.02
	有	3	0.98
ペメトレキセドナトリウム水和物	無	305	99.67
	有	1	0.33
抗腫瘍性抗生物質製剤	無	302	98.69
	有	4	1.31
エピルビシン塩酸塩	無	302	98.69
	有	4	1.31
マイトマイシン C	無	304	99.35
	有	2	0.65
抗腫瘍性植物成分製剤	無	306	100.00
	有	0	0.00
その他の腫瘍用薬	無	300	98.04
	有	6	1.96
エキセメスタン	無	305	99.67
	有	1	0.33
カルボプラチン	無	305	99.67
	有	1	0.33
シスプラチン	無	305	99.67
	有	1	0.33
スニチニブリンゴ酸塩	無	303	99.02
	有	3	0.98

*1 該当する項目の症例数に対する割合

3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例の本剤の投与状況を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例の本剤の 1 日平均投与量は、10 mg が 45.10%、5 mg 超 10 mg 未満が 42.16% と大半を占めており、10 mg 超の症例はいなかった。多くの症例で添付文書に規定した用法及び用量の範囲内で使用されていたことが示唆された。

【添付文書の用法及び用量】

通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

Table 3-4 本剤の投与状況（安全性解析対象症例）

本剤の投与状況	症例数 症例割合*1 (%)	
	症例数	症例割合*1 (%)
全体	306	-
1 日平均投与量		
2.5 mg 未満	0	0.00
2.5 mg	0	0.00
2.5 mg 超 5 mg 未満	3	0.98
5 mg	29	9.48
5 mg 超 10 mg 未満	129	42.16
10 mg	138	45.10
10 mg 超	0	0.00
不明・未記載	7	2.29
総投与期間（休薬期間を含む）		
1 ヶ月以下(1～30 日)	31	10.13
3 ヶ月以下(31～90 日)	43	14.05
6 ヶ月以下(91～180 日)	54	17.65
9 ヶ月以下(181～270 日)	26	8.50
12 ヶ月以下(271～365 日)	24	7.84
15 ヶ月以下(366～455 日)	15	4.90
18 ヶ月以下(456～545 日)	16	5.23
21 ヶ月以下(546～635 日)	8	2.61
24 ヶ月以下(636～730 日)	87	28.43
不明・未記載	2	0.65
実投与期間（休薬期間を含まない）		
1 ヶ月以下(1～30 日)	33	10.78
3 ヶ月以下(31～90 日)	49	16.01
6 ヶ月以下(91～180 日)	59	19.28
9 ヶ月以下(181～270 日)	26	8.50
12 ヶ月以下(271～365 日)	17	5.56
15 ヶ月以下(366～455 日)	15	4.90
18 ヶ月以下(456～545 日)	22	7.19

本剤の投与状況	症例数	症例割合*1 (%)
21 ヶ月以下(546~635 日)	14	4.58
24 ヶ月以下(636~730 日)	64	20.92
不明・未記載	7	2.29
総投与量	0.60 g 以下	76 24.84
	0.60 g 超 1.80 g 以下	87 28.43
	1.80 g 超 3.60 g 以下	47 15.36
	3.60 g 超 5.40 g 以下	39 12.75
	5.40 g 超 7.30 g 以下	50 16.34
	7.30 g 超	0 0.00
	不明・未記載	7 2.29

*1 対象症例数に対する割合

3.4.1 総投与期間の要約統計量

総投与期間の要約統計量を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例のうち総投与期間が不明な 2 例を除いた 304 例における、本剤の総投与期間の中央値は 257.5 日であり、範囲は 2 日（最小値）～730 日（最大値）であった。

Table 3-5 総投与期間の要約統計量（安全性解析対象症例）

症例数*1	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	最頻値
304	349.9	275.89	2	92.5	257.5	730.0	730	730

*1 総投与期間が不明な症例を除いた症例数 (日)

3.4.2 中止症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例数及びその理由の内訳を [Table 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例のうち、中止・脱落例が 203 例認められ、中止・脱落割合は 66.34% であった。主な中止・脱落理由は、「有害事象の発現」が 86 例及び「PD」が 78 例であった。

安全性解析対象症例 306 例のうち、本剤の休薬が 149 例認められ、休薬割合は 48.69% であった。休薬理由として「有害事象の発現」が 138 例と最も多かった。

本調査で投与期間が 2 年（24 ヶ月）を超えた症例割合は 26.47%（81/306 例）であり、一方、承認時（2324 試験）で投与期間が 96 週を超えた症例割合は 8.8%（18/204 例）であった。したがって、本調査は承認時（2324 試験）よりも長期間投与継続可能な症例が多く認められた。

Table 3-6 中止・脱落症例数及び中止・脱落理由の内訳（安全性解析対象症例）

		症例数*1	症例割合*2 (%)
継続症例数		103	33.66
2年継続症例数		81	26.47
中止症例数		203	66.34
中止理由	有害事象の発現	86	28.10
	PD(progressive disease)	78	25.49
	投与開始日以後一度も来院せず	0	0.00
	途中より来院せず	2	0.65
	転院	7	2.29
	患者・家族の希望	19	6.21
	その他	22	7.19
	不明・未記載	3	0.98
	合計（件数）	217	-
休薬症例数		149	48.69
休薬理由	有害事象の発現	138	45.10
	PD(progressive disease)	3	0.98
	投与開始日以後一度も来院せず	0	0.00
	途中より来院せず	0	0.00
	転院	1	0.33
	患者・家族の希望	7	2.29
	その他	19	6.21
	不明・未記載	2	0.65
	合計（件数）	170	-

*1 中止理由，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

3.5 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添1に示す。

安全性解析対象症例 306 例中，288 例に有害事象を認め，有害事象発現割合は 94.12%（288/306 例）であった。

主な有害事象（発現割合 10%以上）は，口内炎 146 例（47.71%），悪性新生物進行 123 例（40.20%），間質性肺疾患 58 例（18.95%），血小板数減少 47 例（15.36%），高血糖及び発疹が各 40 例（13.07%），瞽神経内分泌腫瘍 36 例（11.76%）及び貧血 35 例（11.44%）等であった。

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を別添 2 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、129 例に重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象発現割合は 42.16% (129/306 例) であった。

主な重篤な有害事象 (5 例以上) は、悪性新生物進行 47 例 (15.36%)、間質性肺疾患 16 例 (5.23%)、腓神経内分泌腫瘍 11 例 (3.59%)、肺炎、貧血及び口内炎が各 6 例 (1.96%)、胆管炎及び白血球数減少が各 5 例 (1.63%) 等であった。

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添 3 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、266 例に副作用を認め、副作用発現割合は 86.93% (266/306 例) であった。主な副作用 (発現割合 5%以上) は、口内炎 145 例 (47.39%)、間質性肺疾患 58 例 (18.95%)、血小板数減少 45 例 (14.71%)、発疹 39 例 (12.75%)、高血糖 32 例 (10.46%)、貧血 27 例 (8.82%)、下痢 20 例 (6.54%)、好中球数減少 19 例 (6.21%) 及び倦怠感 16 例 (5.23%) であった。

一方、承認時 (2324 試験、日本人 23 例を含む) での副作用発現割合は 95.6% (195/204 例) であり、本調査と大きな違いは認めなかった。

また、本調査で高頻度に認めた副作用について、承認時 (2324 試験) での発現割合は口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131 例 (64.2%)、間質性肺疾患 5 例 (2.5%)、血小板数減少 3 例 (1.5%)、発疹 99 例 (48.5%)、高血糖 28 例 (13.7%)、貧血 35 例 (17.2%)、下痢 70 例 (34.3%)、好中球数減少 4 例 (2.0%) 及び倦怠感 1 例 (0.5%) であった。本調査で高頻度に認めた副作用は、いずれも承認時 (2324 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。

3.5.3.1 重篤な副作用

安全性解析対象症例の重篤な副作用発現状況を別添 4 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、69 例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は 22.55% (69/306 例) であった。主な重篤な副作用 (5 例以上) は、間質性肺疾患 16 例 (5.23%)、口内炎 6 例 (1.96%) 及び白血球数減少 5 例 (1.63%) であった。

一方、承認時 (2324 試験、日本人 23 例を含む) での重篤な副作用発現割合は 21.6% (44/204 例) であった。主な重篤な副作用 (5 例以上) は、肺臓炎 6 例 (2.9%) 及び貧血 5 例 (2.5%) であった。

本調査及び承認時（2324 試験）の重篤な副作用発現割合は 22.55%及び 21.6%と大きな違いは認めなかった。また最も多くみられた重篤な副作用が間質性肺疾患関連事象という点で類似性が認められた。

3.5.4 投与中止に至った副作用

投与中止・休薬に至った副作用を Table 3-7 に示す。

安全性解析対象症例 306 例のうち、投与中止・休薬に至った副作用の発現割合は 58.82%（180/306 例）であった。投与中止・休薬に至った主な副作用（発現割合 1%以上）は、間質性肺疾患 29 例（9.48%）、血小板数減少 21 例（6.86%）、口内炎 20 例（6.54%）、下痢、発疹、発熱及び好中球数減少が各 7 例（2.29%）、倦怠感及び末梢性浮腫が各 6 例（1.96%）、肺炎 5 例（1.63%）、帯状疱疹、貧血、高血糖、肺臓炎、悪心、嘔吐及び疲労が各 4 例（1.31%）であった。

一方、承認時（2324 試験、日本人 23 例を含む）で投与中止に至った副作用の発現割合は 13.2%（27/204 例）であった。主な投与中止に至った副作用（発現割合 1%以上）は、肺臓炎 6 例（2.9%）、間質性肺疾患及び疲労の各 2 例（1.0%）であった。

本調査の投与中止・休薬に至った副作用発現割合は承認時（2324 試験）の結果より高かったが、最も多くみられた投与中止・休薬に至った副作用が間質性肺疾患関連事象という点で類似性が認められた。また、本調査ではグレード 1-2 の副作用であっても投与中止・休薬に至った症例が多く認められたことから、一概に重症度を考慮して投与中止・休薬の判断がされていなかったことが示唆された。

Table 3-7 投与中止・休薬に至った主な副作用（安全性解析対象症例）

副作用名 (PT)	合計		グレード 1-2		グレード 3-5		不明・未記載	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
間質性肺疾患	29	9.48	20	6.54	9	2.94	0	0.00
血小板数減少	21	6.86	12	3.92	9	2.94	0	0.00
口内炎	20	6.54	14	4.58	6	1.96	0	0.00
下痢	7	2.29	3	0.98	4	1.31	0	0.00
発疹	7	2.29	6	1.96	1	0.33	0	0.00
発熱	7	2.29	6	1.96	0	0.00	1	0.33
好中球数減少	7	2.29	0	0.00	7	2.29	0	0.00
倦怠感	6	1.96	6	1.96	0	0.00	0	0.00
末梢性浮腫	6	1.96	4	1.31	2	0.65	0	0.00
肺炎	5	1.63	2	0.65	3	0.98	0	0.00
帯状疱疹	4	1.31	4	1.31	0	0.00	0	0.00
貧血	4	1.31	1	0.33	3	0.98	0	0.00

副作用名 (PT)	合計		グレード 1-2		グレード 3-5		不明・未記載	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
高血糖	4	1.31	1	0.33	3	0.98	0	0.00
肺臓炎	4	1.31	3	0.98	1	0.33	0	0.00
悪心	4	1.31	1	0.33	3	0.98	0	0.00
嘔吐	4	1.31	3	0.98	1	0.33	0	0.00
疲労	4	1.31	2	0.65	2	0.65	0	0.00

*1: 対象症例数に対する割合

3.5.5 死亡例

3.5.5.1 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を [Table 3-8](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、観察期間内に 46 例が死亡した。有害事象による死亡（2 例以上）は、悪性新生物進行 35 例、膵神経内分泌腫瘍 9 例、肺炎及び新生物進行が各 4 例、肝転移 2 例であった。副作用による死亡は、肺炎が 3 例、敗血症、播種性血管内凝固及び肺臓炎が各 1 例であった。

Table 3-8 死亡に至った有害事象（安全性解析対象症例）

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	観察期間内の 死亡症例数 (%)
肺炎	3	1	4	8.70
敗血症	1	0	1	2.17
肝転移	0	2	2	4.35
悪性新生物進行	0	35	35	76.09
新生物進行	0	4	4	8.70
膵神経内分泌腫瘍	0	9	9	19.57
播種性血管内凝固	1	0	1	2.17
脳血管障害	0	1	1	2.17
不整脈	0	1	1	2.17
心不全	0	1	1	2.17
うっ血性心不全	0	1	1	2.17
心肺停止	0	1	1	2.17
左室肥大	0	1	1	2.17
誤嚥性肺炎	0	1	1	2.17
肺臓炎	1	0	1	2.17
血中アルブミン減少	0	1	1	2.17

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	観察期間内の 死亡症例数 (%)
血中クレアチニン増加	0	1	1	2.17
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1	1	2.17

観察期間内の死亡症例数 46 症例

安全性解析対象期間内に発現した有害事象のうち、転帰死亡のものを集計対象とした

3.5.5.1.1 症例別の死亡症例有害事象一覧

症例別の死亡症例有害事象一覧を [Table 3-9](#) に示す。

Table 3-9 症例別の死亡症例有害事象一覧（安全性解析対象症例）

表示番号	症例登録番号	有害事象名（PT名称）	因果関係	転帰
1	P00003	発熱	有	回復
	P00003	発熱	有	回復
	P00003	口内炎	有	回復
	P00003	上気道の炎症	有	回復
	P00003	悪性新生物進行	無	死亡
2	P00007	貧血	無	軽快
	P00007	発声障害	有	軽快
	P00007	呼吸困難	有	軽快
	P00007	悪性新生物進行	無	死亡
3	P00011	血小板数減少	有	未回復
	P00011	口内炎	有	回復
	P00011	悪性新生物進行	無	死亡
4	P00020	嘔吐	無	未回復
	P00020	悪性新生物進行	無	死亡
	P00020	新生物進行	無	死亡
5	P00034	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	有	軽快
	P00034	貧血	有	軽快
	P00034	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	有	軽快
	P00034	血中コレステロール増加	有	回復
	P00034	皮膚乾燥	有	未回復
	P00034	高血糖	無	回復
	P00034	リンパ球数減少	有	回復
	P00034	爪の障害	有	回復
	P00034	血小板数減少	有	軽快
	P00034	口内炎	有	回復
	P00034	大静脈血栓症	無	未回復
	P00034	悪性新生物進行	無	死亡
	P00034	食欲減退	有	未回復
	P00034	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
6	P00041	血中ブドウ糖増加	有	未回復
	P00041	味覚異常	有	軽快
	P00041	疲労	無	未回復
	P00041	低アルブミン血症	有	未回復
	P00041	間質性肺疾患	有	軽快
	P00041	間質性肺疾患	有	回復
	P00041	口内炎	有	軽快
	P00041	悪性新生物進行	無	死亡
	P00041	食欲減退	無	回復

表示番号	症例登録番号	有害事象名 (PT名称)	因果関係	転帰
7	P00042	悪心	有	軽快
	P00042	悪心	有	未回復
	P00042	発疹	有	軽快
	P00042	口内炎	有	軽快
	P00042	悪性新生物進行	無	死亡
	P00042	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
8	P00061	悪性新生物進行	無	死亡
9	P00073	胆管炎	有	軽快
	P00073	低アルブミン血症	無	未回復
	P00073	口内炎	有	軽快
	P00073	悪性新生物進行	無	死亡
	P00073	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
10	P00074	下痢	有	軽快
	P00074	間質性肺疾患	有	軽快
	P00074	悪性新生物進行	無	死亡
11	P00083	胆管炎	無	回復
	P00083	発熱	無	回復
	P00083	悪性新生物進行	無	死亡
	P00083	新生物進行	無	死亡
12	P00089	誤嚥	無	未回復
	P00089	血中乳酸脱水素酵素増加	無	軽快
	P00089	血中トリグリセリド増加	有	回復
	P00089	咳嗽	無	軽快
	P00089	味覚異常	有	回復
	P00089	グリコヘモグロビン増加	無	未回復
	P00089	半盲	無	未回復
	P00089	肝機能異常	有	軽快
	P00089	高コレステロール血症	有	未回復
	P00089	感覚鈍麻	無	未回復
	P00089	低アルブミン血症	無	回復
	P00089	四肢痛	無	未回復
	P00089	血小板数減少	有	回復
	P00089	口内炎	有	回復
	P00089	口内炎	有	回復
	P00089	悪性新生物進行	無	死亡
	P00089	口の感覚鈍麻	有	回復
	P00089	中毒性皮疹	有	回復

表示番号	症例登録番号	有害事象名 (PT 名称)	因果関係	転帰
13	P00091	血小板数減少	有	回復
	P00091	腫瘍出血	有	軽快
	P00091	悪性新生物進行	無	死亡
14	P00092	貧血	無	回復
	P00092	不整脈	無	死亡
	P00092	心肺停止	無	死亡
	P00092	皮膚炎	有	回復
	P00092	口内炎	有	回復
15	P00093	腹痛	無	回復
	P00093	貧血	無	軽快
	P00093	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	無	回復
	P00093	背部痛	無	回復
	P00093	帯状疱疹	有	回復
	P00093	疼痛	無	回復
	P00093	血小板数減少	無	回復
	P00093	そう痒症	無	回復
	P00093	発疹	有	回復
	P00093	白血球数減少	有	回復
	P00093	尿細管間質性腎炎	有	未回復
	P00093	全身健康状態低下	無	回復
	P00093	悪性新生物進行	無	未回復
	P00093	悪性新生物進行	無	死亡
	P00093	胃静脈瘤出血	無	軽快
P00093	腎機能障害	無	未回復	
16	P00096	貧血	無	未回復
	P00096	C-反応性蛋白増加	無	軽快
	P00096	感染	無	軽快
	P00096	発疹	有	回復
	P00096	悪性新生物進行	無	死亡
17	P00102	口内炎	有	未回復
	P00102	悪性新生物進行	無	死亡
18	P00109	貧血	有	軽快
	P00109	播種性血管内凝固	有	死亡
	P00109	味覚異常	有	未回復
	P00109	末梢性浮腫	有	未回復
	P00109	血小板数減少	有	回復
	P00109	発疹	有	回復
	P00109	口内炎	有	未回復

表示番号	症例登録番号	有害事象名 (PT 名称)	因果関係	転帰
19	P00111	間質性肺疾患	有	回復
	P00111	肝転移	無	死亡
	P00111	悪心	有	軽快
20	P00113	血小板数減少	有	回復
	P00113	血小板数減少	有	回復
	P00113	悪性新生物進行	無	死亡
21	P00125	敗血症	有	死亡
	P00125	口内炎	有	不明
22	P00130	皮膚乾燥	有	軽快
	P00130	尿蛋白	有	軽快
	P00130	斑状丘疹状皮疹	有	軽快
	P00130	悪性新生物進行	無	死亡
	P00130	新生物進行	無	死亡
23	P00134	便秘	無	未回復
	P00134	低カリウム血症	無	回復
	P00134	低カリウム血症	無	未回復
	P00134	肝転移	無	死亡
	P00134	口内炎	無	未回復
	P00134	食欲減退	無	未回復
24	P00153	下痢	有	回復
	P00153	悪心	有	回復
	P00153	腎障害	有	回復
	P00153	悪性新生物進行	無	死亡
	P00153	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
25	P00160	気管支炎	無	回復
	P00160	低血糖	無	軽快
	P00160	悪性新生物進行	無	死亡
26	P00185	リンパ球数減少	有	回復
	P00185	リンパ球数減少	有	回復
	P00185	口内炎	有	回復
	P00185	上気道感染	有	回復
	P00185	白血球数減少	有	回復
	P00185	白血球数減少	有	回復
	P00185	悪性新生物進行	無	死亡
27	P00188	血小板数減少	有	回復
	P00188	肺炎	有	死亡

表示番号	症例登録番号	有害事象名 (PT名称)	因果関係	転帰
28	P00203	心不全	無	死亡
	P00203	間質性肺疾患	有	軽快
	P00203	肺炎	無	死亡
	P00203	左室肥大	無	死亡
	P00203	悪性新生物進行	無	死亡
29	P00210	下痢	有	回復
	P00210	眼瞼浮腫	有	回復
	P00210	口内炎	有	回復
	P00210	悪性新生物進行	無	死亡
30	P00218	悪性新生物進行	無	死亡
	P00218	新生物進行	無	死亡
31	P00222	貧血	有	軽快
	P00222	貧血	有	軽快
	P00222	低アルブミン血症	無	未回復
	P00222	血小板数減少	有	軽快
	P00222	血小板数減少	有	軽快
	P00222	胸水	無	未回復
	P00222	誤嚥性肺炎	無	死亡
	P00222	白血球数減少	有	軽快
	P00222	白血球数減少	有	軽快
	P00222	白血球数減少	有	軽快
	P00222	白血球数減少	有	軽快
	P00222	細菌性肺炎	無	軽快
	P00222	細菌性肺炎	有	軽快
32	P00236	血中ビリルビン増加	無	未回復
	P00236	脳血管障害	無	死亡
	P00236	下痢	無	未回復
	P00236	好中球数減少	有	回復
	P00236	血小板数減少	有	回復
	P00236	白血球数減少	有	回復
33	P00238	血小板数減少	有	回復
	P00238	悪性新生物進行	無	死亡
34	P00243	悪性新生物進行	無	死亡
	P00243	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
35	P00247	血中クレアチニン増加	有	不明
	P00247	悪性新生物進行	無	死亡
	P00247	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡

表示番号	症例登録番号	有害事象名 (PT 名称)	因果関係	転帰
36	P00253	無力症	有	未回復
	P00253	疲労	有	未回復
	P00253	リンパ球数減少	有	未回復
	P00253	末梢性浮腫	有	未回復
	P00253	肺炎	有	死亡
	P00253	肺臓炎	有	死亡
37	P00344	うっ血性心不全	無	軽快
	P00344	うっ血性心不全	無	死亡
	P00344	好中球数減少	有	軽快
	P00344	白血球数減少	有	回復
38	P00349	糖尿病	無	未回復
	P00349	肝機能異常	有	軽快
	P00349	発疹	有	回復
	P00349	悪性新生物進行	無	死亡
	P00349	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
39	P00366	悪性新生物進行	無	死亡
40	P00368	腎障害	有	軽快
	P00368	悪性新生物進行	無	死亡
	P00368	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
41	P00377	悪性新生物進行	無	死亡
	P00377	膵神経内分泌腫瘍	無	死亡
42	P00397	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	有	不明
	P00397	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	有	-
	P00397	意識消失	有	不明
	P00397	肺炎	有	死亡
	P00397	口内炎	有	不明
	P00397	高アミラーゼ血症	有	不明
43	P00400	悪心	無	未回復
	P00400	血小板数減少	有	軽快
	P00400	発疹	有	軽快
	P00400	悪性新生物進行	無	死亡
	P00400	食欲減退	無	未回復
44	P00424	下痢	有	軽快
	P00424	皮膚乾燥	有	軽快
	P00424	手掌・足底発赤知覚不全症候群	有	軽快
	P00424	発疹	有	回復
	P00424	口内炎	有	軽快
	P00424	悪性新生物進行	無	死亡

表示番号	症例登録番号	有害事象名 (PT 名称)	因果関係	転帰
45	P00425	血小板数減少	有	回復
	P00425	口内炎	有	軽快
	P00425	悪性新生物進行	無	死亡
46	P00508	血中アルブミン減少	無	死亡
	P00508	血中クレアチニン増加	無	死亡
	P00508	悪性新生物進行	無	死亡
	P00508	血中アルカリホスファターゼ増加	無	死亡
	P00508	食欲減退	無	未回復

観察期間内の死亡症例数 46 症例

安全性解析対象期間内に発現した有害事象のうち、転帰死亡のものを集計対象とした

3.5.6 重点調査項目

重点調査項目の副作用発現状況を [Table 3-10](#) に、重点調査項目初回発現までの期間を [Figure 3-2](#) 及び [Table 3-11](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、重点調査項目の副作用発現割合は、口内炎が 147 例 (48.04%)、間質性肺疾患が 64 例 (20.92%)、高血糖が 57 例 (18.63%)、感染症が 44 例 (14.38%)、腎臓関連事象が 6 例 (1.96%)、肝臓関連事象が 5 例 (1.63%) 及び血清クレアチニンの上昇が 4 例 (1.31%) であり、本調査での重点調査項目に該当する肝機能障害の悪化及び腎機能障害の悪化は認められなかった。

本調査と承認時 (2324 試験, 全体) を比較した結果、本調査の副作用発現割合が高かった重点調査項目は、間質性肺疾患 (本調査 20.92%, 承認時 (2324 試験, 全体) 16.67%)、帯状疱疹 (同 2.29%, 0.98%)、肝臓関連事象 (同 1.63%, 1.47%) であった。

本調査と承認時 (2324 試験, 日本) を比較した結果、本調査の副作用発現割合が高かった重点調査項目は、帯状疱疹 (本調査 2.29%, 承認時 (2324 試験, 日本) 0%) のみであった。本結果については、2324 試験に登録された日本人が 23 例と限られていることから、本調査と承認時 (2324 試験, 日本) の副作用発現割合を直接比較することは、難しいものとする。

重点調査項目の初回発現までの期間に一定の傾向はないものの、結核を除いて、いずれも中央値は 100 日以内であり、比較的、投与初期に発現が認められた。特に口内炎は投与初期に発現するものと思われ、初回発現までの中央値が 15.0 日、平均値 ± 標準偏差は 40.2 ± 85.87 日であった。

Table 3-10 重点調査項目別副作用発現状況（安全性解析対象症例）

対象症例数 事象名	副作用発現					
	2324 試験(日本) N=23		2324 試験(全体) N=204		特定使用成績調査 N=306	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
間質性肺疾患	10	43.48	34	16.67	64	20.92
感染症	18	78.26	55	26.96	44	14.38
B型肝炎	0	0.00	1	0.49	0	0.00
B型肝炎の再燃	-	-	-	-	0	0.00
結核	1	4.35	1	0.49	1	0.33
結核の再燃	-	-	-	-	0	0.00
帯状疱疹	0	0.00	2	0.98	7	2.29
帯状疱疹の再燃	-	-	-	-	0	0.00
その他	18	78.26	55	26.96	38	12.42
口内炎	19	82.61	136	66.67	147	48.04
高血糖	11	47.83	47	23.04	57	18.63
腎臓関連事象	4	17.39	13	6.37	6	1.96
血清クレアチニンの上昇	1	4.35	5	2.45	4	1.31
腎機能障害の悪化	-	-	-	-	0	0.00
肝臓関連事象	2	8.70	3	1.47	5	1.63
肝機能障害の悪化	-	-	-	-	0	0.00

腎機能障害の合併症有の症例数 8 症例

肝機能障害の合併症有の症例数 35 症例

*1: 各試験, 調査の対象症例数に対する割合

※: 各重点調査項目に該当する PT の分類は, 医薬品リスク管理計画に従う。

Figure 3-2 重点調査項目初回発現までの期間

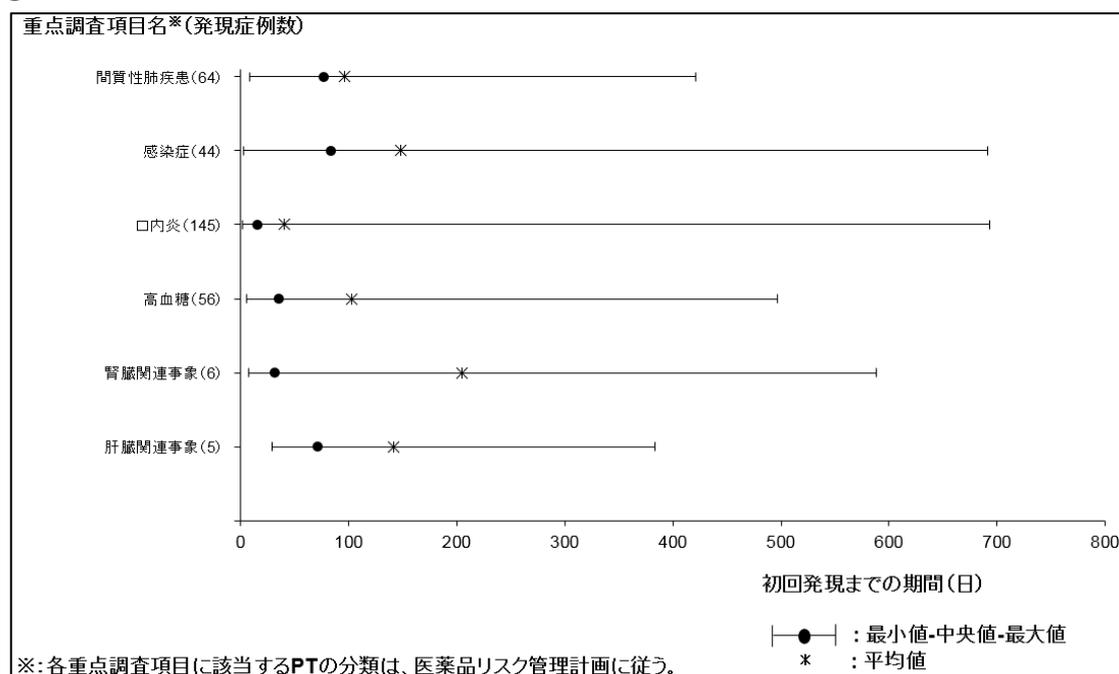


Table 3-11 重点調査項目初回発現までの期間（安全性解析対象症例）

重点調査項目名*	症例数	症例割合*1 (%)	初回発現までの期間(日)*2				
			平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値
間質性肺疾患	64	20.92	95.7	82.34	76.5	421	8
感染症	44	14.38	147.7	173.48	83.5	691	3
B型肝炎	0	0.00	-	-	-	-	-
B型肝炎の再燃	0	0.00	-	-	-	-	-
結核	1	0.33	311.0	-	311.0	311	311
結核の再燃	0	0.00	-	-	-	-	-
帯状疱疹	7	2.29	146.0	130.22	82.0	379	29
帯状疱疹の再燃	0	0.00	-	-	-	-	-
その他	38	12.42	146.3	179.84	83.0	691	3
口内炎	145	47.39	40.2	85.87	15.0	693	2
高血糖	56	18.30	103.0	128.56	35.0	497	5
腎臓関連事象	6	1.96	205.0	285.00	31.5	588	7
血清クレアチニンの上昇	4	1.31	164.5	282.58	31.5	588	7
腎機能障害の悪化	0	0.00	-	-	-	-	-
肝臓関連事象	5	1.63	141.8	151.40	71.0	383	29
肝機能障害の悪化	0	0.00	-	-	-	-	-

*1: 対象症例数に対する割合

*2: 初回発現までの期間が算出可能な症例を対象とする

※: 各重点調査項目に該当するPTの分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

3.5.6.1 間質性肺疾患（ILD）

3.5.6.1.1 ILD 発現状況

ILD の副作用発現状況（最悪時グレード別）を Table 3-12 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中 64 例（20.92%）に ILD が発現し、その内訳は、間質性肺疾患 58 例（18.95%）及び肺臓炎 6 例（1.96%）であった。また、本調査で確認された ILD は、本剤中止・休薬又は本剤以外の薬物治療にて症状が改善する症例が多かった。

本調査の ILD の副作用発現割合は 20.92%であり、承認時（2324 試験，全体）の 16.67%とは違いが認められなかったが、承認時（2324 試験，日本）の 43.48%に比べて低かった。

本調査のグレード 3 以上の ILD の副作用発現割合は 3.27%であり、承認時（2324 試験，全体）の 2.45%とは違いが認められなかったが、承認時（2324 試験，日本）の 8.70%に比べて低かった。

なお、本調査及び承認時（2324 試験）とともに、グレード 3 以上の副作用は間質性肺疾患及び肺臓炎のみであり、グレード 3 以上の ILD の種類に違いは認められなかった。なお、本調査におけるグレード 5 を認めた 1 例については、「3.5.6.1.4 ILD による死亡症例」にて後述する。

以上の結果より、本調査と承認時（2324 試験）の発現状況・重症度を比較すると、いずれもグレード 2 以下の ILD が多く認められ、発現した種類も類似していることから、本剤の ILD の発現傾向は本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

ILD に関しては、添付文書の【警告】，〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「1. 慎重投与」，「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項にて、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-12 ILD の副作用発現状況（最悪時グレード別）

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
間質性肺疾患	64	20.92	10	3.27	34	16.67	5	2.45	10	43.48	2	8.70
間質性肺疾患	58	18.95	9	2.94	5	2.45	2	0.98	2	8.70	1	4.35
肺浸潤	0	0.00	0	0.00	4	1.96	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肺臓炎	6	1.96	1	0.33	25	12.25	3	1.47	7	30.43	1	4.35
肺線維症	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
拘束性肺疾患	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
器質化肺炎	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.1.2 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 3-13 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。

【患者背景要因】

性別，年齢，受診区分，体重，分類（インスリノーマ，ガストリノーマ，グルカゴノーマ，ソマトスタチノーマ，VIP 産生腫瘍，その他），分化度，初診時の臨床進行度，アレルギー歴の有無，ECOG Performance status，既往歴の有無（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，その他），合併症の有無（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，その他），本剤投与開始以前の療法の有無（手術，放射線療法），本剤投与開始以前の薬物療法の有無，職業又は環境による有害物質への曝露の有無，喫煙，間質性肺疾患の家族歴の有無，本剤投与開始直前の薬剤投与の有無（化学療法，抗不整脈薬，抗生物質，抗精神病薬，クロルプロマジン，メチルドパ，プロカインアミド，ヒドララジン），併用薬剤の有無，原疾患に対する薬物療法以外の治療の有無，開始時 1 日投与量

有意水準を 5% としたとき，以下の患者背景要因に有意差が認められたため，調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った。

- 性別 (p=0.0345)
- 年齢 (p=0.0195)
- 既往歴（血液学的疾患）の有無 (p=0.0088)

Table 3-13 患者背景要因別 ILD 発現割合（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	ILD 副作用発現		検定*4		
			症例数	症例割合*2 (%)	手法	p 値	
全体 性別	全体	306	64	20.92	-	-	
	男	153	24	15.69	Fisher	0.0345	
	女	153	40	26.14			
	妊娠：開始時を含む 調査期間中(対象：女性)*3	無	149	39	26.17		
		有	0	-	-		
	授乳：開始時を含む 調査期間中(対象：女性)*3	無	149	39	26.17		
		有	0	-	-		
	不明・未記載	4	1	25.00			
	不明・未記載	4	1	25.00			
年齢	15 歳未満	0	-	-	Fisher	0.0195	
	15 歳以上 65 歳未満	193	32	16.58			
	65 歳以上	113	32	28.32			
	18 歳未満	1	0	0.00	Fisher	1.0000	
	18 歳以上	305	64	20.98			
受診区分	外来	169	34	20.12	Fisher	0.7777	
	入院	137	30	21.90			
体重	40 kg 未満	21	2	9.52	Mann-Whitney	0.6360	
	40 kg 以上 50 kg 未満	74	21	28.38			
	50 kg 以上 60 kg 未満	97	22	22.68			
	60 kg 以上 70 kg 未満	63	12	19.05			
	70 kg 以上 80 kg 未満	18	3	16.67			
	80 kg 以上	7	2	28.57			
	不明・未記載	26	2	7.69			
分類	非機能性	242	48	19.83	Fisher	0.4833	
	機能性	62	15	24.19			
	不明・未記載	2	1	50.00			
インスリノーマ	無	290	58	20.00	Fisher	0.1765	
	有	14	5	35.71			
	不明・未記載	2	1	50.00			
ガストリノーマ	無	272	54	19.85	Fisher	0.2589	
	有	32	9	28.13			
	不明・未記載	2	1	50.00			

患者背景要因		症例数	ILD 副作用発現		検定 ^{*4}	
			症例数	症例割合 ^{*2} (%)	手法	p 値
グルカゴノーマ	無	295	63	21.36	Fisher	0.2122
	有	9	0	0.00		
	不明・未記載	2	1	50.00		
ソマトスタチノーマ	無	301	62	20.60	Fisher	0.5031
	有	3	1	33.33		
	不明・未記載	2	1	50.00		
VIP 産生腫瘍	無	301	63	20.93	Fisher	1.0000
	有	3	0	0.00		
	不明・未記載	2	1	50.00		
その他	無	303	63	20.79	Fisher	1.0000
	有	1	0	0.00		
	不明・未記載	2	1	50.00		
分化度	Well differentiated	242	50	20.66	Fisher	0.5354
	Poorly differentiated	40	5	12.50		
	その他	2	0	0.00		
	不明・未記載	22	9	40.91		
初診時の臨床進行度	Localized	39	7	17.95	Fisher	0.8585
	Regional	32	6	18.75		
	Distant	232	51	21.98		
	不明・未記載	3	0	0.00		
アレルギー歴	無	272	56	20.59	Fisher	0.3236
	有	27	8	29.63		
	不明・未記載	7	0	0.00		
ECOG Performance status	0	193	42	21.76	Mann-Whitney	0.6833
	1	83	16	19.28		
	2	22	5	22.73		
	3	7	1	14.29		
	4	0	-	-		
	不明・未記載	1	0	0.00		
既往歴	無	221	44	19.91	Fisher	0.5290
	有	84	20	23.81		
	不明・未記載	1	0	0.00		
結核	無	303	63	20.79	Fisher	0.5067
	有	3	1	33.33		

患者背景要因		症例数	ILD 副作用発現		検定*4	
			症例数	症例割合*2 (%)	手法	p 値
帯状疱疹	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
B 型肝炎	無	266	54	20.30	Fisher	0.5322
	有	40	10	25.00		
その他の感染症	無	286	59	20.63	Fisher	0.5804
	有	20	5	25.00		
悪性腫瘍	無	282	60	21.28	Fisher	0.7948
	有	24	4	16.67		
間質性肺疾患	無	302	62	20.53	Fisher	0.1940
	有	4	2	50.00		
血液学的疾患	無	303	61	20.13	Fisher	0.0088
	有	3	3	100.00		
肝機能障害	無	301	62	20.60	Fisher	0.2810
	有	5	2	40.00		
腎機能障害	無	302	64	21.19	Fisher	0.5832
	有	4	0	0.00		
その他	無	259	54	20.85	Fisher	0.8466
	有	46	10	21.74		
	不明・未記載	1	0	0.00		
合併症	無	110	25	22.73	Fisher	0.5613
	有	196	39	19.90		
結核	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
帯状疱疹	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
B 型肝炎	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
その他の感染症	無	294	62	21.09	Fisher	1.0000
	有	12	2	16.67		
悪性腫瘍	無	270	58	21.48	Fisher	0.6633
	有	36	6	16.67		
間質性肺疾患	無	303	62	20.46	Fisher	0.1120
	有	3	2	66.67		
血液学的疾患	無	277	59	21.30	Fisher	0.8108
	有	29	5	17.24		

患者背景要因		症例数	ILD 副作用発現		検定 ^{*4}	
			症例数	症例割合 ^{*2} (%)	手法	p 値
肝機能障害	無	271	60	22.14	Fisher	0.1859
	有	35	4	11.43		
腎機能障害	無	298	62	20.81	Fisher	0.6747
	有	8	2	25.00		
その他	無	135	30	22.22	Fisher	0.6724
	有	170	34	20.00		
	不明・未記載	1	0	0.00		
本剤投与開始以前の治療	無	134	32	23.88	Fisher	0.3214
	有	172	32	18.60		
手術	無	135	32	23.70	Fisher	0.3227
	有	171	32	18.71		
放射線療法	無	295	63	21.36	Fisher	0.4692
	有	11	1	9.09		
本剤投与開始以前の薬物療法	無	130	26	20.00	Fisher	0.7774
	有	176	38	21.59		
職業又は環境による有害物質への曝露	無	281	57	20.28	Fisher	0.3685
	有	2	1	50.00		
	不明・未記載	23	6	26.09		
喫煙	無	208	50	24.04	Fisher	0.1138
	現在吸っている	20	1	5.00		
	過去に吸っていた	44	8	18.18		
	不明・未記載	34	5	14.71		
間質性肺疾患の家族歴	無	262	55	20.99	Fisher	1.0000
	有	1	0	0.00		
	不明・未記載	43	9	20.93		
本剤投与開始直前の薬剤投与	無	265	55	20.75	Fisher	1.0000
	有	39	8	20.51		
	不明・未記載	2	1	50.00		
化学療法(メソトレキサート, ブレオマイシン等)	無	289	59	20.42	Fisher	0.3648
	有	17	5	29.41		
抗不整脈薬(アミオダロン等)	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
抗生物質	無	291	61	20.96	Fisher	1.0000
	有	15	3	20.00		
抗精神病薬	無	297	64	21.55	Fisher	0.2123
	有	9	0	0.00		

患者背景要因		症例数	ILD 副作用発現		検定*4	
			症例数	症例割合*2 (%)	手法	p 値
クロルプロマジン	無	305	64	20.98	Fisher	1.0000
	有	1	0	0.00		
メチルドパ	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
プロカインアミド	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
ヒドララジン	無	306	64	20.92	Fisher	-
	有	0	-	-		
併用薬剤	無	43	7	16.28	Fisher	0.5448
	有	263	57	21.67		
原疾患に対する薬物療法以外の治療	無	272	61	22.43	Fisher	0.0746
	有	34	3	8.82		
開始時 1 日投与量	2.5 mg 未満	0	-	-	Mann-Whitney	0.0519
	2.5 mg	0	-	-		
	2.5 mg 超 5 mg 未満	0	-	-		
	5 mg	41	4	9.76		
	5 mg 超 10 mg 未満	1	0	0.00		
	10 mg	264	60	22.73		
	10 mg 超	0	-	-		

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリのうち、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ごとのカテゴリの症例数に対する割合

*3 女性を対象とした有無の集計，症例割合の分母は性別：女とした

*4 検定は ILD 副作用発現症例数の合計に対して実施

※ILD: 間質性肺疾患，肺臓炎

性別 (p=0.0345)

ILD 副作用発現割合は女性 26.14% (40/153 例)，男性 15.69% (24/153 例) であり，調整解析でも有意差が認められた。

ILD が発現した女性患者の中で，患者背景として ILD のリスク因子である「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」が確認された症例は存在しなかった。

女性で発現した ILD は間質性肺疾患 22.88% (35/153 例) 及び肺臓炎 3.27% (5/153 例) であり，男性で発現した ILD は間質性肺疾患 15.03% (23/153 例) 及び肺臓炎 0.65% (1/153 例) であったことから，発現した種類に違いは認められなかった。

年齢 (p=0.0195)

ILD 副作用発現割合は 65 歳以上が 28.32% (32/113 例) , 15 歳以上 65 歳未満が 16.58% (32/193 例) であり, 調整解析でも有意差が認められた。

65 歳以上で発現した ILD は間質性肺疾患 8.85% (10/28 例) 及び肺臓炎 0.88% (1/28 例) であり, 15 歳以上 65 歳未満で発現した ILD は間質性肺疾患 3.11% (6/41 例) のみで肺臓炎は認められなかった。

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く, 添付文書においても高齢者への投与時には患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう, 注意喚起している。

既往歴 (血液学的疾患) の有無 (p=0.0088)

ILD 副作用発現割合は “既往歴 (血液学的疾患) 「有」” が 100.00% (3/3 例) , “既往歴 (血液学的疾患) 「無」” が 20.13% (61/303 例) であり, 調整解析でも有意差が認められた。

既往歴 (血液学的疾患) 「有」の患者は 3 例であり, 1 例は喫煙歴のある患者であったが, 患者背景として ILD のリスク因子である「職業又は環境による有害物質への曝露」や「間質性肺疾患の家族歴」が確認された症例は存在しなかった。その他, 特異的な患者背景は報告されていないが, “既往歴 (血液学的疾患) 「有」” の症例数が少ないことから, 一概に評価することはできない。

3.5.6.1.3 ILD の副作用発現時期

本調査及び承認時 (2324 試験) における ILD の副作用発現時期を [Table 3-14](#) に示す。

本調査及び承認時 (2324 試験) を比較すると, 90 日以下での発現例数が最も多く, 次いで 91 日~180 日, 181 日~365 日, 366 日以上の順である点に違いは認められなかった。投与初期に発現する傾向があるが, 366 日以上で発現した症例も認められたことから, 投与期間によらず発現する可能性が示唆された。

Table 3-14 **ILD の副作用発現時期**

発現時期（日）	特定使用成績調査*1		2324 試験全症例		2324 試験国内症例	
	N=306		N=204		N=23	
	症例数	症例割合*2 (%)	症例数	症例割合*2 (%)	症例数	症例割合*2 (%)
合計	64	20.92	34	16.67	10	43.48
90 日以下	40	13.07	15	7.35	5	21.74
91 日~180 日	18	5.88	9	4.41	2	8.70
181 日~365 日	4	1.31	6	2.94	2	8.70
366 日以上	2	0.65	4	1.96	1	4.35
期間不明・未記載	0	0.00	0	0.00	0	0.00

*1 同一症例にて複数回 ILD を発現しており、発現時期が不明・未記載と、90 日以下の時期に該当する事象がある場合、90 日以下の時期に集計した。

*2 各試験、調査の対象症例数に対する割合

※ILD: 間質性肺疾患, 肺浸潤, 肺臓炎, 肺線維症, 拘束性肺疾患, 器質化肺炎

3.5.6.1.4 ILD による死亡症例

ILD を発現した 64 例のうち、ILD に起因する死亡症例が 1 例報告された (P00253)。

72 歳女性で、本剤使用理由は p-NET であり、投与開始時は ECOG Performance status 1 の症例であった。ILD のリスク因子である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及び間質性肺疾患の既往・合併歴等、いずれも認められなかった。本剤投与開始直前の薬剤投与もなく、本剤投与前の胸部 CT 検査の結果、投与開始時に異常所見は認められていなかった。なお、本症例は投与開始時に、肺転移が認められていた。

本症例は本剤を 11 日間投与した後、疲労及び上下肢脱力感を訴え、投薬を中止している。投薬中止後 7 日目に肺臓炎を発症し、呼吸困難/息切れ/速い呼吸 (SpO₂ 72)、喘鳴、断続性ラ音、疲労/倦怠感、下肢浮腫及び胸水の随伴症状を呈し、肺臓炎発現後 2 日目に死亡した。ILD 発症時には CT 検査が行われ、両側肺野にすりガラス陰影、浸潤影及び両側胸水が認められたため、抗生剤の投与と酸素吸入が行われていたが、ステロイドは投与されていなかった。また、本症例は喀痰培養の結果、*Streptococcus agalactise* 感染に伴う感染性肺炎を、肺臓炎の発症時に併発していた。副作用「肺臓炎」について、本剤投与との因果関係は否定されなかった。

3.5.6.2 感染症

感染症関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）を Table 3-15 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中 44 例 (14.38%) に感染症が発現し、そのうち 2%以上認めた事象は肺炎 9 例 (2.94%)、帯状疱疹 7 例 (2.29%) であった。また、本調査で確認された感染症は本剤中止・休薬又は本剤以外の薬物治療にて症状が改善する症例が多かった。

承認時（2324 試験，全体）の感染症発現割合 26.96%とは違いが認められなかったが，承認時（2324 試験，日本）の感染症発現割合 78.26%に比べて低かった。

承認時（2324 試験，全体）及び承認時（2324 試験，日本）でのグレード3以上の感染症の副作用発現割合は，それぞれ 2.45%及び 8.70%であり，本調査 4.25%と明らかな違いは認められなかった。本調査のグレード3以上の副作用は肺炎 4例（1.31%），敗血症及び細菌性肺炎が各 2例（0.65%），蜂巣炎，肺結核，肛門膿瘍，カポジ水痘様発疹，非定型マイコバクテリア感染及び医療機器関連感染が各 1例（0.33%）であった。承認時（2324 試験，全体）のグレード3以上の副作用は菌血症，蜂巣炎，肝膿瘍，肺炎，敗血症性ショック及びブドウ球菌性敗血症が各 1例（0.49%）であった。本調査及び承認時（2324 試験）において認められたグレード3以上の感染症は，1～4例と発現頻度が低かったものの，本調査と承認時（2324 試験）で同様の感染症が認められた。

以上の結果より，本調査と承認時（2324 試験）を比較すると，いずれもグレード2以下の感染症が多く，また，発現した感染症の種類も類似していることから，本剤の感染症の発現傾向は本調査と承認時（2324 試験）で類似していたものと考えられる。

本調査では感染症の重点調査項目として，B型肝炎，B型肝炎の再燃，結核，結核の再燃，帯状疱疹，帯状疱疹の再燃を定めており，その詳細については，「3.5.6.2.1 B型肝炎」，「3.5.6.2.2 結核」，「3.5.6.2.3 帯状疱疹」に後述する。

感染症に関しては，添付文書の【警告】，「1. 慎重投与」，「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項にて，医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-15 感染症関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
感染症	44	14.38	13	4.25	55	26.96	5	2.45	18	78.26	2	8.70
口角口唇炎	2	0.65	0	0.00	3	1.47	0	0.00	2	8.70	0	0.00
菌血症	0	0.00	0	0.00	1	0.49	1	0.49	0	0.00	0	0.00
気管支炎	1	0.33	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
蜂巣炎	2	0.65	1	0.33	2	0.98	1	0.49	1	4.35	1	4.35
膀胱炎	2	0.65	0	0.00	3	1.47	0	0.00	1	4.35	0	0.00
爪の皮膚糸状菌症	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
毛包炎	0	0.00	0	0.00	3	1.47	0	0.00	0	0.00	0	0.00
真菌感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
皮膚真菌感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00

事象名	特定使用成績調査				2324 試験(全体)				2324 試験(日本)			
	N=306				N=204				N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	
せつ	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
歯肉炎	4	1.31	0	0.00	7	3.43	0	0.00	5	21.74	0	0.00
B 型肝炎	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
ヘルペスウイルス感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
帯状疱疹	7	2.29	0	0.00	2	0.98	0	0.00	0	0.00	0	0.00
麦粒腫	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
インフルエンザ	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肝膿瘍	1	0.33	0	0.00	1	0.49	1	0.49	1	4.35	1	4.35
限局性感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
上咽頭炎	1	0.33	0	0.00	3	1.47	0	0.00	3	13.04	0	0.00
口腔カンジダ症	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	1	4.35	0	0.00
爪囲炎	2	0.65	0	0.00	2	0.98	0	0.00	1	4.35	0	0.00
歯周炎	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
咽頭炎	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	1	4.35	0	0.00
肺炎	9	2.94	4	1.31	9	4.41	1	0.49	1	4.35	0	0.00
クレブシエラ菌性肺炎	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
術後創感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
肺結核	1	0.33	1	0.33	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
膿疱性皮疹	1	0.33	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
鼻炎	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
敗血症	2	0.65	2	0.65	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
敗血症性ショック	0	0.00	0	0.00	1	0.49	1	0.49	0	0.00	0	0.00
副鼻腔炎	1	0.33	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
皮膚感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
皮下組織膿瘍	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
上気道感染	1	0.33	0	0.00	2	0.98	0	0.00	0	0.00	0	0.00
尿路感染	0	0.00	0	0.00	3	1.47	0	0.00	0	0.00	0	0.00
膣感染	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	0	0.00	0	0.00
ウイルス感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
外陰部膣カンジダ症	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
歯感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肛門膿瘍	1	0.33	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
四肢膿瘍	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
カポジ水痘様発疹	1	0.33	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
処置後蜂巣炎	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
細菌性関節炎	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
マラセチア感染	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
ブドウ球菌性敗血症	0	0.00	0	0.00	1	0.49	1	0.49	1	4.35	1	4.35
ブドウ球菌感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
細菌性肺炎	3	0.98	2	0.65	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
大腸菌感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肺感染	1	0.33	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
マイコプラズマ感染	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
非定型マイコバクテリ ア感染	1	0.33	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
気道感染	1	0.33	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
医療機器関連感染	1	0.33	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
外陰腔真菌感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
口腔ヘルペス	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	0	0.00	0	0.00
感染性皮膚嚢腫	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
ニューモシスチス・イ ロベチイ肺炎	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
陰部単純ヘルペス	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
カンジダ感染	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.2.1 B 型肝炎

本剤投与により，B 型肝炎のウイルスの再活性化が懸念されているが，本調査では B 型肝炎及び B 型肝炎の再燃は認められなかった。

承認時（2324 試験，全体）及び承認時（2324 試験，日本）での B 型肝炎の副作用発現割合は，それぞれ 0.49%（1/204 例）及び 0%（0/23 例）であり，本調査 0%（0/306 例）と違いは認められなかった。

肝炎ウイルスキャリア症例への使用に関しては，添付文書の【警告】，「1. 慎重投与」，「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項にて，医師及び医療関係者に注意喚起している。

B 型肝炎キャリア

B 型肝炎キャリア検査項目内訳を [Table 3-16](#) に示す。

調査票の患者背景の B 型肝炎キャリアの項で、HBs 抗原若しくは HBV-DNA 定量のどちらかが陽性の症例を B 型肝炎のキャリア症例として集計した。その結果、安全性解析対象症例 306 例中 5 例が B 型肝炎のキャリア症例であった。

B 型肝炎のキャリア症例 5 例の検査結果は、HBs 抗原、HBc 抗体及び抗 HBe 抗体はすべての症例で陽性、HBV-DNA 定量は 3 例で陽性、HBs 抗体は 1 例のみで陽性が選択されていた。

本調査では B 型肝炎のキャリア症例 5 例において、B 型肝炎の副作用は認められなかった。

Table 3-16 B 型肝炎キャリア検査項目内訳

検査内容	「陽性」症例数	症例登録番号				
HBs 抗原	5	P00023	P00042	P00104	P00303	P00329
HBs 抗体	1	P00042				
HBc 抗体	5	P00023	P00042	P00104	P00303	P00329
HBe 抗原	0					
HBe 抗体	5	P00023	P00042	P00104	P00303	P00329
HBV-DNA 定量	3	P00023	P00042	P00104		

検査項目内訳は重複集計

3.5.6.2.2 結核

安全性解析対象症例 306 例中、1 例 (0.33%) に副作用として結核が認められた。重症度はグレード 3 であり、重篤性は重篤と判断された。本症例は結核の既往は無く、本剤投与開始から 311 日後に肺結核を発症し、休薬のみで副作用発現日から 92 日目に軽快した。

また、本調査では安全性解析対象症例 306 例のうち、既往歴に結核が認められた症例が 3 例登録されていたが、本剤投与後に結核の再燃は認められなかった。

承認時 (2324 試験, 全体) 及び承認時 (2324 試験, 日本) での結核の副作用発現割合は、それぞれ 0.49% (1/204 例) 及び 4.35% (1/23 例) であり、本調査 0.33% (1/306 例) と違いは認められなかった。

結核に関しては、添付文書の「1. 慎重投与」、 「2. 重要な基本的注意」の項にて、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.5.6.2.3 帯状疱疹

安全性解析対象症例 306 例中、7 例 (2.29%) に副作用として帯状疱疹が認められ、グレード 2 が 6 例及びグレード不明が 1 例であった。初回発現までの期間は、中央値 82.0 日、平均値±標準偏差は 146.0 日±130.22 日であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

また、本調査で本剤投与開始時に、既往歴及び合併症として帯状疱疹が認められた症例はいなかったため、帯状疱疹の再燃は認められなかった。

承認時 (2324 試験, 全体) 及び承認時 (2324 試験, 日本) での帯状疱疹の副作用発現割合は、それぞれ 0.98% (2/204 例) 及び 0% (0/23 例) であり、本調査 2.29% (7/306 例) と違いは認められなかった。

3.5.6.3 口内炎

口内炎関連の副作用発現状況 (最悪時グレード別) を Table 3-17 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、口内炎 145 例 (47.39%)、舌炎 2 例 (0.65%)、アフタ性潰瘍 1 例 (0.33%) が確認された。

本調査の口内炎関連の副作用発現割合は 48.04% であり、承認時 (2324 試験, 全体) の 66.67% 及び承認時 (2324 試験, 日本) の 82.61% に比べて低かった。

グレード 3 以上の口内炎関連の副作用発現割合は、本調査 2.29%、承認時 (2324 試験, 全体) が 7.35%、承認時 (2324 試験, 日本) が 0% であり、承認時 (2324 試験, 全体) では多少発現頻度は高いものの日本人症例では認められておらず、本調査と承認時 (2324 試験) で大きな違いは認められなかった。本調査でグレード 3 以上の口内炎関連の副作用は口内炎のみであり、承認時 (2324 試験, 全体) でも同様に、グレード 3 以上の副作用として主に口内炎が認められていた。

以上の結果より、本調査と承認時 (2324 試験) を比較すると、いずれもグレード 2 以下の口内炎が多く認められ、発現した副作用の種類も類似していることから、本剤の口内炎の発現傾向は本調査と承認時 (2324 試験) で類似していたと考えられる。

口内炎に関しては、添付文書の「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項にて、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-17 口内炎関連の副作用発現状況 (最悪時グレード別)

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
口内炎	147	48.04	7	2.29	136	66.67	15	7.35	19	82.61	0	0.00

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
アフタ性潰瘍	1	0.33	0	0.00	22	10.78	1	0.49	0	0.00	0	0.00
歯肉痛	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
歯肉腫脹	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	1	4.35	0	0.00
舌炎	2	0.65	0	0.00	8	3.92	0	0.00	8	34.78	0	0.00
舌痛	0	0.00	0	0.00	5	2.45	0	0.00	0	0.00	0	0.00
口唇潰瘍	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	0	0.00	0	0.00
口腔内潰瘍形成	0	0.00	0	0.00	12	5.88	3	1.47	0	0.00	0	0.00
粘膜の炎症	0	0.00	0	0.00	2	0.98	1	0.49	0	0.00	0	0.00
口内炎	145	47.39	7	2.29	108	52.94	10	4.90	17	73.91	0	0.00
舌潰瘍	0	0.00	0	0.00	7	3.43	0	0.00	0	0.00	0	0.00
歯肉潰瘍	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.4 高血糖

高血糖関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）を [Table 3-18](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中，高血糖が 32 例（10.46%），糖尿病が 13 例（4.25%），血中ブドウ糖増加が 9 例（2.94%），グリコヘモグロビン増加が 3 例（0.98%），耐糖能障害が 2 例（0.65%）確認された。

本調査の高血糖関連の副作用発現割合は 18.63% であり，承認時（2324 試験，全体）の 23.04% とは違いが認められなかったが，承認時（2324 試験，日本）の 47.83% に比べて低かった。

グレード 3 以上の高血糖関連の副作用発現割合は，本調査 8.17%，承認時（2324 試験，全体）が 9.31%，承認時（2324 試験，日本）が 8.70% であり，本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

本調査及び承認時（2324 試験）において認められた主なグレード 3 以上の高血糖関連の副作用は，高血糖及び糖尿病であった。

以上の結果より，本調査と承認時（2324 試験）を比較すると，いずれもグレード 2 以下が多く認められ，発現した副作用の種類も類似していることから，本剤の高血糖の発現傾向は本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

高血糖に関しては，添付文書の「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項にて，医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-18 高血糖関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
高血糖	57	18.63	25	8.17	47	23.04	19	9.31	11	47.83	2	8.70
血中ブドウ糖増加	9	2.94	2	0.65	2	0.98	2	0.98	0	0.00	0	0.00
糖尿病	13	4.25	5	1.63	17	8.33	5	2.45	5	21.74	1	4.35
耐糖能障害	2	0.65	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
グリコヘモグロビン増加	3	0.98	2	0.65	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
高血糖	32	10.46	15	4.90	29	14.22	13	6.37	6	26.09	1	4.35

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.5 腎臓関連事象

腎臓関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）を [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中，血中クレアチニン増加 4 例（1.31%），蛋白尿 2 例（0.65%），血中尿素増加 1 例（0.33%）が確認された。

本調査の腎臓関連事象の発現割合は 1.96% であり，承認時（2324 試験，全体）の 6.37% とは違いが認められなかったが，承認時（2324 試験，日本）の 17.39% に比べて発現割合が低かった。

グレード 3 以上の腎臓関連事象の副作用発現割合は，本調査 0.33%，承認時（2324 試験，全体）が 0.98%，承認時（2324 試験，日本）が 0% であり，本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。本調査で認められたグレード 3 以上の腎臓関連事象は血中クレアチニン増加のみであり，承認時（2324 試験，全体）でもグレード 3 以上の副作用として血中クレアチニン増加が認められていた。

以上の結果より，本調査と承認時（2324 試験）を比較すると，発現した副作用の種類や発現割合も類似していることから，本剤の腎臓関連副作用の発現傾向は本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

腎臓関連の副作用に関しては，添付文書の「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項にて，医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-19 腎臓関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
腎臓関連事象	6	1.96	1	0.33	13	6.37	2	0.98	4	17.39	0	0.00
血中クレアチニン増加	4	1.31	1	0.33	5	2.45	1	0.49	1	4.35	0	0.00
血中尿素増加	1	0.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
蛋白尿	2	0.65	0	0.00	5	2.45	0	0.00	2	8.70	0	0.00
腎不全	0	0.00	0	0.00	1	0.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腎機能障害	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	1	4.35	0	0.00
急性腎障害	0	0.00	0	0.00	1	0.49	1	0.49	0	0.00	0	0.00

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.5.1 腎機能障害の悪化

本調査では腎機能障害の悪化は認められなかった。

3.5.6.6 血清クレアチニンの上昇

血清クレアチニンの上昇の副作用発現状況（最悪時グレード別）を [Table 3-20](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中，血中クレアチニン増加 4 例（1.31%）が確認された。

本調査の血清クレアチニンの上昇の発現割合は 1.31% であり，承認時（2324 試験，全体）が 2.45% 及び承認時（2324 試験，日本）が 4.35% であったことから発現割合に違いは見られず，本調査においても頻発する副作用ではなかった。

本調査では，重篤な血中クレアチニン増加（グレード 3）が 1 例及び非重篤な血中クレアチニン増加（グレード 1）が 3 例認められた。なお，重篤な血中クレアチニン増加（グレード 3）が認められた症例は，本剤投与開始から 34 日後に血中クレアチニン増加を発症し，本剤中止・休薬している。本症例の転帰は不明である。

グレード 3 以上の血清クレアチニンの上昇の発現割合は，本調査 0.33%，承認時（2324 試験，全体）が 0.49%，承認時（2324 試験，日本）が 0% であり，本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

以上の結果より，本調査と承認時（2324 試験）を比較すると，副作用発現割合は同等であり，本剤の血清クレアチニンの上昇の発現傾向は本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

Table 3-20 血清クレアチニンの上昇の副作用発現状況（最悪時グレード別）

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
血清クレアチニンの上昇	4	1.31	1	0.33	5	2.45	1	0.49	1	4.35	0	0.00
血中クレアチニン増加	4	1.31	1	0.33	5	2.45	1	0.49	1	4.35	0	0.00

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は、医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.7 肝臓関連事象

肝臓関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）を [Table 3-21](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中，肝障害 5 例（1.63%）が確認された。

本調査の肝臓関連事象の副作用発現割合は 1.63% であり，承認時（2324 試験，全体）の 1.47% とは違いが認められなかったが，承認時（2324 試験，日本）の 8.70% に比べて低かった。

グレード 3 以上の肝臓関連事象の副作用発現割合は，本調査 0%，承認時（2324 試験，全体）が 0.49%，承認時（2324 試験，日本）が 0% であり，本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

以上の結果より，本調査と承認時（2324 試験）を比較すると，肝臓関連事象の副作用発現症例数が少ないことから，一概に評価することはできないが，本剤の肝臓関連事象の発現傾向は本調査と承認時（2324 試験）で類似していたと考えられる。

Table 3-21 肝臓関連の副作用発現状況（最悪時グレード別）

事象名	特定使用成績調査 N=306				2324 試験(全体) N=204				2324 試験(日本) N=23			
	全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5		全グレード		グレード 3-5	
	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
肝臓関連事象	5	1.63	0	0.00	3	1.47	1	0.49	2	8.70	0	0.00
腹水	0	0.00	0	0.00	2	0.98	0	0.00	2	8.70	0	0.00
肝壊死	0	0.00	0	0.00	1	0.49	1	0.49	0	0.00	0	0.00
肝障害	5	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

※：各重点調査項目に該当する PT の分類は，医薬品リスク管理計画に従う。

*1：各試験，調査の対象症例数に対する割合

3.5.6.7.1 肝機能障害の悪化

本調査では肝機能障害の悪化は認められなかった。

3.5.7 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例 306 例における、患者背景要因別副作用発現割合を [Table 3-22](#) 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に、以下の患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

【患者背景要因】

性別、年齢、受診区分、体重、分類（インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP 産生腫瘍、その他）、分化度、初診時の臨床進行度、アレルギー歴の有無、ECOG Performance status、既往歴の有無（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、その他）、合併症の有無（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、その他）、本剤投与開始以前の療法の有無（手術、放射線療法）、本剤投与開始以前の薬物療法の有無、職業又は環境による有害物質への曝露の有無、喫煙、間質性肺疾患の家族歴の有無、本剤投与開始直前の薬剤投与の有無（化学療法、抗不整脈薬、抗生物質、抗精神病薬、クロルプロマジン、メチルドパ、プロカインアミド、ヒドララジン）、併用薬剤の有無、原疾患に対する薬物療法以外の治療の有無、開始時 1 日投与量

有意水準を 5% としたとき、以下の要因に有意差が認められたため、調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った。これらの要因について、要因別に副作用の発現割合及び種類を検討した結果、特筆すべき傾向は無く、新たに注意喚起すべき患者背景要因は認められなかった。

- 分化度 (p<0.0001)
- 併用薬剤の有無 (p<0.0001)
- 開始時 1 日投与量 (p=0.0064)

Table 3-22 患者背景要因別副作用発現割合（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定		
			症例数	症例割合*1 (%)	手法	p 値	
全体		306	266	86.93	-	-	
性別	男	153	129	84.31	Fisher	0.2349	
	女	153	137	89.54			
	妊娠：開始時を含む 調査期間中 (対象：女性)*2	無	149	133	89.26		
		有	0	-	-		
		不明・未記載	4	4	100.00		
	授乳：開始時を含む 調査期間中 (対象：女性)*2	無	149	133	89.26		
有		0	-	-			
	不明・未記載	4	4	100.00			
年齢	15 歳未満	0	-	-	Fisher	0.6007	
	15 歳以上 65 歳未満	193	166	86.01			
	65 歳以上	113	100	88.50			
	18 歳未満	1	0	0.00	Fisher	0.1307	
	18 歳以上	305	266	87.21			
受診区分	外来	169	146	86.39	Fisher	0.8649	
	入院	137	120	87.59			
体重	40 kg 未満	21	16	76.19	Mann-Whitney	0.9953	
	40 kg 以上 50 kg 未満	74	66	89.19			
	50 kg 以上 60 kg 未満	97	89	91.75			
	60 kg 以上 70 kg 未満	63	54	85.71			
	70 kg 以上 80 kg 未満	18	16	88.89			
	80 kg 以上	7	5	71.43			
	不明・未記載	26	20	76.92			
分類	非機能性	242	208	85.95	Fisher	0.5270	
	機能性	62	56	90.32			
	不明・未記載	2	2	100.00			
インスリノーマ	無	290	252	86.90	Fisher	1.0000	
	有	14	12	85.71			
	不明・未記載	2	2	100.00			
ガストリノーマ	無	272	234	86.03	Fisher	0.2800	
	有	32	30	93.75			
	不明・未記載	2	2	100.00			
グルカゴノーマ	無	295	256	86.78	Fisher	1.0000	
	有	9	8	88.89			
	不明・未記載	2	2	100.00			
ソマトスタチノーマ	無	301	261	86.71	Fisher	1.0000	
	有	3	3	100.00			
	不明・未記載	2	2	100.00			

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定	
			症例数	症例割合*1 (%)	手法	p 値
VIP 産生腫瘍	無	301	262	87.04	Fisher	0.3461
	有	3	2	66.67		
	不明・未記載	2	2	100.00		
その他	無	303	263	86.80	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
	不明・未記載	2	2	100.00		
分化度	Well differentiated	242	218	90.08	Fisher	<0.0001
	Poorly differentiated	40	26	65.00		
	その他	2	1	50.00		
	不明・未記載	22	21	95.45		
初診時の臨床進行度	Localized	39	35	89.74	Fisher	0.3248
	Regional	32	25	78.13		
	Distant	232	203	87.50		
	不明・未記載	3	3	100.00		
アレルギー歴	無	272	236	86.76	Fisher	0.5499
	有	27	25	92.59		
	不明・未記載	7	5	71.43		
ECOG Performance status	0	193	171	88.60	Mann-Whitney	0.1034
	1	83	73	87.95		
	2	22	18	81.82		
	3	7	3	42.86		
	4	0	-	-		
	不明・未記載	1	1	100.00		
既往歴	無	221	188	85.07	Fisher	0.1826
	有	84	77	91.67		
	不明・未記載	1	1	100.00		
結核	無	303	263	86.80	Fisher	1.0000
	有	3	3	100.00		
帯状疱疹	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
B 型肝炎	無	266	228	85.71	Fisher	0.1322
	有	40	38	95.00		
その他の感染症	無	286	247	86.36	Fisher	0.4898
	有	20	19	95.00		
悪性腫瘍	無	282	244	86.52	Fisher	0.7520
	有	24	22	91.67		
間質性肺疾患	無	302	262	86.75	Fisher	1.0000
	有	4	4	100.00		
血液学的疾患	無	303	263	86.80	Fisher	1.0000
	有	3	3	100.00		

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定	
			症例数	症例割合*1 (%)	手法	p 値
肝機能障害	無	301	262	87.04	Fisher	0.5061
	有	5	4	80.00		
腎機能障害	無	302	262	86.75	Fisher	1.0000
	有	4	4	100.00		
その他	無	259	222	85.71	Fisher	0.2333
	有	46	43	93.48		
	不明・未記載	1	1	100.00		
合併症	無	110	92	83.64	Fisher	0.2185
	有	196	174	88.78		
結核	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
帯状疱疹	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
B型肝炎	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
その他の感染症	無	294	255	86.73	Fisher	1.0000
	有	12	11	91.67		
悪性腫瘍	無	270	235	87.04	Fisher	0.7965
	有	36	31	86.11		
間質性肺疾患	無	303	263	86.80	Fisher	1.0000
	有	3	3	100.00		
血液学的疾患	無	277	244	88.09	Fisher	0.0794
	有	29	22	75.86		
肝機能障害	無	271	236	87.08	Fisher	0.7914
	有	35	30	85.71		
腎機能障害	無	298	258	86.58	Fisher	0.6028
	有	8	8	100.00		
その他	無	135	112	82.96	Fisher	0.0875
	有	170	153	90.00		
	不明・未記載	1	1	100.00		
本剤投与開始以前の治療	無	134	115	85.82	Fisher	0.6132
	有	172	151	87.79		
手術	無	135	115	85.19	Fisher	0.4952
	有	171	151	88.30		
放射線療法	無	295	257	87.12	Fisher	0.6420
	有	11	9	81.82		
本剤投与開始以前の薬物療法	無	130	109	83.85	Fisher	0.1749
	有	176	157	89.20		
職業又は環境による有害物質への曝露	無	281	245	87.19	Fisher	1.0000
	有	2	2	100.00		

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定	
			症例数	症例割合*1 (%)	手法	p 値
	不明・未記載	23	19	82.61		
喫煙	無	208	183	87.98	Fisher	0.4270
	現在吸っている	20	16	80.00		
	過去に吸っていた	44	37	84.09		
	不明・未記載	34	30	88.24		
間質性肺疾患の家族歴	無	262	229	87.40	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
	不明・未記載	43	36	83.72		
本剤投与開始直前の薬剤投与	無	265	231	87.17	Fisher	0.6167
	有	39	33	84.62		
	不明・未記載	2	2	100.00		
化学療法(メソトレキサート, プレオマイシン等)	無	289	253	87.54	Fisher	0.2543
	有	17	13	76.47		
抗不整脈薬(アミオダロン等)	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
抗生物質	無	291	252	86.60	Fisher	0.7022
	有	15	14	93.33		
抗精神病薬	無	297	258	86.87	Fisher	1.0000
	有	9	8	88.89		
クロルプロマジン	無	305	265	86.89	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
メチルドパ	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
プロカインアミド	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
ヒドララジン	無	306	266	86.93	Fisher	-
	有	0	-	-		
併用薬剤	無	43	25	58.14	Fisher	<0.0001
	有	263	241	91.63		
原疾患に対する薬物療法以外の治療	無	272	239	87.87	Fisher	0.1782
	有	34	27	79.41		
開始時 1 日投与量	2.5 mg 未満	0	-	-	Mann-Whitney	0.0064
	2.5 mg	0	-	-		
	2.5 mg 超 5 mg 未満	0	-	-		
	5 mg	41	30	73.17		
	5 mg 超 10 mg 未満	1	1	100.00		
	10 mg	264	235	89.02		
	10 mg 超	0	-	-		

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリの症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計, 症例割合の分母は性別: 女とした

分化度 (p<0.0001)

副作用発現割合は，“分化度” 「Well differentiated」及び「Poorly differentiated」で、それぞれ 90.08% (218/242 例) 及び 65.00% (26/40 例) であり、分化度が「Well differentiated」の症例で副作用発現割合が高く、調整した解析でも有意差が認められた。

「Well differentiated」の主な副作用（上位 5 事象）は口内炎 123 例（50.83%），間質性肺疾患 44 例（18.18%），発疹 34 例（14.05%），血小板数減少 31 例（12.81%），高血糖 27 例（11.16%）であった。「Poorly differentiated」の主な副作用（上位 5 事象）は口内炎 9 例（22.50%），血小板数減少 7 例（17.50%），間質性肺疾患 5 例（12.50%），悪心及び発疹が各 4 例（10.00%）であった。両群で認められた主な副作用の種類は概ね類似しており、「Well differentiated」の症例に特定の傾向は認められなかった。

「Well differentiated」の症例は「Poorly differentiated」と比較して、本剤使用期間が長くなる傾向が認められた。その結果として、本剤の曝露量が増えるため、「Well differentiated」の症例での副作用発現割合が高くなった可能性が考えられる。

併用薬剤の有無 (p<0.0001)

副作用発現割合は，“併用薬剤” 「無」及び「有」で、それぞれ 58.14% (25/43 例) 及び 91.63% (241/263 例) であり、併用薬剤が「有」の症例で副作用発現割合が高く、調整した解析でも有意差が認められた。

併用薬剤あり群の主な副作用（上位 5 事象）は口内炎 136 例（51.71%），間質性肺疾患 52 例（19.77%），発疹及び血小板数減少が各 38 例（14.45%），高血糖 29 例（11.03%）であり、併用薬剤なし群の主な副作用（上位 6 事象）は口内炎 9 例（20.93%），血小板数減少 7 例（16.28%），間質性肺疾患 6 例（13.95%），高血糖，貧血及び好中球数減少が各 3 例（6.98%）であった。両群で認められた主な副作用の種類は概ね類似しており、「併用薬剤あり」の症例に特定の傾向は認められなかった。

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。

開始時 1 日投与量 (p=0.0064)

副作用発現割合は，“開始時 1 日投与量” 「10 mg」が 89.02% (235/264 例)，「5 mg 超 10 mg 未満」が 100.00% (1/1 例)，「5 mg」が 73.17% (30/41 例) であり，調整した解析でも有意差が認められた。

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。

3.5.8 特別な背景を有する患者

3.5.8.1 小児

安全性解析対象症例 306 例中，小児 (15 歳未満) の使用症例は報告されなかった。

3.5.8.2 高齢者

高齢者で 5%以上発現した副作用を [Table 3-23](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中，113 例 (36.93%) が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者の副作用発現割合は 88.5% (100/113 例) であり，非高齢者の副作用発現割合 86.01% (166/193 例) と比較して，有意差は認められなかった。

高齢者で 5%以上発現した副作用は，口内炎 47 例 (41.59%)，間質性肺疾患 29 例 (25.66%)，血小板数減少 19 例 (16.81%)，高血糖 12 例 (10.62%)，下痢 10 例 (8.85%)，貧血及び末梢性浮腫が各 8 例 (7.08%)，発疹 7 例 (6.19%)，倦怠感及び白血球数減少が各 6 例 (5.31%) であった。いずれも非高齢者にも発現が認められており，高齢者に特異的に発現頻度が高い副作用は認められなかった。

また，高齢者の重篤な副作用発現割合は 24.78% (28/113 例) であり，非高齢者の 21.24% (41/193 例) と比較して，違いは認められなかった。転帰は回復 16 件，軽快 14 件，未回復 10 件，死亡 4 件であった。転帰が死亡となった重篤な副作用は「敗血症」，「肺炎」，「肺炎，肺臓炎」各 1 例であった。

本調査では高齢者と非高齢者の副作用発現割合及び副作用の種類に違いは認められなかったものの，一般に高齢者では生理機能が低下しており，副作用が重篤化する傾向にあるので注意が必要である。また，高齢者に関しては，添付文書の「1. 慎重投与」，「5. 高齢者への投与」の項にて，医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-23 高齢者で5%以上発現した副作用（安全性解析対象症例）

	高齢者		非高齢者		不明・未記載		合計	
症例数	113		193		0		306	
副作用発現症例数 (%)	100	88.5	166	86.01	0	0	266	86.93
事象名	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)	症例数	症例割合*1 (%)
貧血	8	7.08	19	9.84	0	0.00	27	8.82
高血糖	12	10.62	20	10.36	0	0.00	32	10.46
間質性肺疾患	29	25.66	29	15.03	0	0.00	58	18.95
下痢	10	8.85	10	5.18	0	0.00	20	6.54
口内炎	47	41.59	98	50.78	0	0.00	145	47.39
発疹	7	6.19	32	16.58	0	0.00	39	12.75
倦怠感	6	5.31	10	5.18	0	0.00	16	5.23
末梢性浮腫	8	7.08	5	2.59	0	0.00	13	4.25
血小板数減少	19	16.81	26	13.47	0	0.00	45	14.71
白血球数減少	6	5.31	7	3.63	0	0.00	13	4.25

*1：分類別対象症例数に対する割合

3.5.8.3 妊産婦

安全性解析対象症例 306 例中、妊産婦の使用症例は報告されなかった。

3.5.8.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害を合併する患者の副作用を Table 3-24 に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、腎機能障害を合併する患者は 8 例 (2.61%) であった。症例数が限定的であるため、統計学的な考察はできなかった。

腎機能障害を合併する患者の副作用発現割合は 100% (8/8 例) であり、腎機能障害を合併しない患者の副作用発現割合 86.58% (258/298 例) であった。

腎機能障害を合併する患者で 2 例以上発現した副作用は、口内炎及び血小板数減少が各 3 例 (37.50%)、帯状疱疹及び白血球数減少が各 2 例 (25.00%) であった。いずれも腎機能障害を合併しない患者にも発現が認められた事象であり、腎機能障害を合併する患者に特異的に発現頻度が高い副作用は認められなかった。

また、腎機能障害を合併する患者の重篤な副作用発現割合は 25.00% (2/8 例) であり、腎機能障害を合併しない患者の重篤な副作用発現割合は 22.48% (67/298 例) であった。腎機能障害を合併する患者の重篤な副作用は間質性肺疾患、好中球数減少及び白血球数減少の各 1 例であった。

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 8 例中、腎機能障害が悪化した症例は認められなかった。なお、腎機能障害合併症例において重点調査項目の血清クレアチニン、BUN、尿酸及び尿蛋白に関する臨床検査値の異常は認めなかった。

腎機能障害を合併する患者の本剤使用に関しては、添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項で、「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」と医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-24 腎機能障害を合併する患者の副作用（安全性解析対象症例）

症例数	腎機能障害 無		腎機能障害 有		不明・未記載		合計	
	症例数	症例割合 *1 (%)	症例数	症例割合 *1 (%)	症例数	症例割合 *1 (%)	症例数	症例割合 *1 (%)
副作用発現症例数 (%)	258	86.58	8	100	0	0	266	86.93
事象名	症例数	症例割合 *1 (%)	症例数	症例割合 *1 (%)	症例数	症例割合 *1 (%)	症例数	症例割合 *1 (%)
帯状疱疹	5	1.68	2	25.00	0	0.00	7	2.29
貧血	26	8.72	1	12.50	0	0.00	27	8.82
高血糖	31	10.40	1	12.50	0	0.00	32	10.46
食欲減退	9	3.02	1	12.50	0	0.00	10	3.27
間質性肺疾患	57	19.13	1	12.50	0	0.00	58	18.95
肺臓炎	5	1.68	1	12.50	0	0.00	6	1.96
下痢	19	6.38	1	12.50	0	0.00	20	6.54
口内炎	142	47.65	3	37.50	0	0.00	145	47.39
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6	2.01	1	12.50	0	0.00	7	2.29
発疹	38	12.75	1	12.50	0	0.00	39	12.75
倦怠感	15	5.03	1	12.50	0	0.00	16	5.23
好中球数減少	18	6.04	1	12.50	0	0.00	19	6.21
血小板数減少	42	14.09	3	37.50	0	0.00	45	14.71
白血球数減少	11	3.69	2	25.00	0	0.00	13	4.25

*1: 分類別対象症例数に対する割合

3.5.8.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する患者の 5%以上発現した副作用を [Table 3-25](#) に示す。

安全性解析対象症例 306 例中、肝機能障害を合併する患者は 35 例（11.44%）であった。

肝機能障害を合併する患者の副作用発現割合は 85.71%（30/35 例）であり、肝機能障害を合併しない患者の 87.08%（236/271 例）と比較して、統計的に違いは認められなかった。

肝機能障害を合併する患者の 5%以上発現した副作用は、口内炎 15 例 (42.86%)、発疹 7 例 (20.00%)、血小板数減少 5 例 (14.29%)、貧血、間質性肺疾患及び下痢が各 4 例 (11.43%)、細菌性肺炎、高血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び白血球数減少が各 3 例 (8.57%)、好中球減少症、食欲減退、味覚異常、嘔吐、胆管炎、肝機能異常、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、疲労、末梢性浮腫、発熱及び血中クレアチニン増加が各 2 例 (5.71%) であった。これらの副作用のうち、細菌性肺炎は肝機能障害を合併する患者のみにしか発現していなかったが、いずれも本剤中止・休薬若しくは本剤以外の薬物治療により回復若しくは軽快していた。

また、肝機能障害を合併する患者の重篤な副作用発現割合は 34.29% (12/35 例) であり、肝機能障害を合併しない患者の 21.03% (57/271 例) と比較して、違いは認められなかった。肝機能障害を合併する患者の重篤な副作用は、細菌性肺炎 3 例 (8.57%)、胆管炎及び白血球数減少が各 2 例 (5.71%)、副鼻腔炎、医療機器関連感染、貧血、食欲減退、心不全、間質性肺疾患、肺高血圧症、上腹部痛、下痢、口内炎、嘔吐、発疹、疲労、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加及び血小板数減少が各 1 例 (2.86%) 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 35 例中、肝機能障害が悪化した症例は認められなかった。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 及び総ビリルビンについては、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 3 例 (8.57%) であった。 γ -GTP、Al-P、LDH、総ビリルビンの臨床検査値の異常は認めなかった。

肝機能障害を合併する患者の本剤使用に関しては、添付文書の〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」の項にて、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-25 肝機能障害を合併する患者の5%以上発現した副作用（安全性解析対象症例）

症例数	肝機能障害 無		肝機能障害 有		不明・未記載		合計	
	271		35		0		306	
副作用発現症例数 (%)	236	87.08	30	85.71	0	0	266	86.93
事象名	症例数	症例割 合*1 (%)	症例数	症例割 合*1 (%)	症例数	症例割 合*1 (%)	症例数	症例割 合*1 (%)
細菌性肺炎	0	0.00	3	8.57	0	0.00	3	0.98
貧血	23	8.49	4	11.43	0	0.00	27	8.82
好中球減少症	2	0.74	2	5.71	0	0.00	4	1.31
高血糖	29	10.70	3	8.57	0	0.00	32	10.46
食欲減退	8	2.95	2	5.71	0	0.00	10	3.27
味覚異常	8	2.95	2	5.71	0	0.00	10	3.27
間質性肺疾患	54	19.93	4	11.43	0	0.00	58	18.95
下痢	16	5.90	4	11.43	0	0.00	20	6.54
口内炎	130	47.97	15	42.86	0	0.00	145	47.39
嘔吐	4	1.48	2	5.71	0	0.00	6	1.96
胆管炎	1	0.37	2	5.71	0	0.00	3	0.98
肝機能異常	8	2.95	2	5.71	0	0.00	10	3.27
皮膚乾燥	4	1.48	2	5.71	0	0.00	6	1.96
発疹	32	11.81	7	20.00	0	0.00	39	12.75
斑状丘疹状皮疹	1	0.37	2	5.71	0	0.00	3	0.98
疲労	12	4.43	2	5.71	0	0.00	14	4.58
末梢性浮腫	11	4.06	2	5.71	0	0.00	13	4.25
発熱	10	3.69	2	5.71	0	0.00	12	3.92
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	3.69	3	8.57	0	0.00	13	4.25
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	4.06	3	8.57	0	0.00	14	4.58
血中クレアチニン増加	2	0.74	2	5.71	0	0.00	4	1.31
好中球数減少	16	5.90	3	8.57	0	0.00	19	6.21
血小板数減少	40	14.76	5	14.29	0	0.00	45	14.71
白血球数減少	10	3.69	3	8.57	0	0.00	13	4.25

*1: 分類別対象症例数に対する割合

3.5.9 長期投与時の安全性

期間ごとの副作用発現割合（「366日以上」で2例以上の副作用のみ）を Table 3-26 に示す。また、期間ごとのグレード3以上の副作用発現割合（「366日以上」でグレード3～5が1例以上の副作用のみを抜粋）を Table 3-27 に示す。

366日以上で副作用の発現例数が2例以上の副作用は、感染症（SOC：感染症および寄生虫症）が2.84%（4/141例）、口内炎及び悪性新生物進行が各2.13%（3/141例）、間質性肺疾患、血小板数減少、高血糖、肝機能異常、高血圧、心不全及び腓神経内分泌腫瘍が各1.42%（2/141例）であった。

また、366日以上で発現したグレード3以上の副作用は、高血糖、心不全及び肝機能異常が各1.42%（2/141例）、感染症（SOC：感染症および寄生虫症）、血小板数減少、上腹部痛、腸閉塞、脊椎炎及び膀胱出血が各0.71%（1/141例）であった。

症例数は限定的であるが、366日を超えて本剤を投与した際、発現頻度が著しく高くなる副作用は認められなかった。そのため、本剤の長期投与に対する更なる注意喚起の必要はないものと考えている。

Table 3-26 期間ごとの副作用発現割合（安全性解析対象症例）

副作用名 （「366日以上」で副作用が 2例以上発現している副作用 のみを抜粋）	90日以下 n=306		91日~180日 n=250		181日~365日 n=201		366日以上 n=141		期間不明・未記載 -	
	症例数	症例割	症例数	症例割	症例数	症例割	症例数	症例割	症例数	症例割
		合*1 (%)		合*1 (%)		合*1 (%)		合*1 (%)		合*1 (%)
感染症*2	23	7.52	6	2.40	11	5.47	4	2.84	-	-
口内炎	131	42.81	5	2.00	4	1.99	3	2.13	2	-
悪性新生物進行	-	-	-	-	-	-	3	2.13	-	-
間質性肺疾患	36	11.76	16	6.40	4	1.99	2	1.42	-	-
血小板数減少	41	13.40	2	0.80	-	-	2	1.42	-	-
高血糖	23	7.52	4	1.60	3	1.49	2	1.42	-	-
肝機能異常	7	2.29	-	-	1	0.50	2	1.42	-	-
高血圧	2	0.65	1	0.40	2	1.00	2	1.42	-	-
心不全	-	-	1	0.40	-	-	2	1.42	-	-
腓神経内分泌腫瘍	-	-	-	-	-	-	2	1.42	-	-

*1：発現までの期間別症例数に対する割合

*2：SOC「感染症および寄生虫症」で集計

Table 3-27 期間ごとのグレード3以上の副作用発現割合（安全性解析対象症例）

副作用名 (「366日以上」でグ レード3-5が1例以上 発現している副作用の みを抜粋)	90日以下		91日~180日		181日~365日		366日以上		期間不明・未 記載	
	n=306		n=250		n=201		n=141		-	
	グレード3-5		グレード3-5		グレード3-5		グレード3-5		グレード3-5	
	症例 数	症例 割合*1 (%)	症例 数	症例 割合*1 (%)	症例 数	症例 割合*1 (%)	症例 数	症例 割合*1 (%)	症例 数	症例 割合*1 (%)
高血糖	11	3.59	2	0.80	-	-	2	1.42	-	-
心不全	-	-	1	0.40	-	-	2	1.42	-	-
肝機能異常	1	0.33	-	-	-	-	2	1.42	-	-
感染症*2	7	2.29	3	1.20	1	0.50	1	0.71	-	-
血小板数減少	9	2.94	-	-	-	-	1	0.71	-	-
上腹部痛	-	-	-	-	-	-	1	0.71	-	-
腸閉塞	-	-	-	-	-	-	1	0.71	-	-
脊椎炎	-	-	-	-	-	-	1	0.71	-	-
膀胱出血	-	-	-	-	-	-	1	0.71	-	-

*1: 発現までの期間別症例数に対する割合

*2: SOC「感染症および寄生虫症」で集計

3.6 有効性

本調査では、RECISTに基づいて調査担当医師が抗腫瘍効果を判定しており、各症例の最良総合効果がCR又はPR又はSDを有効（抗腫瘍効果あり）、PDを無効（抗腫瘍効果なし）と定義した。

一方、承認時（2324試験）では、RECISTに基づいて治験責任医師が抗腫瘍効果を判定しており、その最良総合効果を本調査の比較として示した。

3.6.1 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果を Table 3-28 に示す。

有効性解析対象症例 248 例のうち、CR が 4 例（1.61%）、PR が 36 例（14.52%）、SD が 176 例（70.97%）及び PD が 32 例（12.90%）であった。

本調査の有効割合（CR+PR+SD）は 87.10%（216/248 例）であり、承認時（2324 試験、全体）の 77.78%（161/207 例）及び承認時（2324 試験、日本）の 86.96%（20/23 例）と類似した結果であったため、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆された。

Table 3-28 抗腫瘍効果（有効性解析対象症例）

抗腫瘍効果*1	CR	PR	SD	PD	合計
症例数	4	36	176	32	248
症例割合（%）*2	1.61	14.52	70.97	12.90	100.00

*1：Best Response で集計

*2：対象症例数に対する割合

3.6.2 奏効割合

奏効割合の比較を Table 3-29 に示す。

奏効割合は RECIST に基づく最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。

本調査、承認時（2324 試験、全体）及び承認時（2324 試験、日本）の奏効割合（CR+PR）は、それぞれ 16.13%（40/248 例）、4.83%（10/207 例）及び 4.35%（1/23 例）であり、本調査の奏効割合が高かった。また、承認時（2324 試験）では確認されていなかった CR が、本調査では 4 例（1.61%）確認され、PR の症例割合も 14.52% と承認時（2324 試験）に比べて高かった。使用実態下では、本剤の単剤治療としての効果は勿論であるが、他の抗悪性腫瘍薬との併用もされているため、奏効割合が承認時（2324 試験）より高くなった可能性が考えられた。

Table 3-29 奏効割合の比較

抗腫瘍効果*1	特定使用成績調査 N=248	2324 試験（全体） N=207	2324 試験（日本） N=23
奏効割合-n（%）	40（16.13）	10（4.83）	1（4.35）
CR-n（%）	4（1.61）	0（0）	0（0）
PR-n（%）	36（14.52）	10（4.83）	1（4.35）

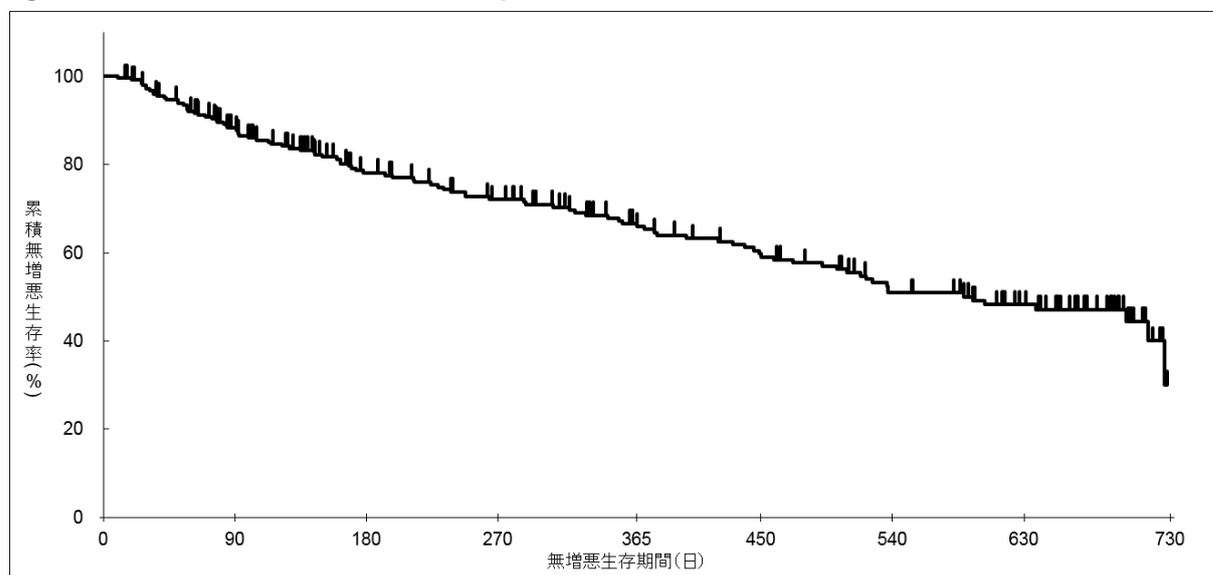
*1：Best Response で集計

3.6.3 無増悪生存期間

本調査の無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）を Figure 3-3 に示す。

有効性解析対象症例 248 例における無増悪生存期間（PFS）の中央値は 595.00 日（19.55 カ月；1 カ月を 30.4375 日として算出）であり、承認時（2324 試験，全体）の 11.04 カ月，承認時（2324 試験，日本）の 19.45 カ月と比較して，類似した結果であった。

また，本調査での 180 日，365 日及び 730 日の累積無増悪生存率はそれぞれ 78.10%（95% CI: 72.02 – 83.02），65.93%（95% CI: 58.79 – 72.12）及び 30.03%（95% CI: 13.00 – 49.20）であった。

Figure 3-3 無増悪生存期間（Kaplan-Meier 曲線）

無増悪生存期間（日）	累積無増悪生存率（%）	95%信頼区間	累積無増悪生存率（%）	点推定（日）
0	100.00	-	50	595.00
180	78.10	72.02 ~ 83.02		
365	65.93	58.79 ~ 72.12		
730	30.03	13.00 ~ 49.20		

3.6.4 患者背景要因別有効性解析

有効性解析対象症例 248 例の患者背景要因別抗腫瘍効果を Table 3-30 に示す。

有効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に、以下の患者背景要因別に抗腫瘍効果有効症例割合の解析を行った。

【患者背景要因】

性別，年齢，受診区分，体重，分類（インスリノーマ，ガストリノーマ，グルカゴノーマ，ソマトスタチノーマ，VIP 産生腫瘍，その他），分化度，初診時の臨床進行度，アレルギー歴の有無，ECOG Performance status，既往歴の有無（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，その他），合併症の有無（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，その他），本剤投与開始以前の治療の有無（手術，放射線療法），本剤投与開始以前の薬物療法の有無，職業又は環境による有害物質への曝露の有無，喫煙，間質性肺疾患の家族歴の有無，本剤投与開始直前の薬剤投与の有無（化学療法，抗不整脈薬，抗生物質，抗精神病薬，クロルプロマジン，メチルドパ，プロカインアミド，ヒドララジン），併用薬剤の有無，原疾患に対する薬物療法以外の治療の有無，開始時 1 日投与量

有意水準を 5% としたとき，以下の要因に有意差が認められたため，調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った。これらの要因について，要因別の有効割合の検討を行った結果，特筆すべき傾向は無く，新たに注意喚起すべき患者背景要因は認められなかった。

- 年齢 (p=0.0044)
- 体重 (p=0.0316)
- 分化度 (p<0.0001)

Table 3-30 患者背景要因別抗腫瘍効果（有効性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	抗腫瘍効果有効 ³			検定	
			症例数	症例割合 ^{*1} (%)	手法	p 値	
全体		248	216	87.10	-	-	
性別	男	128	114	89.06	Fisher	0.3512	
	女	120	102	85.00			
	妊娠：開始時を含む 調査期間中(対象：女性) ^{*2}	無	117	100	85.47	/	/
		有	0	-	-		
	授乳：開始時を含む 調査期間中(対象：女性) ^{*2}	無	117	100	85.47	/	/
		有	0	-	-		
	不明・未記載	3	2	66.67	/	/	
年齢	15歳未満	0	-	-	Fisher	0.0044	
	15歳以上 65歳未満	166	152	91.57			
	65歳以上	82	64	78.05			
	18歳未満	0	-	-	Fisher	-	
	18歳以上	248	216	87.10			
受診区分	外来	146	131	89.73	Fisher	0.1777	
	入院	102	85	83.33			
体重	40 kg 未満	13	10	76.92	Mann-Whitney	0.0316	
	40 kg 以上 50 kg 未満	54	42	77.78			
	50 kg 以上 60 kg 未満	81	72	88.89			
	60 kg 以上 70 kg 未満	55	48	87.27			
	70 kg 以上 80 kg 未満	17	17	100.00			
	80 kg 以上	7	6	85.71			
	不明・未記載	21	21	100.00			/
分類	非機能性	195	167	85.64	Fisher	0.2524	
	機能性	51	47	92.16			
	不明・未記載	2	2	100.00			/
インスリノーマ	無	235	203	86.38	Fisher	0.3680	
	有	11	11	100.00			
	不明・未記載	2	2	100.00			/
ガストリノーマ	無	219	189	86.30	Fisher	0.5460	
	有	27	25	92.59			
	不明・未記載	2	2	100.00			/
グルカゴノーマ	無	238	206	86.55	Fisher	0.6014	
	有	8	8	100.00			

患者背景要因		症例数	抗腫瘍効果有効 ³		検定	
			症例数	症例割合 ^{*1} (%)	手法	p 値
	不明・未記載	2	2	100.00		
ソマトスタチノーマ	無	243	212	87.24	Fisher	0.3429
	有	3	2	66.67		
	不明・未記載	2	2	100.00		
VIP 産生腫瘍	無	245	214	87.35	Fisher	0.1301
	有	1	0	0.00		
	不明・未記載	2	2	100.00		
その他	無	245	213	86.94	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
	不明・未記載	2	2	100.00		
分化度	Well differentiated	206	186	90.29	Fisher	<0.0001
	Poorly differentiated	24	14	58.33		
	その他	2	1	50.00		
	不明・未記載	16	15	93.75		
初診時の臨床進行度	Localized	28	23	82.14	Fisher	0.5004
	Regional	27	25	92.59		
	Distant	191	166	86.91		
	不明・未記載	2	2	100.00		
アレルギー歴	無	220	191	86.82	Fisher	0.7485
	有	22	20	90.91		
	不明・未記載	6	5	83.33		
ECOG Performance status	0	175	156	89.14	Mann-Whitney	0.0643
	1	53	46	86.79		
	2	16	12	75.00		
	3	3	1	33.33		
	4	0	-	-		
	不明・未記載	1	1	100.00		
既往歴	無	181	156	86.19	Fisher	0.6690
	有	66	59	89.39		
	不明・未記載	1	1	100.00		
結核	無	246	214	86.99	Fisher	1.0000
	有	2	2	100.00		
帯状疱疹	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
B 型肝炎	無	210	182	86.67	Fisher	0.7955

患者背景要因		症例数	抗腫瘍効果有効 ³⁾		検定	
			症例数	症例割合 ^{*1} (%)	手法	p 値
	有	38	34	89.47		
その他の感染症	無	232	201	86.64	Fisher	0.7018
	有	16	15	93.75		
悪性腫瘍	無	233	202	86.70	Fisher	0.7005
	有	15	14	93.33		
間質性肺疾患	無	247	215	87.04	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
血液学的疾患	無	245	213	86.94	Fisher	1.0000
	有	3	3	100.00		
肝機能障害	無	244	213	87.30	Fisher	0.4266
	有	4	3	75.00		
腎機能障害	無	244	212	86.89	Fisher	1.0000
	有	4	4	100.00		
その他	無	211	183	86.73	Fisher	1.0000
	有	36	32	88.89		
	不明・未記載	1	1	100.00		
合併症	無	92	76	82.61	Fisher	0.1189
	有	156	140	89.74		
結核	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
帯状疱疹	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
B型肝炎	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
その他の感染症	無	238	207	86.97	Fisher	1.0000
	有	10	9	90.00		
悪性腫瘍	無	223	193	86.55	Fisher	0.7517
	有	25	23	92.00		
間質性肺疾患	無	245	213	86.94	Fisher	1.0000
	有	3	3	100.00		
血液学的疾患	無	226	198	87.61	Fisher	0.5008
	有	22	18	81.82		
肝機能障害	無	219	189	86.30	Fisher	0.3910
	有	29	27	93.10		
腎機能障害	無	242	212	87.60	Fisher	0.1738
	有	6	4	66.67		

患者背景要因		症例数	抗腫瘍効果有効 ³		検定	
			症例数	症例割合 ^{*1} (%)	手法	p 値
その他	無	109	92	84.40	Fisher	0.3405
	有	138	123	89.13		
	不明・未記載	1	1	100.00		
本剤投与開始以前の治療	無	106	91	85.85	Fisher	0.7026
	有	142	125	88.03		
手術	無	106	91	85.85	Fisher	0.7026
	有	142	125	88.03		
放射線療法	無	243	211	86.83	Fisher	1.0000
	有	5	5	100.00		
本剤投与開始以前の薬物療法	無	111	94	84.68	Fisher	0.3440
	有	137	122	89.05		
職業又は環境による有害物質への曝露	無	227	197	86.78	Fisher	1.0000
	有	2	2	100.00		
	不明・未記載	19	17	89.47		
喫煙	無	161	141	87.58	Fisher	1.0000
	現在吸っている	18	16	88.89		
	過去に吸っていた	41	36	87.80		
	不明・未記載	28	23	82.14		
間質性肺疾患の家族歴	無	214	185	86.45	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
	不明・未記載	33	30	90.91		
本剤投与開始直前の薬剤投与	無	214	186	86.92	Fisher	1.0000
	有	33	29	87.88		
	不明・未記載	1	1	100.00		
化学療法(メソトレキサート, プレオマイシン等)	無	234	204	87.18	Fisher	0.6985
	有	14	12	85.71		
抗不整脈薬(アミオダロン等)	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
抗生物質	無	236	205	86.86	Fisher	1.0000
	有	12	11	91.67		
抗精神病薬	無	240	210	87.50	Fisher	0.2757
	有	8	6	75.00		
クロルプロマジン	無	247	215	87.04	Fisher	1.0000
	有	1	1	100.00		
メチルドパ	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		

患者背景要因		症例数	抗腫瘍効果有効 ^{*3}		検定	
			症例数	症例割合 ^{*1} (%)	手法	p 値
プロカインアミド	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
ヒドララジン	無	248	216	87.10	Fisher	-
	有	0	-	-		
併用薬剤	無	32	26	81.25	Fisher	0.2696
	有	216	190	87.96		
原疾患に対する薬物療法以外の治療	無	216	186	86.11	Fisher	0.3937
	有	32	30	93.75		
開始時 1 日投与量	2.5 mg 未満	0	-	-	Mann-Whitney	0.6203
	2.5 mg	0	-	-		
	2.5 mg 超 5 mg 未満	0	-	-		
	5 mg	29	26	89.66		
	5 mg 超 10 mg 未満	1	1	100.00		
	10 mg	218	189	86.70		
	10 mg 超	0	-	-		

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリの症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計，症例割合の母数は女性のみとした

*3 Best Response が CR, PR, SD のいずれかと判断された場合，有効とする

年齢 (p=0.0044)

年齢については、「3.6.5.2 高齢者」に記載した。

体重 (p=0.0316)

体重別の有効割合は“40 kg 未満” 76.92% (10/13 例)， “40 kg 以上 50 kg 未満” 77.78% (42/54 例)， “50 kg 以上 60 kg 未満” 88.89% (72/81 例)， “60 kg 以上 70 kg 未満” 87.27% (48/55 例)， “70 kg 以上 80 kg 未満” 100.00% (17/17 例)， “80 kg 以上” 85.71% (6/7 例) であった。

調整解析の結果，“年齢”で調整した解析では有意差が認められなかった。したがって，患者背景要因別抗腫瘍効果の解析において“体重”で有意差が認められたのは，“年齢”の影響によるものであった可能性が示唆された。

分化度 (p<0.0001)

有効割合は，“分化度”「Well differentiated」及び「Poorly differentiated」で、それぞれ 90.29% (186/206 例) 及び 58.33% (14/24 例) であり，分化度が「Well differentiated」の症例で有効割合が高く，調整解析でも有意差が認められた。

Poorly differentiated は原発巣及び転移巣にかかわらず予後不良であると「膵・消化管神経内分泌腫瘍ガイドライン 2013」で報告されていることから，分化度が本剤の抗腫瘍効果に影響を与える可能性が考えられる (今村 他 2015)。

3.6.5 特別な背景を有する患者

3.6.5.1 小児

有効性解析対象症例 248 例中，小児 (15 歳未満) の使用症例は報告されなかった。

3.6.5.2 高齢者

有効性解析対象症例 248 例中，高齢者 (65 歳以上) は 82 例であった。

“65 歳以上”の有効割合 78.05% (64/82 例) に比べて“15 歳以上 65 歳未満”の有効割合 91.57% (152/166 例) のほうが高く，調整解析でも有意差が認められた。なお，本調査では“65 歳以上”に比べて“15 歳以上 65 歳未満”の方に本剤使用期間が長くなる傾向が認められたことが有効性に影響を与えた可能性が考えられる。

3.6.5.3 妊産婦

有効性解析対象症例 248 例中，妊産婦の使用症例は報告されなかった。

3.6.5.4 腎機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 248 例中，腎機能障害を合併する患者は 6 例であった。症例数が限定的であるため，統計学的な考察はできなかった。

腎機能障害を合併する症例の有効割合は 66.67% (4/6 例) であり，腎機能障害を合併しない症例の有効割合は 87.60% (212/242 例) であった。

3.6.5.5 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 248 例中，肝機能障害を合併する患者は 29 例であった。

肝機能障害を合併する症例の有効割合は 93.10% (27/29 例) であり，肝機能障害を合併しない症例での有効割合 86.30% (189/219 例) と統計学的に有意な違いは認められなかった。

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 306 例中、小児（18歳未満）への使用例は 1 例報告された。なお、副作用は認められなかった。

3.7.1.2 小児（18歳未満）の有効性

有効性解析対象症例 248 例中、小児（18歳未満）の使用症例は報告されなかった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

調査開始時（2011年12月22日）より調査終了日（2018年1月18日）までに、400施設から1,019例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は339例であった。

安全性解析対象症例は306例、有効性解析対象症例は248例であった。

4.1.1 安全性

- 本調査では266例に副作用を認め、副作用発現割合は86.93%（266/306例）であった。一方、承認時（2324試験、日本人23例を含む）での副作用発現割合は95.6%（195/204例）であった。本調査及び承認時（2324試験）の副作用発現割合に大きな違いは認めなかった。
- 本調査の主な副作用（発現割合5%以上）は、口内炎145例（47.39%）、間質性肺疾患58例（18.95%）、血小板数減少45例（14.71%）、発疹39例（12.75%）、高血糖32例（10.46%）、貧血27例（8.82%）、下痢20例（6.54%）、好中球数減少19例（6.21%）及び倦怠感16例（5.23%）であった。本調査で高頻度に認めた副作用は、いずれも承認時（2324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。
- 本調査では69例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は22.55%（69/306例）であった。一方、承認時（2324試験、日本人23例を含む）での重篤な副作用発現割合は21.6%（44/204例）であった。本調査及び承認時（2324試験）の重篤な副作用発現割合に大きな違いは認めなかった。
- 本調査の主な重篤な副作用は、間質性肺疾患16例（5.23%）、口内炎6例（1.96%）及び白血球数減少5例（1.63%）であった。一方、承認時（2324試験、日本人23例を含む）での主

な重篤な副作用は、肺臓炎 6 例 (2.9%) 及び貧血 5 例 (2.5%) であり、最も多くみられた重篤な副作用が間質性肺疾患関連事象という点で類似性が認められた。

- 本調査の重点調査項目の副作用発現割合は、口内炎が 147 例 (48.04%)、間質性肺疾患が 64 例 (20.92%)、高血糖が 57 例 (18.63%)、感染症が 44 例 (14.38%)、腎臓関連事象が 6 例 (1.96%)、肝臓関連事象が 5 例 (1.63%) 及び血清クレアチニンの上昇が 4 例 (1.31%) であり、本調査での重点調査項目に該当する肝機能障害の悪化及び腎機能障害の悪化は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者での安全性については、特記すべき事項は認められなかった。

以上の結果より、本調査では承認時 (2324 試験) と同様の安全性プロファイルが確認され、特別な背景を有する患者や重点調査項目についても特記すべき傾向が認められなかったことから、更なる追加の安全対策は不要であると考えている。

4.1.2 有効性

- 本調査の RECIST に基づく抗腫瘍効果は、CR が 4 例 (1.61%)、PR が 36 例 (14.52%)、SD が 176 例 (70.97%) 及び PD が 32 例 (12.90%) であった。
- 本調査の有効割合 (CR+PR+SD) は 87.10% (216/248 例) であり、承認時 (2324 試験、全体) の 77.78% (161/207 例) 及び承認時 (2324 試験、日本) の 86.96% (20/23 例) と類似した結果であったため、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆された。
- 本調査、承認時 (2324 試験、全体) 及び承認時 (2324 試験、日本) の奏効割合 (CR+PR) は、それぞれ 16.13% (40/248 例)、4.83% (10/207 例) 及び 4.35% (1/23 例) であり、本調査の奏効割合が高かった。また、承認時 (2324 試験) では確認されていなかった CR が、本調査では 4 例 (1.61%) 確認され、PR の症例割合も 14.52% と承認時 (2324 試験) に比べて高かった。
- 本調査での無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 19.55 ヶ月であり、承認時 (2324 試験、全体) の 11.04 ヶ月、承認時 (2324 試験、日本) の 19.45 ヶ月と比較して、類似した結果であった。
- 特別な背景を有する患者での有効性においては、特記すべき事項は認められず、承認時 (2324 試験) で得られた有効性プロファイルと比較して、違いは認められなかった。

以上の結果より、本調査では承認時 (2324 試験) と同様の有効性プロファイルが確認された。

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調査方法等の限界」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

当該特定使用成績調査の結果より、p-NET 患者を対象とした本剤の有効性及び安全性プロファイルを把握できたものとする。今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。

6 参考文献

[今村正之, 田中雅夫, 平田公一, 他 (2015)] 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン 1.1版; 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会 (Internet) Available from:< http://jnets.umin.jp/pdf/guideline001_1s.pdf> (Accessed 17 December 2016)