

**ヴォトリエント錠 200 mg 使用成績調査
(CPZP034A1401, 腎細胞癌) の最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、ヴォトリエント錠 200 mg 使用成績調査 (CPZP034A1401, 腎細胞癌) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2014年7月～2019年9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 2020年12月改訂 (第1版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

悪性軟部腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【用法及び用量】

通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※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。

Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables.....	3
List of figures.....	4
1 調査の要約.....	5
2 略号一覧.....	8
3 結果.....	8
3.1 対象患者及び施設数.....	8
3.2 症例構成.....	9
3.3 患者背景.....	10
3.3.1 本剤投与期間中の併用薬及び併用療法.....	13
3.4 本剤の投与状況.....	14
3.4.1 中止症例.....	16
3.5 安全性.....	17
3.5.1 有害事象発現状況.....	17
3.5.2 重篤な有害事象発現状況.....	21
3.5.3 副作用発現状況.....	23
3.5.4 重篤な副作用発現状況.....	26
3.5.5 Grade 3以上の副作用発現状況.....	27
3.5.6 中止に至った有害事象.....	29
3.5.7 本剤減量に至った有害事象.....	31
3.5.8 重点調査項目.....	33
3.5.9 その他の事象.....	43
3.5.10 死亡症例.....	44
3.5.11 患者要因別安全性解析.....	44
3.5.12 特別な背景を有する患者.....	50
3.5.13 組織学的分類別の安全性.....	52
3.6 有効性.....	53
3.6.1 抗腫瘍効果.....	53
3.6.2 全生存期間 (OS).....	53
3.6.3 患者要因別有効性解析.....	54
3.6.4 特別な背景を有する患者.....	61
4 考察.....	61
4.1 調査結果及び結論.....	61
4.1.1 安全性.....	61
4.1.2 有効性.....	62
4.2 調査方法等の限界.....	63
4.3 結果の解釈.....	63

4.4	一般化可能性	63
5	結論	64
6	参考文献	64
7	本文中に含めなかった図表	64
8	付録	71

List of tables

Table 3-1	人口統計学的データ（安全性解析対象症例）	10
Table 3-2	本剤投与期間中の併用薬及び併用療法の有無（安全性解析対象症例）	13
Table 3-3	本剤の投与状況及び観察期間（安全性解析対象症例）	15
Table 3-4	中止・脱落症例内訳（安全性解析対象症例）	17
Table 3-5	投与中止・終了理由と投与期間（安全性解析対象症例）	17
Table 3-6	有害事象発現状況（安全性解析対象症例）	18
Table 3-7	重篤な有害事象発現状況一覧表（安全性解析対象症例）	22
Table 3-8	副作用発現状況一覧表（安全性解析対象症例）	23
Table 3-9	重篤な副作用発現状況一覧表（安全性解析対象症例）	26
Table 3-10	Grade 3以上の副作用発現状況一覧表（安全性解析対象症例）	28
Table 3-11	中止に至った有害事象（安全性解析対象症例）	29
Table 3-12	本剤減量に至った有害事象ごとの例数と開始投与量（安全性解析対象症例）	31
Table 3-13	減量後に増量した場合の安全性（安全性解析対象症例）	32
Table 3-14	増量開始後の有害事象の内訳（安全性解析対象症例 [減量後増量症例]）	33
Table 3-15	重点調査項目の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	34
Table 3-16	重点調査項目の Grade3以上の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	35
Table 3-17	重点調査項目別の副作用の転帰（安全性解析対象症例）	37
Table 3-18	重点調査項目別の Grade3以上の副作用の転帰（安全性解析対象症例）	37
Table 3-19	重点調査項目別の初発の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	38
Table 3-20	患者因子別の副作用発現割合（安全性解析対象症例）	45
Table 3-21	抗腫瘍効果判定（有効性解析対象症例）	53
Table 3-22	患者要因別の奏効割合（有効性解析対象症例）	56
Table 7-1	人口統計学的データ（有効性解析対象症例）	64
Table 7-2	死亡症例の一覧（調査票固定症例）	68

List of figures

Figure 3-1	症例構成	9
Figure 3-2	生存割合に関する Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象症例）	54

1 調査の要約

調査の標題	ヴォトリエント錠 200 mg 使用成績調査（腎細胞癌）
キーワード	日本, パゾパニブ塩酸塩, 腎細胞癌, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	<p>ヴォトリエント錠 200 mg（以下、本剤）は、グラクソ・スミスクライン株式会社にて開発され、本邦では、2012年9月28日に「悪性軟部腫瘍」を効能又は効果として製造販売承認を取得し、2012年11月22日に発売された。また、2014年3月17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承認事項一部変更承認を取得した。本剤の一部変更承認の審査過程では、各臨床試験の結果、腎細胞癌患者及び悪性軟部腫瘍患者との間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められず、また、悪性軟部腫瘍患者を対象とした全例調査の中間解析の結果、新たな安全性上の問題は認められなかったものの、評価資料とした国際共同第III相試験（VEG108844試験）に組み入れられた日本人の腎細胞癌患者数が限定的であることから、腎細胞癌患者を対象とした本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的として、2014年7月1日より使用成績調査を開始した。</p> <p>本剤は2015年11月2日にグラクソ・スミスクライン株式会社からノバルティスファーマ株式会社に承継された品目であり、同日付けで当該使用成績調査もノバルティスファーマ株式会社が引き継ぎ実施した。</p> <p>2016年3月10日に、180例目が本調査に登録され目標症例数である150例（安全性解析対象症例数として）を確保できたため、症例登録を終了した。その後、全症例の調査票を回収固定し、2019年9月27日にデータベースロックし調査終了とした。</p>
調査の課題及び目的	腎細胞癌患者を対象にヴォトリエント錠 200 mg を使用実態下で投与したときの安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とした。
調査デザイン	本調査は、GPSP 省令に従い実施される、対照群を設定しない多施設共同の観察研究（使用成績調査）である。
調査の要件	該当なし。
対象患者	本剤の効能・効果である根治切除不能又は転移性の腎細胞癌と診断され、本剤が初めて処方された患者
主な調査項目	<p>以下の情報を、調査票に記録した。</p> <p>医療機関情報、患者背景（本剤投与開始時）、腎細胞癌に対する前治療薬剤（本剤投与開始時に既に中止されている薬剤）、本剤の投与状況、観察期間終了時の本剤投与継続状況、併用薬剤、腎細胞癌に対する療法（薬剤以外）、有効性（抗腫瘍効果）、妊娠の有無、重点調査項目、有害事象</p>
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2014年7月1日より本調査を開始し、調査期間終了（2019年9月27日）までに、32施設より183例が登録され、そのうち179例の調査票が固定された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例はいずれも178例であった。</p>

	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none">• 安全性解析対象症例 178 例のうち、154 例 (86.52%) に有害事象、49 例 (27.53%) に重篤な有害事象、143 例 (80.34%) に副作用、24 例 (13.48%) に重篤な副作用、67 例 (37.64%) に Grade 3 以上の副作用を認めた。• 重点調査項目事項の副作用を発現した症例は、全体で 99 例 (55.62%) であった。重点調査項目別では、肝機能障害 58 例 (32.58%)、高血圧 47 例 (26.40%)、甲状腺機能異常 20 例 (11.24%)、タンパク尿及びネフローゼ症候群 17 例 (9.55%)、出血関連事象 5 例 (2.81%)、感染症 3 例 (1.69%)、心機能障害及び QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈が各 2 例 (1.12%)、血栓塞栓症、気胸、消化管穿孔及び消化管瘻、及び間質性肺炎が各 1 例 (0.56%) であった。可逆性後白質脳症候群及び創傷治癒遅延は認められなかった。• その他の事象として、本剤のリスク管理計画書で安全性検討事項に設定している膵炎、血栓性微小血管症及び網膜剥離は認められなかった。• 患者要因別の副作用割合に関する安全性解析では、「前治療薬」、「前治療薬：抗腫瘍用薬」、「治療ライン」、「総投与量」の 4 要因において、オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった。• 小児、高齢者、後期高齢者、妊産婦、腎又は肝機能障害合併患者等の、特別な背景を有する患者での安全性において、特記すべき事項は認められなかった。• 細胞学的分類は、淡明細胞型腎細胞癌が最も多く (137 例)、それ以外 [乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、集合管癌 (Bellini 管癌) 及びその他] の組織型 (17 例) においても、特段注意すべき副作用は認められなかった。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none">• 有効性解析対象症例 178 例における、RECIST に基づく奏効割合 (CR + PR) は 20.79% (37/178 例) であった。• 治療ライン別の奏効割合は、一次治療 31.18% (29/93 例)、二次治療 4.55% (1/22 例)、三次治療以降が 11.11% (7/63 例) であった。• 病勢コントロール割合 (CR + PR + SD) は 67.98% (121/178 例) であった。• 本調査の全生存期間 (OS) の中央値は算出できなかった (観察期間を 1 年と設定しており、死亡例数が少なかったため)。52 週 (1 年) 時点の生存割合は、69.27% (95%信頼区間：59.09~77.40) であった。• 患者要因別の奏効割合に関する有効性解析では、「MSKCC リスク分類」、「前治療薬」、「前治療薬：抗腫瘍用薬」、「治療ライン」、「総投与量」、「総投与日数」の 6 要因において、オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった。• 小児、高齢者、妊産婦、腎又は肝機能障害合併患者等の、特別な背景を有する患者での有効性において、特記すべき事項は認められなかった。
--	---

考察	本剤を腎細胞癌に対して使用実態下で投与したときの安全性及び有効性について、承認時の臨床試験と概ね類似した安全性及び有効性のプロファイルが得られた。承認後の使用実態下で新たな問題点は検出されなかったことから、特段の追加対応は不要と考えられる。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
CR	Complete Response	完全奏効
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	-
OS	overall survival	全生存期間
PD	Progressive Disease	進行
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
TdP	Torsades de pointes	トルサード・ド・ポアント

3 結果

本調査の調査期間開始 (2014 年 7 月 1 日) から調査期間終了日 (2019 年 9 月 27 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、本報告書では承認時の評価資料とした 2 つの臨床試験、すなわち VEG105192 及び VEG108844 試験を本調査で得られた結果を比較対象とした。承認時の臨床試験データのデータベースロック日は以下のとおりである。

- 国際共同第 III 相臨床試験 (VEG108844 試験) : 2012 年 5 月 21 日
- 海外第 II 相臨床試験 (VEG113078 試験) : 2012 年 5 月 21 日*
- 海外第 III 相臨床試験 (VEG105192 試験) : 2010 年 3 月 15 日

*VEG113078 試験のデータは VEG108844 試験に抱合され重複しているため、後述の考察では、VEG108844 試験及び VEG105192 試験のみの記載とした。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、32 施設より 183 例が登録され、そのうち 4 例は本剤未投与や医師の異動・退職によって収集不能となり、それ以外の 179 例の調査票データが固定された。

3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

安全性解析対象症例は、調査票固定症例 179 例から「本剤での前治療若しくは重複治療あり」1 例を除く 178 例とした。有効性評価なしの症例はみられず、有効性解析対象症例も 178 例とした。

Figure 3-1 症例構成



3.3 患者背景

安全性解析対象症例の本剤投与開始時の人口統計学的特性データを [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、男性 [124 例 (69.66%)] が女性の約 2 倍であり、年齢は 65 歳以上 [126 例 (70.79%)] が多く、平均年齢は 68.9 歳であった。妊婦 (禁忌) 及び 18 歳未満の症例は含まれなかった。

腎細胞癌の組織学的分類は淡明細胞型 [137 例 (76.97%)] が多く、予後に関する Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) リスク分類はFavorable [48例 (26.97%)] とIntermediate [92 例 (51.69%)] で約 8 割を占めた。178 例のうち 93 例 (52.25%) は、一次治療として本剤の投与を受けた。

なお、有効性解析対象症例の人口統計学的データ [Table 7-1](#) は安全性解析対象症例と同じであった。

Table 3-1 人口統計学的データ (安全性解析対象症例)

要因	カテゴリー	症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
性別	男	124	(69.66)
	女	54	(30.34)
	不明・未記載	0	(0.00)
年齢 (歳)	15 歳未満	0	(0.00)
	15 歳以上 65 歳未満	52	(29.21)
	65 歳以上	126	(70.79)
	不明・未記載	0	(0.00)
	18 歳未満	0	(0.00)
	18 歳以上	178	(100.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
	症例数	178	
	平均値±標準偏差	68.9 ± 9.48	
	中央値[最小～最大]	70.0[40～91]	
本剤使用理由	根治切除不能腎細胞癌	25	(14.04)
	重複あり	161	(90.45)
	その他	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
受診区分	外来	126	(70.79)

要因	カテゴリー	症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
	入院	52	(29.21)
	不明・未記載	0	(0.00)
罹病期間	1年以下	108	(60.67)
	1年超3年以下	35	(19.66)
	3年超5年以下	10	(5.62)
	5年超	18	(10.11)
	不明・未記載	7	(3.93)
	症例数	171	
	平均値 ± 標準偏差	1.61 ± 2.674	
	中央値[最小～最大]	0.23[0.0～18.1]	
病期分類	I (I期)	8	(4.49)
	II (II期)	2	(1.12)
	III (III期)	21	(11.80)
	IV (IV期)	147	(82.58)
	不明・未記載	0	(0.00)
組織学的分類	淡明細胞型腎細胞癌	137	(76.97)
	多房嚢胞性腎細胞癌	0	(0.00)
	乳頭状腎細胞癌	10	(5.62)
	嫌色素性腎細胞癌	1	(0.56)
	集合管癌 (Bellini 管癌)	2	(1.12)
	その他	4	(2.25)
	不明・未記載	24	(13.48)
MSKCC リスク分類	Favorable	48	(26.97)
	Intermediate	92	(51.69)
	Poor	19	(10.67)
	不明・未記載	19	(10.67)
既往歴	なし	102	(57.30)
	あり	76	(42.70)
	不明・未記載	0	(0.00)

要因	カテゴリー	症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
合併症	なし	34	(19.10)
	あり	144	(80.90)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：肝機能障害	なし	174	(97.75)
	あり	4	(2.25)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：肝機能障害（重症度）	軽度	2	(50.00)
	中等度	0	(0.00)
	重度	1	(25.00)
	不明・未記載	1	(25.00)
合併症：肝機能障害（Child-Pugh）	Grade A	1	(25.00)
	Grade B	0	(0.00)
	Grade C	1	(25.00)
	不明・未記載	2	(50.00)
合併症：高血圧	なし	82	(46.07)
	あり	96	(53.93)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：心・血管系障害	なし	156	(87.64)
	あり	22	(12.36)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：腎機能障害	なし	124	(69.66)
	あり	54	(30.34)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：その他	なし	77	(43.26)
	あり	101	(56.74)
	不明・未記載	0	(0.00)
その他の特記すべき体質・過敏症素因	なし	172	(96.63)
	あり	6	(3.37)
	不明・未記載	0	(0.00)

要因	カテゴリー	症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
Performance Status (ECOG)	0	110	(61.80)
	1	43	(24.16)
	2	19	(10.67)
	3	6	(3.37)
	4	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
前治療薬	なし	91	(51.12)
	あり	87	(48.88)
	不明・未記載	0	(0.00)
前治療薬：抗腫瘍用薬	なし	92	(51.69)
	あり	86	(48.31)
	不明・未記載	0	(0.00)
治療ライン	一次	93	(52.25)
	二次	22	(12.36)
	三次以降	63	(35.39)
	その他	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)

3.3.1 本剤投与期間中の併用薬及び併用療法

安全性解析対象症例の本剤投与期間中の併用薬及び併用療法の有無を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、併用薬あり 125 例 (70.22%)、手術あり 143 例 (80.34%)、放射線療法あり 43 例 (24.16%)、その他の療法あり 9 例 (5.06%) であった。本剤以外の抗悪性腫瘍用薬を併用している症例は 2 例 (1.12%) であった。併用薬 (抗悪性腫瘍用薬) の内訳は、アキシチニブ及びボルテゾミブ (ベルケイド) が各 1 例であった。

Table 3-2 本剤投与期間中の併用薬及び併用療法の有無 (安全性解析対象症例)

併用薬/併用療法	カテゴリー	症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
併用薬	なし	53	(29.78)
	あり	125	(70.22)

併用薬/併用療法	カテゴリー	症例数(%)	
	不明・未記載	0	(0.00)
併用薬：抗悪性腫瘍用薬	なし	176	(98.88)
	あり	2	(1.12)
	不明・未記載	0	(0.00)
手術	なし	35	(19.66)
	あり	143	(80.34)
	不明・未記載	0	(0.00)
放射線療法	なし	135	(75.84)
	あり	43	(24.16)
	不明・未記載	0	(0.00)
その他の療法	なし	169	(94.94)
	あり	9	(5.06)
	不明・未記載	0	(0.00)

3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例の本剤投与状況及び観察期間を [Table 3-3](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、医師の指示通り服用していたのは 168 例 (94.38%) であり、服薬コンプライアンスは良好であった。

平均 1 日投与量は 532.74 ± 173.394 mg (平均値 \pm 標準偏差)、中央値は 520.25 mg であった。最大 1 日投与量は 625.84 ± 177.890 mg (平均値 \pm 標準偏差)、中央値は 600.00 mg であった。開始投与量は、 601.12 ± 183.497 mg (平均値 \pm 標準偏差)、中央値は 600.00 mg であった。総投与日数は 177.1 ± 136.81 日 (平均値 \pm 標準偏差)、中央値は 147.5 日 (21 週) であった。

【添付文書の用法及び用量】

通常、成人にはパゾパニブとして 1 日 1 回 800 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

Table 3-3 本剤の投与状況及び観察期間（安全性解析対象症例）

		症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
コンプライアンス	指示通り服用	168	(94.38)
	指示通り服用せず	9	(5.06)
	不明・未記載	1	(0.56)
平均1日投与量	200 mg 以下	4	(2.25)
	200 mg 超 400 mg 以下	57	(32.02)
	400 mg 超 600 mg 以下	61	(34.27)
	600 mg 超 800 mg 以下	56	(31.46)
	800 mg 超	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
	症例数	178	
平均値 ± 標準偏差		532.74 ± 173.394	
中央値[最小～最大]		520.25[131.6～800.0]	
最大1日投与量	200 mg 以下	3	(1.69)
	200 mg 超 400 mg 以下	51	(28.65)
	400 mg 超 600 mg 以下	44	(24.72)
	600 mg 超 800 mg 以下	80	(44.94)
	800 mg 超	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
	症例数	178	
平均値 ± 標準偏差		625.84 ± 177.890	
中央値[最小～最大]		600.00[200.0～800.0]	
開始投与量	200 mg 以下	3	(1.69)
	200 mg 超 400 mg 以下	65	(36.52)
	400 mg 超 600 mg 以下	38	(21.35)
	600 mg 超 800 mg 以下	72	(40.45)
	800 mg 超	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
症例数		178	

		症例数(%)	
安全性解析対象症例		178	--
	平均値 ± 標準偏差	601.12 ± 183.497	
	中央値[最小～最大]	600.00[200.0～800.0]	
総投与量	44,800 mg 以下	74	(41.57)
	44,800 mg 超 89,600 mg 以下	29	(16.29)
	89,600 mg 超 134,400 mg 以下	20	(11.24)
	134,400 mg 超 179,200 mg 以下	31	(17.42)
	179,200 mg 超 224,000 mg 以下	11	(6.18)
	224,000 mg 超 268,800 mg 以下	10	(5.62)
	268,800 mg 超 291,200 mg 以下	3	(1.69)
	291,200 mg 超	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
	症例数	178	
	平均値 ± 標準偏差	89623.98 ± 75128.447	
	中央値[最小～最大]	71000.00[800.0～291200.0]	
総投与日数	8 週以下	60	(33.71)
	8 週超 16 週以下	18	(10.11)
	16 週超 24 週以下	18	(10.11)
	24 週超 32 週以下	11	(6.18)
	32 週超 40 週以下	9	(5.06)
	40 週超 48 週以下	20	(11.24)
	48 週超 52 週以下	42	(23.60)
	不明・未記載	0	(0.00)
	症例数	178	
	平均値 ± 標準偏差	177.1 ± 136.81	
	中央値[最小～最大]	147.5[2～364]	

3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例内訳及び投与中止・終了理由と投与期間を [Table 3-4](#), [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、中止・脱落例は 142 例（79.78%）であった。主な中止・脱落理由（重複あり）は、有害事象発現 82 例（46.07%）、及び有効性による要因 45 例（25.28%）であった。患者都合については、転院や患者の希望による中止・脱落であった。

中止・脱落例 142 例のうち、投与開始から投与期間ごとで中止した症例数をみると、8 週以下 60 例（42.25%）、8 週超 16 週以下及び 16 週超 24 週以下が各 18 例（12.68%）、40 週超 48 週以下及び 48 週超 52 週以下が各 13 例（9.15%）、24 週超 32 週以下 11 例（7.75%）、及び 32 週超 40 週以下 9 例（6.34%）であり、8 週以下で中止症例が多く、主な理由は、有害事象発現 46 例（76.67%）であった。

Table 3-4 中止・脱落症例内訳（安全性解析対象症例）

内訳	症例数(%)
安全性解析対象症例	178 --
中止・脱落症例	142 (79.78)
中止・脱落理由	
有害事象発現	82 (46.07)
妊娠	0 (0.00)
原疾患による死亡	8 (4.49)
有効性による要因	45 (25.28)
初回処方日以降、来院なし	0 (0.00)
途中から、来院なし	2 (1.12)
上記以外の患者都合	7 (3.93)
上記以外の医師の判断	7 (3.93)

* 中止理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

Table 3-5 投与中止・終了理由と投与期間（安全性解析対象症例）

投与期間	中止 症例数	中止・終了理由(重複あり)							
		有害事象発 現 (%)	妊娠 (%)	原疾患による 死亡 (%)	有効性による 要因 (%)	初回処方日以 降、来院なし (%)	途中から、 来院なし (%)	患者都合 (%)	医師の判断 (%)
8 週以下	60	46(76.67)	0(0.00)	3(5.00)	6(10.00)	0(0.00)	1(1.67)	1(1.67)	5(8.33)
8 週超 16 週以下	18	12(66.67)	0(0.00)	2(11.11)	4(22.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.56)	0(0.00)
16 週超 24 週以下	18	10(55.56)	0(0.00)	2(11.11)	5(27.78)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.56)	2(11.11)
24 週超 32 週以下	11	2(18.18)	0(0.00)	0(0.00)	8(72.73)	0(0.00)	0(0.00)	1(9.09)	0(0.00)
32 週超 40 週以下	9	2(22.22)	0(0.00)	0(0.00)	8(88.89)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
40 週超 48 週以下	13	7(53.85)	0(0.00)	0(0.00)	6(46.15)	0(0.00)	0(0.00)	1(7.69)	0(0.00)
48 週超 52 週以下	13	3(23.08)	0(0.00)	1(7.69)	8(61.54)	0(0.00)	1(7.69)	2(15.38)	0(0.00)

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 Table 3-6 に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、154 例 (86.52%) に有害事象を認めた。主な有害事象 (5% 以上) は、高血圧 47 例 (26.40%)、肝機能異常 44 例 (24.72%)、下痢 32 例 (17.98%)、腎細胞癌 26 例 (14.61%)、倦怠感 24 例 (13.48%)、食欲減退 18 例 (10.11%)、蛋白尿 17 例 (9.55%)、甲状腺機能低下症及び血小板数減少が各 16 例 (8.99%)、悪心 11 例 (6.18%)、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 10 例 (5.62%) であった。

一方、承認時の臨床試験 VEG105192 試験では 290 例のうち、270 例 (93%) に有害事象を認めた。主な有害事象 (20% 以上) は下痢 (52%)、高血圧 (40%)、毛髪変色 (38%)、悪心 (26%)、食欲減退 (24%)、嘔吐 (21%)、及び疲労 (20%) であった。VEG108844 試験では 554 例のうち、552 例 (99% 以上) に有害事象を認めた。主な有害事象 (20% 以上) は下痢 (63%)、疲労 (55%)、悪心 (45%)、高血圧 (46%)、食欲減退 (37%)、ALT 増加 (31%)、毛髪変色 (30%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (29%)、嘔吐 (28%)、AST 増加 (27%)、味覚異常 (26%) 及び頭痛 (23%) であった。

本調査で認められた主な有害事象は、いずれも臨床試験で認められた有害事象であり、発現割合は臨床試験より低値又は類似していた。

Table 3-6 有害事象発現状況 (安全性解析対象症例)

PT	有害事象	
	N=178 症例数(%)	
合計	154	(86.52)
高血圧	47	(26.40)
肝機能異常	44	(24.72)
下痢	32	(17.98)
腎細胞癌	26	(14.61)
倦怠感	24	(13.48)
食欲減退	18	(10.11)
蛋白尿	17	(9.55)
甲状腺機能低下症	16	(8.99)
血小板数減少	16	(8.99)
悪心	11	(6.18)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	(5.62)
嘔吐	7	(3.93)
味覚障害	7	(3.93)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.37)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.37)
肝障害	6	(3.37)
貧血	5	(2.81)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	(2.81)
味覚異常	5	(2.81)

PT	有害事象	
	N=178 症例数(%)	
合計	154	(86.52)
疲労	5	(2.81)
浮腫	5	(2.81)
便秘	4	(2.25)
胃炎	4	(2.25)
発熱	4	(2.25)
腎機能障害	4	(2.25)
血中ビリルビン増加	3	(1.69)
血中クレアチニン増加	3	(1.69)
鼻出血	3	(1.69)
毛髪変色	3	(1.69)
肺炎	3	(1.69)
口内炎	3	(1.69)
血小板減少症	3	(1.69)
上腹部痛	2	(1.12)
脱毛症	2	(1.12)
アミラーゼ増加	2	(1.12)
背部痛	2	(1.12)
血圧上昇	2	(1.12)
心不全	2	(1.12)
脳梗塞	2	(1.12)
紅斑	2	(1.12)
高尿酸血症	2	(1.12)
意識消失	2	(1.12)
骨転移	2	(1.12)
甲状腺機能検査異常	2	(1.12)
脳浮腫	2	(1.12)
急性腎障害	2	(1.12)
下腹部痛	1	(0.56)
副腎機能不全	1	(0.56)
心房細動	1	(0.56)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.56)
血圧低下	1	(0.56)
徐脈	1	(0.56)
脳幹梗塞	1	(0.56)
蜂巣炎	1	(0.56)
脳出血	1	(0.56)
咳嗽	1	(0.56)
脱水	1	(0.56)

PT	有害事象	
	N=178 症例数(%)	
合計	154	(86.52)
うつ病	1	(0.56)
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.56)
播種性血管内凝固	1	(0.56)
浮動性めまい	1	(0.56)
口内乾燥	1	(0.56)
消化不良	1	(0.56)
発声障害	1	(0.56)
呼吸困難	1	(0.56)
腸炎	1	(0.56)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.56)
胃腸障害	1	(0.56)
胃腸出血	1	(0.56)
ヘモグロビン減少	1	(0.56)
皮下出血	1	(0.56)
頭痛	1	(0.56)
高ビリルビン血症	1	(0.56)
高コレステロール血症	1	(0.56)
多汗症	1	(0.56)
高カリウム血症	1	(0.56)
甲状腺機能亢進症	1	(0.56)
低血糖	1	(0.56)
低ナトリウム血症	1	(0.56)
不眠症	1	(0.56)
間質性肺疾患	1	(0.56)
腸管穿孔	1	(0.56)
リパーゼ増加	1	(0.56)
肺膿瘍	1	(0.56)
メレナ	1	(0.56)
上咽頭炎	1	(0.56)
好中球数減少	1	(0.56)
末梢性浮腫	1	(0.56)
手掌紅斑	1	(0.56)
心嚢液貯留	1	(0.56)
気胸	1	(0.56)
尿蛋白	1	(0.56)
腎障害	1	(0.56)
腎出血	1	(0.56)
ストレス	1	(0.56)

PT	有害事象	
	N=178 症例数(%)	
合計	154	(86.52)
扁桃肥大	1	(0.56)
尿路感染	1	(0.56)
視力障害	1	(0.56)
小腸出血	1	(0.56)
癌疼痛	1	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.56)
肝酵素上昇	1	(0.56)
細菌感染	1	(0.56)
細菌性肺炎	1	(0.56)
視神経障害	1	(0.56)
骨髄機能不全	1	(0.56)
口腔咽頭痛	1	(0.56)
薬物性肝障害	1	(0.56)
多臓器機能不全症候群	1	(0.56)

MedDRA/J version (22.0)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

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 [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、49 例 (27.53%) に重篤な有害事象を認めた。主な重篤な有害事象 (5%以上) は、腎細胞癌 19 例 (10.67%)、肝機能異常 10 例 (5.62%) であり、転帰は、腎細胞癌 (死亡 17 例、未回復 2 例) 及び肝機能異常 (回復又は軽快 8 例、未回復 1 例、死亡 1 例) であった。

一方、承認時の臨床試験 VEG105192 試験では 290 例のうち、76 例 (26%) に重篤な有害事象を認めた。主な重篤な有害事象 (2%以上) は下痢、呼吸困難、貧血が各 6 例 (2%) であった。VEG108844 試験では 554 例のうち、230 例 (42%) に重篤な有害事象を認めた。主な重篤な有害事象 (2%以上) は ALT 増加 35 例 (6%)、AST 増加 17 例 (3%) であった。

本調査で認められた主な重篤な有害事象 (肝機能異常) は、臨床試験でも類似する事象が認められており、発現割合も臨床試験と類似していた。なお、本調査で認めた腎細胞癌は主に原疾患の悪化によるものであるが、臨床試験では原疾患の悪化 (腎細胞癌) は有害事象として収集していない。

Table 3-7 重篤な有害事象発現状況一覧表（安全性解析対象症例）

PT	重篤な有害事象	
	N=178 症例数(%)	
合計	49	(27.53)
腎細胞癌	19	(10.67)
肝機能異常	10	(5.62)
食欲減退	4	(2.25)
肺炎	3	(1.69)
貧血	2	(1.12)
脳梗塞	2	(1.12)
倦怠感	2	(1.12)
骨転移	2	(1.12)
副腎機能不全	1	(0.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.56)
心房細動	1	(0.56)
血中ビリルビン増加	1	(0.56)
脳幹梗塞	1	(0.56)
心不全	1	(0.56)
脱水	1	(0.56)
播種性血管内凝固	1	(0.56)
胃腸出血	1	(0.56)
高カリウム血症	1	(0.56)
甲状腺機能亢進症	1	(0.56)
低血糖	1	(0.56)
低ナトリウム血症	1	(0.56)
間質性肺疾患	1	(0.56)
腸管穿孔	1	(0.56)
意識消失	1	(0.56)
肺膿瘍	1	(0.56)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.56)
心嚢液貯留	1	(0.56)
血小板数減少	1	(0.56)
気胸	1	(0.56)
発熱	1	(0.56)
腎出血	1	(0.56)
脳浮腫	1	(0.56)
小腸出血	1	(0.56)
癌疼痛	1	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.56)
細菌感染	1	(0.56)

PT	重篤な有害事象	
	N=178 症例数(%)	
合計	49	(27.53)
細菌性肺炎	1	(0.56)
腎機能障害	1	(0.56)
薬物性肝障害	1	(0.56)
多臓器機能不全症候群	1	(0.56)

MedDRA/J version (22.0)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

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 [Table 3-8](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、143 例 (80.34%) に副作用を認めた。主な副作用 (5%以上) は、高血圧 47 例 (26.40%)、肝機能異常 42 例 (23.60%)、下痢 32 例 (17.98%)、倦怠感 24 例 (13.48%)、食欲減退及び蛋白尿が各 17 例 (9.55%)、血小板数減少 16 例 (8.99%)、甲状腺機能低下症 15 例 (8.43%)、悪心 11 例 (6.18%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 10 例 (5.62%) であった。

一方、承認時の臨床試験 VEG105192 試験では 290 例のうち、257 例 (89%) に副作用を認めた。主な副作用 (10%以上) は下痢 130 例 (45%)、高血圧及び毛髪変色が各 107 例 (37%)、悪心 63 例 (22%)、食欲減退 54 例 (19%)、嘔吐 48 例 (17%)、疲労 47 例 (16%)、ALT 増加 43 例 (15%)、及び AST 増加 38 例 (13%) であった。VEG108844 試験では 554 例のうち 538 例 (97%) に副作用を認めた。主な副作用は (20%以上) 下痢 321 例 (58%)、疲労 273 例 (49%)、高血圧 240 例 (43%)、悪心 223 例 (40%)、食欲減退 189 例 (34%)、毛髪変色 165 例 (30%)、ALT 増加 161 例 (29%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 159 例 (29%)、AST 増加 138 例 (25%)、味覚異常 137 例 (25%)、嘔吐 133 例 (24%) であった。

本調査で認められた主な副作用は、臨床試験で認められた副作用と類似しており、発現割合も臨床試験より低値又は類似していた。

Table 3-8 副作用発現状況一覧表 (安全性解析対象症例)

PT	副作用	
	N=178 症例数(%)	
合計	143	(80.34)
高血圧	47	(26.40)
肝機能異常	42	(23.60)
下痢	32	(17.98)

PT	副作用	
	N=178 症例数(%)	
合計	143	(80.34)
倦怠感	24	(13.48)
蛋白尿	17	(9.55)
食欲減退	17	(9.55)
血小板数減少	16	(8.99)
甲状腺機能低下症	15	(8.43)
悪心	11	(6.18)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	(5.62)
嘔吐	7	(3.93)
味覚障害	7	(3.93)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.37)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.37)
肝障害	6	(3.37)
貧血	5	(2.81)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	(2.81)
味覚異常	5	(2.81)
疲労	5	(2.81)
浮腫	4	(2.25)
血中ビリルビン増加	3	(1.69)
血中クレアチニン増加	3	(1.69)
便秘	3	(1.69)
鼻出血	3	(1.69)
胃炎	3	(1.69)
毛髪変色	3	(1.69)
口内炎	3	(1.69)
血小板減少症	3	(1.69)
腎機能障害	3	(1.69)
血圧上昇	2	(1.12)
心不全	2	(1.12)
紅斑	2	(1.12)
高尿酸血症	2	(1.12)
発熱	2	(1.12)
甲状腺機能検査異常	2	(1.12)
腎細胞癌	2	(1.12)
急性腎障害	2	(1.12)
下腹部痛	1	(0.56)
上腹部痛	1	(0.56)
脱毛症	1	(0.56)

PT	副作用	
	N=178 症例数(%)	
合計	143	(80.34)
アミラーゼ増加	1	(0.56)
心房細動	1	(0.56)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.56)
徐脈	1	(0.56)
蜂巣炎	1	(0.56)
脳出血	1	(0.56)
脳梗塞	1	(0.56)
脱水	1	(0.56)
うつ病	1	(0.56)
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.56)
播種性血管内凝固	1	(0.56)
浮動性めまい	1	(0.56)
口内乾燥	1	(0.56)
消化不良	1	(0.56)
発声障害	1	(0.56)
呼吸困難	1	(0.56)
腸炎	1	(0.56)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.56)
胃腸出血	1	(0.56)
ヘモグロビン減少	1	(0.56)
皮下出血	1	(0.56)
高ビリルビン血症	1	(0.56)
高コレステロール血症	1	(0.56)
多汗症	1	(0.56)
甲状腺機能亢進症	1	(0.56)
低ナトリウム血症	1	(0.56)
間質性肺疾患	1	(0.56)
腸管穿孔	1	(0.56)
リパーゼ増加	1	(0.56)
上咽頭炎	1	(0.56)
好中球数減少	1	(0.56)
末梢性浮腫	1	(0.56)
気胸	1	(0.56)
尿蛋白	1	(0.56)
腎障害	1	(0.56)
腎出血	1	(0.56)
視力障害	1	(0.56)

PT	副作用	
	N=178 症例数(%)	
合計	143	(80.34)
小腸出血	1	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.56)
肝酵素上昇	1	(0.56)
細菌感染	1	(0.56)
細菌性肺炎	1	(0.56)
視神経障害	1	(0.56)
骨髄機能不全	1	(0.56)
口腔咽頭痛	1	(0.56)
薬物性肝障害	1	(0.56)
多臓器機能不全症候群	1	(0.56)

MedDRA/J version (22.0)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

3.5.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例の重篤な副作用発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、24 例 (13.48%) に重篤な副作用を認めた。主な重篤な副作用 (1%以上) は、肝機能異常 9 例 (5.06%)、食欲減退 4 例 (2.25%)、貧血、倦怠感、腎細胞癌が各 2 例 (1.12%) であり、転帰は、肝機能異常 (回復又は軽快 8 例、死亡 1 例)、食欲減退 (回復又は軽快 4 例)、貧血 (軽快 1 例、死亡 1 例)、倦怠感 (回復又は軽快 2 例)、腎細胞癌 (死亡 2 例) であった。死亡例の詳細は「[3.5.10 項 死亡症例の一覧](#)」に示す。

Table 3-9 重篤な副作用発現状況一覧表 (安全性解析対象症例)

PT	重篤な副作用	
	N=178 症例数(%)	
合計	24	(13.48)
肝機能異常	9	(5.06)
食欲減退	4	(2.25)
貧血	2	(1.12)
倦怠感	2	(1.12)
腎細胞癌	2	(1.12)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.56)
心房細動	1	(0.56)
血中ビリルビン増加	1	(0.56)
心不全	1	(0.56)

PT	重篤な副作用	
	N=178	
	症例数(%)	
合計	24	(13.48)
脳梗塞	1	(0.56)
脱水	1	(0.56)
播種性血管内凝固	1	(0.56)
胃腸出血	1	(0.56)
甲状腺機能亢進症	1	(0.56)
低ナトリウム血症	1	(0.56)
間質性肺疾患	1	(0.56)
腸管穿孔	1	(0.56)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.56)
血小板数減少	1	(0.56)
気胸	1	(0.56)
発熱	1	(0.56)
腎出血	1	(0.56)
小腸出血	1	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.56)
細菌感染	1	(0.56)
細菌性肺炎	1	(0.56)
薬物性肝障害	1	(0.56)
多臓器機能不全症候群	1	(0.56)

MedDRA/J version(22.0)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

3.5.5 Grade 3 以上の副作用発現状況

安全性解析対象症例の Grade 3 以上の副作用発現状況を [Table 3-10](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、67 例 (37.64%) に Grade 3 以上の副作用を認めた。主な Grade 3 以上の副作用 (1%以上) は、高血圧 22 例 (12.36%)、肝機能異常 19 例 (10.67%)、血小板数減少、蛋白尿、及び食欲減退が各 5 例 (2.81%)、肝障害及び倦怠感が各 3 例 (1.69%)、AST 増加、血中ビリルビン増加、心不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群、及び腎細胞癌が各 2 例 (1.12%) であった。Grade 3 以上の副作用の転帰は、回復 29 例、軽快 22 例、未回復 12 例、後遺症あり 0 例、死亡 4 例であった。死亡例の詳細は「[3.5.10 項 死亡症例の一覧](#)」に示す。

Table 3-10 Grade 3 以上の副作用発現状況一覧表（安全性解析対象症例）

PT	Grade 3 以上の副作用	
	N=178 症例数(%)	
合計	67	(37.64)
高血圧	22	(12.36)
肝機能異常	19	(10.67)
血小板数減少	5	(2.81)
蛋白尿	5	(2.81)
食欲減退	5	(2.81)
肝障害	3	(1.69)
倦怠感	3	(1.69)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.12)
血中ビリルビン増加	2	(1.12)
心不全	2	(1.12)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	(1.12)
腎細胞癌	2	(1.12)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.56)
貧血	1	(0.56)
脳梗塞	1	(0.56)
脱水	1	(0.56)
下痢	1	(0.56)
播種性血管内凝固	1	(0.56)
胃腸出血	1	(0.56)
ヘモグロビン減少	1	(0.56)
甲状腺機能亢進症	1	(0.56)
低ナトリウム血症	1	(0.56)
間質性肺疾患	1	(0.56)
腸管穿孔	1	(0.56)
リパーゼ増加	1	(0.56)
好中球数減少	1	(0.56)
気胸	1	(0.56)
発熱	1	(0.56)
腎出血	1	(0.56)
小腸出血	1	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.56)
細菌感染	1	(0.56)
細菌性肺炎	1	(0.56)
薬物性肝障害	1	(0.56)
多臓器機能不全症候群	1	(0.56)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

3.5.6 中止に至った有害事象

安全解析対象症例の中止に至った有害事象を Table 3-11 に示す。

中止に至った主な有害事象（1%以上）は、腎細胞癌 21 例（11.80%），肝機能異常 19 例（10.67%），食欲減退 10 例（5.62%），倦怠感 7 例（3.93%），下痢 6 例（3.37%），ALT 増加及びAST 増加が各 5 例（2.81%），悪心 4 例（2.25%），高血圧，肝障害，血小板数減少，嘔吐，及び腎機能障害が各 3 例（1.69%），貧血，疲労，肺炎，蛋白尿，発熱，口内炎，血小板減少症，急性腎障害，味覚障害が各 2 例（1.12%）であった。

一方，承認時の臨床試験 VEG105192 試験では 290 例のうち，47 例（16%）に中止に至った有害事象を認めた。主な有害事象（1%以上）は下痢 6 例（2%），蛋白尿及び ALT 増加が各 4 例（1%），無力症，心筋梗塞，肝毒性が各 3 例（1%）であった。VEG108844 試験では 554 例のうち，135 例（24%）に中止に至った有害事象を認めた。主な有害事象（1%以上）は ALT 増加 19 例（3%），AST 増加 10 例（2%），蛋白尿 13 例（2%），疲労 7 例（1%），肝毒性 6 例（1%）であった。

本調査で認められた中止に至った有害事象は，臨床試験で認められた有害事象と概ね類似していた。なお，本調査で認めた腎細胞癌は主に原疾患の悪化によるものであるが，臨床試験では原疾患の悪化（腎細胞癌）は有害事象として収集していない。

Table 3-11 中止に至った有害事象（安全性解析対象症例）

有害事象名 (PT)	N=178 症例数(%)
腎細胞癌	21(11.80)
肝機能異常	19(10.67)
食欲減退	10(5.62)
倦怠感	7(3.93)
下痢	6(3.37)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(2.81)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(2.81)
悪心	4(2.25)
高血圧	3(1.69)
肝障害	3(1.69)
血小板数減少	3(1.69)
嘔吐	3(1.69)
腎機能障害	3(1.69)
貧血	2(1.12)
疲労	2(1.12)
肺炎	2(1.12)
蛋白尿	2(1.12)

有害事象名 (PT)	N=178 症例数(%)
発熱	2(1.12)
口内炎	2(1.12)
血小板減少症	2(1.12)
急性腎障害	2(1.12)
味覚障害	2(1.12)
下腹部痛	1(0.56)
心房細動	1(0.56)
血中ビリルビン増加	1(0.56)
血中クレアチニン増加	1(0.56)
脳幹梗塞	1(0.56)
心不全	1(0.56)
便秘	1(0.56)
呼吸困難	1(0.56)
腸炎	1(0.56)
紅斑	1(0.56)
ヘモグロビン減少	1(0.56)
多汗症	1(0.56)
高カリウム血症	1(0.56)
甲状腺機能亢進症	1(0.56)
低ナトリウム血症	1(0.56)
甲状腺機能低下症	1(0.56)
間質性肺疾患	1(0.56)
腸管穿孔	1(0.56)
意識消失	1(0.56)
肺膿瘍	1(0.56)
メレナ	1(0.56)
骨転移	1(0.56)
浮腫	1(0.56)
末梢性浮腫	1(0.56)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(0.56)
心嚢液貯留	1(0.56)
気胸	1(0.56)
腎障害	1(0.56)
腎出血	1(0.56)
甲状腺機能検査異常	1(0.56)
全身健康状態悪化	1(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.56)
肝酵素上昇	1(0.56)
骨髄機能不全	1(0.56)

有害事象名 (PT)	N=178 症例数(%)
口腔咽頭痛	1(0.56)
薬物性肝障害	1(0.56)

3.5.7 本剤減量に至った有害事象

3.5.7.1 本剤減量に至った有害事象

安全性解析対象症例の本剤減量に至った有害事象ごとの例数と開始投与量を [Table 3-12](#) に示す。本剤減量に至った主な有害事象（2 例以上）は、肝機能異常 10 例（5.62%），下痢 9 例（5.06%），倦怠感 8 例（4.49%），高血圧 7 例（3.93%），蛋白尿 5 例（2.81%），血小板数減少 4 例（2.25%），悪心 3 例（1.69%），血圧上昇，味覚障害，甲状腺機能低下症，肝障害，及び食欲減退が各 2 例（1.12%）であった。

一方，承認時の臨床試験 VEG105192 試験では 290 例のうち，69 例（24%）に本剤減量に至った有害事象を認めた。主な有害事象（5%以上）は，高血圧 21 例（7%）及び下痢 16 例（6%）であった。VEG108844 試験では 554 例のうち，359 例（65%）に本剤の用量変更に至った有害事象（減量又は投与中断に至った有害事象）を認めた。主な有害事象（5%以上）は，高血圧 71 例（13%），疲労 64 例（12%），下痢 63 例（11%），ALT 増加 46 例（8%），悪心 37 例（7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 35 例（6%），嘔吐 31 例（6%），AST 増加 30 例（5%）であった。

本調査で認められた本剤減量に至った有害事象は，いずれも臨床試験で認められた有害事象と概ね類似していた。なお，本剤開始投与量と本剤減量に至った有害事象の例数との関連性については，例数が少ないため関連性は不明であるものの，本調査で最も多く認められた本剤減量に至った主な有害事象である肝機能異常，下痢，倦怠感及び高血圧は，いずれも本剤開始投与量が 800 mg の症例で多くみられた。

Table 3-12 本剤減量に至った有害事象ごとの例数と開始投与量（安全性解析対象症例）

有害事象名(PT)	症例数	開始投与量			
		200 mg 以下	200 mg 超 400 mg 以下	400 mg 超 600 mg 以下	800 mg
肝機能異常	10	0	1	1	8
下痢	9	0	0	1	8
倦怠感	8	0	2	2	4
高血圧	7	0	1	1	5
蛋白尿	5	0	3	0	2
血小板数減少	4	0	0	1	3
悪心	3	0	0	1	2

有害事象名(PT)	症例数	開始投与量			
		200 mg 以下	200 mg 超 400 mg 以下	400 mg 超 600 mg 以下	800 mg
血圧上昇	2	0	0	0	2
甲状腺機能低下症	2	0	0	0	2
肝障害	2	0	2	0	0
食欲減退	2	0	1	1	0
味覚障害	2	0	1	0	1
脱毛症	1	0	0	0	1
アミラーゼ増加	1	0	0	1	0
血中ビリルビン増加	1	0	0	0	1
血中クレアチニン増加	1	0	0	1	0
脱水	1	0	0	1	0
消化不良	1	0	0	0	1
鼻出血	1	0	0	0	1
紅斑	1	0	0	0	1
疲労	1	0	0	0	1
胃炎	1	0	0	1	0
胃腸障害	1	0	0	0	1
毛髪変色	1	0	0	0	1
頭痛	1	0	0	0	1
リパーゼ増加	1	0	0	1	0
好中球数減少	1	0	0	0	1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0	0	0	1
血小板減少症	1	0	0	0	1
視力障害	1	0	0	0	1
視神経障害	1	0	0	0	1

3.5.7.2 減量後に増量した場合の安全性

安全性解析対象症例のうち減量後に増量した場合の安全性を [Table 3-13](#)、[Table 3-14](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、本剤を減量後に増量した症例は 12 例 (6.74%) であった。本剤を減量後に増量した 12 例のうち、増量後の有害事象は 6 例 (50.00%) に 8 件認められ、そのうち重篤な有害事象は 2 例 (16.67%) 2 件、Grade 3 以上の有害事象は 1 例 (8.33%) 1 件であった。有害事象のうち、副作用と判断された症例は 5 例 (41.67%) に 5 件認め、そのうち重篤な副作用及び Grade 3 以上の副作用は各 1 例 (8.33%) 1 件であった ([Table 3-13](#))。

本剤を減量後に増量した症例に認められた有害事象の内訳及び転帰は、腎細胞癌 3 件 (転帰は、未回復 2 件、死亡 1 件)、貧血、蜂巣炎、下痢、骨転移、及び蛋白尿が各 1 件 (転帰は、回復 3 件、軽快 1 件、未回復 1 件) であった ([Table 3-14](#))。

Table 3-13 減量後に増量した場合の安全性 (安全性解析対象症例)

安全性 (有害事象)

対象 症例数	すべて			重篤			Grade 3 以上			
	発現 症例数	発現 件数	発現 症例割合(%)	発現 症例数	発現 件数	発現 症例割合(%)	発現 症例数	発現 件数	発現 症例割合(%)	
減量後に増量した患者	12	6	8	50.00	2	2	16.67	1	1	8.33

安全性（副作用）

対象 症例数	すべて			重篤			Grade 3 以上			
	発現 症例数	発現 件数	発現 症例割合(%)	発現 症例数	発現 件数	発現 症例割合(%)	発現 症例数	発現 件数	発現 症例割合(%)	
減量後に増量した患者	12	5	5	41.67	1	1	8.33	1	1	8.33

Table 3-14 増量開始後の有害事象の内訳（安全性解析対象症例 [減量後増量症例]）

事象名	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	N=12 合計(%)
貧血	1(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(8.33)
蜂巣炎	0(0.00)	1(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(8.33)
下痢	1(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(8.33)
骨転移	0(0.00)	0(0.00)	1(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(8.33)
蛋白尿	1(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(8.33)
腎細胞癌	0(0.00)	0(0.00)	2(16.67)	0(0.00)	1(8.33)	0(0.00)	3(25.00)
合計	3(25.00)	1(8.33)	3(25.00)	0(0.00)	1(8.33)	0(0.00)	6(50.00)

3.5.8 重点調査項目

本調査計画時に本調査で確認すべきと判断した、肝機能障害、高血圧、心機能障害、QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアントを含む不整脈、血栓塞栓症、出血関連事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、感染症、可逆性後白質脳症症候群、間質性肺炎、創傷治癒遅延を重点調査項目と設定した。

重点調査項目の副作用発現状況を [Table 3-15](#)、重点調査項目の Grade3 以上の副作用の発現状況を [Table 3-16](#)、重点調査項目別の副作用の転帰を [Table 3-17](#)、重点調査項目別の Grade3 以上の副作用の転帰を [Table 3-18](#)、及び重点調査項目別の初発の副作用発現状況を [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、発現した重点調査項目の副作用は、全体で 99 例（55.62%）であった。重点調査項目別の副作用は、肝機能障害 58 例（32.58%）、高血圧 47 例（26.40%）、甲状腺機能異常 20 例（11.24%）、タンパク尿及びネフローゼ症候群 17 例（9.55%）、出血関連事象 5 例（2.81%）、感染症 3 例（1.69%）、心機能障害及び QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈が各 2 例（1.12%）、血栓塞栓症、気胸、消化管穿孔及び消化管瘻、及び間質性肺炎が各 1 例（0.56%）であった。可逆性後白質脳症症候群及び創傷治癒遅延は認められなかった。

重点調査項目別の副作用の転帰（[Table 3-17](#)）は、肝機能障害 58 例のうち、回復 39 例、軽快 13 例、未回復 5 例、死亡 1 例であった。高血圧 47 例のうち、回復 13 例、軽快 22 例、未回復 11 例、不明 1 例であった。甲状腺機能異常 20 例のうち、回復 7 例、軽快 7 例、未回復 6 例であった。タ

ンパク尿及びネフローゼ症候群 17 例のうち、回復 4 例、軽快 7 例、未回復 5 例、不明 1 例であった。出血関連事象 5 例のうち、回復 4 例、死亡 1 例であった。感染症 3 例のうち、軽快 2 例、死亡 1 例であった。心機能障害 2 例のうち、回復 1 例、軽快 1 例であった。QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈 2 例のうち、2 例とも回復であった。気胸 1 例は回復であった。消化管穿孔及び消化管瘻 1 例は回復であった。血栓塞栓症 1 例及び間質性肺炎 1 例はいずれも死亡であった。

安全性解析対象症例 178 例のうち、発現した重点調査項目別の Grade 3 以上の副作用は、52 例 (29.21%) であった。重点調査項目別の Grade 3 以上の副作用は、肝機能障害 26 例 (14.61%)、高血圧 22 例 (12.36%)、タンパク尿及びネフローゼ症候群 5 例 (2.81%)、心機能障害 2 例 (1.12%)、血栓塞栓症、出血関連事象、気胸、消化管穿孔及び消化管瘻、感染症、及び間質性肺炎が各 1 例 (0.56%) であった。QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈、甲状腺機能異常、可逆性後白質脳症候群、及び創傷治癒遅延は認められなかった。

重点調査項目別の Grade 3 以上の副作用の転帰 (Table 3-18) は、肝機能障害 26 例のうち、回復 17 例、軽快 6 例、未回復 2 例、死亡 1 例であった。高血圧 22 例のうち、回復 8 例、軽快 10 例、未回復 4 例であった。タンパク尿及びネフローゼ症候群 5 例のうち、回復 1 例、軽快 2 例、未回復 2 例であった。心機能障害 2 例のうち、回復 1 例、軽快 1 例であった。気胸 1 例は回復であった。消化管穿孔及び消化管瘻 1 例は回復であった。血栓塞栓症、出血関連事象、感染症、間質性肺炎は各 1 例で、いずれも死亡であった。

Table 3-15 重点調査項目の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

重点調査項目	副作用
PT	N = 178
	症例数(%)
合計	99 (55.62)
肝機能障害	58 (32.58)
肝機能異常	42 (23.60)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.37)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.37)
肝障害	6 (3.37)
血中ビリルビン増加	3 (1.69)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.56)
高ビリルビン血症	1 (0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.56)
肝酵素上昇	1 (0.56)
薬物性肝障害	1 (0.56)
高血圧	47 (26.40)
高血圧	47 (26.40)
心機能障害	2 (1.12)
心不全	2 (1.12)

重点調査項目 PT	副作用 N = 178 症例数(%)
合計	99 (55.62)
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	2 (1.12)
心房細動	1 (0.56)
徐脈	1 (0.56)
血栓塞栓症	1 (0.56)
脳梗塞	1 (0.56)
出血関連事象	5 (2.81)
鼻出血	3 (1.69)
脳出血	1 (0.56)
胃腸出血	1 (0.56)
気胸	1 (0.56)
気胸	1 (0.56)
甲状腺機能異常	20 (11.24)
甲状腺機能低下症	15 (8.43)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (2.81)
消化管穿孔及び消化管瘻	1 (0.56)
腸管穿孔	1 (0.56)
タンパク尿及びネフローゼ症候群	17 (9.55)
蛋白尿	17 (9.55)
感染症	3 (1.69)
蜂巣炎	1 (0.56)
上咽頭炎	1 (0.56)
細菌感染	1 (0.56)
細菌性肺炎	1 (0.56)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.00)
間質性肺炎	1 (0.56)
間質性肺疾患	1 (0.56)
創傷治癒遅延	0 (0.00)

MedDRA/J version (22.0)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

Table 3-16 重点調査項目の Grade3 以上の副作用の発現状況 (安全性解析対象症例)

重点調査項目 PT	副作用 N = 178 症例数 (%)
合計	52 (29.21)
肝機能障害	26 (14.61)

重点調査項目 PT	副作用 N = 178 症例数 (%)
合計	52 (29.21)
肝機能異常	19 (10.67)
肝障害	3 (1.69)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.12)
血中ビリルビン増加	2 (1.12)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.56)
薬物性肝障害	1 (0.56)
高血圧	22 (12.36)
高血圧	22 (12.36)
心機能障害	2 (1.12)
心不全	2 (1.12)
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	0 (0.00)
血栓塞栓症	1 (0.56)
脳梗塞	1 (0.56)
出血関連事象	1 (0.56)
胃腸出血	1 (0.56)
気胸	1 (0.56)
気胸	1 (0.56)
甲状腺機能異常	0 (0.00)
消化管穿孔及び消化管瘻	1 (0.56)
腸管穿孔	1 (0.56)
タンパク尿及びネフローゼ症候群	5 (2.81)
蛋白尿	5 (2.81)
感染症	1 (0.56)
細菌感染	1 (0.56)
細菌性肺炎	1 (0.56)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.00)
間質性肺炎	1 (0.56)
間質性肺疾患	1 (0.56)
創傷治癒遅延	0 (0.00)

MedDRA/J version (22.0)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

Table 3-17 重点調査項目別の副作用の転帰（安全性解析対象症例）

安全性解析対象例数（N=178） 重点調査項目	発現症例数 （%）	転帰*					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
肝機能障害	58 (32.58)	39 (21.91)	13 (7.30)	5 (2.81)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
高血圧	47 (26.40)	13 (7.30)	22 (12.36)	11 (6.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)
心機能障害	2 (1.12)	1 (0.56)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	2 (1.12)	2 (1.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血栓塞栓症	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
出血関連事象	5 (2.81)	4 (2.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
気胸	1 (0.56)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
甲状腺機能異常	20 (11.24)	7 (3.93)	7 (3.93)	6 (3.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
消化管穿孔及び消化管瘻	1 (0.56)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
タンパク尿及びネフローゼ症候群	17 (9.55)	4 (2.25)	7 (3.93)	5 (2.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)
感染症	3 (1.69)	0 (0.00)	2 (1.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺炎	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
創傷治癒遅延	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

* 同一の重点調査項目が複数存在する場合は、転帰日が最も遅い事象で集計を行った。

Table 3-18 重点調査項目別の Grade3 以上の副作用の転帰（安全性解析対象症例）

安全性解析対象例数（N = 178） 重点調査項目	発現症例数(%)	転帰*					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
肝機能障害	26 (14.61)	17 (9.55)	6 (3.37)	2 (1.12)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
高血圧	22 (12.36)	8 (4.49)	10 (5.62)	4 (2.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心機能障害	2 (1.12)	1 (0.56)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血栓塞栓症	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)

安全性解析対象例数 (N = 178) 重点調査項目	発現症例数(%)	転帰*					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
出血関連事象	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
気胸	1 (0.56)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
甲状腺機能異常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
消化管穿孔及び消化管瘻	1 (0.56)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
タンパク尿及びネフローゼ症候群	5 (2.81)	1 (0.56)	2 (1.12)	2 (1.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺炎	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)
創傷治癒遅延	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

* 同一の重点調査項目が複数存在する場合は、転帰日が最も遅い事象で集計を行った。

Table 3-19 重点調査項目別の初発の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

安全性解析対象例数 (N = 178) 重点調査項目	発現症例数 (%)	発現割合の 95%CI	発現までの日数*1 (日)		回復又は軽快までの日数*2 (日)			
			症例数	平均値±標準偏差	中央値[最小～最大]	症例数	平均値±標準偏差	中央値[最小～最大]
			肝機能障害	58 (32.58)	(25.76,40.00)	58	47.0±40.34	39.0[1～232]
高血圧	47 (26.40)	(20.09,33.52)	47	30.0±37.17	15.0[2～183]	35	99.1±106.82	64.0[4～384]
心機能障害	2 (1.12)	(0.14,4.00)	2	25.0±14.14	25.0[15～35]	2	12.5±3.54	12.5[10～15]
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	2 (1.12)	(0.14,4.00)	2	48.5±31.82	48.5[26～71]	2	45.0±32.53	45.0[22～68]
血栓塞栓症	1 (0.56)	(0.01,3.09)	1	94.0±	94.0[94～94]	0	-	-
出血関連事象	5 (2.81)	(0.92,6.43)	5	67.6±56.43	42.0[6～148]	4	26.3±39.61	9.0[2～85]
気胸	1 (0.56)	(0.01,3.09)	1	72.0±	72.0[72～72]	1	22.0±	22.0[22～22]
甲状腺機能異常	20 (11.24)	(7.00,16.82)	20	69.6±67.58	42.5[15～273]	14	131.9±114.14	97.5[14～351]
消化管穿孔及び消化管瘻	1 (0.56)	(0.01,3.09)	1	29.0±	29.0[29～29]	1	38.0±	38.0[38～38]
タンパク尿及びネフローゼ症候群	17 (9.55)	(5.66,14.85)	17	48.2±68.43	17.0[7～266]	11	88.2±74.34	64.0[8～243]
感染症	3 (1.69)	(0.35,4.85)	3	148.0±176.08	89.0[9～346]	2	25.5±14.85	25.5[15～36]

安全性解析対象例数 (N = 178) 重点調査項目	発現症例数 (%)	発現割合の 95%CI	発現までの日数*1 (日)			回復又は軽快までの日数*2 (日)		
			症例 数	平均値±標 準偏差	中央値[最小 ～最大]	症 例 数	平均値±標 準偏差	中央値[最小 ～最大]
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.00)	(0.00,2.05)	0	-	-	0	-	-
間質性肺炎	1 (0.56)	(0.01,3.09)	1	89.0±-	89.0[89～89]	0	-	-
創傷治癒遅延	0 (0.00)	(0.00,2.05)	0	-	-	0	-	-

*1 初回発現までの日数

*2 初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数

3.5.8.1 肝機能障害

安全性解析対象症例 178 例のうち、58 例 (32.58%) に肝機能障害に関する副作用を認めた。主な副作用 (5%以上) は、肝機能異常 42 例 (23.60%) であった (Table 3-15)。Grade 3 以上は 19 例 (10.67%) であった (Table 3-16)。58 例の初回発現までの日数は、平均値 ± 標準偏差で 47.0 ± 40.34 日、中央値 (範囲) で 39.0 (1～232) 日であった。そのうち 53 例の初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数は、平均値 ± 標準偏差で 62.2 ± 64.65 日、中央値 (範囲) で 43.0 (7～356) 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち肝機能障害関連の副作用として、ALT 増加が 161 例 (29%) [Grade 3 が 55 例 (10%)、Grade 4 が 9 例 (2%)]、AST 増加が 138 例 (25%) [Grade 3 が 33 例 (6%)、Grade 4 が 6 例 (1%)] 等が認められており、肝機能障害は本剤投与により高頻度で発現する副作用であるため注意が必要である。重症化した場合には特に注意が必要である。

肝機能障害について、添付文書の「警告」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、使用上の注意「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量、定期的な肝機能検査の実施、本剤の休薬、減量及び中止基準を含め記載し注意喚起を行っている。また、適正使用ガイドでも肝機能障害への対策や症例概要等を掲載し、情報提供を行っている。

3.5.8.2 高血圧

安全性解析対象症例 178 例のうち、47 例 (26.40%) に高血圧を認めた (Table 3-15)。Grade 3 以上は 22 例 (12.36%) であった (Table 3-16)。47 例の初回発現までの日数は、平均値 ± 標準偏差で 30.0 ± 37.17 日、中央値 (範囲) で 15.0 (2～183) 日であった。そのうち 35 例の初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数は、平均値 ± 標準偏差で 99.1 ± 106.82 日、中央値 (範囲) で 64.0 (4～384) 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG105192 試験では 290 例のうち 107 例 (37%) 及び VEG108844 試験では 554 例のうち 240 例 (43%)、Grade 3 以上は 78 例 (14%) に高血圧の副作用が認められており、本剤

投与により高血圧は高頻度で発現する副作用であることから、本剤投与中は血圧を定期的に測定する必要があると考える。

高血圧について、添付文書の使用上の注意「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に高血圧患者への本剤の慎重投与、定期的な血圧測定の実施を含め記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.3 心機能障害

安全性解析対象症例 178 例のうち、2 例（1.12%）に Grade 3 以上の心不全を認めた（Table 3-15, Table 3-16）。2 例の初回発現までの日数は、15 日及び 35 日であり、回復又は軽快に至るまでの日数は、10 及び 15 日であった（Table 3-19）。

また、承認時 VEG108844 試験では 1 例（1%未満）で Grade 3 未満の心不全の副作用が認められており、心不全が発現した場合、重篤化する恐れがあることから、本剤投与中は心機能検査を定期的に行う必要がある。

心機能障害について、添付文書の使用上の注意「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に定期的な心機能検査の実施を含め記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.4 QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈

安全性解析対象症例 178 例のうち、2 例（1.12%）に心房細動及び徐脈を各 1 例認めた（Table 3-15）。Grade 3 以上はなかった（Table 3-16）。2 例の初回発現までの日数は、26 日及び 71 日であり、回復又は軽快に至るまでの日数は、22 日及び 68 日であった（Table 3-19）。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち、QT 間隔延長の副作用が 2 例（1%未満）[Grade 3 が 1 例（1%未満）]、心室性不整脈の副作用が 1 例（1%未満）[Grade 3 が 1 例（1%未満）] 認められている。QT 間隔延長や心室性不整脈が発現した場合には、致死的な不整脈を誘発する可能性があるため、本剤投与中は心電図検査及び電解質の検査等を定期的に行う必要がある。

QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈について、添付文書の使用上の注意「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に定期的な心電図検査及び電解質測定の実施を含め記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.5 血栓塞栓症

安全性解析対象症例 178 例のうち、1 例（0.56%）に Grade 3 以上の脳梗塞を認めた（Table 3-15, Table 3-16）。初回発現までの日数は 94 日であり、転帰は死亡であった（Table 3-19）。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち脳に関する血栓塞栓症の事象として、一過性脳虚血発作の副作用が 3 例（0.5%）、脳血管発作及び虚血性脳卒中の副作用が各 1 例（0.2%）認められている。血栓塞栓症が発現した場合は致死的な有害事象となる恐れがあることから、全身状態及び身体所見の確認を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置が必要である。

血栓塞栓症について、添付文書の使用上の注意「慎重投与」、 「重大な副作用」に記載し既に注意喚起を行っている。

3.5.8.6 出血関連事象

安全性解析対象症例 178 例のうち、5 例 (2.81%) に鼻出血 3 例、脳出血及び胃腸出血を各 1 例認めた (Table 3-15)。胃腸出血は Grade 3 以上であった (Table 3-16)。5 例の初回発現までの日数は、平均値 ± 標準偏差で 67.6 ± 56.43 日、中央値 (範囲) で 42.0 (6~148) 日であった。そのうち 4 例の初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数は、平均値 ± 標準偏差で 26.3 ± 39.61 日、中央値 (範囲) で 9.0 (2~85) 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち出血関連事象の副作用として、鼻出血が 33 例 (6%)、脳出血が 2 例 (0.4%)、胃腸出血が 1 例 (0.2%) 認められている。脳や消化管において出血関連事象が発現した場合は致死的な有害事象となる恐れがあることから、本剤投与中は血液学的検査値及び所見に十分な注意が必要である。

出血関連事象の発現について、添付文書の使用上の注意「慎重投与」、 「重大な副作用」について記載し、既に注意喚起を行っている。

3.5.8.7 気胸

安全性解析対象症例 178 例のうち、1 例 (0.56%) に Grade 3 の気胸を認めたが、転帰は回復であった (Table 3-15, Table 3-16, Table 3-17, Table 3-18)。初回発現までの日数は 72 日であり、回復に至るまでの日数は 22 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち、1 例 (0.2%) に気胸の副作用が認められており、気胸が発現した場合、重症化する恐れがあることから、肺転移を合併する症例では特に注意が必要である。なお、VEG105192 試験においては報告はなかった。

気胸について、添付文書の使用上の注意「慎重投与 (8) 肺転移を有する患者 [気胸が悪化又は発現するおそれがある。]」、 「その他の副作用」に記載し注意喚起を行っている。また、適正使用ガイドでも気胸への対策や症例概要等を掲載し、情報提供を行っている。

3.5.8.8 甲状腺機能異常

安全性解析対象症例 178 例のうち、20 例 (11.24%) に甲状腺機能低下症 15 例 (8.43%) 及び血中甲状腺刺激ホルモン増加 5 例 (2.81%) を認めた (Table 3-15)。Grade 3 以上はなかった (Table 3-16)。20 例の初回発現までの日数は、平均値 ± 標準偏差で 69.6 ± 67.58 日、中央値 (範囲) で 42.5 (15~273) 日であった。そのうち 14 例の初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数は、平均値 ± 標準偏差で 131.9 ± 114.14 日、中央値 (範囲) で 97.5 (14~351) 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち、甲状腺機能低下症が 58 例 (10%) 認められており、本剤のようなチロシンキナーゼ阻害剤を投与することで血管新生が阻害され、甲状腺の

血流低下による機能異常がみられる可能性があることから、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施する必要がある。なお、VEG105192 試験においては報告はなかった。

甲状腺機能異常について、添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に定期的な甲状腺機能検査の実施を含め記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.9 消化管穿孔及び消化管瘻

安全性解析対象症例 178 例のうち、1 例 (0.56%) に Grade 3 以上の腸管穿孔を認めたが、転帰は回復した (Table 3-15, Table 3-16, Table 3-17, Table 3-18)。初回発現までの日数は 29 日であり、回復に至るまでの日数は 38 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG105192 試験では、腸管皮膚瘻が 1%未満で認められ、VEG108844 試験では、痔瘻及び胃瘻が 1%未満で認められており、消化管穿孔及び消化管瘻が発現すると致死的な有害事象につながる可能性があるため、全身状態及び身体所見の確認等、本剤投与中は観察を十分に行う必要がある。

消化管穿孔及び消化管瘻について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.10 タンパク尿及びネフローゼ症候群

安全性解析対象症例 178 例のうち、17 例 (9.55%) に蛋白尿を認めた (Table 3-15)。そのうち 5 例は Grade 3 以上であった (Table 3-16)。17 例の初回発現までの日数は、平均値 ± 標準偏差で 48.2 ± 68.43 日、中央値 (範囲) で 17.0 (7~266) 日であった。そのうち 11 例の初回発現の副作用が回復又は軽快に至るまでの日数は、平均値 ± 標準偏差で 88.2 ± 74.34 日、中央値 (範囲) で 64.0 (8~243) 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG108844 試験では 554 例のうち 89 例 (16%)、VEG105192 試験では 290 例のうち 26 例 (9%) に蛋白尿が認められており、本剤投与により発現する副作用であるため、本剤投与中は尿蛋白を定期的に検査する必要がある。

タンパク尿及びネフローゼ症候群について、添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に定期的な尿蛋白の観察を含め記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.11 感染症

安全性解析対象症例 178 例のうち、3 例 (1.69%) に蜂巣炎、上咽頭炎、細菌感染、細菌性肺炎を各 1 例認めた (Table 3-15)。細菌感染及び細菌性肺炎の各 1 例は Grade 3 以上であった (Table 3-16)。3 例の初回発現までの日数は、平均値 ± 標準偏差で 148.0 ± 176.08 日、中央値 (範囲) で 89.0 (9~346) 日であった。そのうち 2 例の初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数は、15 日及び 36 日であった (Table 3-19)。

また、承認時 VEG105192 試験では 290 例のうち 12 例 (4%) 及び VEG108844 試験では 554 例のうち 47 例 (8%) に「感染症および寄生虫症 (SOC)」が認められており、本剤は状態の悪い患者に投与される頻度も高く、これらの患者では免疫低下が予測されることから、感染症の発現

に注意する必要がある。また、本調査で感染症に係る死亡例が確認されており、まれに致死的な転帰を辿ることがあるため、血液学的検査値及び所見に十分な注意が必要である。

感染症について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に重篤な感染症の発現について記載し注意喚起を行っている。

3.5.8.12 可逆性後白質脳症症候群

安全性解析対象症例 178 例のうち、重点調査項目「可逆性後白質脳症症候群」の副作用は認められなかった。可逆性後白質脳症症候群について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。

3.5.8.13 間質性肺炎

安全性解析対象症例 178 例のうち、1 例（0.56%）に Grade 3 以上の間質性肺疾患を認めた（Table 3-15, Table 3-16）。初回発現までの日数は 89 日であり、転帰は死亡であった（Table 3-19）。

承認時 VEG105192 試験及び VEG108844 試験では、間質性肺疾患の副作用は認められなかったが、間質性肺炎は予後が悪く致死的な転帰となることがあるため、適正使用ガイドで本剤投与中の画像検査（CT）の実施を推奨している。

間質性肺炎について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。また、適正使用ガイドでも間質性肺炎への対策や症例概要等を掲載し、情報提供を行っている。

3.5.8.14 創傷治癒遅延

安全性解析対象症例 178 例のうち、重点調査項目「創傷治癒遅延」の副作用は認められなかった。創傷治癒遅延について、添付文書の使用上の注意「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。

3.5.9 その他の事象

本調査の重点調査項目には設定していないが、本剤のリスク管理計画書に記載のある安全性検討事項「血栓性微小血管症」、「膝炎」、及び「網膜剥離」の副作用発現状況は以下のとおりであった。

3.5.9.1 血栓性微小血管症

安全性解析対象症例 178 例のうち、安全性検討事項「血栓性微小血管症」の副作用は認められなかった。血栓性微小血管症について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。

3.5.9.2 肺炎

安全性解析対象症例 178 例のうち、安全性検討事項「肺炎」の副作用は認められなかった。肺炎について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。

3.5.9.3 網膜剥離

安全性解析対象症例 178 例のうち、安全性検討事項「網膜剥離」の副作用は認められなかった。網膜剥離について、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行っている。

3.5.10 死亡症例

死亡症例の一覧を [Table 7-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 178 例のうち、37 例の死亡症例を認めた。

死因の内訳（重複あり）は、原疾患による死亡 32 例、有害事象 3 例、原疾患による死亡及び有害事象が 1 例、その他（心不全）1 例であった。

そのうち、副作用による死亡は 2 例であった。副作用の内訳は、肝機能異常による死亡が 1 例、並びに発熱、間質性肺疾患、脳梗塞、播種性血管内凝固、胃腸出血、細菌性肺炎、多臓器機能不全症候群、貧血、及び細菌感染による死亡が 1 例であった。前者は腎機能障害を合併する高齢者であり、原疾患は IV 期の転移性腎細胞癌（MSKCC リスク分類 Intermediate）であった。後者は高血圧を合併する後期高齢者であり、原疾患は III 期の転移性腎細胞癌（MSKCC リスク分類 Favorable）であった。

3.5.11 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 178 例における、患者要因別の副作用発現割合を [Table 3-20](#) 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、以下の患者要因別に副作用発現割合の解析を行った。

【患者要因】

性別、年齢（歳）、本剤使用理由、受診区分、罹病期間、病期分類、組織学的分類、MSKCC リスク分類、既往歴、合併症〔肝機能障害、肝機能障害（重症度）、肝機能障害（Child-Pugh）、高血圧、心・血管系障害、腎機能障害、その他〕、その他の特記すべき体質・過敏症素因、Performance Status（ECOG）、前治療薬、前治療薬：抗腫瘍用薬、併用薬、併用薬：抗悪性腫瘍用薬、手術、放射線療法、その他の療法、治療ライン、コンプライアンス、平均 1 日投与量、最大 1 日投与量、総投与量、総投与日数

患者背景因子別に副作用割合を比較したところ、オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった因子は、「前治療薬」、「前治療薬：抗腫瘍用薬」、「治療ライン」、「総投与量」の 4 要因であった。以下に詳述する。

3.5.11.1 前治療薬, 前治療薬 : 抗腫瘍用薬

安全性解析対象症例 178 例のうち, 「前治療薬」及び「前治療薬 : 抗腫瘍用薬」有無別の副作用発現割合は, 前治療薬なし (86.81%, 79/91 例) に比べて, 前治療薬あり (73.56%, 64/87 例) で低く [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.4227 (0.1953~0.9146)], 同様に, 前治療薬 : 抗腫瘍用薬なし (86.96%, 80/92 例) に比べて, 前治療薬 : 抗腫瘍用薬あり (73.26%, 63/86 例) で低い傾向であった [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.4109 (0.1898~0.8892)]。

3.5.11.2 治療ライン

安全性解析対象症例 178 例のうち, 「治療ライン」別の副作用発現割合は, 一次 (87.10%, 81/93 例) に比べて, 三次以降 (73.02%, 46/63 例) の症例で低い傾向であった [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.4009 (0.1761~0.9127)]。

3.5.11.3 総投与量

安全性解析対象症例 178 例のうち, 「総投与量」の副作用発現割合は, 268,800 mg 超 291,200 mg 以下の症例 (33.33%, 1/3 例) に比べ, 89,600 mg 超 134,400 mg 以下の症例で高い傾向であった (95.00%, 19/20 例) [オッズ比 (95%信頼区間) : 38.0000 (1.6589~870.4516)]。しかし, 本調査では症例数が少ないため明らかな傾向とは言えない。

Table 3-20 患者因子別の副作用発現割合 (安全性解析対象症例)

要因	カテゴリー	症例数	副作用		オッズ比*2	オッズ比の 95%信頼区間	
			発現症例数(%)			下限	上限
安全性解析対象症例		178	143	(80.34)	--	--	
性別	男*	124	97	(78.23)	1.0000	--	--
	女	54	46	(85.19)	1.6005	0.6749	3.7954
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
年齢 (歳)	15 歳未満	0	0	(-)	--	--	--
	15 歳以上 65 歳未満*	52	45	(86.54)	1.0000	--	--
	65 歳以上	126	98	(77.78)	0.5444	0.2213	1.3395
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
	18 歳未満	0	0	(-)	--	--	--
	18 歳以上*	178	143	(80.34)	1.0000	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤使用理由	根治切除不能腎細胞癌	25	20	(80.00)	--	--	--
重複あり	転移性腎細胞癌	161	129	(80.12)	--	--	--

要因	カテゴリー	症例数	副作用		オッズ比 ^{*2}	オッズ比の95%信頼区間	
			発現症例数(%)			下限	上限
	その他	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
受診区分	外来*	126	97	(76.98)	1.0000	--	--
	入院	52	46	(88.46)	2.2921	0.8896	5.9059
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
罹病期間	1年以下*	108	89	(82.41)	1.0000	--	--
	1年超3年以下	35	25	(71.43)	0.5337	0.2203	1.2931
	3年超5年以下	10	9	(90.00)	1.9213	0.2296	16.0797
	5年超	18	14	(77.78)	0.7472	0.2213	2.5223
	不明・未記載	7	6	(85.71)	--	--	--
病期分類	I (I期) *	8	6	(75.00)	1.0000	--	--
	II (II期)	2	2	(100.00)	--	--	--
	III (III期)	21	17	(80.95)	1.4167	0.2044	9.8169
	IV (IV期)	147	118	(80.27)	1.3563	0.2602	7.0698
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
組織学的分類	淡明細胞型腎細胞癌*	137	113	(82.48)	1.0000	--	--
	多房嚢胞性腎細胞癌	0	0	(-)	--	--	--
	乳頭状腎細胞癌	10	9	(90.00)	1.9115	0.2312	15.8048
	嫌色素性腎細胞癌	1	1	(100.00)	--	--	--
	集合管癌 (Bellini 管癌)	2	0	(0.00)	--	--	--
	その他	4	4	(100.00)	--	--	--
	不明・未記載	24	16	(66.67)	--	--	--
MSKCC リスク分類	Favorable*	48	39	(81.25)	1.0000	--	--
	Intermediate	92	75	(81.52)	1.0181	0.4157	2.4937
	Poor	19	13	(68.42)	0.5000	0.1493	1.6746
	不明・未記載	19	16	(84.21)	--	--	--
既往歴	なし*	102	79	(77.45)	1.0000	--	--
	あり	76	64	(84.21)	1.5527	0.7176	3.3599
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--

要因	カテゴリー	症例数	副作用		オッズ比 ^{*2}	オッズ比の95%信頼区間	
			発現症例数(%)			下限	上限
合併症	なし*	34	25	(73.53)	1.0000	--	--
	あり	144	118	(81.94)	1.6338	0.6830	3.9086
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
合併症：肝機能障害	なし*	174	140	(80.46)	1.0000	--	--
	あり	4	3	(75.00)	0.7286	0.0735	7.2233
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
合併症：肝機能障害 (重症度)	軽度*	2	2	(100.00)	1.0000	--	--
	中等度	0	0	(-)	--	--	--
	重度	1	0	(0.00)	--	--	--
	不明・未記載	1	1	(100.00)	--	--	--
合併症：肝機能障害 (Child-Pugh)	Grade A*	1	1	(100.00)	1.0000	--	--
	Grade B	0	0	(-)	--	--	--
	Grade C	1	0	(0.00)	--	--	--
	不明・未記載	2	2	(100.00)	--	--	--
合併症：高血圧	なし*	82	62	(75.61)	1.0000	--	--
	あり	96	81	(84.38)	1.7419	0.8256	3.6755
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
合併症：心・血管系 障害	なし*	156	127	(81.41)	1.0000	--	--
	あり	22	16	(72.73)	0.6089	0.2193	1.6909
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
合併症：腎機能障害	なし*	124	97	(78.23)	1.0000	--	--
	あり	54	46	(85.19)	1.6005	0.6749	3.7954
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
合併症：その他	なし*	77	61	(79.22)	1.0000	--	--
	あり	101	82	(81.19)	1.1320	0.5385	2.3798
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
その他の特記すべき 体質・過敏症素因	なし*	172	138	(80.23)	1.0000	--	--
	あり	6	5	(83.33)	1.2319	0.1393	10.8931

要因	カテゴリー	症例数	副作用		オッズ比 ^{*2}	オッズ比の95%信頼区間	
			発現症例数(%)			下限	上限
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
Performance Status (E COG)	0*	110	92	(83.64)	1.0000	--	--
	1	43	32	(74.42)	0.5692	0.2430	1.3332
	2	19	15	(78.95)	0.7337	0.2181	2.4681
	3	6	4	(66.67)	0.3913	0.0666	2.2995
	4	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
前治療薬	なし*	91	79	(86.81)	1.0000	--	--
	あり	87	64	(73.56)	0.4227	0.1953	0.9146
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
前治療薬：抗腫瘍用薬	なし*	92	80	(86.96)	1.0000	--	--
	あり	86	63	(73.26)	0.4109	0.1898	0.8892
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
併用薬	なし*	53	38	(71.70)	1.0000	--	--
	あり	125	105	(84.00)	2.0724	0.9640	4.4553
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
併用薬：抗悪性腫瘍用薬	なし*	176	141	(80.11)	1.0000	--	--
	あり	2	2	(100.00)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
手術	なし*	35	24	(68.57)	1.0000	--	--
	あり	143	119	(83.22)	2.2726	0.9834	5.2517
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
放射線療法	なし*	135	109	(80.74)	1.0000	--	--
	あり	43	34	(79.07)	0.9011	0.3851	2.1087
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
その他の療法	なし*	169	134	(79.29)	1.0000	--	--
	あり	9	9	(100.00)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--

要因	カテゴリー	症例 数	副作用		オッ ズ比 ^{*2}	オッズ比の 95%信頼区間	
			発現症例数(%)			下限	上限
治療ライン	一次*	93	81	(87.10)	1.0000	--	--
	二次	22	16	(72.73)	0.3951	0.1293	1.2073
	三次以降	63	46	(73.02)	0.4009	0.1761	0.9127
	その他	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
コンプライアンス	指示通り服用*	168	136	(80.95)	1.0000	--	--
	指示通り服用せず	9	6	(66.67)	0.4706	0.1117	1.9831
	不明・未記載	1	1	(100.00)	--	--	--
平均 1 日投与量	200 mg 以下	4	3	(75.00)	0.6522	0.0613	6.9364
	200 mg 超 400 mg 以下	57	44	(77.19)	0.7358	0.2926	1.8504
	400 mg 超 600 mg 以下	61	50	(81.97)	0.9881	0.3839	2.5432
	600 mg 超 800 mg 以下 *	56	46	(82.14)	1.0000	--	--
	800 mg 超	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
最大 1 日投与量	200 mg 以下	3	2	(66.67)	0.3188	0.0266	3.8202
	200 mg 超 400 mg 以下	51	38	(74.51)	0.4660	0.1904	1.1407
	400 mg 超 600 mg 以下	44	34	(77.27)	0.5420	0.2097	1.4012
	600 mg 超 800 mg 以下 *	80	69	(86.25)	1.0000	--	--
	800 mg 超	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
総投与量	44,800 mg 以下	74	61	(82.43)	9.3846	0.7906	111.3934
	44,800 mg 超 89,600 mg 以 下	29	21	(72.41)	5.2500	0.4162	66.2241
	89,600 mg 超 134,400 mg 以 下	20	19	(95.00)	38.0000	1.6589	870.4516
	134,400 mg 超 179,200 mg 以下	31	26	(83.87)	10.4000	0.7847	137.8316
	179,200 mg 超 224,000 mg 以下	11	7	(63.64)	3.5000	0.2360	51.8992
	224,000 mg 超 268,800 mg 以下	10	8	(80.00)	8.0000	0.4595	139.2896

要因	カテゴリー	症例数	副作用		オッズ比 ^{*2}	オッズ比の95%信頼区間	
			発現症例数(%)			下限	上限
	268,800 mg 超 291,200 mg 以下*	3	1	(33.33)	1.0000	--	--
	291,200 mg 超	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
総投与日数	8 週以下	60	50	(83.33)	1.7742	0.6749	4.6639
	8 週超 16 週以下	18	13	(72.22)	0.9226	0.2671	3.1872
	16 週超 24 週以下	18	16	(88.89)	2.8387	0.5601	14.3866
	24 週超 32 週以下	11	8	(72.73)	0.9462	0.2123	4.2179
	32 週超 40 週以下	9	8	(88.89)	2.8387	0.3178	25.3568
	40 週超 48 週以下	20	17	(85.00)	2.0108	0.4924	8.2111
	48 週超 52 週以下*	42	31	(73.81)	1.0000	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--

1 オッズ比の基準には「」を付与した

*2 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした

3.5.12 特別な背景を有する患者

3.5.12.1 小児（15 歳未満）

本調査期間中に小児（15 歳未満）の使用症例の報告はなかった。

3.5.12.2 小児（18 歳未満）

本調査期間中に小児（18 歳未満）の使用症例の報告はなかった。

3.5.12.3 高齢者（65 歳以上）

安全性解析対象症例 178 例のうち、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）は 126 例及び 52 例であり、副作用発現割合は、それぞれ 77.78%（98/126 例）及び 86.54%（45/52 例）であった。高齢者及び非高齢者間で副作用発現割合に大きな違いは認められず、またいずれも全体での副作用発現割合（80.34%、143/178 例）と概ね類似していた。

高齢者における主な副作用（5%以上）は、高血圧 31 例（24.60%）、肝機能異常 26 例（20.63%）、下痢 20 例（15.87%）、倦怠感 15 例（11.90%）、蛋白尿 13 例（10.32%）、食欲減退及び血小板数減少が各 12 例（9.52%）、甲状腺機能低下症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 9 例（7.14%）、悪心及び嘔吐が各 7 例（5.56%）であった。一方、非高齢者における主な副作用（5%以上）は、高血圧及び肝機能異常が各 16 例（30.77%）、下痢 12 例（23.08%）、倦怠感 9 例（17.31%）、甲状腺機能低下症 6 例（11.54%）、食欲減退 5 例（9.62%）、蛋白尿、血小板数

減少、及び悪心が各 4 例 (7.69%)、肝障害及び毛髪変色が各 3 例 (5.77%) であった。高齢者で認められた主な副作用の種類は、いずれも承認時に認められた副作用であった。

3.5.12.4 後期高齢者 (75 歳以上)

安全性解析対象症例 178 例のうち、後期高齢者 (75 歳以上) 及び非後期高齢者 (75 歳未満) は 51 例及び 127 例であり、副作用発現割合は、それぞれ 80.39% (41/51 例) 及び 80.31% (102/127 例) であり、後期高齢者及び非後期高齢者間で副作用発現割合に大きな違いは認められず、またいずれも全体での副作用発現割合 (80.34%, 143/178 例) と概ね類似していた。

後期高齢者における主な副作用 (5%以上) は、高血圧 11 例 (21.57%)、食欲減退及び肝機能異常が各 7 例 (13.73%)、倦怠感 6 例 (11.76%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血小板数減少が各 5 例 (9.80%)、下痢 4 例 (7.84%)、貧血、蛋白尿、疲労、及び浮腫が各 3 例 (5.88%) であった。一方、非後期高齢者における主な副作用 (5%以上) は、高血圧 36 例 (28.35%)、肝機能異常 35 例 (27.56%)、下痢 28 例 (22.05%)、倦怠感 18 例 (14.17%)、蛋白尿 14 例 (11.02%)、甲状腺機能低下症 13 例 (10.24%)、血小板数減少 11 例 (8.66%)、食欲減退及び悪心が各 10 例 (7.87%) であった。後期高齢者で認められた主な副作用の種類は、いずれも承認時に認められた副作用であり、また前述の高齢者での副作用の種類とも類似していた。

しかし、一般的に高齢者以上では生理機能の低下に伴い副作用発現割合が高くなることが知られていることから、高齢者へ本剤を投与する場合は、添付文書の使用上の注意「高齢者への投与」及び適正使用ガイドに、患者の状態を観察しながら注意して投与することを記載し、引き続き注意喚起を行っていく。

3.5.12.5 妊産婦

本調査期間中に妊産婦の使用症例の報告はなかった。

3.5.12.6 腎機能障害を合併する症例

安全性解析対象症例 178 例のうち、腎機能障害を合併する症例及び合併しない症例は 54 例及び 124 例であり、副作用発現割合はそれぞれ 85.19% (46/54 例) 及び 78.23% (97/124 例) であった。いずれも全体での副作用発現割合 (80.34%, 143/178 例) と概ね類似していた。

腎機能障害を合併する症例で認められた主な副作用 (5%以上) は、高血圧 17 例 (31.48%)、肝機能異常及び下痢が各 13 例 (24.07%)、蛋白尿 7 例 (12.96%)、食欲減退 6 例 (11.11%)、甲状腺機能低下症、倦怠感、及び血小板数減少が各 5 例 (9.26%)、及び嘔吐及び血中甲状腺刺激ホルモン増加が各 3 例 (5.56%) であった。これらの主な副作用はいずれも腎機能障害を合併しない患者でも認められた副作用であった。

本調査では腎機能障害の合併有無による副作用の発現割合や種類の違いは認められなかったものの、臨床試験での腎機能障害を合併する患者における本剤の使用経験はなく、関連性が明確でないことから、重度の腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、添付文書の使用上の注意「慎重

投与」に、観察を十分に行いながら慎重に投与することを記載し、引き続き注意喚起を行っていく。

3.5.12.7 肝機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 178 例のうち、肝機能障害を合併する症例及び肝機能障害を合併しない症例は 4 例及び 174 例であり、副作用発現割合はそれぞれ 75.00% (3/4 例) 及び 80.46% (140/174 例) であった。いずれも全体での副作用発現割合 (80.34%, 143/178 例) と概ね類似していたものの、肝機能障害を合併する症例は 4 例と少ないため一概に比較はできない。

肝機能障害を合併する症例で認められたすべての副作用は、高血圧及び肝機能異常が各 2 例、並びに甲状腺機能低下症、蛋白尿、ALT 増加、AST 増加、及びヘモグロビン減少が各 1 例であった。ヘモグロビン減少以外は、いずれも肝機能障害を合併しない症例でも認められた副作用であった。なお、臨床試験より、中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の最大耐用量が 200 mg であることが確認されているが、本調査の肝機能障害を合併する 4 例での本剤開始投与量は 600 mg 及び 400 mg が各 2 例であった。

本剤は主に肝臓に局在する CYP3A4 により代謝を受けることから、肝機能障害を合併する患者では本剤の代謝が低下し、血漿中の未変化体濃度が高くなることで、肝機能異常等の副作用の発現割合が高くなる可能性が考えられることから注意が必要である。そのため、肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、添付文書の「警告」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、使用上の注意「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量、定期的な肝機能検査の実施、本剤の休薬、減量及び中止基準を含め記載し、引き続き注意喚起を行っていく。

3.5.13 組織学的分類別の安全性

安全性解析対象症例 178 例のうち、細胞学的分類別の副作用発現症例数 (発現割合) は、淡明細胞型腎細胞癌 113/137 例 (82.48%)、乳頭状腎細胞癌 9/10 例 (90.00%)、嫌色素性腎細胞癌 1/1 例 (100.00%)、集合管癌 (Bellini 管癌) 0/2 例 (0.00%)、その他 4/4 例 (100.00%) であった。

淡明細胞型腎細胞癌以外の組織型 [乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、集合管癌 (Bellini 管癌) 及びその他] を有する 17 例では、死亡症例を 6 例認め、そのうち Grade 3 以上の副作用は、食欲減退 1 例 (重篤であるが転帰は軽快)、及び血小板数減少 1 例 (転帰は未回復であるが非重篤) であった。死亡症例 6 例以外の症例における、Grade 3 以上の副作用は、食欲減退 1 例 (重篤であるが転帰は回復)、肝機能異常 1 例 (転帰は未回復であるが非重篤)、及び高血圧 2 例 (非重篤であり転帰は回復及び軽快が各 1 例) であった。

例数は少ないものの、淡明細胞型腎細胞癌以外の組織型を有する症例において特段注意すべき副作用は認められなかった。

3.6 有効性

3.6.1 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果判定を Table 3-21 に示す。

有効性解析対象症例 178 例のうち、RECIST に基づく奏効割合 (CR + PR) は 20.79% (37 例) であった。また、治療ライン別の奏効割合は、一次治療 31.18% (29/93 例)、二次治療 4.55% (1/22 例)、三次治療以降が 11.11% (7/63 例) であった。

承認時の臨床試験 VEG108844 試験の奏効割合は、全体集団では 30.70% (171/557 例)、日本人集団では 31.03% (9/29 例) であることから、奏効割合は本調査 (20.79%) よりも承認時の方が高値であった。ただし、一次治療の奏効割合 (31.18%) では、承認時と類似していた。こうした奏効割合に違いが生じた要因として、患者背景の違いが挙げられる。承認時は「全身化学療法による治療歴が無い患者」等の適格基準を設定していたのに対し、本調査は使用実態下で実施されていることから多様な患者背景を有する患者でのデータであるため、奏効割合に違いが生じた可能性が考えられる。使用実態下で実施した使用成績調査であることを考慮すると想定範囲内の違いであり、特段の対応は不要と考えられる。

一方、有効性解析対象症例 178 例のうち、病勢コントロール割合 (CR + PR + SD) は 67.98% (121 例) であったのに対し、承認時の臨床試験 VEG108844 試験の病勢コントロール割合は、全体集団では 69.48% (387/557 例)、日本人集団では 72.41% (21/29 例) であることから、病勢コントロール割合は承認時と類似した結果であった。

Table 3-21 抗腫瘍効果判定 (有効性解析対象症例)

合計	RECIST					奏効割合*1		病勢コントロール割合*2	
	CR	PR	SD	PD	評価不能	症例数 (%)	95%CI	症例数 (%)	95%CI
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)				
178	5 (2.81)	32 (17.98)	84 (47.19)	21 (11.80)	36 (20.22)	37 (20.79)	(15.08,27.49)	121 (67.98)	(60.58,74.76)

*1 奏効 (CR+PR)

*2 病勢コントロール (CR+PR+SD)

3.6.2 全生存期間 (OS)

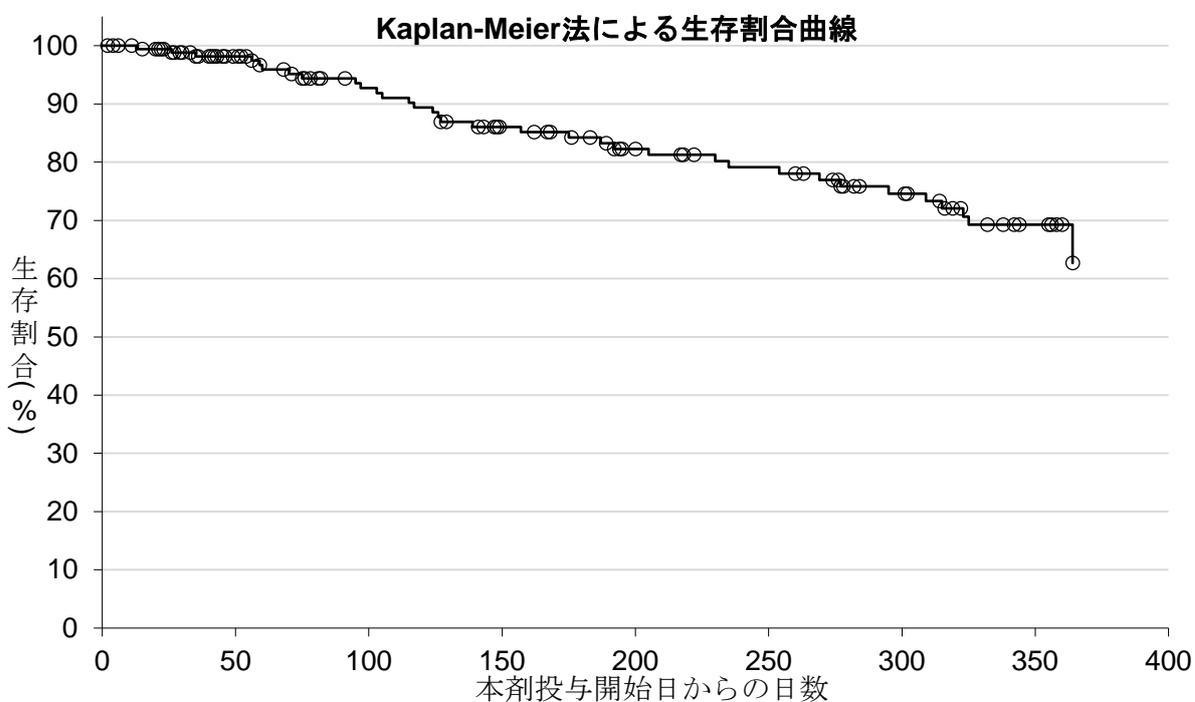
生存割合に関する Kaplan-Meier 曲線を Figure 3-2 に示す。

有効性解析対象症例 178 例において、OS の中央値は算出できなかった (観察期間を 1 年と設定しており、死亡例数が少なかったため)。52 週 (1 年) 時点の生存割合は、69.27% (95%信頼区間 : 59.09~77.40) であった。

一方、承認時 VEG105192 試験の OS の中央値は 22.9 ヶ月 (95%信頼区間 : 19.9~25.4)、OS の 25%点の値 (被験者の 25%が死亡した時点であり、被験者の 75%は生存している時点) は 11.1 ヶ月 (95%信頼区間 : 9.4~13.3) であった。VEG108844 試験の OS の中央値は 28.4 ヶ月 (95%信頼区間 : 26.2~35.6)、OS の 25%点の値は 12.7 ヶ月 (95%信頼区間 : 11.4~15.1) であった。

本調査と臨床試験の OS は直接比較はできないものの、およそ 1 年時点の生存割合は、本調査も臨床試験も 70%前後であり大きな違いはなかったと考えられる。

Figure 3-2 生存割合に関する Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象症例）



※投与期間が 364 日を超える場合は、打ち切りとした

観察期間(週)	Number at Risk	生存割合		例数	生存時間中央値 (日)	
		%	95%信頼区間		点推定値	95%信頼区間
0	178	100.00	-	178	-	(-, -)
12	115	94.36	(88.98, 97.15)			
24	92	85.17	(77.66, 90.31)			
36	74	79.12	(70.49, 85.48)			
48	49	69.27	(59.09, 77.40)			
52	42	69.27	(59.09, 77.40)			

3.6.3 患者要因別有効性解析

患者要因別の奏効割合を Table 3-22 に示す。

解析は、有効性解析対象症例を対象に以下の患者要因別の症例数及びその奏効症例数、奏効割合を算出し、各項目における症例数と奏効症例数のオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。

【患者要因】

性別、年齢（歳）、本剤使用理由、受診区分、罹病期間、病期分類、組織学的分類、MSKCC リスク分類、既往歴、合併症 [肝機能障害、肝機能障害（重症度）、肝機能障害（Child-Pugh）、高血圧、心・血管系障害、腎機能障害、その他]、その他の特記すべき体質・過敏症要因、Performance Status (ECOG)、前治療薬、前治療薬：抗腫瘍用薬、併用薬、併用薬：抗悪性腫瘍用

薬、手術、放射線療法、その他の療法、治療ライン、コンプライアンス、平均 1 日投与量、最大 1 日投与量、総投与量、総投与日数

患者背景因子別に奏効割合を比較したところ、オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった因子は、「MSKCC リスク分類」、「前治療薬」、「前治療薬：抗腫瘍用薬」、「治療ライン」、「総投与量」、「総投与日数」の 6 要因であった。以下に詳述する。

3.6.3.1 MSKCC リスク分類

「MSKCC リスク分類」別の奏効割合は、Favorable (31.25%, 15/48 例) に比べて、Intermediate (15.22%, 14/92 例) で低い傾向であった [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.3949 (0.1714 ~ 0.9095)]。

一般的に、Favorable の症例は Intermediate の症例と比較して原疾患の予後が良好であることが知られている。

3.6.3.2 前治療薬、前治療薬：抗腫瘍用薬

「前治療薬」及び「前治療薬：抗腫瘍用薬」有無別の奏効割合は、前治療薬なし (30.77%, 28/91 例) に比べて、前治療薬あり (10.34%, 9/87 例) で低く [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.2596 (0.1142 ~ 0.5901)]、同様に、前治療薬：抗腫瘍用薬なし (30.43%, 28/92 例) に比べて、前治療薬：抗腫瘍用薬あり (10.47%, 9/86 例) で低い傾向であった [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.2672 (0.1176 ~ 0.6072)]。

一般的に、前治療薬ありの症例では前治療薬なしの症例よりも奏効割合が低い傾向があり、本剤でも同様であった。前治療薬ありの症例では前治療薬なしの症例に比べて癌が進行しており、患者の状態が悪いことから、CR や PR が得られる可能性が低くなると考えられる。

3.6.3.3 治療ライン

「治療ライン」別の奏効割合は、一次 (31.18%, 29/93 例) に比べて、二次 (4.55%, 1/22 例) 及び三次以降 (11.11%, 7/63 例) で低い傾向であった [二次, オッズ比 (95%信頼区間) : 0.1051 (0.0135 ~ 0.8192)] [三次以降, オッズ比 (95%信頼区間) : 0.2759 (0.1122 ~ 0.6785)]。

一般的に、二次以降の症例では一次の症例よりも奏効割合が低い傾向があり、本剤でも同様であった。二次以降の症例では一次の症例に比べて癌が進行しており、患者の状態が悪いことから、CR や PR が得られる可能性が低くなると考えられる。

3.6.3.4 総投与量

「総投与量」別の奏効割合は、268,800 mg 超 291,200 mg 以下の症例 (66.67%, 2/3 例) に比べて、44,800 mg 以下の症例 (9.46%, 7/74 例) で低い傾向であった [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.0522 (0.0042 ~ 0.6516)]。総投与量が少ない症例で奏効割合が低かったと考えられるが、本調査では症例数が少ないため明らかな傾向とは言えない。

3.6.3.5 総投与日数

「総投与日数」別の奏効割合は、48週 52週超以下の症例（30.95%、13/42例）に比べて、8週以下の症例（11.67%、7/60例）で低い傾向であった〔オッズ比（95%信頼区間）：0.2946（0.1058～0.8206）〕。総投与日数が少ない症例で奏効割合が低かったと考えられるが、本調査では症例数が少ないため明らかな傾向とは言えない。

Table 3-22 患者要因別の奏効割合（有効性解析対象症例）

要因	症例数	奏効割合 ^{*3}	オッズ比 ^{*2}	オッズ比の95%信頼区間	
				下限	上限
有効性解析対象症例	178	37 (20.79)	--	--	--
性別	男*	124 28 (22.58)	1.0000	--	--
	女	54 9 (16.67)	0.6857	0.2989	1.5730
	不明・未記載	0 0 (-)	--	--	--
年齢（歳）	15歳未満	0 0 (-)	--	--	--
	15歳以上 65歳未満*	52 15 (28.85)	1.0000	--	--
	65歳以上	126 22 (17.46)	0.5218	0.2450	1.1112
	不明・未記載	0 0 (-)	--	--	--
	18歳未満	0 0 (-)	--	--	--
	18歳以上*	178 37 (20.79)	1.0000	--	--
	不明・未記載	0 0 (-)	--	--	--
本剤使用理由 重複あり	根治切除不能腎細胞癌	25 7 (28.00)	--	--	--
	転移性腎細胞癌	161 33 (20.50)	--	--	--
	その他	0 0 (-)	--	--	--
	不明・未記載	0 0 (-)	--	--	--
受診区分	外来*	126 23 (18.25)	1.0000	--	--
	入院	52 14 (26.92)	1.6499	0.7705	3.5330
	不明・未記載	0 0 (-)	--	--	--
罹病期間	1年以下*	108 29 (26.85)	1.0000	--	--
	1年超 3年以下	35 6 (17.14)	0.5636	0.2122	1.4967
	3年超 5年以下	10 0 (0.00)	--	--	--
	5年超	18 1 (5.56)	0.1602	0.0204	1.2588
	不明・未記載	7 1 (14.29)	--	--	--

要因		症例数	奏効割合* ³	オッズ比* ²	オッズ比の 95%信頼区間	
					下限	上限
病期分類	I (I期) *	8	1 (12.50)	1.0000	--	--
	II (II期)	2	0 (0.00)	--	--	--
	III (III期)	21	4 (19.05)	1.6471	0.1553	17.4697
	IV (IV期)	147	32 (21.77)	1.9478	0.2311	16.4168
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
組織学的分類	淡明細胞型腎細胞癌*	137	30 (21.90)	1.0000	--	--
	多房嚢胞性腎細胞癌	0	0 (-)	--	--	--
	乳頭状腎細胞癌	10	0 (0.00)	--	--	--
	嫌色素性腎細胞癌	1	0 (0.00)	--	--	--
	集合管癌 (Bellini 管癌)	2	0 (0.00)	--	--	--
	その他	4	1 (25.00)	1.1889	0.1193	11.8476
	不明・未記載	24	6 (25.00)	--	--	--
MSKCC リスク分類	Favorable*	48	15 (31.25)	1.0000	--	--
	Intermediate	92	14 (15.22)	0.3949	0.1714	0.9095
	Poor	19	3 (15.79)	0.4125	0.1042	1.6329
	不明・未記載	19	5 (26.32)	--	--	--
既往歴	なし*	102	21 (20.59)	1.0000	--	--
	あり	76	16 (21.05)	1.0286	0.4951	2.1367
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
合併症	なし*	34	7 (20.59)	1.0000	--	--
	あり	144	30 (20.83)	1.0150	0.4031	2.5559
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
合併症：肝機能障害	なし*	174	36 (20.69)	1.0000	--	--
	あり	4	1 (25.00)	1.2778	0.1290	12.6521
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
合併症：肝機能障害 (重症度)	軽度*	2	1 (50.00)	1.0000	--	--
	中等度	0	0 (-)	--	--	--
	重度	1	0 (0.00)	--	--	--

要因		症例数	奏効割合* ³	オッズ比* ²	オッズ比の 95%信頼区間	
					下限	上限
	不明・未記載	1	0 (0.00)	--	--	--
合併症：肝機能障害 (Child-Pugh)	Grade A*	1	0 (0.00)	1.0000	--	--
	Grade B	0	0 (-)	--	--	--
	Grade C	1	0 (0.00)	--	--	--
	不明・未記載	2	1 (50.00)	--	--	--
合併症：高血圧	なし*	82	18 (21.95)	1.0000	--	--
	あり	96	19 (19.79)	0.8773	0.4250	1.8113
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
合併症：心・血管系障害	なし*	156	32 (20.51)	1.0000	--	--
	あり	22	5 (22.73)	1.1397	0.3909	3.3233
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
合併症：腎機能障害	なし*	124	27 (21.77)	1.0000	--	--
	あり	54	10 (18.52)	0.8165	0.3638	1.8323
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
合併症：その他	なし*	77	17 (22.08)	1.0000	--	--
	あり	101	20 (19.80)	0.8715	0.4209	1.8041
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
その他の特記すべき体質・過敏症素因	なし*	172	36 (20.93)	1.0000	--	--
	あり	6	1 (16.67)	0.7556	0.0856	6.6721
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
Performance Status (ECOG)	0*	110	27 (24.55)	1.0000	--	--
	1	43	7 (16.28)	0.5977	0.2385	1.4980
	2	19	3 (15.79)	0.5764	0.1559	2.1305
	3	6	0 (0.00)	--	--	--
	4	0	0 (-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
前治療薬	なし*	91	28 (30.77)	1.0000	--	--
	あり	87	9 (10.34)	0.2596	0.1142	0.5901

要因		症例数	奏効割合* ³		オッズ比* ²	オッズ比の 95%信頼区間	
						下限	上限
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
前治療薬：抗腫瘍用薬	なし*	92	28	(30.43)	1.0000	--	--
	あり	86	9	(10.47)	0.2672	0.1176	0.6072
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
併用薬	なし*	53	9	(16.98)	1.0000	--	--
	あり	125	28	(22.40)	1.4112	0.6146	3.2404
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
併用薬：抗悪性腫瘍用薬	なし*	176	36	(20.45)	1.0000	--	--
	あり	2	1	(50.00)	3.8889	0.2375	63.6898
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
手術	なし*	35	8	(22.86)	1.0000	--	--
	あり	143	29	(20.28)	0.8586	0.3533	2.0866
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
放射線療法	なし*	135	29	(21.48)	1.0000	--	--
	あり	43	8	(18.60)	0.8355	0.3497	1.9962
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
その他の療法	なし*	169	37	(21.89)	1.0000	--	--
	あり	9	0	(0.00)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
治療ライン	一次*	93	29	(31.18)	1.0000	--	--
	二次	22	1	(4.55)	0.1051	0.0135	0.8192
	三次以降	63	7	(11.11)	0.2759	0.1122	0.6785
	その他	0	0	(-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
コンプライアンス	指示通り服用*	168	35	(20.83)	1.0000	--	--
	指示通り服用せず	9	2	(22.22)	1.0857	0.2159	5.4587
	不明・未記載	1	0	(0.00)	--	--	--
平均 1 日投与量	200 mg 以下	4	1	(25.00)	1.7407	0.1623	18.6749

要因	症例数	奏効割合* ³	オッズ比* ²	オッズ比の 95%信頼区間		
				下限	上限	
	200 mg 超 400 mg 以下	57	9 (15.79)	0.9792	0.3575	2.6822
	400 mg 超 600 mg 以下	61	18 (29.51)	2.1860	0.8881	5.3807
	600 mg 超 800 mg 以下*	56	9 (16.07)	1.0000	--	--
	800 mg 超	0	0 (-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
最大 1 日投与量	200 mg 以下	3	0 (0.00)	--	--	--
	200 mg 超 400 mg 以下	51	8 (15.69)	0.5581	0.2250	1.3847
	400 mg 超 600 mg 以下	44	9 (20.45)	0.7714	0.3167	1.8791
	600 mg 超 800 mg 以下*	80	20 (25.00)	1.0000	--	--
	800 mg 超	0	0 (-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
総投与量	44,800 mg 以下	74	7 (9.46)	0.0522	0.0042	0.6516
	44,800 mg 超 89,600 mg 以下	29	5 (17.24)	0.1042	0.0078	1.3838
	89,600 mg 超 134,400 mg 以下	20	6 (30.00)	0.2143	0.0162	2.8392
	134,400 mg 超 179,200 mg 以下	31	11 (35.48)	0.2750	0.0223	3.3861
	179,200 mg 超 224,000 mg 以下	11	5 (45.45)	0.4167	0.0286	6.0639
	224,000 mg 超 268,800 mg 以下	10	1 (10.00)	0.0556	0.0023	1.3188
	268,800 mg 超 291,200 mg 以下*	3	2 (66.67)	1.0000	--	--
	291,200 mg 超	0	0 (-)	--	--	--
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--
総投与日数	8 週以下	60	7 (11.67)	0.2946	0.1058	0.8206
	8 週超 16 週以下	18	0 (0.00)	--	--	--
	16 週超 24 週以下	18	1 (5.56)	0.1312	0.0157	1.0935
	24 週超 32 週以下	11	2 (18.18)	0.4957	0.0937	2.6228
	32 週超 40 週以下	9	4 (44.44)	1.7846	0.4109	7.7504
	40 週超 48 週以下	20	10 (50.00)	2.2308	0.7472	6.6597
	48 週超 52 週以下*	42	13 (30.95)	1.0000	--	--

要因	症例数	奏効割合*3	オッズ比*2	オッズ比の 95%信頼区間	
				下限	上限
不明・未記載	0	0 (-)	--	--	--

1 オッズ比の基準には「」を付与した

*2 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした

*3 奏効 (CR+PR)

3.6.4 特別な背景を有する患者

3.6.4.1 小児（15歳未満）

本調査期間中に小児（15歳未満）の使用症例の報告はなかった。

3.6.4.2 高齢者（65歳以上）

有効性解析対象症例 178 例のうち、全体での奏効割合は 20.79%（37 例）であったのに対して、高齢者（65 歳以上）126 例の奏効割合は 17.46%（22 例）、非高齢者（65 歳未満）52 例の奏効割合は 28.85%（15 例）であった。

3.6.4.3 妊婦

本調査期間中に妊婦の使用症例の報告はなかった。

3.6.4.4 腎機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 178 例のうち、全体での奏効割合は 20.79%（37 例）であったのに対して、腎機能障害を合併する患者 54 例の奏効割合は 18.52%（10 例）、腎機能障害を合併しない患者 124 例の奏効割合は 21.77%（27 例）であった。

3.6.4.5 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 178 例のうち、全体での奏効割合は 20.79%（37 例）であったのに対して、肝機能障害を合併する患者 4 例の奏効割合は 25.00%（1 例）、肝機能障害を合併しない患者 174 例の奏効割合は 20.69%（36 例）であった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

2014 年 7 月 1 日より本調査を開始し、調査期間終了（2019 年 9 月 27 日）までに、32 施設より 183 例が登録され、そのうち 179 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例はいずれも 178 例であった。

4.1.1 安全性

本調査の安全性の結果の概要を以下に示す。

- 安全性解析対象症例 178 例のうち、154 例 (86.52%) に有害事象、49 例 (27.53%) に重篤な有害事象、143 例 (80.34%) に副作用、24 例 (13.48%) に重篤な副作用、67 例 (37.64%) に Grade 3 以上の副作用を認めた。いずれも臨床試験で認められた有害事象及び副作用であり、発現割合は臨床試験より低値若しくは類似していた。
- 重点調査項目事項の副作用を発現した症例は、全体で 99 例 (55.62%) であった。重点調査項目別では、肝機能障害 58 例 (32.58%)、高血圧 47 例 (26.40%)、甲状腺機能異常 20 例 (11.24%)、タンパク尿及びネフローゼ症候群 17 例 (9.55%)、出血関連事象 5 例 (2.81%)、感染症 3 例 (1.69%)、心機能障害及び QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈が各 2 例 (1.12%)、血栓塞栓症、気胸、消化管穿孔及び消化管瘻、及び間質性肺炎が各 1 例 (0.56%) であった。可逆性後白質脳症候群及び創傷治癒遅延は認められなかった。いずれの重点調査項目も、承認時の臨床試験結果より高い副作用は認められなかった。
- その他の事象として、本剤のリスク管理計画書で安全性検討事項に設定している膵炎、血栓性微小血管症及び網膜剥離は認められなかった。
- 患者要因別の副作用割合に関する安全性解析では、「前治療薬」、「前治療薬：抗腫瘍用薬」、「治療ライン」、「総投与量」の 4 要因において、オッズ比の 95% 信頼区間が 1 を含まなかった。いずれの要因も一般的傾向と同様であり、特記すべき事項は認められなかった。
- 小児、高齢者、後期高齢者、妊産婦、腎又は肝機能障害合併患者等の、特別な背景を有する患者での安全性において、特記すべき事項は認められなかった。
- 細胞学的分類は、淡明細胞型腎細胞癌が最も多く (137 例)、それ以外 [乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、集合管癌 (Bellini 管癌) 及びその他] の組織型 (17 例) においても、特段注意すべき副作用は認められなかった。

以上のことから、本剤を腎細胞癌に対して使用実態下で投与したときの安全性について、新たな問題点は検出されなかったことから、特段の追加対応は不要であると考えられる。

4.1.2 有効性

本調査の有効性の結果の概要を以下に示す。

- 有効性解析対象症例 178 例における、RECIST に基づく奏効割合 (CR + PR) は 20.79% (37/178 例) であった。承認時の臨床試験の奏効割合 [VEG108844 試験：全体 30.70% (171/557 例)、日本人 31.03% (9/29 例)] より低値であったものの、臨床試験と異なり本調査では多様な患者背景を有する使用実態下で実施した使用成績調査であることを考慮すると想定範囲内の違いと考えられる。
- 治療ライン別の奏効割合は、一次治療 31.18% (29/93 例)、二次治療 4.55% (1/22 例)、三次治療以降が 11.11% (7/63 例) であった。

- 病勢コントロール割合 (CR + PR + SD) は 67.98% (121/178 例) であった。承認時の臨床試験の病勢コントロール割合 [VEG108844 試験: 全体 69.48% (387/557 例), 日本人 72.41% (21/29 例)] と類似していた。
- 本調査の全生存期間 (OS) の中央値は算出できなかった (観察期間を 1 年と設定しており, 死亡例数が少なかったため)。52 週 (1 年) 時点の生存割合は, 69.27% (95%信頼区間: 59.09~77.40) であった。臨床試験の OS 25%点の値 (被験者の 25%が死亡した時点であり, 被験者の 75%は生存している時点) は, VEG105192 試験で 11.1 ヶ月 (95%信頼区間: 9.4~13.3), VEG108844 試験で 12.7 ヶ月 (95%信頼区間: 11.4~15.1) であり, いずれも 1 年前後であったことを考慮すると, およそ 1 年時点での生存割合は, 本調査も臨床試験も 70%前後であり大きな違いはなかったと考えられる。
- 患者要因別の奏効割合に関する有効性解析では, 「MSKCC リスク分類」, 「前治療薬」, 「前治療薬: 抗腫瘍用薬」, 「治療ライン」, 「総投与量」, 「総投与日数」の 6 要因において, オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった。いずれの要因も一般的傾向と同様であり, 特記すべき事項は認められなかった。
- 小児, 高齢者, 妊産婦, 腎又は肝機能障害合併患者等の, 特別な背景を有する患者での有効性において, 特記すべき事項は認められなかった。

以上のことから, 本剤を腎細胞癌に対して使用実態下で投与したときの有効性について, 新たな問題点は検出されなかったことから, 特段の追加対応は不要であると考えられる。

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ていない。このため, 本剤への曝露により得られる効果を明確にすることは困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では, 4.2 項に記載したような調査方法等の限界が確認されたが, 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る。

4.4 一般化可能性

最新のがん統計によると, 本邦における 2015 年の腎癌の推定罹患数の男女比はおよそ 2 : 1 であり (男性 17,883 人, 女性 8,375 人), 罹患率は 50 歳以降に上昇する傾向がみられる (国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計 2019」)。

本調査の対象となった患者の男女比 (7 : 3) 及び年齢構成 (65 歳以上が約 7 割) は, 本邦における 2015 年の腎癌の推定罹患患者に関する疫学的傾向と概ね一致していたことから, 本調査の結果は, 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

腎細胞癌に対する本使用成績調査を実施し、安全性及び有効性プロファイルを確認した結果、概ね承認時のデータと類似しており、新たな問題点は検出されなかった。また、小児、高齢者、後期高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等、これら特別な背景を有する患者での安全性及び有効性についての問題点も認められなかった。重篤な有害事象等、注意を要する情報については添付文書等で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。また、本剤の安全対策として、自発報告・文献学会情報等の収集や施設要件を満たす医療機関で用いられるよう、添付文書や適正使用ガイド等の適正使用に係る資材を定期的に更新し、医師及び医療機関に注意喚起していく。

6 参考文献

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 45(2):228-47.

Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. (2007) Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther*; 6(7): 2012-21.

国立がん研究センターがん情報サービス (2019) 「がん登録・統計」2.罹患データ(全国推計値) (1975年～2015年) (Internet) Available from: <https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html> (Accessed 22Nov2019)

日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会 (編) (2011) 腎癌取扱い規約. 第4版, 金原出版.

7 本文中に含めなかった図表

Table 7-1 人口統計学的データ (有効性解析対象症例)

要因	カテゴリー	症例数(%)	
有効性解析対象症例		178	--
性別	男	124	(69.66)
	女	54	(30.34)
	不明・未記載	0	(0.00)
年齢 (歳)	15歳未満	0	(0.00)
	15歳以上 65歳未満	52	(29.21)
	65歳以上	126	(70.79)
	不明・未記載	0	(0.00)
	18歳未満	0	(0.00)
	18歳以上	178	(100.00)

	不明・未記載	0	(0.00)
	症例数	178	
	平均値 ± 標準偏差	68.9 ± 9.48	
	中央値[最小～最大]	70.0[40～91]	
本剤使用理由	根治切除不能腎細胞癌	25	(14.04)
重複あり	転移性腎細胞癌	161	(90.45)
	その他	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
受診区分	外来	126	(70.79)
	入院	52	(29.21)
	不明・未記載	0	(0.00)
罹病期間	1年以下	108	(60.67)
	1年超 3年以下	35	(19.66)
	3年超 5年以下	10	(5.62)
	5年超	18	(10.11)
	不明・未記載	7	(3.93)
	症例数	171	
	平均値 ± 標準偏差	1.61 ± 2.674	
	中央値[最小～最大]	0.23[0.0～18.1]	
病期分類	I (I期)	8	(4.49)
	II (II期)	2	(1.12)
	III (III期)	21	(11.80)
	IV (IV期)	147	(82.58)
	不明・未記載	0	(0.00)
組織学的分類	淡明細胞型腎細胞癌	137	(76.97)
	多房嚢胞性腎細胞癌	0	(0.00)
	乳頭状腎細胞癌	10	(5.62)
	嫌色素性腎細胞癌	1	(0.56)
	集合管癌 (Bellini 管癌)	2	(1.12)
	その他	4	(2.25)
	不明・未記載	24	(13.48)

MSKCC リスク分類	Favorable	48	(26.97)
	Intermediate	92	(51.69)
	Poor	19	(10.67)
	不明・未記載	19	(10.67)
既往歴	なし	102	(57.30)
	あり	76	(42.70)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症	なし	34	(19.10)
	あり	144	(80.90)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：肝機能障害	なし	174	(97.75)
	あり	4	(2.25)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：肝機能障害（重症度）	軽度	2	(50.00)
	中等度	0	(0.00)
	重度	1	(25.00)
	不明・未記載	1	(25.00)
合併症：肝機能障害（Child-Pugh）	Grade A	1	(25.00)
	Grade B	0	(0.00)
	Grade C	1	(25.00)
	不明・未記載	2	(50.00)
合併症：高血圧	なし	82	(46.07)
	あり	96	(53.93)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：心・血管系障害	なし	156	(87.64)
	あり	22	(12.36)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：腎機能障害	なし	124	(69.66)
	あり	54	(30.34)
	不明・未記載	0	(0.00)
合併症：その他	なし	77	(43.26)

	あり	101	(56.74)
	不明・未記載	0	(0.00)
その他の特記すべき体質・過敏症素因	なし	172	(96.63)
	あり	6	(3.37)
	不明・未記載	0	(0.00)
Performance Status (ECOG)	0	110	(61.80)
	1	43	(24.16)
	2	19	(10.67)
	3	6	(3.37)
	4	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)
前治療薬	なし	91	(51.12)
	あり	87	(48.88)
	不明・未記載	0	(0.00)
前治療薬：抗腫瘍用薬	なし	92	(51.69)
	あり	86	(48.31)
	不明・未記載	0	(0.00)
治療ライン	一次	93	(52.25)
	二次	22	(12.36)
	三次以降	63	(35.39)
	その他	0	(0.00)
	不明・未記載	0	(0.00)

Table 7-2 死亡症例の一覧（調査票固定症例）

	性別	年齢 (歳)	死因	死因詳細	有害事象名 PT	本剤との 関連性	発現 までの 日数(日)	Grade	転帰
1	男	86	原疾患による死亡 -		手掌紅斑	無	1	1	未回復
					食欲減退	有	13	3	回復
					腎細胞癌	無	126	5	死亡
2	男	79	原疾患による死亡 -		倦怠感	有	5	3	未回復
					肝機能異常	無	15	1	不明
					高血圧	有	15	2	不明
					腎細胞癌	無	75	5	死亡
3	女	85	原疾患による死亡 -		高血圧	有	2	3	回復
					腎細胞癌	無	57	9	未回復
4	男	79	有害事象 -		高血圧	有	57	1	未回復
					肺炎	無	155	5	死亡
5	男	68	原疾患による死亡 -						
6	女	59	原疾患による死亡 -		下痢	有	31	2	軽快
					食欲減退	有	62	2	軽快
					腎細胞癌	無	111	5	死亡
7	男	61	原疾患による死亡 -		腎細胞癌	無	267	5	死亡
					血小板数減少	有	22	3	回復
8	男	52	原疾患による死亡 -		脱毛症	有	120	1	未回復
					視神経障害	有	120	2	未回復
					下痢	有	57	2	未回復
					脳出血	有	148	2	回復
					癌疼痛	無	389	3	未回復
					腎細胞癌	無	787	5	死亡
					毛髪変色	有	120	1	未回復
視力障害	有	120	2	未回復					
9	男	68	原疾患による死亡 -		下痢	有	27	1	軽快
					食欲減退	無	27	1	未回復
					腎細胞癌	無	55	5	死亡
10	男	75	原疾患による死亡 -		腎細胞癌	無	106	5	死亡
11	男	55	原疾患による死亡 -		蛋白尿	有	85	2	回復
					甲状腺機能低下症	無	211	1	回復
					肺膿瘍	無	162	2	未回復
12	男	81	原疾患による死亡 -		倦怠感	有	57	1	軽快
					腎細胞癌		95	5	死亡
13	男	62	原疾患による死亡 -		肝機能異常	有	36	1	回復

性別	年齢 (歳)	死因	死因詳細	有害事象名 PT	本剤との 関連性	発現 までの 日数(日)	Grade	転帰
				食欲減退	有	120	3	軽快
				腎細胞癌		235	5	死亡
14	男	58	原疾患による死亡 -	心不全	有	15	3	回復
				腎細胞癌	無	65	9	死亡
15	女	67	原疾患による死亡 -	高血圧	有	29	2	軽快
				腎細胞癌		325	5	死亡
16	女	73	原疾患による死亡 -	蛋白尿	有	15	2	軽快
				高血圧	有	22	3	未回復
				味覚障害	有	15	1	未回復
				γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増 加	有	41	1	回復
				食欲減退	有	22	2	未回復
				腎細胞癌	無	315	5	死亡
17	女	67	原疾患による死亡 -	血中甲状腺刺激ホ ルモン増加	有	22	1	回復
				腎細胞癌	無	60	5	死亡
18	女	75	原疾患による死亡 -	血中甲状腺刺激ホ ルモン増加	有	-384	2	軽快
				腎細胞癌	無	295	5	死亡
19	女	55	原疾患による死亡 -	倦怠感		141		未回復
20	女	73	原疾患による死亡 -	脳浮腫	無	41	4	未回復
				肝機能異常	有	47	1	未回復
				腎細胞癌	無	41	5	死亡
21	男	73	原疾患による死亡 -	腎細胞癌	無	105	5	未回復
22	女	70	原疾患による死亡 -	悪心	有	132	2	回復
				嘔吐	有	132	1	回復
				悪心	有	204	2	回復
				腎細胞癌	無	309	5	死亡
23	男	62	原疾患による死亡 -	高血圧	有	8	3	回復
				腎細胞癌	無	183	5	死亡
24	男	72	原疾患による死亡 -	腎細胞癌	無	303	5	死亡
25	女	56	原疾患による死亡 -					

性別	年齢 (歳)	死因	死因詳細	有害事象名 PT	本剤との 関連性	発現 までの 日数(日)	Grade	転帰	
26	男	74	原疾患による死亡 -	腎細胞癌	無	64	5	死亡	
27	男	71	有害事象	肝機能障害	肝機能異常	有	24	5	死亡
				下痢	有	20	2	軽快	
				食欲減退	有	20	2	未回復	
				低ナトリウム血症	有	24	4	回復	
				血小板数減少	有	24	4	未回復	
				皮下出血	有	34	1	未回復	
				血圧低下	無	30	2	回復	
				低血糖	無	30	4	回復	
28	男	77	原疾患による死亡 -	肝機能異常	有	102	3	回復	
				肝機能異常	有	173	3	回復	
				肝機能異常	有	215	3	回復	
				肝機能異常	有	243	3	未回復	
				腎細胞癌	無	269	5	死亡	
29	男	74	その他	心不全	心嚢液貯留	無	112	3	未回復
					末梢性浮腫	有	112	2	未回復
30	女	60	原疾患による死亡 -	高血圧	有	7	2	軽快	
				気胸	有	72	3	回復	
				腎細胞癌	無	124	5	死亡	
31	女	67	原疾患による死亡 -	蛋白尿	有	15	2	不明	
				腎細胞癌	無	26	5	死亡	
32	女	73	原疾患による死亡 -	腎細胞癌	無	52	5	死亡	
33	男	79	原疾患による死亡	肝機能異常	有	1	2	軽快	
		有害事象	DIC, 間質性肺炎	血小板数減少	有	1	1	回復	
				下痢	有	26	1	回復	
				発熱	有	89	5	死亡	
				間質性肺疾患	有	89	5	死亡	
				疲労	有	88	1	未回復	
				腎細胞癌	無	103	5	死亡	
				脳梗塞	有	94	5	死亡	
				播種性血管内凝固	有	99	5	死亡	
				胃腸出血	有	101	5	死亡	
				細菌性肺炎	有	89	5	死亡	
				多臓器機能不全症候群	有	99	5	死亡	
				貧血	有	100	5	死亡	

性別	年齢 (歳)	死因	死因詳細	有害事象名 PT	本剤との 関連性	発現 までの 日数(日)	Grade	転帰
				細菌感染	有	99	5	死亡
34 男	73	原疾患による死亡 -		下痢	有	16	2	回復
				悪心	有	16	2	未回復
				背部痛	無	71	2	回復
				浮腫	無	98	2	未回復
				肝機能異常	有	42	1	軽快
				腎細胞癌	無	30	5	死亡
				不眠症	無	98	2	未回復
				便秘	無	112	1	未回復
35 女	74	原疾患による死亡 -		肝機能異常	無	13	3	未回復
				腎機能障害	無	13	2	未回復
				高カリウム血症	無	13	5	死亡
				腎細胞癌	無	13	5	死亡
36 男	81	有害事象	脳幹梗塞の 疑い	血小板数減少	有	8	3	未回復
				脳幹梗塞	無	58	5	死亡
37 男	75	原疾患による死亡 -		多臓器機能不全症 候群	無	149	5	死亡

8 付録

該当なし。