

**ヴォトリエント錠 200 mg 使用成績調査
(CPZP034B1402, 悪性軟部腫瘍) の最終集計結果 (再審査前)**

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 (CPZP034B1402, 悪性軟部腫瘍) の最終集計結果 (再審査前) 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>

- 2012年12月～2019年9月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2018年5月改訂 (第7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。

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
図 一 覧	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	7
3 結果	7
3.1 対象患者及び施設数	7
3.2 症例構成	7
3.3 患者背景	9
3.4 本剤の投与状況	13
3.4.1 中止症例	14
3.5 安全性	15
3.5.1 有害事象発現状況	15
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	16
3.5.3 副作用発現状況	16
3.5.4 重篤な副作用発現状況	17
3.5.5 Grade3 以上の副作用発現状況	17
3.5.6 中止に至った有害事象	18
3.5.7 減量後に増量した場合の安全性	20
3.5.8 死亡例	20
3.5.9 重点調査項目	22
3.5.10 その他の事象	35
3.5.11 患者要因別安全性解析	36
3.5.12 特別な背景を有する患者	37
3.5.13 臨床試験で除外された組織型を含む組織型別の安全性	45
3.6 有効性	48
4 考察	48
4.1 調査結果及び結論	48
4.1.1 安全性	48
4.1.2 有効性	49
5 結論	50
6 本文中に含めなかった図表	50

表 一 覧

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）	9
-----------	--------------------------------------	---

Table 3-2	本剤の投与状況（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）	13
Table 3-3	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	14
Table 3-4	中止・脱落症例（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）	15
Table 3-5	主な副作用発現状況（5%以上）（安全性解析対象症例）	16
Table 3-6	重篤な副作用発現状況一覧表（2%以上）（安全性解析対象症例）	17
Table 3-7	Grade3以上の副作用発現状況（2%以上）（安全性解析対象症例）	18
Table 3-8	中止に至った有害事象発現状況（1%以上）（安全性解析対象症例）	19
Table 3-9	減量後に増量した症例における増量後の副作用発現状況（Grade3以上）	20
Table 3-10	副作用による死亡症例の一覧	21
Table 3-11	重点調査項目の副作用の発現割合及び発現時期（安全性解析対象症例）	23
Table 3-12	肝機能障害関連の副作用	24
Table 3-13	肝機能障害関連の Grade 別の転帰	25
Table 3-14	高血圧関連の副作用	25
Table 3-15	高血圧関連の Grade 別の転帰	25
Table 3-16	心機能障害関連の副作用	26
Table 3-17	心機能障害関連の Grade 別の転帰	26
Table 3-18	QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈関連の副作用	27
Table 3-19	QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈関連の Grade 別の転帰	27
Table 3-20	血栓塞栓症関連の副作用	28
Table 3-21	血栓塞栓症関連の Grade 別の転帰	28
Table 3-22	出血関連事象の副作用	29
Table 3-23	出血関連事象の Grade 別の転帰	29
Table 3-24	気胸関連の副作用	30
Table 3-25	気胸関連の Grade 別の転帰	30
Table 3-26	甲状腺機能異常関連の副作用	30
Table 3-27	甲状腺機能異常関連の Grade 別の転帰	31
Table 3-28	消化管穿孔及び消化管瘻関連の副作用	31
Table 3-29	消化管穿孔及び消化管瘻関連の Grade 別の転帰	31
Table 3-30	タンパク尿及びネフローゼ症候群関連の副作用	32
Table 3-31	タンパク尿及びネフローゼ症候群関連の Grade 別の転帰	32
Table 3-32	感染症関連の副作用	33
Table 3-33	感染症関連の Grade 別の転帰	33
Table 3-34	間質性肺炎関連の副作用	34
Table 3-35	間質性肺炎関連の Grade 別の転帰	34
Table 3-36	創傷治癒の遅延に関連する副作用	35
Table 3-37	創傷治癒の遅延に関連する Grade 別の転帰	35

Table 3-38	18歳未満の副作用発現割合.....	38
Table 3-39	年齢（15歳≤～<40歳，40歳≤～<65歳）別のいずれかで5%以上発現した主な副作用.....	39
Table 3-40	年齢（15歳≤～<40歳，40歳≤～<65歳）別の主なGrade3以上の副作用.....	39
Table 3-41	年齢（15歳≤～<40歳，40歳≤～<65歳）別のGrade3以上の副作用転帰.....	40
Table 3-42	腎機能障害有無別のいずれかで5%以上発現した主な副作用.....	41
Table 3-43	腎機能障害有無別のいずれかで4%以上発現したGrade3以上の副作用.....	41
Table 3-44	腎機能障害有無別のGrade3以上の転帰.....	42
Table 3-45	肝機能障害を合併する症例における本剤の投与状況.....	42
Table 3-46	肝機能障害有無別のいずれかで5%以上発現した主な副作用.....	43
Table 3-47	肝機能障害有無別のいずれかで4%以上発現したGrade3以上の副作用.....	44
Table 3-48	肝機能障害有無別のGrade3以上の転帰.....	44
Table 3-49	中等度及び重度の肝機能障害を合併する症例における副作用発現状況.....	45
Table 3-50	臨床試験除外された組織型を含む組織型別の副作用発現状況.....	46
Table 6-1	有害事象発現状況一覧表（安全性解析対象症例）.....	50
Table 6-2	重篤な有害事象発現状況一覧表（安全性解析対象症例）.....	56
Table 6-3	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）.....	59
Table 6-4	年齢別の副作用.....	64
Table 6-5	年齢別のGrade3以上の副作用.....	71
Table 6-6	年齢別におけるGrade3以上の副作用転帰.....	73

図 一 覧

Figure 3-1	症例構成図.....	8
------------	------------	---

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（悪性軟部腫瘍）
キーワード	日本, パゾパニブ塩酸塩, 悪性軟部腫瘍, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	当該調査は、国内での治験症例が極めて限られていることから、悪性軟部腫瘍患者全例を対象として、2012年9月より開始された（観察期間：1年間）。なお、承認日以降ヴォトリエント錠 200 mg（以下、本剤）が投与されたすべての症例（保険償還前の薬剤供給プログラム対象症例を含む）を対象として実施し、2015年8月31日付にて本剤の承認条件を解除する旨の通知を受領し、これによって承認条件（全例調査）が解除された。
調査の課題及び目的	悪性軟部腫瘍患者を対象に、ヴォトリエント錠の市販後使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	本調査は、GPSP 省令及び調査実施計画書に従い実施される、悪性軟部腫瘍の効能・効果において本剤を投与した患者を対象とした、多施設共同、中央登録方式、非対照の観察研究（使用成績調査）である。
調査の要件	医療機関の要件 <ul style="list-style-type: none"> 適正使用の協力が得られる 使用成績調査への協力が得られる 緊急時に十分対応できる 本剤を使用する医師の要件 <ul style="list-style-type: none"> がん化学療法に十分な知識・経験を有する
対象患者	本剤が投与された悪性軟部腫瘍患者の全症例
主な調査項目	施設・患者情報、本剤投与開始時の患者背景、原発部位及び組織型（病理組織診断名）、本剤投与前の原疾患に対する療法、本剤投与開始時の状態、本剤の投与状況、本剤の中止・終了、併用薬剤、本剤投与中の原疾患に対する療法、有効性評価、妊娠の有無、重点調査項目、有害事象
結果	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象症例 649 例のうち、532 例（81.97%）に副作用を認めた。主な副作用は、高血圧 40.37%、下痢 21.88%、肝機能異常 18.34%、悪心 13.10%、及び食欲減退 12.79%であった。 一方、悪性軟部腫瘍を対象とした第 III 相国際共同臨床試験の結果では、240 例の解析対象例 219 例（91.25%）に副作用を認めた。調査において主に認められた副作用の発現割合は、下痢 54.17%、悪心 48.33%、高血圧 39.17%、食欲減退 34.17%及び肝機能障害 4.58%であった。 本調査で発現した重点調査項目の副作用は、高血圧 262 例（40.37%）、肝機能障害 172 例（26.50%）、タンパク尿及びネフローゼ症候群 55 例（8.47%）、甲状腺機能異常 45 例（6.93%）、気胸 25 例（3.85%）、感染症 24 例（3.70%）、出血関連事象 23 例（3.54%）、創傷治癒遅延 11 例（1.69%）、QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈が 9 例（1.39%）、心機能障害、消化管穿孔及び消化管瘻が各 7 例（1.08%）、血栓塞栓症 6 例（0.92%）、間質性肺炎が 2 例（0.31%）であった。可逆性後白質脳症候群は認められなかった。

	<ul style="list-style-type: none">症例数は少ないものの、肝機能障害合併患者においては肝機能異常の副作用発現割合が高かったことから、添付文書の「重要な基本的注意」に記載している通り、定期的に肝機能検査を実施する必要があると考えられた。その他の小児、AYA 世代、高齢者、後期高齢者、妊婦、腎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は、特記すべき事項は認められなかった。 <p>【有効性】 有効性の結果は再審査結果通知受領後の報告書に記載する。</p>
考察	安全性解析対象症例 649 症例のデータを検討した結果、本調査では臨床試験と概ね同様の安全性プロファイルが得られた。 有効性の考察は再審査結果通知受領後の報告書に記載する。
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)
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類

3 結果

調査開始時（2012年9月28日）より調査終了日（2019年9月30日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、378施設から1970例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は680例であった。

3.2 症例構成

症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。

登録確定症例から調査票未回収症例1290例を除いた症例が調査票固定症例であり、そのうち同一症例、有害事象発現状況不明症例、本剤の使用歴有りの症例、適応外使用症例、本剤未投与症例、登録外症例の31例を除外した649例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例649例のうち、効果判定未実施の80例を除外した569例を有効性解析対象症例とした。

Figure 3-1 症例構成図

登録施設数	378	施設		
登録症例数	1970	例		
			調査票未回収症例数	1290 例
			回収不要（回収不能症例含む）	1290 例
			調査票収集中	0 例
調査票回収施設数	138	施設		
調査票回収症例数	680	例		
			調査票未固定症例数	0 例
			チェック中又は再調査中	0 例
調査票固定施設数	138	施設		
調査票固定症例数	680	例		
			安全性解析対象除外症例*	31 例
			契約期間外	0 例
			本剤未投与	1 例
			適応外使用	3 例
			同一症例	20 例
			有害事象発現状況不明	4 例
			登録外症例	1 例
			重複症例	0 例
			本剤の使用歴有りの症例	4 例
			医師の署名又は記名捺印無し	0 例
安全性解析対象症例数	649	例		
			有効性解析対象除外症例	80 例
			効果判定未実施	80 例
			効果判定不明	0 例
有効性解析対象症例数	569	例		

*重複カウントあり

3.3 患者背景

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3-1 に示す。

安全性解析対象症例 649 例中、男性が 280 例 (43.14%)、女性が 369 例 (56.86%) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 55.0 ± 16.86 歳、中央値は 58.0 歳であり、15 歳以上 65 歳未満の症例が約 3 分の 2 を占めた。その他、15 歳未満の症例が 4 例 (0.62%)、65 歳以上の高齢者が 218 例 (33.59%) であった。また、10 例 (1.54%) が欧州規制に基づく 18 歳未満の小児であった。

合併症有りの症例は 382 例 (58.86%) で、肝機能障害を合併する症例が 45 例 (6.93%)、高血圧の症例が 182 例 (28.04%)、心・血管系障害を合併する症例が 56 例 (8.63%)、腎機能障害を合併する症例が 50 例 (7.70%) であった。

原発部位では、下肢 (下肢帯を含む)、骨盤腔内、及び後腹膜で約 60% を占めていた。組織型では、平滑筋肉腫で約 30% を占めていたものの、他の肉腫にも広範囲に分布していた。

投与開始時の Performance status (PS) は「0」及び「1」で約 80% を占めていたが、「2」、「3」、「4」の症例も 1.08%~12.94% で認められた。

投与開始時の遠隔転移状況では、遠隔転移「有」が 81.82% で認められ、そのうち肺転移が約 70% を占め、骨、肝臓等にも 2.82%~26.18% 分布していた。

安全性解析対象症例と有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性は同様であった。

Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例)

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)
計		649	--	569	--
性別	男性	280	(43.14)	239	(42.00)
	女性	369	(56.86)	330	(58.00)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
年齢	~<15 歳	4	(0.62)	4	(0.70)
	15 ≤ ~<65 歳	427	(65.79)	372	(65.38)
	65 歳 ≤ ~	218	(33.59)	193	(33.92)
	不明または未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
年齢 (15 歳)	~<15 歳	4	(0.62)	4	(0.70)
	15 ≤ ~	645	(99.38)	565	(99.30)
	不明または未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
年齢 (18 歳)	~<18 歳	10	(1.54)	9	(1.58)
	18 ≤ ~	639	(98.46)	560	(98.42)
	不明または未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
年齢 (65 歳)	~<65 歳	431	(66.41)	376	(66.08)

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)
	65≤～	218	(33.59)	193	(33.92)
	不明または未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
入院・外来区分	入院	276	(42.53)	233	(40.95)
	外来	373	(57.47)	336	(59.05)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
妊娠	無	369	(100.00)	330	(100.00)
	有	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
本剤使用理由	悪性軟部腫瘍	649	(100.00)	569	(100.00)
	その他	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明又は未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
既往歴	無	423	(65.18)	372	(65.38)
	有	226	(34.82)	197	(34.62)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
合併症の有無	無	267	(41.14)	239	(42.00)
	有	382	(58.86)	330	(58.00)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
合併症：肝機能障害	無	604	(93.07)	532	(93.50)
	有	45	(6.93)	37	(6.50)
	軽度	33	(73.33)	27	(72.97)
	中等度	3	(6.67)	3	(8.11)
	重度	4	(8.89)	2	(5.41)
	不明又は未記載	5	(11.11)	5	(13.51)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
合併症：高血圧	無	467	(71.96)	405	(71.18)
	有	182	(28.04)	164	(28.82)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
合併症：心・血管系障害	無	593	(91.37)	523	(91.92)
	有	56	(8.63)	46	(8.08)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
合併症：腎機能障害	無	599	(92.30)	531	(93.32)
	有	50	(7.70)	38	(6.68)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
合併症：その他	無	391	(60.25)	344	(60.46)
	有	258	(39.75)	225	(39.54)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
その他の特記すべき体質・過敏性素因	無	622	(95.84)	545	(95.78)
	有	27	(4.16)	24	(4.22)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)
原発部位 (重複有り)	下肢 (下肢帯を含む)	148	(22.80)	127	(22.32)
	上肢 (上肢帯を含む)	31	(4.78)	28	(4.92)
	体幹 (表在)	56	(8.63)	52	(9.14)
	骨盤腔内	127	(19.57)	107	(18.80)
	後腹膜	138	(21.26)	120	(21.09)
	腹腔内	58	(8.94)	55	(9.67)
	胸腔内	41	(6.32)	37	(6.50)
	頭頸部	45	(6.93)	40	(7.03)
	その他	5	(0.77)	3	(0.53)
	不明	5	(0.77)	5	(0.88)
組織型 (病理組織診断名) (重複有り)	高分化型脂肪肉腫/異型脂肪腫	19	(2.93)	17	(2.99)
	脱分化型脂肪肉腫	71	(10.94)	61	(10.72)
	粘液型/円形細胞脂肪肉腫	26	(4.01)	24	(4.22)
	多形型脂肪肉腫	5	(0.77)	2	(0.35)
	歪型の記載のない脂肪肉腫	7	(1.08)	6	(1.05)
	未分化多形性肉腫/多形型悪性線維性組織球腫	58	(8.94)	54	(9.49)
	粘液線維肉腫/粘液型悪性線維性組織球腫	18	(2.77)	18	(3.16)
	平滑筋肉腫	185	(28.51)	168	(29.53)
	滑膜肉腫	44	(6.78)	38	(6.68)
	ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍	11	(1.69)	9	(1.58)
	胎児型横紋筋肉腫	2	(0.31)	1	(0.18)
	胞巣型横紋筋肉腫	10	(1.54)	9	(1.58)
	多形型横紋筋肉腫	4	(0.62)	2	(0.35)
	上記以外の肉腫及び生検等で確定診断に至っていない腫瘍	190	(29.28)	161	(28.30)
不明又は未記載又はその他	1	(0.15)	1	(0.18)	
組織型 (重複有り)	平滑筋肉腫	185	(28.51)	168	(29.53)
	滑膜肉腫	44	(6.78)	38	(6.68)
	脂肪肉腫	127	(19.57)	109	(19.16)
	その他の肉腫	293	(45.15)	254	(44.64)
	不明又は未記載又はその他	1	(0.15)	1	(0.18)
前治療 抗悪性腫瘍薬による薬物療法	無	110	(16.95)	98	(17.22)
	有	536	(82.59)	469	(82.43)
	不明又は未記載又はその他	3	(0.46)	2	(0.35)
前治療 手術	無	103	(15.87)	90	(15.82)
	有	545	(83.98)	478	(84.01)
	不明又は未記載又はその他	1	(0.15)	1	(0.18)
前治療	無	405	(62.40)	356	(62.57)

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象		
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	
その他の療法	有	237	(36.52)	209	(36.73)	
	不明又は未記載又はその他	7	(1.08)	4	(0.70)	
投与開始時の状態	0	280	(43.14)	250	(43.94)	
Performance status	1	248	(38.21)	223	(39.19)	
	2	84	(12.94)	70	(12.30)	
	3	30	(4.62)	23	(4.04)	
	4	7	(1.08)	3	(0.53)	
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)	
	投与開始時の状態	無	456	(70.26)	408	(71.70)
原発巣	有	192	(29.58)	160	(28.12)	
	不明又は未記載又はその他	1	(0.15)	1	(0.18)	
投与開始時の状態	無	361	(55.62)	320	(56.24)	
局所再発	有	271	(41.76)	234	(41.12)	
	不明又は未記載又はその他	17	(2.62)	15	(2.64)	
投与開始時の状態	無	114	(17.57)	95	(16.70)	
遠隔転移	有	531	(81.82)	470	(82.60)	
	肺	380	(71.56)	338	(71.91)	
	骨	139	(26.18)	122	(25.96)	
	肝	109	(20.53)	97	(20.64)	
	リンパ節	94	(17.70)	86	(18.30)	
	脳	15	(2.82)	14	(2.98)	
	軟部組織 (皮膚・皮下・筋肉内)	97	(18.27)	80	(17.02)	
	その他	115	(21.66)	103	(21.91)	
	不明	0	(0.00)	0	(0.00)	
	不明又は未記載又はその他	4	(0.62)	4	(0.70)	
	治療ライン	一次	143	(22.03)	124	(21.79)
		二次	210	(32.36)	186	(32.69)
三次以降		283	(43.61)	250	(43.94)	
その他		10	(1.54)	6	(1.05)	
不明		3	(0.46)	3	(0.53)	
コンプライアンス		指示通り服用	619	(95.38)	543	(95.43)
	指示通り服用せず	22	(3.39)	19	(3.34)	
	不明	8	(1.23)	7	(1.23)	
罹病期間 (診断日と投与開始日より算出)	～≤1年	192	(29.58)	171	(30.05)	
	1<～≤3年	243	(37.44)	214	(37.61)	
	3<～≤5年	82	(12.63)	70	(12.30)	
	5年<～	98	(15.10)	87	(15.29)	
	不明又は未記載又はその他	34	(5.24)	27	(4.75)	

3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の本剤の投与状況を Table 3-2 に示す。

安全性解析対象症例の開始投与量は 800 mg が 63.94% であり、減量して投与している症例が約 40% で認められた。本剤の平均 1 日投与量は、600 mg<~≤800 mg が 52.23% と最も多く、概ね添付文書の用法及び用量通りに使用されていた。最大 1 日投与量 1000 mg の症例が 1 例いたが、1000 mg を投与した期間中に有害事象発現を認めなかった。なお、本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

安全性解析対象症例と有効性解析対象症例の本剤の投与状況は同様であった。

【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 3-2 本剤の投与状況（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
計		649	--	569	--
開始投与量	~<200 mg	1	(0.15)	1	(0.18)
	200 mg	45	(6.93)	31	(5.45)
	200<~<400 mg	0	(0.00)	0	(0.00)
	400 mg	141	(21.73)	130	(22.85)
	400<~<600 mg	0	(0.00)	0	(0.00)
	600 mg	47	(7.24)	41	(7.21)
	600<~<800 mg	0	(0.00)	0	(0.00)
	800 mg	415	(63.94)	366	(64.32)
	800 mg<~	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
平均 1 日投与量	~≤200 mg	20	(3.08)	12	(2.11)
	200<~≤400 mg	124	(19.11)	112	(19.68)
	400<~≤600 mg	166	(25.58)	153	(26.89)
	600<~≤800 mg	339	(52.23)	292	(51.32)
	800 mg<~	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
最大 1 日投与量	~≤200 mg	17	(2.62)	9	(1.58)
	200<~≤400 mg	82	(12.63)	74	(13.01)
	400<~≤600 mg	83	(12.79)	74	(13.01)
	600<~≤800 mg	466	(71.80)	411	(72.23)
	800 mg<~	1	(0.15)	1	(0.18)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
総投与量	~≤44,800 mg	267	(41.14)	194	(34.09)
	44,800<~≤89,600 mg	144	(22.19)	139	(24.43)
	89,600<~≤134,400 mg	92	(14.18)	91	(15.99)

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
	134,400<~≤179,200 mg	66	(10.17)	66	(11.60)
	179,200<~≤224,000 mg	36	(5.55)	35	(6.15)
	224,000<~≤268,800 mg	31	(4.78)	31	(5.45)
	268,800 mg<~	13	(2.00)	13	(2.28)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)
総投与日数	~≤8 週	197	(30.35)	130	(22.85)
	8<~≤16 週	147	(22.65)	138	(24.25)
	16<~≤24 週	92	(14.18)	89	(15.64)
	24<~≤32 週	44	(6.78)	44	(7.73)
	32<~≤40 週	40	(6.16)	40	(7.03)
	40<~≤48 週	50	(7.70)	50	(8.79)
	48 週<~	79	(12.17)	78	(13.71)
	不明又は未記載又はその他	0	(0.00)	0	(0.00)

3.4.1 中止症例

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

安全性解析対象症例 649 例中、542 例 (83.51%) が中止し、その主な内訳は「病勢の増悪」及び「有害事象」が各 302 例及び 170 例であった。

本剤の投与を中止・終了した症例のうち、半数以上 (52.58%, 285/542 例) の症例が、投与開始 14 週以内に、投与を中止・終了していた。

Table 3-3 中止症例数及び中止理由の内訳 (安全性解析対象症例)

観察期間	中止症例数	中止・終了理由 (重複あり) 症例数(%)					
		病勢の増悪	有害事象	死亡	来院せず	その他	不明又は未記載 又はその他
≤2 週	53	15(28.30)	25(47.17)	2(3.77)	9(16.98)	3(5.66)	0(0.00)
2<~≤4 週	42	12(28.57)	23(54.76)	2(4.76)	8(19.05)	1(2.38)	0(0.00)
4<~≤6 週	52	25(48.08)	24(46.15)	3(5.77)	4(7.69)	2(3.85)	0(0.00)
6<~≤8 週	32	12(37.50)	14(43.75)	3(9.38)	2(6.25)	1(3.13)	0(0.00)
8<~≤10 週	42	25(59.52)	10(23.81)	6(14.29)	2(4.76)	3(7.14)	0(0.00)
10<~≤12 週	34	23(67.65)	11(32.35)	1(2.94)	1(2.94)	2(5.88)	0(0.00)
12<~≤14 週	30	21(70.00)	5(16.67)	3(10.00)	1(3.33)	2(6.67)	0(0.00)
14<~≤18 週	53	36(67.92)	12(22.64)	4(7.55)	2(3.77)	1(1.89)	0(0.00)
18<~≤22 週	48	31(64.58)	12(25.00)	5(10.42)	0(0.00)	1(2.08)	0(0.00)
22<~≤26 週	38	28(73.68)	8(21.05)	0(0.00)	2(5.26)	1(2.63)	0(0.00)
26<~≤30 週	22	15(68.18)	5(22.73)	3(13.64)	1(4.55)	0(0.00)	0(0.00)
30<~≤34 週	25	16(64.00)	7(28.00)	1(4.00)	3(12.00)	0(0.00)	0(0.00)
34<~≤38 週	18	10(55.56)	4(22.22)	2(11.11)	3(16.67)	0(0.00)	0(0.00)
38<~≤42 週	14	9(64.29)	1(7.14)	1(7.14)	3(21.43)	1(7.14)	0(0.00)
42<~≤46 週	16	9(56.25)	4(25.00)	1(6.25)	1(6.25)	1(6.25)	0(0.00)

観察期間	中止症例数	中止・終了理由（重複あり）症例数(%)					
		病勢の増悪	有害事象	死亡	来院せず	その他	不明又は未記載又はその他
46<~<50週	14	8(57.14)	3(21.43)	0(0.00)	1(7.14)	1(7.14)	1(7.14)
50週<~	9	7(77.78)	2(22.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
合計	542	302(55.72)	170(31.37)	37(6.83)	43(7.93)	20(3.69)	1(0.18)

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。

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の中止・脱落症例を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例中、542 例（83.51%）の中止・脱落症例を認めた。主な中止・脱落理由は、病勢の増悪が 302 例（55.72%）、有害事象が 170 例（31.37%）であった（詳細は「[3.5.6 中止に至った有害事象](#)」参照）。安全性解析対象症例で 262 例の死亡症例を認めた。副作用により死亡した症例について [3.5.8 死亡例](#) に詳述した。

有効性解析対象症例でも大きな違いは認められなかった。

Table 3-4 中止・脱落症例（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）

層別因子	カテゴリー	安全性解析対象		有効性解析対象	
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
計		649	--	569	--
本剤の投与状況	継続	107	(16.49)	106	(18.63)
	中止	542	(83.51)	463	(81.37)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
中止・終了理由 (重複有り)	病勢の増悪	302	(55.72)	285	(61.56)
	有害事象	170	(31.37)	130	(28.08)
	死亡	37	(6.83)	32	(6.91)
	来院せず	43	(7.93)	27	(5.83)
	その他	20	(3.69)	16	(3.46)
	不明又は未記載又はその他	1	(0.18)	1	(0.22)
	転帰	生存	352	(54.24)	320
死亡	262	(40.37)	218	(38.31)	
	原疾患による死亡	242	(92.37)	203	(93.12)
	有害事象	18	(6.87)	15	(6.88)
	不明	1	(0.38)	1	(0.46)
	その他	4	(1.53)	2	(0.92)
	不明又は未記載又はその他	35	(5.39)	31	(5.45)

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 6-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例中、559 例（86.13%）に有害事象を認めた。

主な有害事象（5%以上）は高血圧 263 例（40.52%），下痢 143 例（22.03%），肝機能異常 134 例（20.65%），食欲減退 90 例（13.87%），悪心 85 例（13.10%），血小板数減少 79 例（12.17%），倦怠感 77 例（11.86%），毛髪変色 65 例（10.02%），蛋白尿 57 例（8.78%），疲労 45 例（6.93%），嘔吐 44 例（6.78%），白血球数減少 40 例（6.16%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 39 例（6.01%）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 [Table 6-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例中，176 例（27.12%）に重篤な有害事象を認めた。

2%以上発現した重篤な有害事象は肝機能異常 22 例（3.39%），気胸 18 例（2.77%），高血圧 16 例（2.47%），下痢及び食欲減退 13 例（2.00%）であった。

一方，悪性軟部腫瘍を対象とした第 III 相国際共同臨床試験の結果では，240 例の解析対象例中，99 例（41.25%）に重篤な有害事象を認めた。調査において主に認められた重篤な有害事象の臨床試験での発現割合は，気胸 2.50%，食欲減退 0.83% 及び下痢 0.42% であり，肝機能異常及び高血圧は重篤な有害事象としての報告はなかった。

3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の主な副作用発現状況を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち，532 例（81.97%）に副作用を認めた。

主な副作用（5%以上）は，高血圧 262 例（40.37%），下痢 142 例（21.88%），肝機能異常 119 例（18.34%），悪心 85 例（13.10%），食欲減退 83 例（12.79%），血小板数減少 79 例（12.17%），倦怠感 76 例（11.71%），毛髪変色 65 例（10.02%），蛋白尿 54 例（8.32%），疲労 44 例（6.78%），嘔吐 41 例（6.32%），白血球数減少 40 例（6.16%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 38 例（5.86%）であった。

一方，悪性軟部腫瘍を対象とした第 III 相国際共同臨床試験の結果では，安全性解析対象症例 240 例中 219 例（91.25%）に副作用を認めた。調査において主に認められた副作用の臨床試験での発現割合は，下痢 54.17%，疲労 52.50%，悪心 48.33%，高血圧 39.17%，毛髪変色 38.75%，食欲減退 34.17%，嘔吐 25.42%，肝機能障害 4.58%，蛋白尿 0.83% 及び白血球数減少 0.42% であり，血小板数減少，倦怠感，手掌・足底発赤知覚不全症候群は副作用としての報告はなかった。

本調査で認められた主な副作用は，いずれも添付文書及び適正使用ガイドで注意喚起している事象であった。

Table 3-5 主な副作用発現状況（5%以上）（安全性解析対象症例）

PT	安全性解析対象	
	症例数	発現割合(%)
合計	532	81.97
高血圧	262	40.37
下痢	142	21.88

PT	安全性解析対象	
	症例数	発現割合(%)
肝機能異常	119	18.34
悪心	85	13.10
食欲減退	83	12.79
血小板数減少	79	12.17
倦怠感	76	11.71
毛髪変色	65	10.02
蛋白尿	54	8.32
疲労	44	6.78
嘔吐	41	6.32
白血球数減少	40	6.16
手掌・足底発赤知覚不全症候群	38	5.86

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

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 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例中、145 例 (22.34%) に重篤な副作用を認めた。

2%以上発現した重篤な副作用は、肝機能異常 20 例 (3.08%)、高血圧 16 例 (2.47%)、気胸 15 例 (2.31%)、下痢 13 例 (2.00%) であった。

Table 3-6 重篤な副作用発現状況一覧表 (2%以上) (安全性解析対象症例)

PT	安全性解析対象	
	症例数	発現割合(%)
合計	145	22.34
肝機能異常	20	3.08
高血圧	16	2.47
気胸	15	2.31
下痢	13	2.00

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.5.5 Grade3 以上の副作用発現状況

安全性解析対象症例の Grade3 以上の副作用発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例中、227 例 (34.98%) に Grade3 以上の副作用を認めた。

2%以上発現した Grade3 以上の副作用は高血圧 68 例 (10.48%)、肝機能異常 31 例 (4.78%)、血小板数減少 20 例 (3.08%)、下痢 19 例 (2.93%) 及び気胸 13 例 (2.00%) であった。発現割合が最も高かった高血圧に関して、[3.5.9.2 高血圧](#)に詳述した。

Table 3-7 Grade3以上の副作用発現状況（2%以上）（安全性解析対象症例）

PT	安全性解析対象	
	症例数	発現割合(%)
合計	227	34.98
高血圧	68	10.48
肝機能異常	31	4.78
血小板数減少	20	3.08
下痢	19	2.93
気胸	13	2.00

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント

PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象発現状況を [Table 3-8](#) に示す。

中止に至った有害事象（1%以上）は肝機能異常 24 例，食欲減退 21 例，下痢 15 例，倦怠感 13 例，高血圧 12 例，悪心及び血小板数減少が各 11 例，気胸 10 例，蛋白尿 9 例，嘔吐 7 例であった。

一方，悪性軟部腫瘍を対象とした第 III 相国際共同臨床試験では，中止に至った主な有害事象（1%以上）は，呼吸困難，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び左室機能不全が各 4 例，嘔吐，疲労及び高血圧が各 3 例であった（承認時までの集計）。

本調査で認められた中止に至った有害事象は，いずれも添付文書及び適正使用ガイドで注意喚起している事象であった。

Table 3-8 中止に至った有害事象発現状況（1%以上）（安全性解析対象症例）

有害事象名 (PT)	症 例 数	観察期間 症例数(%)																
		≤2週	2<~ ≤4週	4<~ ≤6週	6<~ ≤8週	8<~ ≤10週	10<~ ≤12週	12<~ ≤14週	14<~ ≤18週	18<~ ≤22週	22<~ ≤26週	26<~ ≤30週	30<~ ≤34週	34<~ ≤38週	38<~ ≤42週	42<~ ≤46週	46<~ ≤50週	50週< ~
	164	26 (15.85)	21 (12.80)	20 (12.20)	13 (7.93)	12 (7.32)	7 (4.27)	7 (4.27)	15 (9.15)	10 (6.10)	7 (4.27)	4 (2.44)	8 (4.88)	3 (1.83)	3 (1.83)	3 (1.83)	1 (0.61)	4 (2.44)
肝機能異常	24	4 (16.67)	4 (16.67)	3 (12.50)	4 (16.67)	3 (12.50)	1 (4.17)	0 (0.00)	3 (12.50)	1 (4.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	21	4 (19.05)	3 (14.29)	5 (23.81)	1 (4.76)	1 (4.76)	2 (9.52)	2 (9.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (9.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.76)	0 (0.00)	0 (0.00)
下痢	15	4 (26.67)	2 (13.33)	3 (20.00)	0 (0.00)	1 (6.67)	2 (13.33)	0 (0.00)	1 (6.67)	1 (6.67)	1 (6.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	13	2 (15.38)	1 (7.69)	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (15.38)	2 (15.38)	0 (0.00)	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.69)	1 (7.69)	0 (0.00)
高血圧	12	4 (33.33)	4 (33.33)	1 (8.33)	1 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (8.33)						
悪心	11	2 (18.18)	3 (27.27)	1 (9.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (18.18)	0 (0.00)	1 (9.09)	0 (0.00)	1 (9.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (9.09)
血小板数減少	11	3 (27.27)	2 (18.18)	1 (9.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (27.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
気胸	10	0 (0.00)	2 (20.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (20.00)	0 (0.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
蛋白尿	9	0 (0.00)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0.00)	2 (22.22)	0 (0.00)	2 (22.22)	0 (0.00)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
嘔吐	7	2 (28.57)	1 (14.29)	1 (14.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (14.29)	1 (14.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (14.29)	0 (0.00)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.5.7 減量後に増量した場合の安全性

減量後に増量した症例における Grade 3 以上の副作用の転帰を Table 3-9 に示す。

添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意として「副作用により本剤を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度に応じて、200 mg ずつ減量すること。また、本剤を減量後に増量する場合は、200 mg ずつ増量すること。ただし、800 mg を超えないこと。」と記載している。治験時では、本剤を減量後に増量した症例は極めて限られていたことから、当該調査で減量後の増量症例について検討した。

安全性解析対象症例 649 例のうち本剤を減量した症例は 297 例であり、減量後に増量した症例は 64 例報告された。減量後に増量した症例における主な副作用は、白血球数減少、下痢及び高血圧が各 5 例、肝機能異常が 4 例、蛋白尿、貧血及び食欲減退が各 3 例であった。

減量後に増量した症例における Grade3 以上の副作用は気胸、貧血、ヘモグロビン減少、肝機能異常、高血圧、肺塞栓症、肺出血、白血球数減少、深部静脈塞栓症が各 1 例であった。このうち、白血球数減少の 1 例については、減量理由となった白血球数減少が減量後に回復し、増量後に再度発現した症例であり、増量後の転帰は回復であった。

当該調査の減量後に増量した症例の副作用を検討した結果、減量理由となった事象が減量後に回復し、増量後に Grade3 以上の副作用として再び発現した事象は白血球数減少の 1 例のみであった。減量理由となった事象が悪化して転帰死亡となった症例はなかった。

Table 3-9 減量後に増量した症例における増量後の副作用発現状況 (Grade3 以上)

事象名	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	合計(例)
気胸	1	0	0	0	0	0	1
貧血	0	0	0	0	0	1	1
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1	1
肝機能異常	0	0	1	0	0	0	1
高血圧	0	1	0	0	0	0	1
肺塞栓症	0	0	0	0	1	0	1
肺出血	0	0	0	0	1	0	1
白血球数減少	1	0	0	0	0	0	1
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1	0	1

減量後に増量した症例数：64 例

MedDRA/J version 22.0

3.5.8 死亡例

副作用による死亡症例の一覧を Table 3-10 に示す。

安全解析対象症例 649 例中、262 例の死亡症例を認めた。

そのうち、副作用により死亡した症例は 12 例であった。転帰が死亡であった事象は 13 件で、悪性新生物進行 3 件、消化管穿孔が 2 件、肝機能異常、窒息、治癒不良、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肺出血、敗血症、及び間質性肺疾患が各 1 件であった。

Table 3-10 副作用による死亡症例の一覧

性 別	年 齢	合併症	原発部位	組織型	事象名	発現ま での日 数(日)	Grade	転帰
1	女 67	AST 上昇	頭頸部	胞巣型横紋筋肉腫	上腹部痛	17	1	回復
					アラニンアミノ トランスフェラ ーゼ増加	38	1	未回復
					肝機能異常	38	1	未回復
					高血圧	59	2	回復
					蛋白尿	17	1	未回復
					悪性新生物進行	.	5	死亡
2	男 45	Γ-GTP326	後腹膜	上記以外の肉腫及 び生検等で確定診 断に至っていない 腫瘍	肝機能異常	27	5	死亡
					悪心	27	2	未回復
					嘔吐	27	2	未回復
3	女 71	末梢神経 障害	頭頸部	平滑筋肉腫	窒息	85	5	死亡
					高血圧	22	3	軽快
					手掌・足底発赤 知覚不全症候群	47	3	軽快
					蛋白尿	57	1	未回復
					口内炎	15	2	軽快
4	女 53	-	後腹膜	亜型の記載のない 脂肪肉腫	消化管穿孔	11	5	死亡
					高血圧	11	1	回復
5	男 51	AST42 ALT48 ALP403 BUN21.0	その他	上記以外の肉腫及 び生検等で確定診 断に至っていない 腫瘍	治癒不良	75	5	死亡
					手掌・足底発赤 知覚不全症候群	40	2	回復
6	男 69	高血圧	下肢（下 肢帯を含 む）	粘液型／円形細胞 脂肪肉腫	肝機能異常	29	2	回復
					肺塞栓症	240	5	死亡
					深部静脈血栓症	240	5	死亡
7	女 42	γGT 上昇 ALT 上昇 AST 上昇 敗血症 胸水	下肢（下 肢帯を含 む）	滑膜肉腫	血小板数減少	16	1	回復
					気胸	86	3	回復
					気胸	181	4	回復
					肺出血	215	5	死亡
					白血球数減少	16	2	回復
8	女 57	高血圧	腹腔内	平滑筋肉腫	水疱	36	2	回復
					悪性新生物進行	91	5	死亡
9	男 76		腹腔内		肝酵素上昇	8	1	軽快
					貧血	26	3	未回復

性別 年齢	合併症	原発部位	組織型	事象名	発現までの日数(日)	Grade	転帰
	高血圧 拡張型心筋症 心房細動 胃潰瘍		上記以外の肉腫及び生検等で確定診断に至っていない腫瘍	消化管穿孔	52	5	死亡
				浮腫	50	2	未回復
10 女 35	-	後腹膜	上記以外の肉腫及び生検等で確定診断に至っていない腫瘍	敗血症	42	5	死亡
				徐脈	72	3	回復
				脱水	72	3	回復
11 男 71	高血圧 疼痛	後腹膜	脱分化型脂肪肉腫	下痢	69	3	回復
				低血圧	72	3	回復
				間質性肺疾患	52	5	死亡
				食欲減退	69	2	回復
				血圧上昇	16	2	回復
12 女 28	-	頭頸部	平滑筋肉腫	悪心	16	3	回復
				悪性新生物進行	163	5	死亡
				出血性素因	16	3	未回復

MedDRA/J version 22.0

3.5.9 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 (TdP) 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割合及び発現時期を [Table 3-11](#) に示す。

Table 3-11 重点調査項目の副作用の発現割合及び発現時期（安全性解析対象症例）

重点調査項目	すべて					Grade3以上				
	発現症例数	発現症例割合(%)	発現までの日数(中央値)	発現までの日数(最小値)	発現までの日数(最大値)	発現症例数	発現症例割合(%)	発現までの日数(中央値)	発現までの日数(最小値)	発現までの日数(最大値)
肝機能障害	172	26.50	29.0	2	350	46	7.09	29.0	8	344
高血圧	262	40.37	14.0	1	309	68	10.48	15.0	1	281
心機能障害	7	1.08	68.0	15	313	4	0.62	79.0	30	313
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	9	1.39	72.0	2	323	2	0.31	72.0	57	86
血栓塞栓症	6	0.92	34.0	11	240	4	0.62	107.0	11	240
出血関連事象	23	3.54	29.0	8	340	5	0.77	158.0	11	215
気胸	25	3.85	72.0	5	328	13	2.00	63.0	8	240
甲状腺機能異常	45	6.93	43.0	5	253	0	0.00	-	-	-
消化管穿孔及び消化管瘻	7	1.08	102.0	11	161	6	0.92	114.5	11	161
タンパク尿及びネフローゼ症候群	55	8.47	31.5	1	298	12	1.85	28.0	8	165
感染症	24	3.70	66.0	8	260	6	0.92	42.0	24	260
可逆性後白質脳症症候群	0	0.00	-	-	-	0	0.00	-	-	-
間質性肺炎	2	0.31	54.5	52	57	1	0.15	52.0	52	52
創傷治癒の遅延	11	1.69	77.0	18	274	3	0.46	75.0	45	106

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

重点調査項目（調査票での記載順）

MedDRA/J version 22.0

3.5.9.1 肝機能障害

肝機能障害関連の副作用及び Grade 別の転帰を Table 3-12 及び Table 3-13 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、172 例 (26.50%) に肝機能障害に関連した副作用を認めた。Grade 3 以上の副作用は 46 例 (7.09%) であり、Grade3 以上の転帰は回復及び軽快が約 80% (37/46 例) を占めていたが、未回復を 7 例、死亡を 1 例、不明を 1 例認めた (死亡例の詳細：3.5.8 死亡例)。

本調査での発現状況は、臨床試験時 {悪性軟部腫瘍患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験及び腎細胞癌患者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験 [第 III 相国際共同臨床試験及び第 III 相臨床試験 (海外)] の併合解析におけるヴォトリエント投与群} の肝機能障害の発現頻度 (28.4%) と類似していたものの、本調査でも Grade3 以上の肝機能障害で死亡例が認められており、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「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。

Table 3-12 肝機能障害関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現症例数	発現症例割合 (%)	発現症例数	発現症例割合 (%)
肝機能障害	172	26.50	46	7.09
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	2.62	5	0.77
腹水	2	0.31	1	0.15
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	2.62	4	0.62
血中ビリルビン増加	13	2.00	0	0.00
胆石症	1	0.15	0	0.00
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.15	0	0.00
肝不全	1	0.15	0	0.00
肝機能異常	119	18.34	31	4.78
高ビリルビン血症	3	0.46	0	0.00
低アルブミン血症	4	0.62	1	0.15
黄疸	2	0.31	1	0.15
肝障害	17	2.62	8	1.23
血中アルカリホスファターゼ増加	5	0.77	0	0.00
肝酵素上昇	2	0.31	0	0.00

Table 3-13 肝機能障害関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	172	115 (66.86)	35 (20.35)	18 (10.47)	0 (0.00)	1 (0.58)	3 (1.74)
Grade 3 以上	46	25 (54.35)	12 (26.09)	7 (15.22)	0 (0.00)	1 (2.17)	1 (2.17)
Grade 3 未満	130	94 (72.31)	23 (17.69)	11 (8.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.54)
不明	3	2 (66.67)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.9.2 高血圧

高血圧関連の副作用及び Grade 別の転帰を [Table 3-14](#) 及び [Table 3-15](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、262 例 (40.37%) に高血圧の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 68 例 (10.48%) であり、Grade 3 以上の転帰は回復及び軽快が約 90% (62/68 例) を占めたが、未回復を 5 例、不明を 1 例認めた。

本調査における発現状況は、臨床試験時の高血圧の発現頻度 (42.0%) と大きな違いは認められなかった。本剤投与により高血圧は頻繁に発現する副作用であり、Grade によらず休薬や治療薬投与等の処置により軽快する症例も多いが、未回復の症例も認められていることから、本剤投与中は血圧を定期的に測定し、異常が認められた場合には適宜休薬等の処置を行う必要があると考える。

高血圧について、添付文書使用上の注意「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。

Table 3-14 高血圧関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現 症例数	発現 症例割合 (%)	発現 症例数	発現 症例割合 (%)
高血圧	262	40.37	68	10.48

MedDRA/J version 22.0

Table 3-15 高血圧関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	262	109 (41.60)	122 (46.56)	23 (8.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (3.05)
Grade 3 以上	68	27 (39.71)	35 (51.47)	5 (7.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.47)
Grade 3 未満	189	81 (42.86)	85 (44.97)	18 (9.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (2.65)

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
不明	8	2 (25.00)	4 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (25.00)

3.5.9.3 心機能障害

心機能障害関連の副作用及び Grade 別の転帰を Table 3-16 及び Table 3-17 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、7 例 (1.08%) に心機能障害関連の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 4 例 (0.62%) であり、Grade 3 以上の転帰は回復及び軽快が 2 例及び 1 例であったが、未回復を 1 例認めた。

本調査における発現状況は、臨床試験時の心機能障害の発現頻度 (2.8%) と類似していたものの、心機能不全が発現する等重篤化が懸念される事象であることから、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。

Table 3-16 心機能障害関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade 3 以上	
	発現症例数	発現症例割合 (%)	発現症例数	発現症例割合 (%)
心機能障害	7	1.08	4	0.62
心不全	3	0.46	3	0.46
心筋症	2	0.31	1	0.15
駆出率減少	2	0.31	1	0.15
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.15	0	0.00

MedDRA/J version 22.0

Table 3-17 心機能障害関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	7	2 (28.57)	3 (42.86)	2 (28.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grade 3 以上	4	2 (50.00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grade 3 未満	2	0 (0.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明	1	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.9.4 QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈

QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈関連の副作用及び Grade 別の転帰を [Table 3-18](#) 及び [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、9 例 (1.39%) に QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈関連の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 2 例 (0.31%) であり、Grade 3 以上の転帰は 2 例とも回復であった。

本調査における発現状況は、臨床試験時の QT 間隔延長の発現頻度 (0.6%) と大きな違いは認められなかった。QT 間隔延長に関する副作用は、本剤投与により発現する可能性がある副作用ではあるが、本調査でも発現頻度は低かった。また、死亡に至る不整脈は確認されなかった。発現頻度は低いものの、QT 間隔延長は致死的な不整脈を誘発する可能性がある事象であるため、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 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。

Table 3-18 QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現症例数	発現症例割合(%)	発現症例数	発現症例割合(%)
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	9	1.39	2	0.31
徐脈	2	0.31	1	0.15
心電図 QT 延長	4	0.62	1	0.15
動悸	2	0.31	0	0.00
上室性頻脈	1	0.15	0	0.00

MedDRA/J version 22.0

Table 3-19 QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	9	7 (77.78)	1 (11.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (11.11)
Grade 3 以上	2	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grade 3 未満	6	4 (66.67)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (16.67)
不明	2	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.9.5 血栓塞栓症

血栓塞栓症関連の副作用及び Grade 別の転帰を [Table 3-20](#) 及び [Table 3-21](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、6 例 (0.92%) に血栓塞栓症関連の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 4 例 (0.62%)、Grade 3 以上の転帰は回復及び軽快で各 1 例であり、未回復及び死亡も各 1 例認めた (死亡例の詳細：3.5.8 死亡例)。

本調査における発現状況は、臨床試験時の血栓塞栓症の発現頻度 (動脈血栓性事象：1.8%、静脈血栓性事象：1.1%) と大きな違いは認められなかった。しかしながら、血栓塞栓症に係る死亡例も確認されており、発現した場合は致命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、添付文書使用上の注意「慎重投与」、「重大な副作用」に発現の可能性等について記載し注意喚起を行っている。

Table 3-20 血栓塞栓症関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現症例数	発現症例割合 (%)	発現症例数	発現症例割合 (%)
血栓塞栓症	6	0.92	4	0.62
脳梗塞	1	0.15	1	0.15
肺塞栓症	3	0.46	3	0.46
血栓症	1	0.15	0	0.00
深部静脈血栓症	2	0.31	1	0.15

MedDRA/J version 22.0

Table 3-21 血栓塞栓症関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	6	1 (16.67)	2 (33.33)	1 (16.67)	0 (0.00)	1 (16.67)	1 (16.67)
Grade 3 以上	4	1 (25.00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	0 (0.00)
Grade 3 未満	2	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)
不明	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

3.5.9.6 出血関連事象

出血関連事象の副作用及び Grade 別の転帰を Table 3-22 及び Table 3-23 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、23 例 (3.54%) に出血関連事象の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 5 例 (0.77%) であり、Grade 3 以上の転帰は回復及び軽快が 2 例及び 1 例であったが、後遺症あり及び死亡も各 1 例認めた (死亡例の詳細：3.5.8 死亡例)。

本調査における発現状況は、臨床試験時の出血関連事象の発現頻度 (13.2%) より低かったものの、脳出血や胃出血等、致命的な有害事象に発展する場合もあるため、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、添付文書使用上の注意「慎重投与」、「重大な副作用」に発現の可能性等について記載し、注意喚起を行っている。

Table 3-22 出血関連事象の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現症例数	発現症例割合(%)	発現症例数	発現症例割合(%)
出血関連事象	23	3.54	5	0.77
脳出血	2	0.31	1	0.15
鼻出血	14	2.16	0	0.00
胃出血	2	0.31	2	0.31
胃腸出血	1	0.15	1	0.15
歯肉出血	1	0.15	0	0.00
血便排泄	1	0.15	0	0.00
喀血	2	0.31	0	0.00
メレナ	1	0.15	0	0.00
肺出血	2	0.31	1	0.15

MedDRA/J version 22.0

Table 3-23 出血関連事象の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	23	14 (60.87)	5 (21.74)	0 (0.00)	2 (8.70)	1 (4.35)	1 (4.35)
Grade 3 以上	5	2 (40.00)	1 (20.00)	0 (0.00)	1 (20.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
Grade 3 未満	18	12 (66.67)	4 (22.22)	0 (0.00)	1 (5.56)	0 (0.00)	1 (5.56)
不明	0	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

3.5.9.7 気胸

気胸関連の副作用及び Grade 別の転帰を Table 3-24 及び Table 3-25 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、25 例 (3.85%) に気胸の副作用を認めた。このうち、Grade3 以上の副作用は 13 例 (2.00%) であり、Grade3 以上の転帰は約 80% (11/13 例) で回復及び軽快であったが、未回復も 2 例認めた。発現している副作用のうち約半数が Grade3 以上であるが、気胸の副作用を発現した 25 例のうち、23 例は肺に転移が確認されている症例であった。

本調査における発現状況は、臨床試験時の発現頻度 (0.5%) より高かった。肺転移を有する患者では気胸が発現又は悪化しやすいため、十分に注意する必要がある。

なお、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」に発現の可能性等について記載し注意喚起を行っている。また、適正使用ガイドにも症例概要を掲載し、気胸への対策等情報提供を行っている。

Table 3-24 気胸関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現 症例数	発現 症例割合(%)	発現 症例数	発現 症例割合(%)
気胸	25	3.85	13	2.00

MedDRA/J version 22.0

Table 3-25 気胸関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	25	16 (64.00)	7 (28.00)	2 (8.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grade 3 以上	13	9 (69.23)	2 (15.38)	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grade 3 未満	11	6 (54.55)	5 (45.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明	1	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.9.8 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常関連の副作用及び Grade 別の転帰を [Table 3-26](#) 及び [Table 3-27](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、45 例 (6.93%) に甲状腺機能異常関連の副作用を認めた。Grade 3 以上の副作用は認めなかった。

本調査における発現状況は、臨床試験時の甲状腺機能異常の発現頻度 (12.6%) より低く、Grade3 以上の副作用は認めなかった。本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施し観察する必要がある。

甲状腺機能異常について、添付文書 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。

Table 3-26 甲状腺機能異常関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現 症例数	発現 症例割合(%)	発現 症例数	発現 症例割合(%)
甲状腺機能異常	45	6.93	0	0.00
血中甲状腺刺激ホルモン増加	13	2.00	0	0.00
甲状腺機能低下症	32	4.93	0	0.00

MedDRA/J version 22.0

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
不明	1	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.9.10 タンパク尿及びネフローゼ症候群

タンパク尿及びネフローゼ症候群関連の副作用及び Grade 別の転帰を [Table 3-30](#) 及び [Table 3-31](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、55 例 (8.47%) にタンパク尿及びネフローゼ症候群関連の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 12 例 (1.85%) であり、Grade 3 以上の転帰は回復及び軽快が約 70% (9/12 例) を占めていたが、未回復を 1 例、不明を 2 例認めた。

本調査での発現状況は、臨床試験時のタンパク尿及びネフローゼ症候群の発現頻度 (タンパク尿 12.5%、ネフローゼ症候群 0.1%) と大きな違いは認められなかったが、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 阻害薬のクラスエフェクトであるため、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。

Table 3-30 タンパク尿及びネフローゼ症候群関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現 症例数	発現 症例割合 (%)	発現 症例数	発現 症例割合 (%)
タンパク尿及びネフローゼ症候群	55	8.47	12	1.85
ネフローゼ症候群	1	0.15	1	0.15
蛋白尿	54	8.32	11	1.69

MedDRA/J version 22.0

Table 3-31 タンパク尿及びネフローゼ症候群関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	55	22 (40.00)	16 (29.09)	10 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (12.73)
Grade 3 以上	12	4 (33.33)	5 (41.67)	1 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (16.67)
Grade 3 未満	42	18 (42.86)	11 (26.19)	8 (19.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (11.90)
不明	1	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.9.11 感染症

感染症関連の副作用及び Grade 別の転帰を [Table 3-32](#) 及び [Table 3-33](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、24 例 (3.70%) に感染症関連の副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 6 例 (0.92%) であり、Grade 3 以上の転帰は回復及び軽快が 2 例及び 1 例であったが、未回復が 2 例、及び死亡が 1 例であった (死亡例の詳細: 3.5.8 死亡例)。

本調査における発現状況は、臨床試験時の感染症の発現頻度 (8.6%) より低かったものの、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 使用上の注意「重大な副作用」に重篤な感染症の発現の可能性等について記載し注意喚起を行っている。

Table 3-32 感染症関連の副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現症例数	発現症例割合 (%)	発現症例数	発現症例割合 (%)
感染症	24	3.70	6	0.92
蜂巣炎	1	0.15	0	0.00
憩室炎	1	0.15	0	0.00
毛包炎	1	0.15	0	0.00
歯肉炎	2	0.31	0	0.00
帯状疱疹	1	0.15	0	0.00
感染	3	0.46	2	0.31
上咽頭炎	1	0.15	0	0.00
爪囲炎	2	0.31	0	0.00
腹膜炎	2	0.31	1	0.15
肺炎	4	0.62	2	0.31
膿疱性皮疹	1	0.15	0	0.00
敗血症	1	0.15	1	0.15
尿道炎	1	0.15	0	0.00
尿路感染	1	0.15	0	0.00
創傷感染	1	0.15	0	0.00
感染性腸炎	1	0.15	0	0.00
感染性胸水	1	0.15	1	0.15

MedDRA/J version 22.0

Table 3-33 感染症関連の Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	24	13 (54.17)	7 (29.17)	3 (12.50)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
Grade 3 以上	6	2 (33.33)	1 (16.67)	2 (33.33)	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)

3.5.9.14 創傷治癒遅延

創傷治癒遅延に関連した副作用及び Grade 別の転帰を Table 3-36 及び Table 3-37 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、11 例 (1.69%) に創傷治癒遅延に関連した副作用を認めた。このうち、Grade 3 以上の副作用は 3 例 (0.46%) であり、Grade 3 以上の転帰は軽快、未回復及び死亡が各 1 例であった (死亡例の詳細 : 3.5.8 死亡例)。

本調査での発現状況は、臨床試験時の創傷治癒の遅延に関連する副作用の発現頻度 (0.4%) と大きな違いは認められなかった。

創傷治癒遅延について、添付文書 使用上の注意「重大な副作用」に発現の可能性と、創傷治癒遅延があらわれた場合には創傷が治癒するまで投与を中止する必要があることを、「重要な基本的注意」に外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断することを、それぞれ記載している。

Table 3-36 創傷治癒の遅延に関連する副作用

重点調査項目	すべて		Grade3 以上	
	発現症例数	発現症例割合(%)	発現症例数	発現症例割合(%)
創傷治癒の遅延	11	1.69	3	0.46
治癒不良	10	1.54	2	0.31
創離開	1	0.15	1	0.15

MedDRA/J version 22.0

Table 3-37 創傷治癒の遅延に関連する Grade 別の転帰

Grade	発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	11	1 (9.09)	3 (27.27)	6 (54.55)	0 (0.00)	1 (9.09)	0 (0.00)
Grade 3 以上	3	0 (0.00)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)
Grade 3 未満	6	0 (0.00)	2 (33.33)	4 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明	2	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

3.5.10 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で設定している安全性検討事項「血栓性微小血管症、膵炎、及び網膜剥離」の副作用発現状況については以下のとおりである。

3.5.10.1 血栓性微小血管症

安全性解析対象症例 649 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。血栓性微小血管症は発現した場合には重篤な転帰を辿る可能性も考えられるため、安全対策として添付文書や適正使用ガイドで「重大な副作用」に記載して注意喚起している。

3.5.10.2 膵炎

安全性解析対象症例 649 例のうち、3 例 (0.46%) に急性膵炎の副作用を認めた。このうち、Grade3 以上の副作用は 2 例 (0.31%) であり、Grade3 以上の転帰は本剤の投与を中止後、回復及び軽快が各 1 例であった。急性膵炎は発現した場合には重篤な転帰を辿る可能性も考えられるため、安全対策として添付文書や適正使用ガイドで「重大な副作用」に記載して注意喚起している。

3.5.10.3 網膜剥離

安全性解析対象症例 649 例のうち、2 例 (0.31%) に網膜剥離を認めた。いずれも Grade3 以上の副作用であり、転帰は本剤の投与を中止後、回復及び後遺症ありが各 1 例であった。網膜剥離は発現した場合には重篤な転帰を辿る可能性も考えられるため、安全対策として添付文書や適正使用ガイドで「重大な副作用」に記載して注意喚起している。

3.5.11 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 649 例における、患者要因別の副作用発現状況を Table 6-3 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 [小児 (<15 歳), <18 歳, 成人 (15 歳≤~<65 歳), 高齢者 (65 歳≤)] , 入院・外来区分, 妊娠, 本剤使用理由, 既往歴, 合併症の有無, 合併症 (肝機能障害, 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・過敏性素因, 原発部位, 組織型, 前治療 (抗悪性腫瘍薬による薬物療法, 手術, その他の療法), 投与開始時の状態 (WHO PS, 原発巣, 局所再発, 遠隔転移, 治療ライン) 及び開始投与量

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、「既往歴」, 「WHO PS」, 「投与開始時の状態 (局所再発)」及び「開始投与量」の 4 要因であった。以下に詳述する。

3.5.11.1 既往歴

安全性解析対象症例 649 例のうち、「既往歴」有無別の副作用発現割合は、既往歴あり 226 例のうち 196 例 (86.73%) , 既往歴なし 423 例のうち 336 例 (79.43%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 1.692 (1.078~2.655)] で、いずれも約 80%の発現割合であったが、「既往歴」なしの症例で低い傾向が認められた。

3.5.11.2 WHO PS

安全性解析対象症例 649 例のうち、WHO PS 別の副作用発現割合は、「WHO PS0」280 例のうち 242 例 (86.43%) , 「WHO PS1」248 例のうち 208 例 (83.87%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.817 (0.505~1.321)] , 「WHO PS2」84 例のうち 64 例 (76.19%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.502 (0.274~0.922)] , 「WHO PS3」30 例のうち 15 例 (50.00%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.157 (0.071~0.347)] , 「WHO PS4」7 例のうち 3 例 (42.86%) [オッズ比 (95%

信頼区間) : 0.118 (0.025~0.547)] で, 「WHO PS2」, 「WHO PS3」及び「WHO PS4」の症例で低い傾向が認められた。

WHO PS が高いほど, 副作用の発現割合は低かった。状態が悪い患者では副作用発現を考慮して投与量が少なかった可能性があり, 結果として副作用発現割合が低くなった可能性が考えられる。

3.5.11.3 投与開始時の状態 (局所再発)

安全性解析対象症例 649 例のうち, 「投与開始時の状態 (局所再発)」有無別の副作用発現割合は, 局所再発なし 361 例のうち 307 例 (85.04%), 局所再発あり 271 例のうち 210 例 (77.49%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.606 (0.403~0.909)] で, 「局所再発あり」の症例で低い傾向が認められた。

3.5.11.4 開始投与量

安全性解析対象症例 649 例のうち, 開始投与量別の副作用発現割合は, 「800 mg」415 例のうち 352 例 (84.82%), 「600 mg」47 例のうち 43 例 (91.49%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 1.924 (0.667~5.548)], 「400 mg」141 例のうち 107 例 (75.89%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.563 (0.352~0.901)], 「200 mg」45 例のうち 30 例 (66.67%) [オッズ比 (95%信頼区間) : 0.358 (0.182~0.703)] であり, 「400 mg」及び「200 mg」の症例で低い傾向が認められた。

3.5.12 特別な背景を有する患者

年齢 (小児 (<15 歳) ・成人 (15 歳≤~<65 歳) ・高齢者 (65 歳≤) ・後期高齢者 (75 歳≤)) 別の副作用, 年齢別の Grade 3 以上の副作用及び年齢別における Grade 3 以上の副作用転帰を, それぞれ [Table 6-4](#), [Table 6-5](#) 及び [Table 6-6](#) に示す。

3.5.12.1 小児 (15 歳未満)

安全性解析対象症例 649 例のうち, 15 歳未満への投与は 4 例報告された。小児 (15 歳未満) の副作用発現割合は, 75.00% (3/4 例) であった。小児 (15 歳未満) では甲状腺機能低下症, 気胸, 毛髪変色及び皮膚障害が各 1 件ずつ認められたが, Grade3 以上の副作用は発現しなかった。

小児への投与例は 4 例であり, 現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えるが, 小児に対する安全性は確立されていないため, 小児に対して本剤を投与しないように引き続き, 注意喚起し, 適正使用推進に努める。

3.5.12.2 小児 (18 歳未満)

小児 (18 歳未満) で発現した副作用を [Table 3-38](#) に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち, 18 歳未満への投与は 10 例報告された。副作用発現割合は小児 (18 歳未満) 及び 18 歳以上で 70.00% (7/10 例) 及び 82.16% (525/639 例) であった。

小児（18歳未満）で報告された副作用は下痢、毛髪変色及び気胸が各2件、悪心、嘔吐、甲状腺機能低下症、皮膚障害及び急性膵炎が各1件であった。そのうち急性膵炎及び嘔吐はGrade3であったが、いずれも軽快した。小児（18歳未満）で報告された副作用はすべて18歳以上でも発現しており、小児（18歳未満）のみで認められた副作用はなかった。

副作用の種類、重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認めておらず、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

Table 3-38 18歳未満の副作用発現割合

	年齢		
	18歳未満	18歳以上	
副作用等の発現症例数	7	525	
副作用等の発現症例割合	(70.00)	(82.16)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）割合（%）		
下痢	2 (20.00)	140 (21.91)	
毛髪変色	2 (20.00)	63 (9.86)	
気胸	2 (20.00)	23 (3.60)	
悪心	1 (10.00)	84 (13.15)	
嘔吐	1 (10.00)	40 (6.26)	
甲状腺機能低下症	1 (10.00)	31 (4.85)	
皮膚障害	1 (10.00)	6 (0.94)	
急性膵炎	1 (10.00)	2 (0.31)	

MedDRA/J version 22.0

3.5.12.3 AYA 世代（15歳以上40歳未満）

悪性軟部腫瘍はAYA（Adolescent&Young Adult：思春期・若年成人，15歳以上40歳未満）世代に多い特徴的ながんとしても知られていることから、AYA世代における本剤の安全性を検討した。年齢（15歳≤～<40歳，40歳≤～<65歳）別の主な副作用，年齢別のGrade3以上の副作用及び年齢別におけるGrade3以上の副作用転帰を，それぞれTable 3-39，Table 3-40及びTable 3-41に示す。

年齢別（15歳≤～<40歳，40歳≤～<65歳）の副作用発現割合は，「15歳≤～<40歳」で79.37%（100/126例），「40歳≤～<65歳」では81.73%（246/301例）であり，副作用発現割合に大きな違いは認められなかった。「15歳≤～<40歳」，「40歳≤～<65歳」の両群で10%以上発現した副作用は下痢，高血圧，悪心，毛髪変色，肝機能異常，食欲減退及び倦怠感であった。また，Grade3以上の副作用発現割合は，「15歳≤～<40歳」で23.81%（30/126例），「40歳≤～<65歳」で34.88%（105/301例）であり，「40歳≤～<65歳」で高かった。3%以上発現したGrade3以上の副作用は両群共に高血圧，下痢及び肝機能異常であり，発現した事象については大きな違いは認められなかった。なお，Grade3以上の副作用の転帰は「15歳≤～<40歳」で回復36.67%，軽快30.00%，未回復23.33%，後遺症0%及び死亡6.67%であった。「40歳≤～<65歳」で回復38.10%，軽快31.43%，未回復19.05%，後遺症1.90%及び死亡4.76%であった。

AYA 世代（15 歳≤～<40 歳）への投与は 126 例報告され、これは成人（15 歳≤～<65 歳）の中で約 30%（126/427 例）を占めた。「40 歳≤～<65 歳」と比べて、副作用の種類、Grade 及び転帰について特記すべき傾向は認められておらず、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

Table 3-39 年齢（15 歳≤～<40 歳，40 歳≤～<65 歳）別のいずれかで 5%以上発現した主な副作用

	年齢	
	15≤～<40 歳	40≤～<65 歳
副作用等の発現症例数	100	246
副作用等の発現症例割合	(79.37)	(81.73)
副作用等の種類		
下痢	43 (34.13)	63 (20.93)
高血圧	34 (26.98)	135 (44.85)
悪心	24 (19.05)	41 (13.62)
毛髪変色	24 (19.05)	31 (10.30)
肝機能異常	18 (14.29)	60 (19.93)
食欲減退	17 (13.49)	33 (10.96)
倦怠感	15 (11.90)	36 (11.96)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (10.32)	14 (4.65)
血小板数減少	11 (8.73)	36 (11.96)
嘔吐	10 (7.94)	18 (5.98)
蛋白尿	9 (7.14)	22 (7.31)
疲労	9 (7.14)	20 (6.64)
気胸	8 (6.35)	9 (2.99)
白血球数減少	7 (5.56)	16 (5.32)

MedDRA/J version 22.0

Table 3-40 年齢（15 歳≤～<40 歳，40 歳≤～<65 歳）別の主な Grade3 以上の副作用

	年齢	
	15≤～<40 歳	40≤～<65 歳
副作用等の発現症例数	30	105
副作用等の発現症例割合	(23.81)	(34.88)
副作用等の種類		
高血圧	8 (6.35)	29 (9.63)
下痢	4 (3.17)	11 (3.65)
肝機能異常	4 (3.17)	15 (4.98)
食欲減退	2 (1.59)	3 (1.00)
気胸	2 (1.59)	7 (2.33)
悪心	2 (1.59)	3 (1.00)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.59)	4 (1.33)
蛋白尿	2 (1.59)	4 (1.33)
白血球数減少	2 (1.59)	4 (1.33)

MedDRA/J version 22.0

Table 3-41 年齢（15歳≤～<40歳，40歳≤～<65歳）別のGrade3以上の副作用転帰

年齢	発現症 例数	転帰 発現症例数 (%)						
		回復	軽快	未回復	後遺症あ り	死亡	不明・未記 載	
15≤～<40歳	30	11 (36.67)	9 (30.00)	7 (23.33)	0 (0.00)	2 (6.67)	1 (3.33)	
40≤～<65歳	105	40 (38.10)	33 (31.43)	20 (19.05)	2 (1.90)	5 (4.76)	5 (4.76)	

同一症例に転帰の異なる同一事象（PT）が複数回発現した場合、最も重い転帰（死亡>後遺症>未回復>不明>軽快>回復の優先度）でカウント

割合の分母は各事象（全体）の発現症例数とした。

3.5.12.4 高齢者（65歳以上）

安全性解析対象症例 649 例のうち、高齢者（65歳以上）への投与は 218 例報告された。高齢者の副作用発現割合は、83.94%（183/218 例）であった。「高齢者」で 10%以上認められた主な副作用は高血圧、下痢、肝機能異常、血小板数減少、倦怠感、食欲減退及び蛋白尿であった。また、「高齢者」での Grade 3 以上の副作用発現割合は 42.20%（92/218 例）であり、3%以上発現した Grade 3 以上の副作用は高血圧、肝機能異常及び血小板数減少であった。なお、Grade 3 以上の副作用の転帰は、回復 38.04%、軽快 41.30%、未回復 11.96%、後遺症 0%及び死亡 5.43%であった。

成人（15歳以上 65歳未満）と比べて、高齢者での副作用の種類、Grade 及び転帰について特記すべき傾向は認められておらず、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

3.5.12.5 後期高齢者（75歳以上）

より高齢の患者に対する安全性を評価するため、後期高齢者（75歳以上）の安全性に関して解析を行った。安全性解析対象症例 649 例のうち、後期高齢者（75歳以上）への投与は 71 例報告された。後期高齢者の副作用発現割合は 81.69%（58/71 例）であり、65歳以上の高齢者の副作用発現割合である 83.94%（183/218 例）と同様であった。75歳以上の後期高齢者の副作用発現傾向は 65歳以上とほぼ同様であり、75歳以上の後期高齢者に特有の副作用は認められなかった。

3.5.12.6 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

3.5.12.7 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害の有無別の主な副作用発現状況、腎機能障害の有無別の主な Grade 3 以上の主な副作用発現状況、及び腎機能障害の有無別の Grade 3 以上の転帰を Table 3-42, Table 3-43, 及び Table 3-44 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、腎機能障害を合併する症例への投与は 50 例報告された。

副作用発現割合は腎機能障害を合併しない症例で 82.14%（492/599 例）、腎機能障害を合併する症例で 80.00%（40/50 例）であった。主な副作用はいずれの群も高血圧及び下痢であった。なお、腎機能障害を合併する症例のうち、Grade 3 以上の副作用は 48.00%（24/50 例）であり、腎機

能障害を合併しない症例での Grade3 以上の副作用は 33.89% (203/599 例) であった。両群共に高血圧が主な Grade3 以上の副作用であった。Grade 3 以上の副作用の転帰は両群共に回復及び軽快が約 70% であった。

腎機能障害を合併する症例数が少なかったものの、両群で発現している主な副作用の種類及び発現頻度は類似していたと考えられる。添付文書の使用上の注意「慎重投与」に腎機能障害を合併する症例に関する注意喚起を行っており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

Table 3-42 腎機能障害有無別のいずれかで 5%以上発現した主な副作用

	合併症 (腎機能障害)			
	無	有		
副作用等の発現症例数	492	40		
副作用等の発現症例割合	(82.14)	(80.00)		
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)			
高血圧	244	(40.73)	18	(36.00)
嘔吐	31	(5.18)	10	(20.00)
下痢	134	(22.37)	8	(16.00)
悪心	77	(12.85)	8	(16.00)
蛋白尿	46	(7.68)	8	(16.00)
食欲減退	76	(12.69)	7	(14.00)
血小板数減少	74	(12.35)	5	(10.00)
倦怠感	71	(11.85)	5	(10.00)
治癒不良	6	(1.00)	4	(8.00)
疲労	41	(6.84)	3	(6.00)
白血球数減少	37	(6.18)	3	(6.00)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	35	(5.84)	3	(6.00)
味覚異常	18	(3.01)	3	(6.00)
好中球数減少	15	(2.50)	3	(6.00)
肝機能異常	117	(19.53)	2	(4.00)
毛髪変色	63	(10.52)	2	(4.00)
甲状腺機能低下症	30	(5.01)	2	(4.00)

PT は発現例数が多い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 22.0

Table 3-43 腎機能障害有無別のいずれかで 4%以上発現した Grade3 以上の副作用

	合併症 (腎機能障害)			
	無	有		
副作用等の発現症例数	203	24		
副作用等の発現症例割合	(33.89)	(48.00)		
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)			
高血圧	58	(9.68)	10	(20.00)
蛋白尿	8	(1.34)	3	(6.00)
下痢	17	(2.84)	2	(4.00)

	合併症（腎機能障害）	
	無	有
副作用等の発現症例数	203	24
副作用等の発現症例割合	(33.89)	(48.00)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）割合（%）	
白血球数減少	6 (1.00)	2 (4.00)
嘔吐	4 (0.67)	2 (4.00)
治癒不良	0 (0.00)	2 (4.00)
肝機能異常	31 (5.18)	0 (0.00)

PTは発現例数が多い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

Table 3-44 腎機能障害有無別の Grade3 以上の転帰

発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
無 203	78 (38.42)	72 (35.47)	33 (16.26)	2 (0.99)	11 (5.42)	7 (3.45)
有 24	8 (33.33)	8 (33.33)	5 (20.83)	0 (0.00)	1 (4.17)	2 (8.33)

同一症例に転帰の異なる同一事象（PT）が複数回発現した場合、最も重い転帰（死亡＞後遺症＞未回復＞不明＞軽快＞回復の優先度）でカウント

割合の分母は各事象（全体）の発現症例数とした。

MedDRA/J version 22.0

3.5.12.8 肝機能障害を合併する患者

3.5.12.8.1 投与状況

添付文書にも記載している通り、肝機能障害を有する患者に対して投与する際には注意が必要であるため、本調査における肝機能障害を合併する患者に対する投与状況を確認した。

肝機能障害を合併する症例における本剤の投与状況を [Table 3-45](#) に示す。

肝機能障害を合併する症例の重症度（Child-pugh）は、軽度 33 例，中等度 3 例，重度 4 例，不明又は未記載が 5 例であった。肝機能障害を合併する症例 45 例の総投与期間（中央値）は 70 日，平均 1 日投与量（中央値）は 623.9 mg であった。

Table 3-45 肝機能障害を合併する症例における本剤の投与状況

対象 症例数	総投与量 mg			総投与期間 日			平均 1 日投与量 mg		
	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値
45	34200	1200	238600	70	6	365	623.9	200	800

3.5.12.8.2 副作用発現状況

肝機能障害の有無別の主な副作用発現状況、肝機能障害の有無別の Grade 3 以上の主な副作用発現状況、及び肝機能障害の有無別の Grade3 以上の転帰を Table 3-46, Table 3-47 及び Table 3-48 に示す。

安全性解析対象症例 649 例のうち、肝機能障害を合併する症例への投与は 45 例報告された。

副作用発現割合は肝機能障害を合併しない症例が 81.62% (493/604 例)、肝機能障害を合併する症例が 86.67% (39/45 例) であり、発現割合に大きな差はなかった。主な副作用はいずれの群も高血圧、下痢及び肝機能異常であった。肝機能異常の副作用は、肝機能障害を合併する症例で 35.56%、肝機能障害を合併しない症例で 17.05%と肝機能障害を合併する症例で発現割合が高かった。肝機能障害を合併する症例の Grade 3 以上の副作用は 44.44% (20/45 例) であり、肝機能障害を合併しない症例の Grade3 以上の副作用は 34.27% (207/604 例) であった。Grade 3 以上の副作用は両群共に、高血圧及び下痢を主に発現していた。Grade 3 以上の副作用の転帰は肝機能障害を合併する症例で回復 40.00%、軽快 20.00%、未回復 15.00%、後遺症 5.00%及び死亡 20.00%であり、肝機能障害を合併しない症例で回復 37.68%、軽快 36.71%、未回復 16.91%、後遺症 0.48%、及び死亡 3.86%であった。

肝機能障害を合併する症例数が少なかったものの、肝機能障害を合併する症例で肝機能異常の副作用発現割合が高かったことから、このような症例では、より慎重に肝機能検査を実施する必要がある。

Table 3-46 肝機能障害有無別のいずれかで 5%以上発現した主な副作用

	合併症（肝機能障害）			
	無	有		
副作用等の発現症例数	493	39		
副作用等の発現症例割合	(81.62)	(86.67)		
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）割合（%）			
高血圧	246	(40.73)	16	(35.56)
肝機能異常	103	(17.05)	16	(35.56)
下痢	132	(21.85)	10	(22.22)
血小板数減少	70	(11.59)	9	(20.00)
悪心	77	(12.75)	8	(17.78)
蛋白尿	49	(8.11)	5	(11.11)
嘔吐	36	(5.96)	5	(11.11)
白血球数減少	35	(5.79)	5	(11.11)
倦怠感	72	(11.92)	4	(8.89)
疲労	40	(6.62)	4	(8.89)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(2.15)	4	(8.89)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(2.15)	4	(8.89)
食欲減退	80	(13.25)	3	(6.67)
発熱	3	(0.50)	3	(6.67)
毛髪変色	63	(10.43)	2	(4.44)

	合併症（肝機能障害）	
	無	有
副作用等の発現症例数	493	39
副作用等の発現症例割合	(81.62)	(86.67)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）割合（%）	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	36 (5.96)	2 (4.44)

PTは発現例数が多い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

Table 3-47 肝機能障害有無別のいずれかで4%以上発現したGrade3以上の副作用

	合併症（肝機能障害）	
	無	有
副作用等の発現症例数	207	20
副作用等の発現症例割合	(34.27)	(44.44)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）割合（%）	
高血圧	62 (10.26)	6 (13.33)
下痢	16 (2.65)	3 (6.67)
肝機能異常	29 (4.80)	2 (4.44)
血小板数減少	18 (2.98)	2 (4.44)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.50)	2 (4.44)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.33)	2 (4.44)

PTは発現例数が多い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

Table 3-48 肝機能障害有無別のGrade3以上の転帰

発現症例数	転帰 発現症例数 (%)					
	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載
無 207	78 (37.68)	76 (36.71)	35 (16.91)	1 (0.48)	8 (3.86)	9 (4.35)
有 20	8 (40.00)	4 (20.00)	3 (15.00)	1 (5.00)	4 (20.00)	0 (0.00)

同一症例に転帰の異なる同一事象（PT）が複数回発現した場合、最も重い転帰（死亡＞後遺症＞未回復＞不明＞軽快＞回復の優先度）でカウント

割合の分母は各事象（全体）の発現症例数とした。

MedDRA/J version 22.0

3.5.12.8.3 副作用発現状況（中等度及び重度の肝機能障害を合併する患者）

中等度及び重度の肝機能障害を合併する症例における副作用発現状況を [Table 3-49](#) に示す。

中等度及び重度の肝機能障害を合併する症例の開始投与量は、中等度（3例）では200 mg、400 mg 及び 800 mg が各1例であり、重度（4例）はいずれも200 mg であった。肝機能障害関連の副作用は3例に認められた。中等度の肝機能障害を有する症例1例（開始投与量800 mg）において、Grade3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現し、本剤を減量したが、転帰はいずれも未回復であった。重度の肝機能障害を

有する症例（開始投与量 200 mg）において 2 例発現し、1 例は Grade1 の肝機能異常が発現したが、休薬等の処置を行わず本剤を継続し、転帰は回復であった。残り 1 例は Grade2 の肝機能異常が発現したが、本剤の投与中止後回復した。

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ため、引き続き注意が必要である。

肝機能障害については、臨床試験の結果、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おり、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。

肝機能障害有無別の副作用発現状況、Grade 及び転帰について検討した結果、特記すべき違いは認められなかった。そのため、現行のリスク最小化活動を継続することで対応可能と判断し、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

Table 3-49 中等度及び重度の肝機能障害を合併する症例における副作用発現状況

肝機能障害の重症度	開始投与量 (mg)	症例数 (例)	副作用発現症例数 (例)	副作用発現状況 (Grade)
	200	1	1	腎機能障害 (G1)
	400	1	0	
中等度	800	1	1	関節痛 (G1), 鼻出血 (G1), 蛋白尿 (G1), 発熱 (G1), 上腹部痛 (G2), 倦怠感 (G2), 嘔吐 (G2), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (G3), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (G3), 悪心 (G3)
重度	200	4	2	肝機能異常 (G1, G2), 高血圧 (G1), 血小板数減少 (G3)

3.5.13 臨床試験で除外された組織型を含む組織型別の安全性

悪性軟部腫瘍を対象とした第 III 相国際共同臨床試験で除外された組織型を含む、組織型別の副作用発現状況を、Table 3-50 に示す。

組織型ごとの副作用発現割合、発現している副作用、Grade、及び転帰を検討したが、組織型ごとの例数に大きなバラつきがあるため一概に言えないが、いずれの組織型においても副作用が発現した症例の割合は 80%前後であり、組織型別で特徴的に発現している事象は無く、特定の組織型で特記すべき傾向は認められなかった。

なお、悪性軟部腫瘍を対象とした第 III 相国際共同臨床試験で除外された組織型は、脂肪肉腫、横紋筋肉腫（多形型又は胞巣型を除く）、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍／未熟神経外胚葉

性腫瘍，消化管間質腫瘍，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞肉腫，悪性中皮腫，子宮の中胚葉性混合腫瘍であった。

Table 3-50 臨床試験除外された組織型を含む組織型別の副作用発現状況

組織型※ (病理組織診断名)	対象 症例数	すべて		Grade3 以上	
		発現 症例数	発現 症例割 合(%)	発現 症例数	発現 症例割 合(%)
脂肪肉腫	127	99	77.95	49	38.58
高分化型脂肪肉腫/異型脂肪腫	19	18	94.74	8	42.11
脱分化型脂肪肉腫	71	53	74.65	26	36.62
粘液型/円形細胞脂肪肉腫	26	20	76.92	12	46.15
多形型脂肪肉腫	5	3	60.00	0	0.00
垂型の記載のない脂肪肉腫	7	6	85.71	3	42.86
悪性線維性組織球腫	76	63	82.89	25	32.89
未分化多形性肉腫/多形型悪性線維性組織球腫	58	48	82.76	22	37.93
粘液線維肉腫/粘液型悪性線維性組織球腫	18	15	83.33	3	16.67
平滑筋肉腫	185	155	83.78	66	35.68
滑膜肉腫	44	37	84.09	14	31.82
ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍	11	7	63.64	3	27.27
横紋筋肉腫	16	14	87.50	8	50.00
胎児型横紋筋肉腫	2	0	0.00	0	0.00
胞巣型横紋筋肉腫	10	10	100.00	5	50.00
多形型横紋筋肉腫	4	4	100.00	3	75.00
上記以外の肉腫及び生検等で確定診断に至っていない腫瘍	190	158	83.16	62	32.63
Epithelioid angiosarcoma	1	0	0.00	0	0.00
Fibroblastic spindle cell proliferation with densely collagenous stroma	1	1	100.00	1	100.00
Hemangiopericytoma	1	0	0.00	0	0.00
High grade sarcoma,possibly adenosarcoma	1	1	100.00	1	100.00
High grade sarcoma,unclassified	1	1	100.00	0	0.00
Low grade fibromyxoid sarcoma	1	1	100.00	1	100.00
Malignant Ossifying fibromyxoid tumor	1	1	100.00	1	100.00
Malignant neoplasm	1	0	0.00	0	0.00
Malignant pleomorphic tumor,suggestive of desmoplastic small round cell tumor	1	0	0.00	0	0.00
Malignant tumor,Spindle cell sarcoma,most likely	1	1	100.00	1	100.00
Parachordoma	1	1	100.00	0	0.00
Sarcomatous tumor	1	0	0.00	0	0.00
Spindle cell neoplasm,consistent with metastasis of solitary fibrous tumor	1	1	100.00	1	100.00
Spindle cell sarcoma 特定の分化傾向は示さず	1	1	100.00	1	100.00
Spindle cell tumor	1	1	100.00	0	0.00

組織型※ (病理組織診断名)	対象 症例数	すべて		Grade3 以上	
		発現 症例数	発現 症例割 合(%)	発現 症例数	発現 症例割 合(%)
Undifferentiated embryonal Sarcoma	1	1	100.00	0	0.00
alveolar soft part sarcoma	1	1	100.00	0	0.00
extrapleural solitary fibrous tumor	1	1	100.00	0	0.00
high grade pleomorphic sarcoma	1	1	100.00	0	0.00
high grade sarcoma	1	1	100.00	0	0.00
high grade spindle cell sarcoma	1	1	100.00	1	100.00
low grade spindle cell sarcoma with myxoid stroma	1	1	100.00	1	100.00
malignant round cell tumor 低分化な癌と肉腫	1	1	100.00	1	100.00
myofibroblastic sarcoma	1	1	100.00	1	100.00
poorly-differentiated sarcoma	1	1	100.00	0	0.00
sarcomatoid carcinoma	1	1	100.00	0	0.00
spindle cell sarcoma	2	2	100.00	1	50.00
垂型の記載のない悪性線維性組織球腫	2	2	100.00	1	50.00
悪性孤発性線維性腫瘍	1	1	100.00	1	100.00
悪性黒色腫 (clear cell sarcoma)	1	1	100.00	1	100.00
悪性線維性組織球腫	1	0	0.00	0	0.00
悪性末梢神経鞘腫瘍	22	17	77.27	3	13.64
悪性顆粒細胞腫	2	2	100.00	0	0.00
肝原発性未分化肉腫	1	1	100.00	0	0.00
間質肉腫	2	2	100.00	1	50.00
癌肉腫	8	8	100.00	4	50.00
偽肉腫紡錘様紡錘形細胞型肝細癌	1	1	100.00	1	100.00
血管肉腫	28	24	85.71	13	46.43
原発不明肉腫	1	0	0.00	0	0.00
孤在性線維性腫瘍	12	11	91.67	6	50.00
高悪性度分類不明肉腫	1	1	100.00	1	100.00
骨 MFH	1	1	100.00	1	100.00
骨外性骨肉腫	5	3	60.00	0	0.00
骨外性軟骨肉腫	5	4	80.00	3	60.00
子宮内膜間質肉腫	6	3	50.00	1	16.67
腎外性ラブドイド腫瘍	1	1	100.00	0	0.00
線維形成性小細胞腫瘍	3	3	100.00	0	0.00
線維性隆起性小円形細胞腫瘍	1	1	100.00	0	0.00
線維肉腫	10	9	90.00	1	10.00
他院から紹介されており、病理の確定診断の書類がない	1	0	0.00	0	0.00
多形肉腫	2	2	100.00	1	50.00
軟骨肉腫	1	1	100.00	0	0.00
肉腫 (分類不能)	1	1	100.00	0	0.00
肺原発肉腫 (組織型不明)	1	1	100.00	1	100.00

組織型※ (病理組織診断名)	対象 症例数	すべて		Grade3 以上	
		発現 症例数	発現 症例割 合(%)	発現 症例数	発現 症例割 合(%)
非定型孤立性線維性腫瘍(atypical solitary fibrous tumor)	1	1	100.00	0	0.00
不明 (1996年摘出。他院にて子宮肉腫と記載あるのみ)	1	0	0.00	0	0.00
胞巣状軟部肉腫	19	17	89.47	3	15.79
紡錘細胞肉腫	2	2	100.00	1	50.00
未分化小円形肉腫	1	1	100.00	0	0.00
未分化肉腫に類似の平滑筋の分化傾向の低い肉腫	1	0	0.00	0	0.00
明細胞肉腫	4	3	75.00	1	25.00
葉状肉腫	2	2	100.00	2	100.00
類上皮型血管内皮腫	2	2	100.00	1	50.00
類上皮血管内皮腫	1	1	100.00	0	0.00
類上皮肉腫	9	7	77.78	3	33.33
不明又は未記載又はその他	1	0	0.00	0	0.00

※複数の組織型を有する場合はそれぞれのカテゴリで集計した。

3.6 有効性

有効性の結果は再審査結果通知受領後の報告書に記載する。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

現時点までに集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 2012年9月28日より本調査を開始し、調査終了日(2019年9月30日)までに1,970例の症例が登録された。
- 安全性解析対象症例は649例、有効性解析対象症例は569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649例のうち、559例(86.13%)に有害事象、176例(27.12%)に重篤な有害事象、532例(81.97%)に副作用、145例(22.34%)に重篤な副作用、227例(34.98%)にGrade3以上の副作用を認めた。主な副作用は、高血圧40.37%、下痢21.88%、肝機能異常18.34%、悪心13.10%、及び食欲減退12.79%であった。承認時までの臨床試験(悪性軟部腫瘍を対象とした第III相国際共同臨床試験)では、安全性解析対象症例240例中219例(91.25%)に副作用を認めた。主な副作用は下痢54.17%、疲労52.50%、悪心48.33%、高血圧39.17%、及び毛髪変色38.75%であった。本調査の副作用発現割合は臨床試験の結果より低く、認めた主な副作用の種類は概ね類似していた。

- 重点調査項目別では、高血圧 262 例 (40.37%)、肝機能障害 172 例 (26.50%)、タンパク尿及びネフローゼ症候群 55 例 (8.47%)、甲状腺機能異常 45 例 (6.93%)、気胸 25 例 (3.85%)、感染症 24 例 (3.70%)、出血関連事象 23 例 (3.54%)、創傷治癒遅延 11 例 (1.69%)、QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈が 9 例 (1.39%)、心機能障害、消化管穿孔及び消化管瘻が各 7 例 (1.08%)、血栓塞栓症 6 例 (0.92%)、間質性肺炎が 2 例 (0.31%) であった。可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。気胸は臨床試験の結果と比べて発現割合が高かったが、添付文書で書かれている通り肺転移の症例については注意が必要であると考えられた。それ以外の事象については臨床試験で得られた発現頻度や種類と大きな違いはなく、いずれも添付文書及び適正使用ガイドにて注意喚起をしている事象であるため、添付文書改訂等の追加対応は不要であると考えた。
- 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を 3 例、網膜剥離を 2 例認めたが、血栓性微小血管症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、「既往歴」、「WHO PS」、「投与開始時の状態 (局所再発)」、「開始投与量」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。いずれの要因も特記すべき事項は認められなかった。
- 治験時では、本剤を減量後に増量した症例は極めて限られていたことから、当該調査で減量後の増量症例について検討を行った。当該調査の減量後に増量した症例の副作用を検討した結果、減量の原因となり、減量により回復した事象のうち、増量後に Grade3 以上の副作用として発現した事象は白血球数減少の 1 例のみであり、転帰は回復であった。本剤を減量後に増量した症例で、特別注意が必要な事象は認められなかった。
- 症例数は少ないものの、肝機能障害合併患者においては肝機能異常の副作用発現割合が高かったことから、添付文書の「重要な基本的注意」に記載している通り、定期的に肝機能検査を実施する必要があると考えられた。その他の小児、AYA 世代、高齢者、後期高齢者、妊婦、腎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は、特記すべき事項は認められなかった。
- 組織型別の副作用発現状況については、組織型ごとの例数に大きなバラつきがあるため一概に言えないが、いずれの組織型においても副作用が発現した症例の割合は 80% 前後であり、組織型別で特徴的に発現している事象はなかった。

以上のことから、本剤を悪性軟部腫瘍に対して使用実態下で投与したときの安全性について、本調査で新たな問題は検出されず、臨床試験と同様の安全性プロファイルを確認できたことから、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

有効性の考察は再審査結果通知受領後の報告書に記載する。

5 結論

本調査の結果から、悪性軟部腫瘍の患者に対する本剤の安全性に関して、問題は認められなかった。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 本文中に含めなかった図表

Table 6-1 有害事象発現状況一覧表（安全性解析対象症例）

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
合計		559	86.13
感染症および寄生虫症		50	7.70
	肺炎	8	1.23
	感染	4	0.62
	尿路感染	4	0.62
	歯肉炎	3	0.46
	腹膜炎	3	0.46
	带状疱疹	2	0.31
	爪囲炎	2	0.31
	敗血症	2	0.31
	細菌性肺炎	2	0.31
	気管支炎	1	0.15
	蜂巣炎	1	0.15
	憩室炎	1	0.15
	毛包炎	1	0.15
	胃腸炎	1	0.15
	ウイルス性胃腸炎	1	0.15
	ヘルペスウイルス感染	1	0.15
	インフルエンザ	1	0.15
	髄膜炎	1	0.15
	上咽頭炎	1	0.15
	骨盤内炎症性疾患	1	0.15
	術後創感染	1	0.15
	腎盂腎炎	1	0.15
	膿疱性皮疹	1	0.15
	上気道感染	1	0.15
	尿道炎	1	0.15
	創傷感染	1	0.15
	感染性腸炎	1	0.15
	肺感染	1	0.15
	胆道感染	1	0.15
	感染性胸水	1	0.15
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	1.69
	悪性新生物進行	10	1.54

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	脾転移	1	0.15
	腫瘍壊死	1	0.15
血液およびリンパ系障害		28	4.31
	貧血	11	1.69
	血小板減少症	6	0.92
	好中球減少症	4	0.62
	汎血球減少症	4	0.62
	出血性素因	2	0.31
	骨髄機能不全	2	0.31
免疫系障害		1	0.15
	造影剤アレルギー	1	0.15
内分泌障害		37	5.70
	甲状腺機能低下症	32	4.93
	甲状腺障害	3	0.46
	甲状腺機能亢進症	2	0.31
代謝および栄養障害		102	15.72
	食欲減退	90	13.87
	脱水	5	0.77
	低アルブミン血症	4	0.62
	低ナトリウム血症	2	0.31
	糖尿病	1	0.15
	高カルシウム血症	1	0.15
	高カリウム血症	1	0.15
	高尿酸血症	1	0.15
	低カルシウム血症	1	0.15
	低血糖	1	0.15
	低リン酸血症	1	0.15
精神障害		2	0.31
	うつ病	1	0.15
	不眠症	1	0.15
神経系障害		55	8.47
	味覚異常	21	3.24
	頭痛	12	1.85
	味覚障害	12	1.85
	浮動性めまい	4	0.62
	脳出血	2	0.31
	感覚鈍麻	2	0.31
	末梢性ニューロパチー	2	0.31
	振戦	2	0.31
	小脳出血	1	0.15
	脳梗塞	1	0.15
	頭部不快感	1	0.15

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	高血圧性脳症	1	0.15
	神経痛	1	0.15
	傾眠	1	0.15
	失神	1	0.15
	嗅神経障害	1	0.15
眼障害		8	1.23
	網膜剥離	2	0.31
	視力障害	2	0.31
	調節障害	1	0.15
	霧視	1	0.15
	硝子体浮遊物	1	0.15
	硝子体出血	1	0.15
耳および迷路障害		2	0.31
	耳鳴	1	0.15
	回転性めまい	1	0.15
心臓障害		14	2.16
	心不全	3	0.46
	徐脈	2	0.31
	心筋症	2	0.31
	動悸	2	0.31
	心嚢液貯留	2	0.31
	心障害	2	0.31
	第二度房室ブロック	1	0.15
	上室性頻脈	1	0.15
血管障害		268	41.29
	高血圧	263	40.52
	深部静脈血栓症	2	0.31
	塞栓症	2	0.31
	低血圧	1	0.15
	蒼白	1	0.15
	血栓症	1	0.15
	出血性ショック	1	0.15
	出血	1	0.15
	ほてり	1	0.15
呼吸器、胸郭および縦隔障害		73	11.25
	気胸	29	4.47
	鼻出血	15	2.31
	胸水	6	0.92
	咳嗽	5	0.77
	発声障害	5	0.77
	咯血	4	0.62
	肺塞栓症	3	0.46

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	上気道の炎症	3	0.46
	血胸	2	0.31
	間質性肺疾患	2	0.31
	肺出血	2	0.31
	窒息	1	0.15
	呼吸困難	1	0.15
	胸膜炎	1	0.15
	胸膜痛	1	0.15
	誤嚥性肺炎	1	0.15
胃腸障害		252	38.83
	下痢	143	22.03
	悪心	85	13.10
	嘔吐	44	6.78
	口内炎	19	2.93
	腹痛	10	1.54
	上腹部痛	10	1.54
	消化管穿孔	6	0.92
	腹部不快感	4	0.62
	便秘	4	0.62
	腹水	3	0.46
	胃炎	3	0.46
	イレウス	3	0.46
	急性膵炎	3	0.46
	齲歯	2	0.31
	胃出血	2	0.31
	胃食道逆流性疾患	2	0.31
	腹部膨満	1	0.15
	肛門潰瘍	1	0.15
	腸炎	1	0.15
	胃潰瘍	1	0.15
	出血性胃潰瘍	1	0.15
	胃腸障害	1	0.15
	胃腸出血	1	0.15
	歯肉出血	1	0.15
	舌炎	1	0.15
	血便排泄	1	0.15
	痔核	1	0.15
	腸閉塞	1	0.15
	大腸穿孔	1	0.15
	メレナ	1	0.15
	食道炎	1	0.15
	口腔内痛	1	0.15

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	口の感覚鈍麻	1	0.15
肝胆道系障害		158	24.35
	肝機能異常	134	20.65
	肝障害	17	2.62
	高ビリルビン血症	3	0.46
	黄疸	2	0.31
	急性胆嚢炎	1	0.15
	胆石症	1	0.15
	肝不全	1	0.15
皮膚および皮下組織障害		121	18.64
	毛髪変色	65	10.02
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	39	6.01
	発疹	9	1.39
	脱毛症	7	1.08
	皮膚障害	7	1.08
	蕁麻疹	4	0.62
	水疱	3	0.46
	皮膚色素脱失	3	0.46
	皮膚色素減少	3	0.46
	皮膚炎	2	0.31
	紅斑	2	0.31
	多形紅斑	2	0.31
	皮膚乾燥	1	0.15
	湿疹	1	0.15
	毛髪障害	1	0.15
	毛質異常	1	0.15
	白斑	1	0.15
	爪変色	1	0.15
	爪の障害	1	0.15
	そう痒症	1	0.15
	紫斑	1	0.15
	皮膚変色	1	0.15
	皮膚びらん	1	0.15
	皮膚色素過剰	1	0.15
	皮膚潰瘍	1	0.15
	皮膚変性障害	1	0.15
	色素沈着障害	1	0.15
筋骨格系および結合組織障害		14	2.16
	関節痛	3	0.46
	筋肉痛	3	0.46
	筋力低下	2	0.31
	筋骨格痛	2	0.31

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	四肢痛	2	0.31
	筋骨格硬直	2	0.31
	背部痛	1	0.15
	側腹部痛	1	0.15
	関節拘縮	1	0.15
	腱鞘炎	1	0.15
	腎および尿路障害	75	11.56
	蛋白尿	57	8.78
	腎機能障害	13	2.00
	血尿	5	0.77
	ネフローゼ症候群	1	0.15
	頻尿	1	0.15
	膀胱痙	1	0.15
	尿路出血	1	0.15
	膀胱皮膚痙	1	0.15
	尿管結石症	1	0.15
	生殖系および乳房障害	4	0.62
	性器出血	2	0.31
	不規則月経	1	0.15
	不正子宮出血	1	0.15
	一般・全身障害および投与部位の状態	154	23.73
	倦怠感	77	11.86
	疲労	45	6.93
	発熱	13	2.00
	治癒不良	11	1.69
	浮腫	6	0.92
	疼痛	6	0.92
	末梢性浮腫	5	0.77
	異常感	2	0.31
	胸部不快感	1	0.15
	胸痛	1	0.15
	状態悪化	1	0.15
	顔面浮腫	1	0.15
	腫脹	1	0.15
	体調不良	1	0.15
	炎症	1	0.15
	臨床検査	163	25.12
	血小板数減少	79	12.17
	白血球数減少	40	6.16
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	2.77
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	2.77
	好中球数減少	18	2.77

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	血中ビリルビン増加	13	2.00
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	13	2.00
	体重減少	11	1.69
	血圧上昇	9	1.39
	尿蛋白	8	1.23
	血中クレアチニン増加	7	1.08
	甲状腺機能検査異常	7	1.08
	血中アルカリホスファターゼ増加	5	0.77
	心電図 QT 延長	4	0.62
	ヘモグロビン減少	4	0.62
	心電図 ST 部分下降	3	0.46
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.31
	尿中血陽性	2	0.31
	駆出率減少	2	0.31
	肝酵素上昇	2	0.31
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.15
	血中ナトリウム減少	1	0.15
	リパーゼ増加	1	0.15
	リンパ球数減少	1	0.15
	プロトロンビン量増加	1	0.15
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.15
	心電図 ST-T 変化	1	0.15
	便潜血	1	0.15
	腓酵素増加	1	0.15
	ECOG パフォーマンスステータス悪化	1	0.15
	傷害、中毒および処置合併症	5	0.77
	放射線胃腸炎	1	0.15
	放射線肺臓炎	1	0.15
	創離開	1	0.15
	術後創合併症	1	0.15
	切開部位潰瘍	1	0.15

SOC は国際合意順, PT は発現例数が多い順→PT コード順に表示
MedDRA/J version 22.0

Table 6-2 重篤な有害事象発現状況一覧表 (安全性解析対象症例)

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
合計		176	27.12
感染症および寄生虫症		18	2.77
	感染	2	0.31
	腹膜炎	2	0.31
	肺炎	2	0.31

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	敗血症	2	0.31
	細菌性肺炎	2	0.31
	歯肉炎	1	0.15
	ヘルペスウイルス感染	1	0.15
	带状疱疹	1	0.15
	骨盤内炎症性疾患	1	0.15
	術後創感染	1	0.15
	腎盂腎炎	1	0.15
	肺感染	1	0.15
	胆道感染	1	0.15
	感染性胸水	1	0.15
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	1.54
	悪性新生物進行	9	1.39
	腫瘍転移	1	0.15
	腫瘍壊死	1	0.15
	血液およびリンパ系障害	7	1.08
	汎血球減少症	2	0.31
	血小板減少症	2	0.31
	貧血	1	0.15
	出血性素因	1	0.15
	骨髄機能不全	1	0.15
	免疫系障害	1	0.15
	造影剤アレルギー	1	0.15
	代謝および栄養障害	17	2.62
	食欲減退	13	2.00
	脱水	3	0.46
	低血糖	1	0.15
	低ナトリウム血症	1	0.15
	低リン酸血症	1	0.15
	神経系障害	7	1.08
	脳出血	2	0.31
	小脳出血	1	0.15
	脳梗塞	1	0.15
	高血圧性脳症	1	0.15
	神経痛	1	0.15
	味覚障害	1	0.15
	眼障害	2	0.31
	網膜剥離	2	0.31
	心臓障害	9	1.39
	心不全	3	0.46
	徐脈	2	0.31
	心嚢液貯留	2	0.31

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	心筋症	1	0.15
	上室性頻脈	1	0.15
	心障害	1	0.15
血管障害		22	3.39
	高血圧	16	2.47
	低血圧	1	0.15
	血栓症	1	0.15
	出血性ショック	1	0.15
	深部静脈血栓症	1	0.15
	出血	1	0.15
	塞栓症	1	0.15
呼吸器、胸郭および縦隔障害		32	4.93
	気胸	18	2.77
	胸水	5	0.77
	肺塞栓症	3	0.46
	血胸	2	0.31
	間質性肺疾患	2	0.31
	窒息	1	0.15
	胸膜炎	1	0.15
	肺出血	1	0.15
胃腸障害		40	6.16
	下痢	13	2.00
	嘔吐	6	0.92
	消化管穿孔	5	0.77
	腹痛	4	0.62
	悪心	4	0.62
	イレウス	3	0.46
	急性膵炎	3	0.46
	胃出血	2	0.31
	肛門潰瘍	1	0.15
	腸炎	1	0.15
	出血性胃潰瘍	1	0.15
	胃腸出血	1	0.15
	腸閉塞	1	0.15
	大腸穿孔	1	0.15
肝胆道系障害		28	4.31
	肝機能異常	22	3.39
	肝障害	4	0.62
	急性胆嚢炎	1	0.15
	黄疸	1	0.15
皮膚および皮下組織障害		5	0.77
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	0.46

SOC	PT	安全性解析対象	
		症例数	発現割合(%)
	皮膚潰瘍	1	0.15
	蕁麻疹	1	0.15
	腎および尿路障害	9	1.39
	腎機能障害	4	0.62
	蛋白尿	3	0.46
	膀胱痙	1	0.15
	膀胱皮膚痙	1	0.15
	一般・全身障害および投与部位の状態	17	2.62
	倦怠感	5	0.77
	疲労	4	0.62
	治癒不良	4	0.62
	発熱	2	0.31
	状態悪化	1	0.15
	疼痛	1	0.15
	臨床検査	19	2.93
	血小板数減少	10	1.54
	好中球数減少	2	0.31
	尿蛋白	2	0.31
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.15
	血中ビリルビン増加	1	0.15
	血中クレアチニン増加	1	0.15
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.15
	心電図 ST 部分下降	1	0.15
	リパーゼ増加	1	0.15
	白血球数減少	1	0.15
	便潜血	1	0.15
	傷害、中毒および処置合併症	2	0.31
	創離開	1	0.15
	術後創合併症	1	0.15

SOC は国際合意順, PT は発現例数が多い順→PT コード順に表示
MedDRA/J version 22.0

Table 6-3 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

層別因子	カテゴリー	症例数	副作用		Odds ratio (95%CI) *	
			発現症例数 (%)	OR	lower-upper	
安全性解析対象症例		649	532	(81.97)	--	-
性別	男性	280	220	(78.57)	ref	-
	女性	369	312	(84.55)	1.493	(0.999 , 2.230)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-

層別因子	カテゴリー	症 例 数	副作用		Odds ratio (95%CI) *	
			発現症例数 (%)	OR	lower-upper	
年齢	～<15 歳	4	3	(75.00)	0.702	(0.072 , 6.831)
	最小値=5 最大値=88	427	346	(81.03)	ref	-
	平均値 ±SD=55.0±16.8	218	183	(83.94)	1.224	(0.792 , 1.891)
	中央値=58.0	0	0	(-)	--	-
年齢 (15 歳)	～<15 歳	4	3	(75.00)	ref	-
	15≤～	645	529	(82.02)	1.521	(0.157 , 14.749)
	不明または未記載	0	0	(-)	--	-
年齢 (18 歳)	～<18 歳	10	7	(70.00)	ref	-
	18≤～	639	525	(82.16)	1.974	(0.503 , 7.748)
	不明または未記載	0	0	(-)	--	-
年齢 (65 歳)	～<65 歳	431	349	(80.97)	ref	-
	65≤～	218	183	(83.94)	1.228	(0.796 , 1.897)
	不明または未記載	0	0	(-)	--	-
入院・外来区 分	入院	276	224	(81.16)	ref	-
	外来	373	308	(82.57)	1.100	(0.735 , 1.646)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
妊娠	無	369	312	(84.55)	ref	-
	有	0	0	(-)	-	(- , -)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
本剤使用理由	悪性軟部腫瘍	649	532	(81.97)	ref	-
	その他	0	0	(-)	-	(- , -)
	不明又は未記載	0	0	(-)	--	-
既往歴	無	423	336	(79.43)	ref	-
	有	226	196	(86.73)	1.692	(1.078 , 2.655)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
合併症の有無	無	267	217	(81.27)	ref	-
	有	382	315	(82.46)	1.083	(0.722 , 1.624)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-

層別因子	カテゴリー	症 例 数	副作用		Odds ratio (95%CI) *	
			発現症例数 (%)	OR	lower-upper	
合併症：肝機能障害	無	604	493	(81.62)	ref	-
	有	45	39	(86.67)	1.463	(0.604 , 3.539)
	軽度	33	30	(90.91)	--	-
	中等度	3	2	(66.67)	--	-
	重度	4	2	(50.00)	--	-
	不明又は未記載	5	5	(100.00)	--	-
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
合併症：高血圧	無	467	379	(81.16)	ref	-
	有	182	153	(84.07)	1.225	(0.774 , 1.940)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
合併症：心・血管系障害	無	593	491	(82.80)	ref	-
	有	56	41	(73.21)	0.568	(0.303 , 1.065)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
合併症：腎機能障害	無	599	492	(82.14)	ref	-
	有	50	40	(80.00)	0.870	(0.422 , 1.794)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
合併症：その他	無	391	319	(81.59)	ref	-
	有	258	213	(82.56)	1.068	(0.708 , 1.611)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
その他の特記すべき体質・過敏性素因	無	622	508	(81.67)	ref	-
	有	27	24	(88.89)	1.795	(0.531 , 6.064)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
原発部位 (重複有り)	下肢 (下肢帯を含む)	148	127	(85.81)	--	-
	上肢 (上肢帯を含む)	31	27	(87.10)	--	-
	体幹 (表在)	56	44	(78.57)	--	-
	骨盤腔内	127	104	(81.89)	--	-

層別因子	カテゴリー	症 例 数	副作用		Odds ratio (95%CI) *	
			発 現 症 例 数 (%)	OR	lower-upper	
	後腹膜	138	112	(81.16)	--	-
	腹腔内	58	47	(81.03)	--	-
	胸腔内	41	29	(70.73)	--	-
	頭頸部	45	36	(80.00)	--	-
	その他	5	3	(60.00)	--	-
	不明	5	5	(100.00)	--	-
組織型	高分化型脂肪肉腫/異型脂肪腫	19	18	(94.74)	--	-
(病理組織診 断名)	脱分化型脂肪肉腫	71	53	(74.65)	--	-
(重複有り)	粘液型/円形細胞脂肪肉腫	26	20	(76.92)	--	-
	多形型脂肪肉腫	5	3	(60.00)	--	-
	歪型の記載のない脂肪肉腫	7	6	(85.71)	--	-
	未分化多形性肉腫/多形型悪 性線維性組織球腫	58	48	(82.76)	--	-
	粘液線維肉腫/粘液型悪性線 維性組織球腫	18	15	(83.33)	--	-
	平滑筋肉腫	185	155	(83.78)	--	-
	滑膜肉腫	44	37	(84.09)	--	-
	ユーイング肉腫/未熟神経外 胚葉性腫瘍	11	7	(63.64)	--	-
	胎児型横紋筋肉腫	2	0	(0.00)	--	-
	胞巣型横紋筋肉腫	10	10	(100.00)	--	-
	多形型横紋筋肉腫	4	4	(100.00)	--	-
	上記以外の肉腫及び生検等で 確定診断に至っていない腫瘍	190	158	(83.16)	--	-
	不明又は未記載又はその他	1	0	(0.00)	--	-
組織型	平滑筋肉腫	185	155	(83.78)	--	-
(重複有り)	滑膜肉腫	44	37	(84.09)	--	-
	脂肪肉腫	127	99	(77.95)	--	-
	その他の肉腫	293	242	(82.59)	--	-

層別因子	カテゴリー	症 例 数	副作用		Odds ratio (95%CI) *	
			発 現 症 例 数	(%)	OR	lower-upper
	不明又は未記載又はその他	1	0	(0.00)	--	-
前治療	無	110	87	(79.09)	ref	-
抗悪性腫瘍薬 による薬物療法	有	536	443	(82.65)	1.259	(0.755 , 2.099)
	不明又は未記載又はその他	3	2	(66.67)	--	-
前治療	無	103	85	(82.52)	ref	-
手術	有	545	446	(81.83)	0.954	(0.549 , 1.659)
	不明又は未記載又はその他	1	1	(100.00)	--	-
前治療	無	405	333	(82.22)	ref	-
その他の療法	有	237	193	(81.43)	0.948	(0.626 , 1.436)
	不明又は未記載又はその他	7	6	(85.71)	--	-
投与開始時の 状態	0	280	242	(86.43)	ref	-
Performance status	1	248	208	(83.87)	0.817	(0.505 , 1.321)
	2	84	64	(76.19)	0.502	(0.274 , 0.922)
	3	30	15	(50.00)	0.157	(0.071 , 0.347)
	4	7	3	(42.86)	0.118	(0.025 , 0.547)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-
投与開始時の 状態	無	456	380	(83.33)	ref	-
原発巣	有	192	151	(78.65)	0.737	(0.482 , 1.125)
	不明又は未記載又はその他	1	1	(100.00)	--	-
投与開始時の 状態	無	361	307	(85.04)	ref	-
局所再発	有	271	210	(77.49)	0.606	(0.403 , 0.909)
	不明又は未記載又はその他	17	15	(88.24)	--	-
投与開始時の 状態	無	114	90	(78.95)	ref	-
遠隔転移	有	531	438	(82.49)	1.256	(0.760 , 2.077)
	肺	380	311	(81.84)	--	-
	骨	139	110	(79.14)	--	-
	肝	109	84	(77.06)	--	-

層別因子	カテゴリー	症 例 数	副作用		Odds ratio (95%CI) *	
			発 現 症 例 数	(%)	OR	lower-upper
	リンパ節	94	79	(84.04)	--	-
	脳	15	12	(80.00)	--	-
	軟部組織 (皮膚・皮下・筋肉内)	97	76	(78.35)	--	-
	その他	115	94	(81.74)	--	-
	不明	0	0	(-)	--	-
	不明又は未記載又はその他	4	4	(100.00)	--	-
治療ライン	一次	143	114	(79.72)	ref	-
	二次	210	180	(85.71)	1.526	(0.870 , 2.677)
	三次以降	283	229	(80.92)	1.079	(0.652 , 1.786)
	その他	10	6	(60.00)	0.382	(0.101 , 1.442)
	不明	3	3	(100.00)	--	-
開始投与量	～<200 mg	1	0	(0.00)	-	(- , -)
	200 mg	45	30	(66.67)	0.358	(0.182 , 0.703)
	200<～<400 mg	0	0	(-)	-	(- , -)
	400 mg	141	107	(75.89)	0.563	(0.352 , 0.901)
	400<～<600 mg	0	0	(-)	-	(- , -)
	600 mg	47	43	(91.49)	1.924	(0.667 , 5.548)
	600<～<800 mg	0	0	(-)	-	(- , -)
	800 mg	415	352	(84.82)	ref	-
	800 mg<～	0	0	(-)	-	(- , -)
	不明又は未記載又はその他	0	0	(-)	--	-

*不明又は未記載又はその他はオッズ比の算出対象外とした。

ref : オッズ比の基準 (Reference)

-- : 算出対象外

Table 6-4 年齢別の副作用

	年齢			
	～<15 歳	15≤～<65 歳	65 歳≤～	75 歳≤～
副作用等の発現症例数	3	346	183	58
副作用等の発現症例割合	(75.00)	(81.03)	(83.94)	(81.69)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)			
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	19 (4.45)	5 (2.29)	4 (5.63)
肺炎	0 (0.00)	2 (0.47)	2 (0.92)	2 (2.82)
感染	0 (0.00)	2 (0.47)	1 (0.46)	1 (1.41)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (0.23)	1 (0.46)	1 (1.41)

	年齢							
	～<15歳		15≤～<65歳		65歳≤～		75歳≤～	
副作用等の発現症例数	3		346		183		58	
副作用等の発現症例割合	(75.00)		(81.03)		(83.94)		(81.69)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)							
爪囲炎	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
腹膜炎	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	0	(0.00)
蜂巣炎	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
憩室炎	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
毛包炎	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
帯状疱疹	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
上咽頭炎	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
膿疱性皮膚疹	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
敗血症	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿道炎	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿路感染	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
創傷感染	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
感染性腸炎	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
感染性胸水	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	(0.00)	4	(0.94)	2	(0.92)	0	(0.00)
悪性新生物進行	0	(0.00)	3	(0.70)	2	(0.92)	0	(0.00)
腫瘍壊死	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
血液およびリンパ系障害	0	(0.00)	16	(3.75)	10	(4.59)	5	(7.04)
貧血	0	(0.00)	5	(1.17)	4	(1.83)	3	(4.23)
血小板減少症	0	(0.00)	3	(0.70)	3	(1.38)	0	(0.00)
好中球減少症	0	(0.00)	3	(0.70)	1	(0.46)	0	(0.00)
汎血球減少症	0	(0.00)	2	(0.47)	2	(0.92)	2	(2.82)
出血性素因	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
骨髄機能不全	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
内分泌障害	1	(25.00)	22	(5.15)	14	(6.42)	6	(8.45)
甲状腺機能低下症	1	(25.00)	21	(4.92)	10	(4.59)	4	(5.63)
甲状腺障害	0	(0.00)	1	(0.23)	2	(0.92)	1	(1.41)
甲状腺機能亢進症	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	1	(1.41)
代謝および栄養障害	0	(0.00)	52	(12.18)	39	(17.89)	17	(23.94)
食欲減退	0	(0.00)	50	(11.71)	33	(15.14)	14	(19.72)
脱水	0	(0.00)	1	(0.23)	4	(1.83)	2	(2.82)
低アルブミン血症	0	(0.00)	1	(0.23)	3	(1.38)	2	(2.82)
低ナトリウム血症	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	1	(1.41)
高カリウム血症	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
低カルシウム血症	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
精神障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
うつ病	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
神経系障害	0	(0.00)	35	(8.20)	17	(7.80)	7	(9.86)

	年齢							
	～<15歳		15≤～<65歳		65歳≤～		75歳≤～	
副作用等の発現症例数	3		346		183		58	
副作用等の発現症例割合	(75.00)		(81.03)		(83.94)		(81.69)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)							
味覚異常	0	(0.00)	14	(3.28)	7	(3.21)	3	(4.23)
味覚障害	0	(0.00)	7	(1.64)	5	(2.29)	1	(1.41)
頭痛	0	(0.00)	10	(2.34)	0	(0.00)	0	(0.00)
浮動性めまい	0	(0.00)	4	(0.94)	0	(0.00)	0	(0.00)
脳出血	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
感覚鈍麻	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	1	(1.41)
末梢性ニューロパチー	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
振戦	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	1	(1.41)
小脳出血	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
脳梗塞	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
頭部不快感	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
高血圧性脳症	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
傾眠	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
失神	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
嗅神経障害	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
眼障害	0	(0.00)	7	(1.64)	0	(0.00)	0	(0.00)
網膜剥離	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
視力障害	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
調節障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
霧視	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
硝子体浮遊物	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
耳および迷路障害	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
耳鳴	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
回転性めまい	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
心臓障害	0	(0.00)	8	(1.87)	5	(2.29)	2	(2.82)
心不全	0	(0.00)	2	(0.47)	1	(0.46)	1	(1.41)
徐脈	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	0	(0.00)
心筋症	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
動悸	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
心障害	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	0	(0.00)
第二度房室ブロック	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
心嚢液貯留	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
上室性頻脈	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
血管障害	0	(0.00)	171	(40.05)	96	(44.04)	31	(43.66)
高血圧	0	(0.00)	169	(39.58)	93	(42.66)	31	(43.66)
深部静脈血栓症	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	0	(0.00)
塞栓症	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
低血圧	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)

	年齢							
	～<15歳		15≤～<65歳		65歳≤～		75歳≤～	
副作用等の発現症例数	3		346		183		58	
副作用等の発現症例割合	(75.00)		(81.03)		(83.94)		(81.69)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)							
蒼白	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
血栓症	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
出血性ショック	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
出血	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
ほてり	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(25.00)	37	(8.67)	17	(7.80)	5	(7.04)
気胸	1	(25.00)	17	(3.98)	7	(3.21)	1	(1.41)
鼻出血	0	(0.00)	10	(2.34)	4	(1.83)	3	(4.23)
発声障害	0	(0.00)	3	(0.70)	2	(0.92)	0	(0.00)
肺塞栓症	0	(0.00)	2	(0.47)	1	(0.46)	0	(0.00)
咳嗽	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
喀血	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
間質性肺疾患	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	0	(0.00)
肺出血	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
窒息	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
呼吸困難	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胸膜炎	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
胸膜痛	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸障害	0	(0.00)	168	(39.34)	71	(32.57)	24	(33.80)
下痢	0	(0.00)	106	(24.82)	36	(16.51)	11	(15.49)
悪心	0	(0.00)	65	(15.22)	20	(9.17)	10	(14.08)
嘔吐	0	(0.00)	28	(6.56)	13	(5.96)	7	(9.86)
口内炎	0	(0.00)	9	(2.11)	8	(3.67)	2	(2.82)
上腹部痛	0	(0.00)	5	(1.17)	5	(2.29)	2	(2.82)
腹痛	0	(0.00)	8	(1.87)	1	(0.46)	0	(0.00)
消化管穿孔	0	(0.00)	4	(0.94)	2	(0.92)	1	(1.41)
腹部不快感	0	(0.00)	3	(0.70)	1	(0.46)	0	(0.00)
胃炎	0	(0.00)	3	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
急性膵炎	0	(0.00)	2	(0.47)	1	(0.46)	0	(0.00)
腹水	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	1	(1.41)
便秘	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.92)	0	(0.00)
胃出血	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
腹部膨満	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
肛門潰瘍	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
出血性胃潰瘍	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃食道逆流性疾患	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸出血	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
歯肉出血	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)

	年齢							
	～<15歳		15≤～<65歳		65歳≤～		75歳≤～	
副作用等の発現症例数	3		346		183		58	
副作用等の発現症例割合	(75.00)		(81.03)		(83.94)		(81.69)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)							
舌炎	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
血便排泄	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
痔核	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
腸閉塞	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
大腸穿孔	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
メレナ	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
口の感覚鈍麻	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝胆道系障害	0	(0.00)	92	(21.55)	50	(22.94)	13	(18.31)
肝機能異常	0	(0.00)	78	(18.27)	41	(18.81)	11	(15.49)
肝障害	0	(0.00)	9	(2.11)	8	(3.67)	2	(2.82)
高ビリルビン血症	0	(0.00)	3	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
黄疸	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
胆石症	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
肝不全	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚および皮下組織障害	2	(50.00)	90	(21.08)	27	(12.39)	9	(12.68)
毛髪変色	1	(25.00)	55	(12.88)	9	(4.13)	4	(5.63)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	(0.00)	27	(6.32)	11	(5.05)	2	(2.82)
発疹	0	(0.00)	7	(1.64)	1	(0.46)	0	(0.00)
脱毛症	0	(0.00)	6	(1.41)	1	(0.46)	0	(0.00)
皮膚障害	1	(25.00)	4	(0.94)	2	(0.92)	1	(1.41)
水疱	0	(0.00)	2	(0.47)	1	(0.46)	1	(1.41)
皮膚色素脱失	0	(0.00)	1	(0.23)	2	(0.92)	0	(0.00)
皮膚色素減少	0	(0.00)	3	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
蕁麻疹	0	(0.00)	1	(0.23)	2	(0.92)	1	(1.41)
皮膚炎	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
紅斑	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	1	(1.41)
多形紅斑	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚乾燥	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
湿疹	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
毛髪障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
毛質異常	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
白斑	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
爪変色	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
爪の障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
紫斑	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚変色	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚びらん	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚色素過剰	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)

	年齢							
	～<15歳		15≤～<65歳		65歳≤～		75歳≤～	
副作用等の発現症例数	3		346		183		58	
副作用等の発現症例割合	(75.00)		(81.03)		(83.94)		(81.69)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)							
皮膚潰瘍	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
皮膚変性障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
色素沈着障害	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.00)	9	(2.11)	1	(0.46)	0	(0.00)
関節痛	0	(0.00)	3	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
筋肉痛	0	(0.00)	3	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
筋骨格硬直	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
関節拘縮	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
筋骨格痛	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
四肢痛	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎および尿路障害	0	(0.00)	39	(9.13)	29	(13.30)	8	(11.27)
蛋白尿	0	(0.00)	31	(7.26)	23	(10.55)	6	(8.45)
腎機能障害	0	(0.00)	6	(1.41)	5	(2.29)	3	(4.23)
血尿	0	(0.00)	2	(0.47)	2	(0.92)	1	(1.41)
ネフローゼ症候群	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
膀胱瘻	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿路出血	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
膀胱皮膚瘻	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
生殖系および乳房障害	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
不規則月経	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
不正子宮出血	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.00)	93	(21.78)	49	(22.48)	21	(29.58)
倦怠感	0	(0.00)	51	(11.94)	25	(11.47)	12	(16.90)
疲労	0	(0.00)	29	(6.79)	15	(6.88)	5	(7.04)
治癒不良	0	(0.00)	9	(2.11)	1	(0.46)	1	(1.41)
発熱	0	(0.00)	4	(0.94)	2	(0.92)	1	(1.41)
末梢性浮腫	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(1.83)	2	(2.82)
疼痛	0	(0.00)	1	(0.23)	2	(0.92)	2	(2.82)
異常感	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	0	(0.00)
浮腫	0	(0.00)	1	(0.23)	1	(0.46)	1	(1.41)
胸部不快感	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
顔面浮腫	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
腫脹	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
体調不良	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
臨床検査	0	(0.00)	100	(23.42)	58	(26.61)	26	(36.62)
血小板数減少	0	(0.00)	47	(11.01)	32	(14.68)	17	(23.94)
白血球数減少	0	(0.00)	23	(5.39)	17	(7.80)	9	(12.68)
好中球数減少	0	(0.00)	12	(2.81)	6	(2.75)	3	(4.23)

	年齢							
	～<15 歳		15≤～<65 歳		65 歳≤～		75 歳≤～	
副作用等の発現症例数	3		346		183		58	
副作用等の発現症例割合	(75.00)		(81.03)		(83.94)		(81.69)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.00)	13	(3.04)	4	(1.83)	0	(0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.00)	15	(3.51)	2	(0.92)	0	(0.00)
血中ビリルビン増加	0	(0.00)	10	(2.34)	3	(1.38)	1	(1.41)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.00)	8	(1.87)	5	(2.29)	2	(2.82)
体重減少	0	(0.00)	8	(1.87)	3	(1.38)	2	(2.82)
血圧上昇	0	(0.00)	7	(1.64)	2	(0.92)	1	(1.41)
尿蛋白	0	(0.00)	6	(1.41)	2	(0.92)	1	(1.41)
甲状腺機能検査異常	0	(0.00)	2	(0.47)	5	(2.29)	1	(1.41)
血中クレアチニン増加	0	(0.00)	3	(0.70)	2	(0.92)	0	(0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.00)	3	(0.70)	2	(0.92)	0	(0.00)
心電図 QT 延長	0	(0.00)	3	(0.70)	1	(0.46)	0	(0.00)
ヘモグロビン減少	0	(0.00)	3	(0.70)	1	(0.46)	1	(1.41)
心電図 ST 部分下降	0	(0.00)	3	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
駆出率減少	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝酵素上昇	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
血中ナトリウム減少	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿中血陽性	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
リパーゼ増加	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
リンパ球数減少	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
心電図 ST-T 変化	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
便潜血	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.00)	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
創離開	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
切開部位潰瘍	0	(0.00)	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)

SOC は国際合意順, PT は発現例数が多い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 22.0

Table 6-5 年齢別の Grade3 以上の副作用

	年齢					
	15~<65 歳		65 歳≤~		75 歳≤~	
副作用等の発現症例数	135		92		34	
副作用等の発現症例割合	(31.62)		(42.20)		(47.89)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)					
感染症および寄生虫症	3	(0.70)	3	(1.38)	2	(2.82)
感染	1	(0.23)	1	(0.46)	1	(1.41)
肺炎	0	(0.00)	2	(0.92)	2	(2.82)
腹膜炎	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
敗血症	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
感染性胸水	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3	(0.70)	2	(0.92)	0	(0.00)
悪性新生物進行	2	(0.47)	2	(0.92)	0	(0.00)
腫瘍壊死	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
血液およびリンパ系障害	8	(1.87)	4	(1.83)	2	(2.82)
貧血	3	(0.70)	2	(0.92)	2	(2.82)
好中球減少症	2	(0.47)	1	(0.46)	0	(0.00)
血小板減少症	2	(0.47)	1	(0.46)	0	(0.00)
汎血球減少症	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
出血性素因	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
代謝および栄養障害	5	(1.17)	9	(4.13)	4	(5.63)
食欲減退	5	(1.17)	4	(1.83)	2	(2.82)
脱水	0	(0.00)	3	(1.38)	1	(1.41)
低ナトリウム血症	0	(0.00)	2	(0.92)	1	(1.41)
低アルブミン血症	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
神経系障害	2	(0.47)	4	(1.83)	2	(2.82)
小脳出血	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
脳出血	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
脳梗塞	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
頭痛	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
感覚鈍麻	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
振戦	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
眼障害	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
網膜剥離	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
心臓障害	2	(0.47)	3	(1.38)	1	(1.41)
心不全	2	(0.47)	1	(0.46)	1	(1.41)
徐脈	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
心筋症	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
心嚢液貯留	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
血管障害	38	(8.90)	33	(15.14)	12	(16.90)
高血圧	37	(8.67)	31	(14.22)	12	(16.90)

	年齢					
	15歳～<65歳		65歳～		75歳～	
副作用等の発現症例数	135		92		34	
副作用等の発現症例割合	(31.62)		(42.20)		(47.89)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）割合（%）					
低血圧	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
出血性ショック	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
深部静脈血栓症	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
出血	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(2.58)	8	(3.67)	2	(2.82)
気胸	9	(2.11)	4	(1.83)	1	(1.41)
肺塞栓症	2	(0.47)	1	(0.46)	0	(0.00)
窒息	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
間質性肺疾患	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
胸膜炎	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
肺出血	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸障害	29	(6.79)	13	(5.96)	4	(5.63)
下痢	15	(3.51)	4	(1.83)	0	(0.00)
悪心	5	(1.17)	2	(0.92)	2	(2.82)
嘔吐	5	(1.17)	1	(0.46)	1	(1.41)
消化管穿孔	3	(0.70)	2	(0.92)	1	(1.41)
腹痛	2	(0.47)	1	(0.46)	0	(0.00)
胃出血	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
急性膵炎	1	(0.23)	1	(0.46)	0	(0.00)
腹部不快感	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
腹水	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
出血性胃潰瘍	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸出血	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
大腸穿孔	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
肝胆道系障害	24	(5.62)	16	(7.34)	5	(7.04)
肝機能異常	19	(4.45)	12	(5.50)	4	(5.63)
肝障害	4	(0.94)	4	(1.83)	1	(1.41)
黄疸	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚および皮下組織障害	6	(1.41)	4	(1.83)	2	(2.82)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6	(1.41)	3	(1.38)	1	(1.41)
水疱	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
紅斑	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
皮膚潰瘍	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
筋骨格痛	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
四肢痛	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎および尿路障害	9	(2.11)	5	(2.29)	1	(1.41)
蛋白尿	6	(1.41)	5	(2.29)	1	(1.41)

	年齢					
	15≤~<65 歳		65 歳≤~		75 歳≤~	
副作用等の発現症例数	135		92		34	
副作用等の発現症例割合	(31.62)		(42.20)		(47.89)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (例数) 割合 (%)					
ネフローゼ症候群	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
膀胱瘻	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎機能障害	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
生殖系および乳房障害	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
不規則月経	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(1.41)	10	(4.59)	7	(9.86)
疲労	2	(0.47)	5	(2.29)	2	(2.82)
倦怠感	2	(0.47)	3	(1.38)	3	(4.23)
治癒不良	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
疼痛	0	(0.00)	2	(0.92)	2	(2.82)
腫脹	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
臨床検査	28	(6.56)	17	(7.80)	8	(11.27)
血小板数減少	11	(2.58)	9	(4.13)	5	(7.04)
白血球数減少	6	(1.41)	2	(0.92)	1	(1.41)
好中球数減少	5	(1.17)	1	(0.46)	1	(1.41)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.70)	2	(0.92)	0	(0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.70)	1	(0.46)	0	(0.00)
尿蛋白	2	(0.47)	2	(0.92)	1	(1.41)
血圧上昇	2	(0.47)	0	(0.00)	0	(0.00)
ヘモグロビン減少	1	(0.23)	1	(0.46)	1	(1.41)
血中ナトリウム減少	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
心電図 QT 延長	0	(0.00)	1	(0.46)	0	(0.00)
リパーゼ増加	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
駆出率減少	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0	(0.00)	1	(0.46)	1	(1.41)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
創離開	1	(0.23)	0	(0.00)	0	(0.00)

SOC は国際合意順, PT は発現例数が多い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 22.0

Table 6-6 年齢別における Grade3 以上の副作用転帰

	発現症例数	転帰						
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記載	
15≤~<65 歳	135	51 (37.78)	42 (31.11)	27 (20.00)	2 (1.48)	7 (5.19)	6 (4.44)	

	発現症 例数	転帰 発現症例数 (%)						
		回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明・未記 載	
65歳≤～	92	35 (38.04)	38 (41.30)	11 (11.96)	0 (0.00)	5 (5.43)	3 (3.26)	
75歳≤～	34	13 (38.24)	15 (44.12)	5 (14.71)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	

同一症例に転帰の異なる同一事象 (PT) が複数回発現した場合、最も重い転帰 (死亡 > 後遺症 > 未回復 > 不明 > 軽快 > 回復の優先度) でカウント

割合の分母は各事象 (全体) の発現症例数とした。