

表1 患者背景

	特定使用成績調査 2,407例		国内第Ⅱ相臨床試験 131例	
性別				
男性	1,822例	75.7%	102例	77.9%
女性	585例	24.3%	29例	22.1%
年齢(歳)				
45未満	89例	3.7%	7例	5.3%
45以上 65未満	937例	38.9%	68例	51.9%
65以上 75未満	842例	35.0%	45例	34.4%
75以上	527例	21.9%	11例	8.4%
不明	12例	0.5%	—	—
ECOG-PS				
0	1,524例	63.3%	102例	77.9%
1	747例	31.0%	29例	22.1%
2以上	136例	5.7%	0例	0%
疾患の状態(TNM分類)				
I期	11例	0.5%	0例	0%
II期	6例	0.2%	0例	0%
III期	33例	1.4%	0例	0%
IV期	2,357例	97.9%	131例	100%
外科治療歴				
あり	1,997例	83.0%	131例	100%
なし	410例	17.0%	0例	0%
全身抗がん治療歴				
あり	1,928例	80.1%	131例	100%
なし	479例	19.9%	0例	0%
サイトカイン治療歴				
あり	1,857例	77.1%	131例	100%
IFN- α のみ	1,138例	47.3%	70例	53.4%
IL-2のみ	39例	1.6%	1例	0.8%
IFN- α とIL-2治療歴ともにあり	680例	28.3%	60例	45.8%
なし	550例	22.9%	除外	—
原疾患名				
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(RCC)	2,378例	98.8%	131例	100%
RCC+その他の悪性腫瘍	4例	0.2%	0例	0%
集合管癌	12例	0.5%	0例	0%
その他の悪性腫瘍	12例	0.5%	0例	0%
その他	1例	0.0%	0例	0%
腎細胞癌の組織型(サブタイプ) ^{*1, *2}				
淡明細胞癌のみ	1,647例	69.1%	113例	86.3%
淡明細胞癌のみ以外	334例	14.0%	18例	13.7%
顆粒細胞癌	51例	2.1%	11例	8.4%
嫌色素細胞癌	20例	0.8%	1例	0.8%
紡錘細胞癌(肉腫瘍癌)	76例	3.2%	—	—
嚢胞随伴性腎細胞癌	5例	0.2%	—	—
乳頭状腎細胞癌	91例	3.8%	5例	3.8%
その他	—	—	1例	0.8%
淡明細胞癌を含む混合型	84例	3.5%	—	—
その他の混合型	7例	0.3%	—	—
不明	401例	16.8%	—	—

	特定使用成績調査 2,407例		国内第Ⅱ相臨床試験 131例	
各臓器転移の有無				
全臓器	2,350例	97.6%	—	—
骨	769例	31.9%	30例	22.9%
脳	127例	5.3%	除外	—
肝臓	384例	16.0%	16例	12.2%
肺	1,719例	71.4%	112例	85.5%
腎臓	177例	7.4%	16例	12.2%
その他	1,069例	44.4%	—	—
			参考：リンパ節	59例 45.0%
			参考：副腎	13例 9.9%
			参考：胸膜	11例 8.4%
			参考：脾臓	9例 6.9%
転移の状況				
肺のみ	618例	25.7%	—	—
肺のみ以外	1,732例	72.0%	—	—
肺以外の1臓器	379例	15.7%	—	—
骨のみ	157例	6.5%	—	—
肝のみ	37例	1.5%	—	—
腎のみ	9例	0.4%	—	—
脳のみ	2例	0.1%	—	—
その他	174例	7.2%	—	—
肺+その他1臓器	574例	23.9%	—	—
肺+その他2臓器以上	527例	21.9%	—	—
肺以外の2臓器以上	252例	10.5%	—	—
なし	56例	2.3%	—	—
不明	1例	0.0%	—	—
臨床検査値 CRP(mg/L)				
1未満	888例	36.9%	—	—
1以上3未満	336例	14.0%	—	—
3以上	565例	23.5%	—	—
不明	618例	25.7%	—	—
MSKCCリスク分類(1999年) [†]				
低	395例	16.4%	53例	40.5%
中	1,383例	57.5%	78例	59.5%
高	114例	4.7%	除外	—
不明	515例	21.4%	—	—
MSKCCリスク分類(2004年) ^{††} (全身抗癌治療歴ありの症例)				
低	423例	21.9%	—	—
中	985例	51.1%	—	—
高	169例	8.8%	—	—
不明	351例	18.2%	—	—
本剤投与開始時の1日投与量				
800mg	1,926例	80.0%	131例	100%
800mg 未満	481例	20.0%	0例	0%
サイトカイン併用				
あり	100例	4.2%	0例	0%
なし	2,307例	95.8%	131例	100%

† MSKCCリスク分類(1999年)

【リスク因子】

- ・腎摘除なし
- ・ECOG-PS ≥ 2
- ・LDH > 1.5 ULN
- ・Hb $< LLN$
- ・補正血清Ca > 10

因子数	リスク分類
0	低
1-2	中
≥ 3	高

†† MSKCCリスク分類(2004年)

【リスク因子】

- ・ECOG-PS ≥ 2
- ・Hb $< LLN$
- ・補正血清Ca > 10

因子数	リスク分類
0	低
1	中
2-3	高

*1 2,407例から集合管癌、その他悪性腫瘍、原疾患その他を除いた2,382例の内訳

*2 特定使用成績調査は複数選択可、国内第Ⅱ相臨床試験は優位なもの1つを選択
— 該当集計なし

4. 投与状況

4.1 治療継続状況

安全性解析対象症例2,407例のうち、治療開始から12ヵ月時点で治療が継続されていた症例は688例(28.6%)、投与中止となった症例は1,719例(71.4%)であった(図3)。

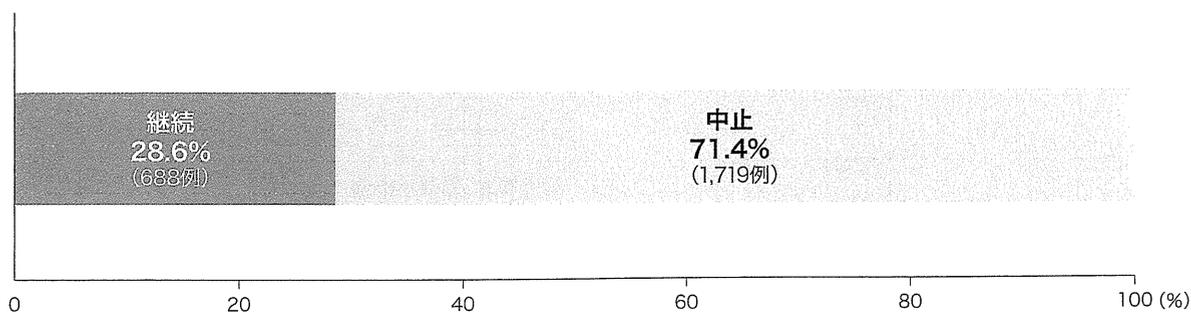


図3 治療開始から12ヵ月時点の治療継続状況

4.2 初回投与量別の治療継続・中止状況

安全性解析対象症例2,407例のうち、481例は800mg/日未満、1,926例は800mg/日で治療を開始し、治療開始から12ヵ月後の治療継続率はそれぞれ22.7%(109例)、30.1%(579例)であった(図4)。

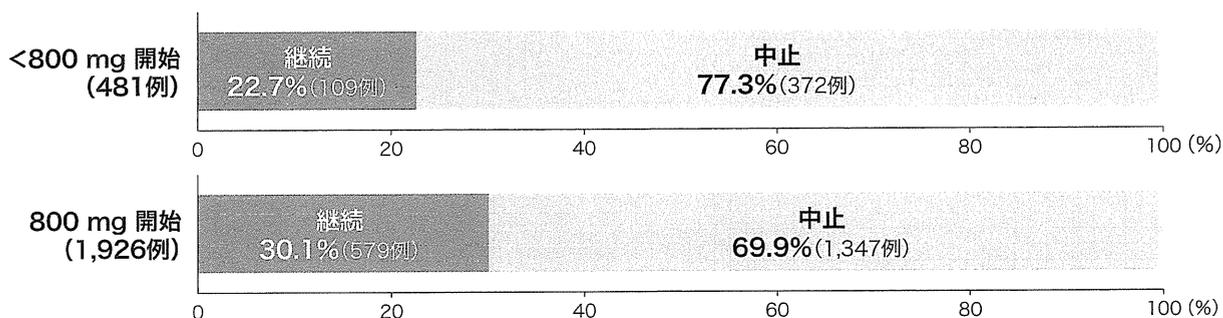


図4 初回投与量別の治療継続・中止状況

4.3 投与中止理由

治療開始から12ヵ月以内に投与を中止した1,719例の治療中止理由の内訳は、有害事象の発現952例(55.4%)、効果不十分506例(29.4%)、その他189例(11.0%)であった(重複あり)(図5)。

有害事象中止症例について治療中止日の前後30日以内に発現した有害事象を図6に示した。主な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、腎細胞癌、肝機能異常、高血圧、発疹であった。

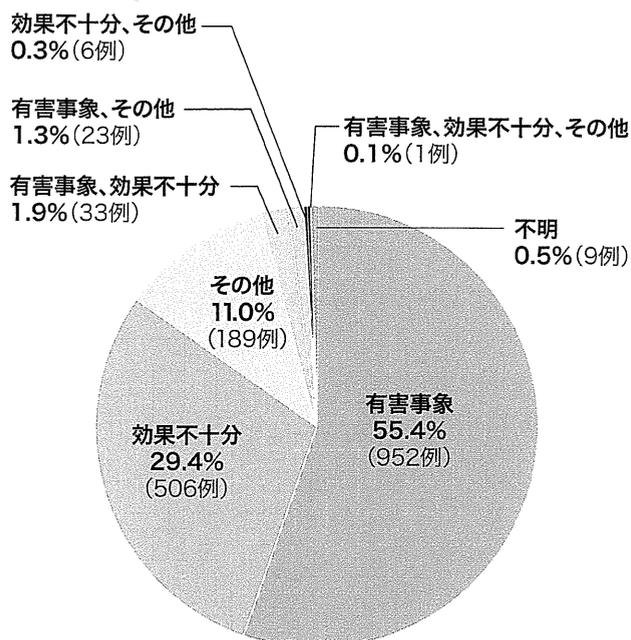


図5 治療開始から12ヵ月以内の投与中止理由

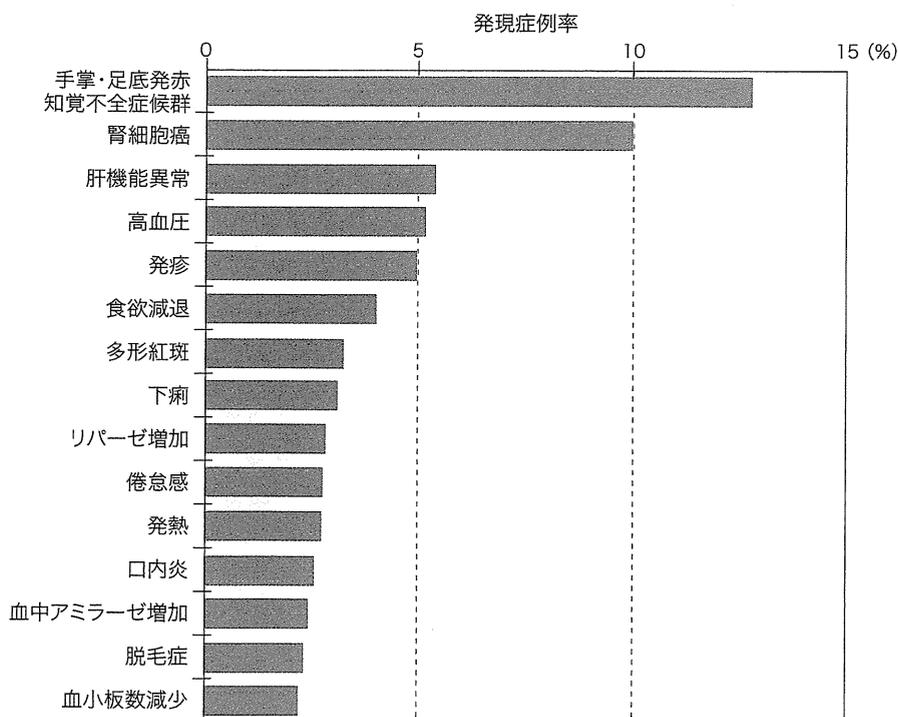


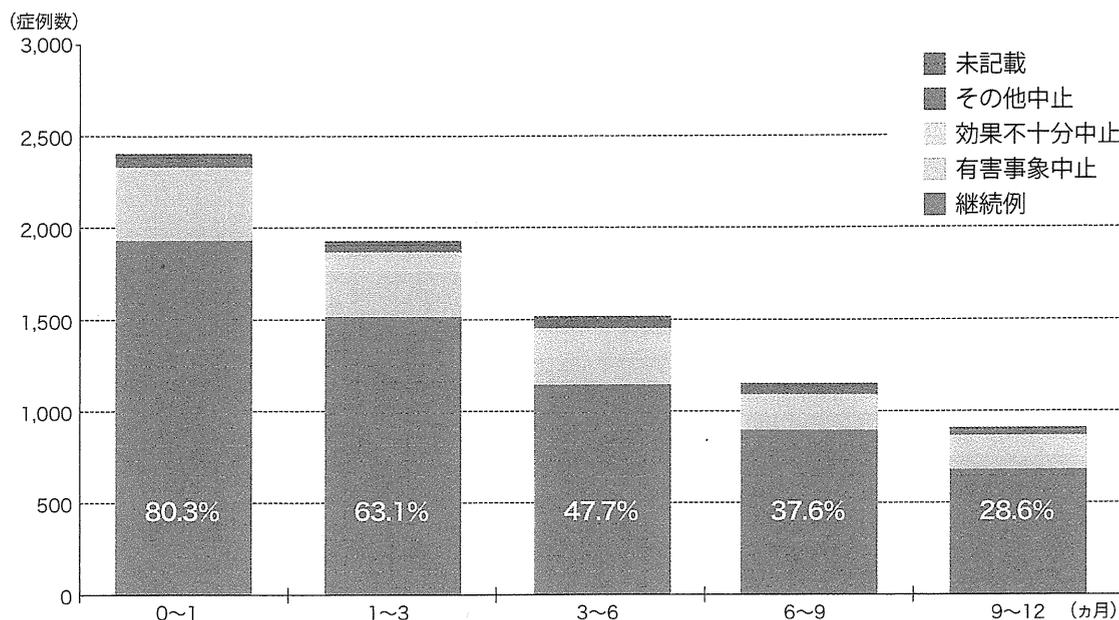
図6 中止症例において、治療中止日付近*に発現した有害事象 (上位15事象、中止例における頻度2.0%以上に相当)

*治療中止日の前後30日以内に発現した有害事象

4.4 投与継続・中止状況の推移

安全性解析対象症例2,407例の本剤投与開始から12ヵ月までの期間毎の投与継続率は、投与開始～1ヵ月：80.3%、1ヵ月超～3ヵ月：63.1%、3ヵ月超～6ヵ月：47.7%、6ヵ月超～9ヵ月：37.6%、9ヵ月超～12ヵ月：28.6%で(図7)、投与期間の中央値は5.6ヵ月(25%位値：1.4ヵ月、75%位値：11.8ヵ月)であった。

投与中止となった理由は、投与期間が短い場合は有害事象の占める割合が高く、投与期間が長くなるにつれて効果不十分による中止の割合が高い傾向が認められた。



	投与開始～1ヵ月	1ヵ月超～3ヵ月	3ヵ月超～6ヵ月	6ヵ月超～9ヵ月	9ヵ月超～12ヵ月
継続症例	1,933	1,520	1,149	906	688
(% vs 開始 2,407例)	80.3%	63.1%	47.7%	37.6%	28.6%
中止症例	474	413	371	243	218
(% vs 開始 2,407例)	19.7%	17.2%	15.4%	10.1%	9.1%
(% vs 前期間の継続症例)	19.7%	21.4%	24.4%	21.1%	24.1%

図7 治療開始から12ヵ月までの投与継続・中止状況の推移

4.5 減量および休薬の状況

安全性解析対象症例2,407例のうち、全治療期間を通じ1,677例(69.7%)は減量なしで、1,425例(59.2%)は休薬なしで、1,005例(41.8%)は減量および休薬ともになしで治療を継続していた(図8)。

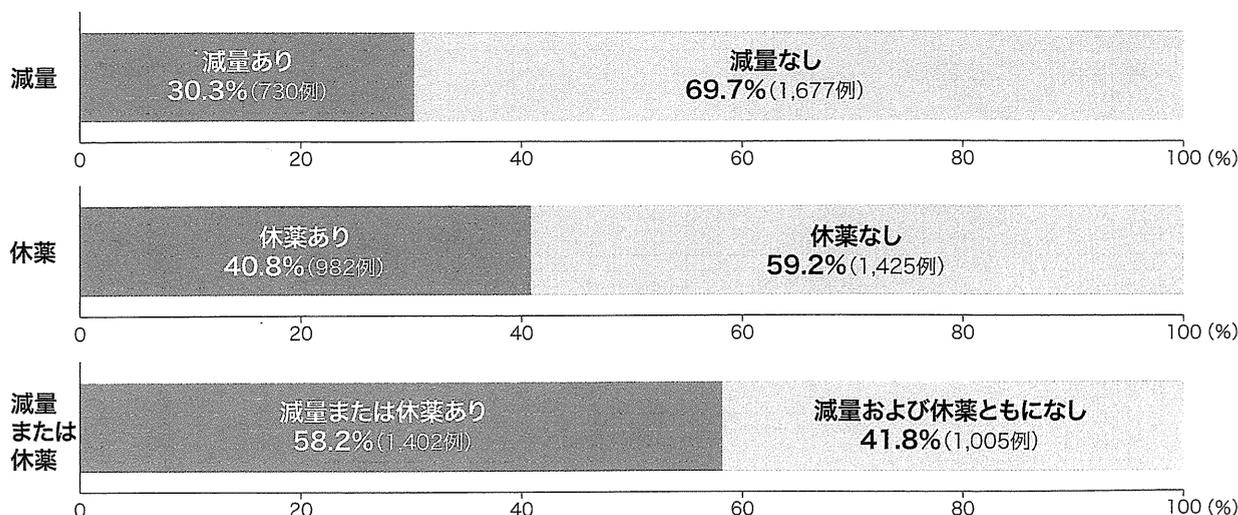


図8 全治療期間の休薬および減量の状況

4.6 治療期間別の1日平均投与量

安全性解析対象症例2,407例の治療期間別の1日平均投与量は、投与開始～1ヵ月が617mg、1ヵ月超～3ヵ月が504mg、3ヵ月超～6ヵ月が493mg、6ヵ月超～9ヵ月が491mg、9ヵ月超～12ヵ月が491mgで(図9)、全治療期間における平均1日投与量の中央値は525.3mg(25%位値：398mg、75%位値：800mg)であった。

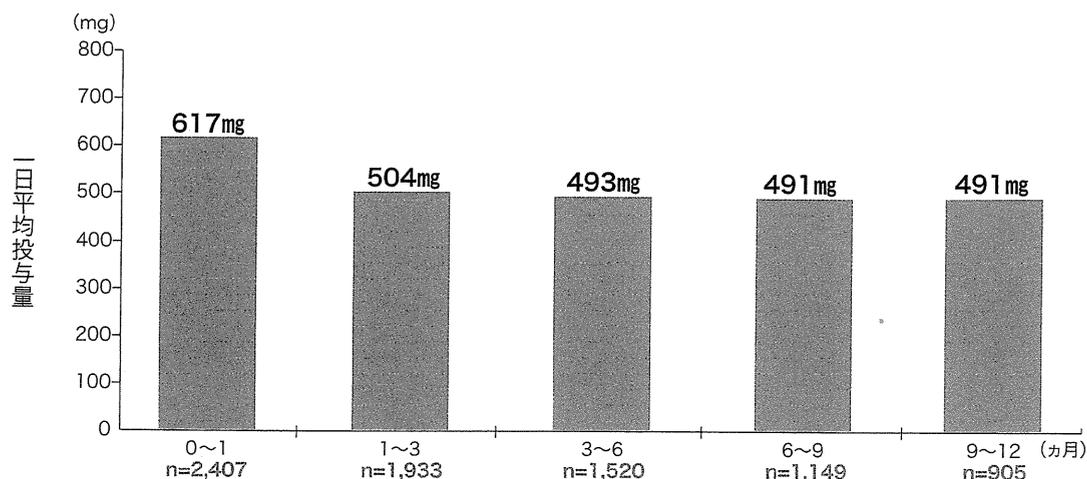


図9 治療期間別の1日平均投与量

4.7 Relative dose intensity (RDI)

本剤の承認用量800mg/日を中断することなく服用した時の総投薬量に対する実際の総投薬量の割合であるRDI平均値は68.7%であった。参考までに、国内第II相臨床試験のRDI平均値は86.4%であった(図10)。

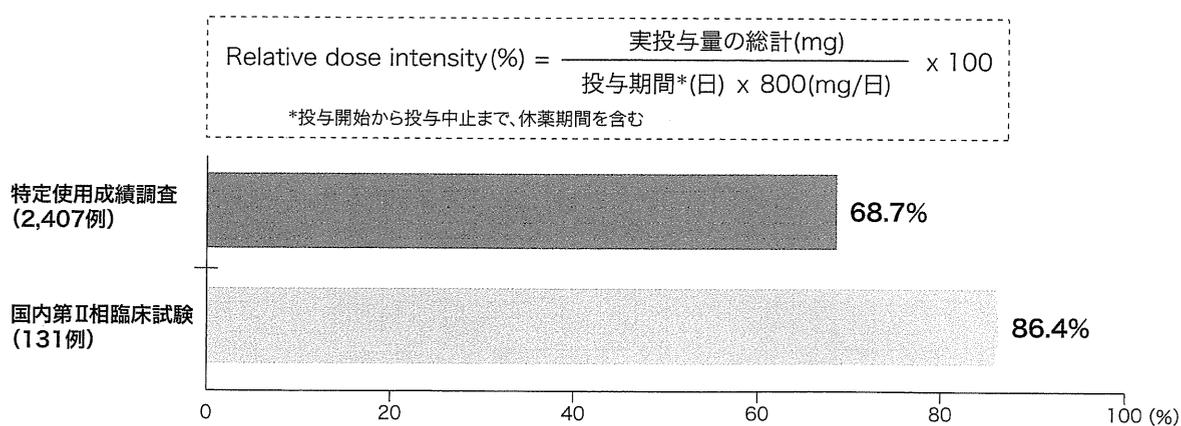


図10 Relative dose intensity (RDI)

5. 安全性

5.1 副作用発現状況

副作用発現状況を表2に示す。副作用は安全性解析対象症例2,407例のうち、2,228例に認められ、副作用発現症例率は92.56%であった。なお、国内第Ⅱ相臨床試験の副作用発現症例率は、安全性解析対象症例131例のうち96.95%(127例)であり、本調査の発現症例率と同程度であった。

表2 副作用発現状況

項目	特定使用成績調査合計	国内第Ⅱ相臨床試験合計
調査施設数	646*	47
安全性解析対象症例数	2,407	131
副作用の発現症例数	2,228	127
副作用の発現症例率	92.56%	96.95%

*安全性解析対象症例2,407例に対応する施設数

5.2 特に注意を要する主要な副作用の発現状況(重点調査項目)

特に注意を要する主要な副作用(重点調査項目)の発現状況を表3に示す。10%以上の発現症例率を示した副作用は、手足皮膚反応1,362例(56.58%)、高血圧および可逆性後白質脳症候群845例(35.11%)、発疹598例(24.84%)、リパーゼ・アミラーゼ増加538例(22.35%)、肝機能障害390例(16.20%)であった。重篤な副作用の発現症例率が5%を上回ったのは、発疹169例(7.02%)、肝機能障害167例(6.94%)、出血性事象142例(5.90%)、手足皮膚反応135例(5.61%)であった。本調査で報告された副作用発現症例率は、国内第Ⅱ相臨床試験と同様な傾向を示した。

表3 特に注意を要する主要な副作用の発現状況(重点調査項目)

副作用名	特定使用成績調査				国内第Ⅱ相臨床試験			
	副作用		重篤な副作用		副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率
発疹	598	24.84%	169	7.02%	58	44.27%	1	0.76%
発疹	327	13.59%	26	1.08%	37	28.24%	1	0.76%
紅斑	78	3.24%	5	0.21%	12	9.16%	0	—
多形紅斑	79	3.28%	79	3.28%	0	—	0	—
全身性皮疹	45	1.87%	22	0.91%	3	2.29%	0	—
薬疹	35	1.45%	16	0.66%	1	0.76%	0	—
皮膚剥脱	24	1.00%	2	0.08%	8	6.11%	0	—
湿疹	18	0.75%	1	0.04%	5	3.82%	0	—
全身紅斑	16	0.66%	10	0.42%	0	—	0	—
中毒性皮疹	8	0.33%	6	0.25%	1	0.76%	0	—
蕁麻疹	6	0.25%	1	0.04%	1	0.76%	0	—
水疱	5	0.21%	0	—	1	0.76%	0	—
丘疹性皮疹	4	0.17%	0	—	2	1.53%	0	—
スティーブンス・ジョンソン症候群	6	0.25%	6	0.25%	0	—	0	—
皮脂欠乏性湿疹	3	0.12%	1	0.04%	0	—	0	—
紅斑性皮疹	3	0.12%	1	0.04%	0	—	0	—
剥脱性発疹	2	0.08%	0	—	0	—	0	—
手足皮膚反応	1,362	56.58%	135	5.61%	54	41.22%	0	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1,362	56.58%	135	5.61%	53	40.46%	0	—
手掌紅斑	0	—	0	—	1	0.76%	0	—
足底紅斑	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
高血圧および可逆性後白質脳症候群	845	35.11%	45	1.87%	36	27.48%	0	—
高血圧	821	34.11%	43	1.79%	26	19.85%	0	—
血圧上昇	25	1.04%	0	—	10	7.63%	0	—
拡張期高血圧	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—

副作用名	特定使用成績調査				国内第Ⅱ相臨床試験			
	副作用		重篤な副作用		副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率
本態性高血圧症	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
可逆性後白質脳症候群	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
リパーゼ・アミラーゼ増加	538	22.35%	17	0.71%	78	59.54%	2	1.53%
リパーゼ増加	322	13.38%	11	0.46%	73	55.73%	2	1.53%
血中アミラーゼ増加	338	14.04%	10	0.42%	51	38.93%	1	0.76%
膵酵素増加	40	1.66%	0	—	0	—	0	—
高アミラーゼ血症	29	1.20%	2	0.08%	0	—	0	—
高リパーゼ血症	17	0.71%	0	—	0	—	0	—
低リン酸血症	160	6.65%	1	0.04%	3	2.29%	0	—
低リン酸血症	142	5.90%	1	0.04%	1	0.76%	0	—
血中リン減少	18	0.75%	0	—	2	1.53%	0	—
肺炎	13	0.54%	13	0.54%	0	—	0	—
肺炎	7	0.29%	7	0.29%	0	—	0	—
急性肺炎	5	0.21%	5	0.21%	0	—	0	—
慢性肺炎	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
出血性事象	221	9.18%	142	5.90%	7	5.34%	0	—
消化管出血関連事象	95	3.95%	84	3.49%	0	—	0	—
メレナ	32	1.33%	31	1.29%	0	—	0	—
胃腸出血	29	1.20%	29	1.20%	0	—	0	—
胃出血	5	0.21%	5	0.21%	0	—	0	—
出血性胃潰瘍	5	0.21%	5	0.21%	0	—	0	—
血便排泄	5	0.21%	5	0.21%	0	—	0	—
口腔内出血	5	0.21%	1	0.04%	0	—	0	—
吐血	3	0.12%	3	0.12%	0	—	0	—
痔出血	3	0.12%	0	—	0	—	0	—
出血性十二指腸潰瘍	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
肛門出血	2	0.08%	0	—	0	—	0	—
大腸出血	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
食道静脈瘤出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
直腸出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
出血性直腸潰瘍	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
小腸出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
便潜血	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
気道出血関連事象	20	0.83%	16	0.66%	3	2.29%	0	—
喀血	15	0.62%	12	0.50%	3	2.29%	0	—
血胸	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
肺出血	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
気道出血	2	0.08%	1	0.04%	0	—	0	—
気管出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
脳出血関連事象	21	0.87%	21	0.87%	0	—	0	—
脳出血	15	0.62%	15	0.62%	0	—	0	—
くも膜下出血	3	0.12%	3	0.12%	0	—	0	—
頭蓋内腫瘍出血	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
視床出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
その他の出血関連事象	95	3.95%	25	1.04%	4	3.05%	0	—
鼻出血	48	1.99%	5	0.21%	3	2.29%	0	—
歯肉出血	13	0.54%	1	0.04%	0	—	0	—
血尿	7	0.29%	2	0.08%	0	—	0	—
尿中血陽性	5	0.21%	0	—	1	0.76%	0	—
腫瘍出血	5	0.21%	4	0.17%	0	—	0	—
咽頭出血	3	0.12%	3	0.12%	0	—	0	—
爪床出血	3	0.12%	0	—	0	—	0	—
結膜出血	2	0.08%	0	—	0	—	0	—
腎出血	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
潰瘍性出血	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
副腎出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—

副作用名	特定使用成績調査				国内第Ⅱ相臨床試験			
	副作用		重篤な副作用		副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率
皮下出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
不正子宮出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
網膜出血	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
出血性ショック	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
創傷出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
骨出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
血性胆汁	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
性器出血	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
腹腔内出血	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
心筋梗塞	18	0.75%	18	0.75%	1	0.76%	1	0.76%
心筋梗塞	8	0.33%	8	0.33%	0	—	0	—
急性心筋梗塞	3	0.12%	3	0.12%	0	—	0	—
狭心症	3	0.12%	3	0.12%	0	—	0	—
不安定狭心症	1	0.04%	1	0.04%	1	0.76%	1	0.76%
心筋虚血	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
急性冠動脈症候群	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
脳虚血	13	0.54%	13	0.54%	1	0.76%	1	0.76%
脳梗塞	12	0.50%	12	0.50%	1	0.76%	1	0.76%
一過性脳虚血発作	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
皮膚扁平上皮癌	0	—	0	—	1	0.76%	0	—
皮膚の新生物	0	—	0	—	1	0.76%	0	—
うっ血性心不全	30	1.25%	30	1.25%	0	—	0	—
心不全	16	0.66%	16	0.66%	0	—	0	—
うっ血性心不全	13	0.54%	13	0.54%	0	—	0	—
急性心不全	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
心室壁運動低下	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
創傷治癒不良	9	0.37%	2	0.08%	0	—	0	—
治癒不良	8	0.33%	2	0.08%	0	—	0	—
創し開	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
消化管穿孔	15	0.62%	15	0.62%	0	—	0	—
消化管穿孔	10	0.42%	10	0.42%	0	—	0	—
大腸穿孔	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
胃穿孔	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
腸管穿孔	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
直腸穿孔	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
肝機能障害	390	16.20%	167	6.94%	22	16.79%	3	2.29%
肝機能異常	273	11.34%	128	5.32%	2	1.53%	2	1.53%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53	2.20%	13	0.54%	13	9.92%	3	2.29%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	49	2.04%	15	0.62%	13	9.92%	3	2.29%
血中アルカリホスファターゼ増加	20	0.83%	2	0.08%	11	8.40%	0	—
肝障害	28	1.16%	15	0.62%	1	0.76%	1	0.76%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14	0.58%	2	0.08%	7	5.34%	1	0.76%
血中ビリルビン増加	10	0.42%	4	0.17%	5	3.82%	2	1.53%
肝酵素上昇	8	0.33%	3	0.12%	0	—	0	—
抱合ビリルビン増加	3	0.12%	0	—	3	2.29%	1	0.76%
肝不全	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
黄疸	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
肝機能検査異常	2	0.08%	1	0.04%	0	—	0	—
尿中ウロビリノーゲン増加	2	0.08%	0	—	0	—	0	—
アンモニア増加	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
肝性脳症	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
肝炎	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
高ビリルビン血症	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
尿中ビリルビン増加	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
高アルカリホスファターゼ血症	1	0.04%	0	—	0	—	0	—

※副作用名はMedDRAの器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計(Med DRA/J ver.14.0)。同一症例中に同一副作用が複数件発現した場合は、1例として集計。表4、5も同様に集計。

5.3 特に注意を要する主要な副作用の発現状況(血球減少関連事象、間質性肺炎、消化器症状、呼吸器障害、腎不全・腎機能障害)

重点調査項目以外の特に注意を要する主要な副作用は、下痢448例(18.61%)、食欲減退189例(7.85%)等の消化器症状が26.63%に、血小板数減少134例(5.57%)、貧血75例(3.12%)等の血球減少関連事象が10.59%に認められた。その他、発声障害149例(6.19%)等の呼吸器障害が7.48%に認められた。なお、間質性肺炎は、間質性肺疾患7例(0.29%)、急性呼吸窮迫症候群1例(0.04%)であった(表4)。

表4 特に注意を要する主要な副作用の発現状況
(血球減少関連事象、間質性肺炎、消化器症状、呼吸器障害、腎不全・腎機能障害)

副作用名	特定使用成績調査				国内第Ⅱ相臨床試験			
	副作用		重篤な副作用		副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率
血球減少関連事象	255	10.59%	100	4.15%	13	9.92%	3	2.29%
血小板数減少	134	5.57%	41	1.70%	3	2.29%	2	1.53%
貧血	75	3.12%	34	1.41%	1	0.76%	0	—
白血球数減少	46	1.91%	9	0.37%	2	1.53%	1	—
リンパ球数減少	15	0.62%	4	0.17%	7	5.34%	0	—
ヘモグロビン減少	17	0.71%	5	0.21%	3	2.29%	0	—
血小板減少症	16	0.66%	6	0.25%	0	—	0	—
好中球数減少	8	0.33%	3	0.12%	2	1.53%	0	—
汎血球減少症	5	0.21%	5	0.21%	0	—	0	—
好中球減少症	4	0.17%	2	0.08%	0	—	0	—
赤血球数減少	3	0.12%	0	—	1	0.76%	0	—
骨髄機能不全	4	0.17%	4	0.17%	0	—	0	—
白血球減少症	3	0.12%	1	0.04%	0	—	0	—
発熱性好中球減少症	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
無顆粒球症	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
顆粒球数減少	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
特発性血小板減少性紫斑病	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
鉄欠乏性貧血	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
リンパ球減少症	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
出血性貧血	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
間質性肺炎	8	0.33%	8	0.33%	0	—	0	—
間質性肺疾患	7	0.29%	7	0.29%	0	—	0	—
急性呼吸窮迫症候群	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—
消化器症状	641	26.63%	75	3.12%	56	42.75%	2	1.53%
下痢	448	18.61%	28	1.16%	44	33.59%	1	0.76%
食欲減退	189	7.85%	39	1.62%	18	13.74%	2	1.53%
悪心	68	2.83%	12	0.50%	6	4.58%	1	0.76%
嘔吐	45	1.87%	9	0.37%	5	3.82%	1	0.76%
呼吸器障害	180	7.48%	10	0.42%	28	21.37%	2	1.53%
発声障害	149	6.19%	0	—	16	12.21%	0	—
咳嗽	20	0.83%	3	0.12%	9	6.87%	0	—
呼吸困難	16	0.66%	8	0.33%	6	4.58%	2	1.53%
呼吸障害	2	0.08%	2	0.08%	0	—	0	—
労作性呼吸困難	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
腎不全・腎機能障害	37	1.54%	20	0.83%	0	—	0	—
腎機能障害	20	0.83%	8	0.33%	0	—	0	—
腎不全	6	0.25%	6	0.25%	0	—	0	—
血中クレアチン増加	3	0.12%	1	0.04%	0	—	0	—
腎障害	3	0.12%	1	0.04%	0	—	0	—
急性腎不全	3	0.12%	3	0.12%	0	—	0	—
血中尿素増加	1	0.04%	0	—	0	—	0	—
慢性腎不全	1	0.04%	1	0.04%	0	—	0	—

5.4 その他の副作用の発現状況(発現症例率2.0%以上)

前二項を除いた発現症例率2.0%以上の副作用は、脱毛症408例(16.95%)、口内炎194例(8.06%)、倦怠感146例(6.07%)、発熱126例(5.23%)、甲状腺機能低下症80例(3.32%)、C-反応性蛋白増加65例(2.70%)、血中乳酸脱水素酵素増加52例(2.16%)であった(表5)。

表5 発現頻度2.0%以上の副作用

副作用名	特定使用成績調査				国内第Ⅱ相臨床試験			
	副作用		重篤な副作用		副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率	例数	発現症例率
脱毛症	408	16.95%	2	0.08%	51	38.93%	0	—
口内炎	194	8.06%	10	0.42%	8	6.11%	0	—
倦怠感	146	6.07%	26	1.08%	8	6.11%	0	—
発熱	126	5.23%	42	1.74%	7	5.34%	0	—
甲状腺機能低下症	80	3.32%	2	0.08%	0	—	0	—
C-反応性蛋白増加	65	2.70%	6	0.25%	10	7.63%	0	—
血中乳酸脱水素酵素増加	52	2.16%	5	0.21%	10	7.63%	0	—

5.5 副作用の発現時期

安全性解析対象症例2,407例における副作用のうち、重点調査項目(発現頻度が5%以上のもの：手足症候群、発疹、高血圧、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、肝機能障害、出血性事象、低リン酸血症)および、血球減少関連事象、下痢、脱毛症、発熱、食欲減退について、その初回発現時期を図11から図13に示す。発現傾向として、本剤投与初期に発現が認められるもの(発疹、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、発熱：図11)、観察期間を問わずに発現が認められるもの(下痢、出血性事象、食欲減退：図12)、主として本剤投与初期に発現しその後も発現が認められるもの(手足症候群、高血圧、肝機能障害、血球減少関連事象、低リン酸血症、脱毛症：図13)の3つに大別された。

注)カプランマイヤー法では打ち切りを考慮し、初回発現のみをイベントとした。

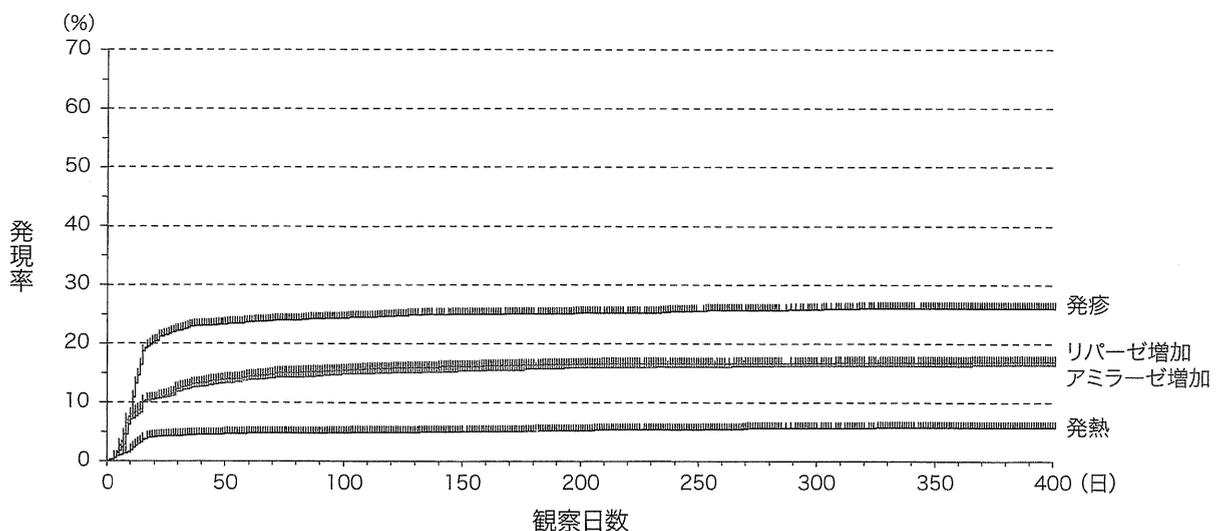


図11 副作用発現時期(発疹、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、発熱)

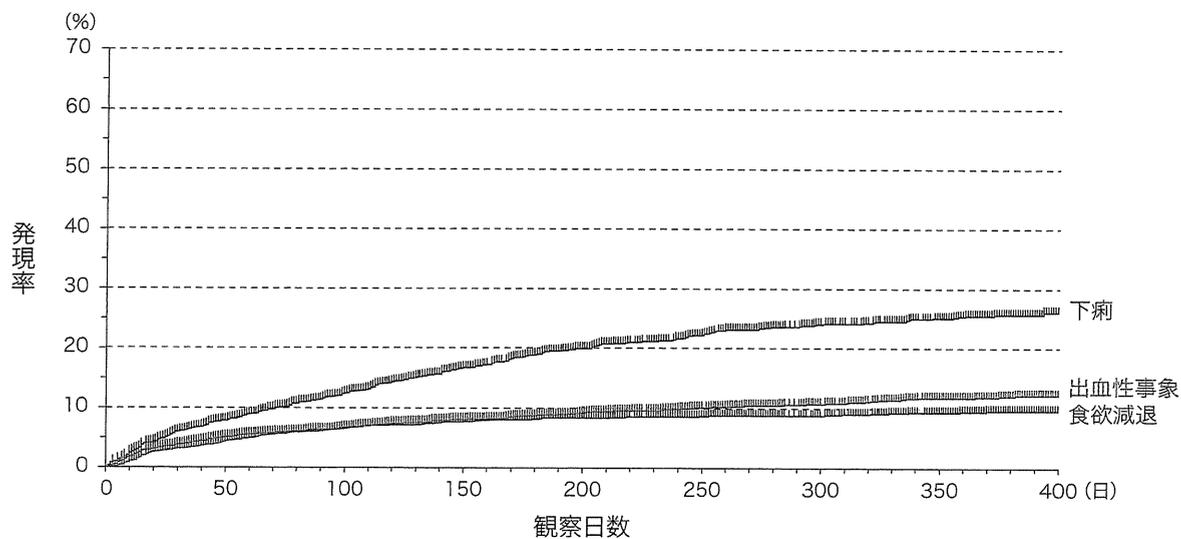


図12 副作用発現時期(下痢、出血性事象、食欲減退)

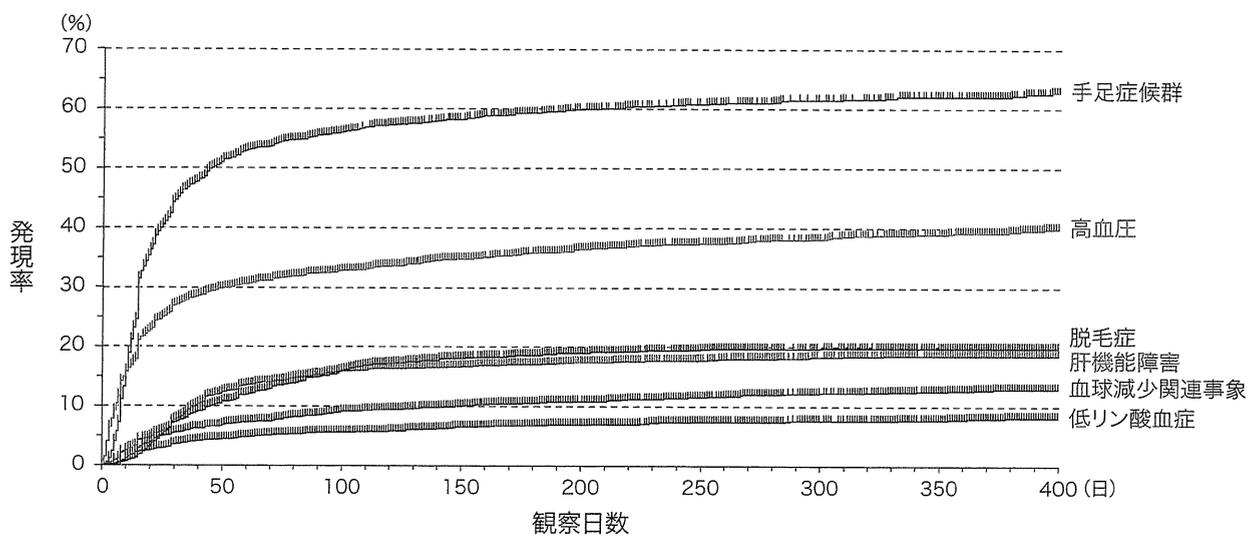


図13 副作用発現時期(手足症候群、高血圧、脱毛症、肝機能障害、血球減少関連事象、低リン酸血症)

5.6 患者背景別の副作用の発現状況

安全性解析対象症例2,407例における患者背景別の副作用の発現状況を表6に示す。各患者背景要因の層間で95%信頼区間に重なりがない背景項目を認めたが、発現症例率を著しく増加または減少させる背景項目はなかった。

表6 患者背景別の副作用発現状況

患者背景	区分	安全性解析対象症例	副作用			重篤な副作用		
			例数	発現症例率	95%信頼区間	例数	発現症例率	95%信頼区間
全体		2,407	2,228	92.56%	91.44 ~ 93.58	931	38.68%	36.73 ~ 40.66
性別	男	1,822	1,679	92.15%	90.82 ~ 93.35	678	37.21%	34.99 ~ 39.48
	女	585	549	93.85%	91.58 ~ 95.65	253	43.25%	39.19 ~ 47.37
年齢(歳)	25未満	9	9	100.00%	66.37~100.00	2	22.22%	2.81 ~ 60.01
	25以上35未満	19	16	84.21%	60.42 ~ 96.62	8	42.11%	20.25 ~ 66.50
	35以上45未満	61	51	83.61%	71.91 ~ 91.85	17	27.87%	17.15 ~ 40.83
	45以上55未満	220	200	90.91%	86.31 ~ 94.36	85	38.64%	32.17 ~ 45.42
	55以上65未満	717	671	93.58%	91.53 ~ 95.27	259	36.12%	32.60 ~ 39.76
	65以上75未満	842	793	94.18%	92.38 ~ 95.66	334	39.67%	36.34 ~ 43.06
	75以上85未満	500	452	90.40%	87.47 ~ 92.84	209	41.80%	37.44 ~ 46.26
	85以上	27	25	92.59%	75.71 ~ 99.09	11	40.74%	22.39 ~ 61.20
不明	12	11	91.67%	61.52 ~ 99.79	6	50.00%	21.09 ~ 78.91	
体重(kg)	30未満	0	0	—	—	0	—	—
	30以上40未満	66	61	92.42%	83.20 ~ 97.49	31	46.97%	34.56 ~ 59.66
	40以上50未満	385	363	94.29%	91.48 ~ 96.38	161	41.82%	36.84 ~ 46.92
	50以上60未満	753	690	91.63%	89.42 ~ 93.51	310	41.17%	37.63 ~ 44.78
	60以上70未満	642	592	92.21%	89.86 ~ 94.16	250	38.94%	35.15 ~ 42.83
	70以上80未満	239	226	94.56%	90.88 ~ 97.07	67	28.03%	22.43 ~ 34.19
	80以上90未満	64	58	90.63%	80.70 ~ 96.48	23	35.94%	24.32 ~ 48.90
	90以上	24	22	91.67%	73.00 ~ 98.97	6	25.00%	9.77 ~ 46.71
不明	234	216	92.31%	88.12 ~ 95.38	83	35.47%	29.35 ~ 41.97	
ECOG-PS	0	1,524	1,450	95.14%	93.94 ~ 96.17	589	38.65%	36.19 ~ 41.15
	1	747	667	89.29%	86.85 ~ 91.42	284	38.02%	34.52 ~ 41.61
	2	87	70	80.46%	70.57 ~ 88.19	40	45.98%	35.23 ~ 57.00
	3	42	35	83.33%	68.64 ~ 93.03	14	33.33%	19.57 ~ 49.55
	4	7	6	85.71%	42.13 ~ 99.64	4	57.14%	18.41 ~ 90.10
疾患の状態(TNM分類)	I期	11	10	90.91%	58.72 ~ 99.77	3	27.27%	6.02 ~ 60.97
	II期	6	4	66.67%	22.28 ~ 95.67	2	33.33%	4.33 ~ 77.72
	III期	33	31	93.94%	79.77 ~ 99.26	12	36.36%	20.40 ~ 54.88
	IV期	2,357	2,183	92.62%	91.49 ~ 93.64	914	38.78%	36.80 ~ 40.78
サブタイプ	淡明細胞癌のみ	1,647	1,547	93.93%	92.66 ~ 95.03	649	39.40%	37.04 ~ 41.81
	顆粒細胞癌のみ	51	49	96.08%	86.54 ~ 99.52	16	31.37%	19.11 ~ 45.89
	嫌色素細胞癌のみ	20	18	90.00%	68.30 ~ 98.77	5	25.00%	8.66 ~ 49.10
	紡錘細胞癌(肉腫様癌)のみ	76	71	93.42%	85.31 ~ 97.83	37	48.68%	37.04 ~ 60.43
	嚢胞随伴性腎細胞癌のみ	5	5	100.00%	47.82 ~ 100.00	2	40.00%	5.27 ~ 85.34
	乳頭状腎細胞癌のみ	91	84	92.31%	84.79 ~ 96.85	30	32.97%	23.47 ~ 43.61
	淡明細胞癌を含む混合型	84	78	92.86%	85.10 ~ 97.33	35	41.67%	31.00 ~ 52.94
	その他の混合型	7	6	85.71%	42.13 ~ 99.64	3	42.86%	9.90 ~ 81.59
不明	401	350	87.28%	83.62 ~ 90.38	146	36.41%	31.69 ~ 41.33	

患者背景	区分	安全性解析対象症例	副作用			重篤な副作用			
			例数	発現症例率	95%信頼区間	例数	発現症例率	95%信頼区間	
転移の有無	肺	あり	1,719	1,592	92.61%	91.27 ~ 93.80	651	37.87%	35.57 ~ 40.21
		なし	687	636	92.58%	90.35 ~ 94.42	280	40.76%	37.06 ~ 44.54
	骨	あり	769	695	90.38%	88.07 ~ 92.37	288	37.45%	34.02 ~ 40.98
		なし	1,637	1,533	93.65%	92.35 ~ 94.78	643	39.28%	36.90 ~ 41.69
	肝臓	あり	384	345	89.84%	86.38 ~ 92.68	147	38.28%	33.40 ~ 43.35
		なし	2,022	1,883	93.13%	91.93 ~ 94.19	784	38.77%	36.64 ~ 40.94
	腎臓	あり	177	170	96.05%	92.02 ~ 98.40	64	36.16%	29.08 ~ 43.70
		なし	2,229	2,058	92.33%	91.14 ~ 93.40	867	38.90%	36.87 ~ 40.96
	脳	あり	127	107	84.25%	76.73 ~ 90.11	49	38.58%	30.08 ~ 47.63
		なし	2,279	2,121	93.07%	91.95 ~ 94.08	882	38.70%	36.70 ~ 40.74
その他	あり	1,069	1,007	94.20%	92.63 ~ 95.52	418	39.10%	36.16 ~ 42.10	
	なし	1,337	1,221	91.32%	89.69 ~ 92.78	513	38.37%	35.75 ~ 41.04	
転移状況	肺のみ		618	580	93.85%	91.66 ~ 95.61	242	39.16%	35.29 ~ 43.13
	肺以外の1臓器のみ		379	351	92.61%	89.50 ~ 95.03	162	42.74%	37.71 ~ 47.90
	肺+1臓器		574	530	92.33%	89.85 ~ 94.38	205	35.71%	31.79 ~ 39.79
	肺+2臓器以上		527	482	91.46%	88.74 ~ 93.70	204	38.71%	34.53 ~ 43.02
	肺以外で2臓器以上		252	236	93.65%	89.89 ~ 96.33	95	37.70%	31.69 ~ 44.00
癌に対する外科治療歴	あり		1,997	1,872	93.74%	92.59 ~ 94.76	770	38.56%	36.42 ~ 40.73
	なし		410	356	86.83%	83.17 ~ 89.95	161	39.27%	34.51 ~ 44.18
全身抗癌治療歴	あり		1,928	1,805	93.62%	92.44 ~ 94.67	756	39.21%	37.02 ~ 41.43
	サイトカインとして	IFN-αのみ	1,138	1,066	93.67%	92.10 ~ 95.02	476	41.83%	38.94 ~ 44.76
		IL-2のみ	39	34	87.18%	72.57 ~ 95.70	13	33.33%	19.09 ~ 50.22
		IFN-αとIL-2ともに有	680	641	94.26%	92.24 ~ 95.89	237	34.85%	31.27 ~ 38.57
		その他のみ	71	64	90.14%	80.74 ~ 95.94	30	42.25%	30.61 ~ 54.56
	なし		479	423	88.31%	85.09 ~ 91.05	175	36.53%	32.21 ~ 41.02
全身抗癌治療歴	サイトカインあり		1,857	1,741	93.75%	92.55 ~ 94.81	726	39.10%	36.87 ~ 41.36
	サイトカインなし		550	487	88.55%	85.58 ~ 91.08	205	37.27%	33.22 ~ 41.46

5.7 死亡例

安全性解析対象症例2,407例のうち、死亡は554例(事象として584件)で、死亡理由の多くは原疾患進行(腎細胞癌)であった(表7)。

表7 死亡理由の内訳

有害事象名	件数	有害事象名(以下各2件)	有害事象名(以下各1件)	
腎細胞癌	355	急性心筋梗塞	腹痛	心筋虚血
呼吸不全	14	意識変容状態	急性呼吸窮迫症候群	心筋炎
肺炎	13	貧血	脱毛症	悪心
悪液質	6	うつ血性心不全	腹水	悪性症候群
播種性血管内凝固	6	うつ病	窒息	手掌・足底発赤知覚不全症候群
胸水	6	喀血	誤嚥	胸腔内出血
死亡	5	麻痺性イレウス	無力症	肺塞栓症
肝機能異常	5	腸閉塞	血圧低下	発疹
悪性胸水	5	腸管穿孔	C-反応性蛋白増加	急性腎不全
多臓器不全	5	肝障害	心停止	呼吸停止
腎不全	5	肝障害	循環虚脱	後腹膜膿瘍
心肺停止	4	心嚢液貯留	自殺既遂	敗血症性ショック
脳出血	4	血小板数減少	痙攣	喀痰増加
呼吸困難	4	肺梗塞	咳嗽	くも膜下出血
消化管穿孔	4	肺水腫	溺死	筋転移
間質性肺疾患	4	発熱	発声障害	腫瘍出血
誤嚥性肺炎	4	嘔吐	瘻孔	出血性ショック
腎細胞癌第4期	4	全身健康状態低下	体液貯留	臓器不全
心不全	3	癌性リンパ管症	胃穿孔	神経内分泌癌
脳梗塞	3	細菌性肺炎	血胸	癌疼痛
胃腸出血	3		高血圧	肺感染
肝不全	3		低血糖症	食欲減退
肝の悪性新生物	3		低ナトリウム血症	潰瘍性出血
肺転移	3		頭蓋内腫瘍出血	転移
呼吸障害	3		左室不全	腎機能障害
敗血症	3		肺膿瘍	気管出血
突然死	3		マラスムス	高アマラーゼ血症
中枢神経系転移	3		メレナ	腎塞栓
			腸間膜閉塞	小腸捻転
			肝転移	気管支出血
			リンパ節転移	脊柱損傷
			心筋梗塞	

5.8 副作用による死亡例

安全性解析対象症例2,407例のうち、副作用による死亡例は90例(事象として129件)であった。その患者背景と死亡理由の内訳を表8に、症例一覧を表9に示す。

副作用による死亡例90例の患者背景は、男性77例、女性13例、年齢中央値は69歳、ECOG-PSは、0/1/2/3/4がそれぞれ35/39/10/5/1例、疾患の状態(TNM分類)は89例がIV期、1例がII期であった。

本剤投与開始から、転帰が死亡の副作用が発現するまでの期間の中央値は75.5日であり、本剤投与開始から死亡までの期間の中央値は92日であった。

本剤以外の要因が考えられる死亡例は45例であった。副作用の内訳は、原疾患進行(腎細胞癌)が21例、次いで肺炎が5例、脳出血、肝機能異常および間質性肺疾患が4例であった。

表8 患者背景と死亡理由の内訳

患者背景		例数or値		
死亡例数		90	投与開始から発現までの日数	中央値 75.5
性別	男	77		最小値 3
	女	13		最大値 423
年齢(歳)	中央値	69	投与開始から死亡までの日数	中央値 92.0
	範囲	21-88		最小値 3
				最大値 430
ECOG-PS	0	35	死亡に本剤以外の要因があるもの 45例	
	1	39	そのうち原疾患が関連するもの 26例	
	2	10		
	3	5		
	4	1		
疾患の状態(TNM分類)	I期	0		
	II期	1		
	III期	0		
	IV期	89		

副作用名	件数	副作用名(以下各1件)	
腎細胞癌	21	腹痛	メレナ
肺炎	5	急性呼吸窮迫症候群	心筋梗塞
脳出血	4	脱毛症	心筋虚血
肝機能異常	4	無力症	手掌・足底発赤知覚不全症候群
間質性肺疾患	4	血圧低下	心嚢液貯留
心不全	3	C-反応性蛋白増加	肺梗塞
心肺停止	3	循環虚脱	発熱
脳梗塞	3	痙攣	発疹
消化管穿孔	3	咳嗽	急性腎不全
多臓器不全	3	死亡	後腹膜膿瘍
胸水	3	うつ病	敗血症性ショック
腎不全	3	呼吸困難	くも膜下出血
急性心筋梗塞	2	瘻孔	突然死
貧血	2	体液貯留	嘔吐
うっ血性心不全	2	胃穿孔	腫瘍出血
播種性血管内凝固	2	血胸	出血性ショック
胃腸出血	2	高血圧	中枢神経系転移
肝不全	2	低血糖症	細菌性肺炎
麻痺性イレウス	2	腸閉塞	肺感染
血小板数減少	2	腸管穿孔	食欲減退
呼吸障害	2	頭蓋内腫瘍出血	潰瘍性出血
呼吸不全	2	左室不全	気管出血
敗血症	2	肝障害	高アミラーゼ血症
		悪性胸水	小腸捻転

表9 副作用による死亡例一覧

	性別	年齢	ECOG-PS	疾患の状態 (TNM分類)	サブタイプ	器官別大分類	副作用名	投与開始から発現日までの日数	投与開始から死亡までの日数
1	男	78	4	IV期	顆粒細胞癌	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	86	90
						良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	腎細胞癌	86	
2	男	64	1	IV期	乳頭状腎細胞癌	感染症および寄生虫症	肺炎	114	121
						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)	腎細胞癌	114	
3	男	54	0	IV期	淡明細胞癌	感染症および寄生虫症	肺感染	25	27
4	男	53	0	IV期	不明	胃腸障害	腸管穿孔	252	266
5	男	72	1	IV期	不明	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	56	63
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	56	
						感染症および寄生虫症	肺炎	57	
						心臓障害	左室不全	57	
						代謝および栄養障害	低血糖症	60	
						一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	60	
6	男	76	1	IV期	淡明細胞癌	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)	頭蓋内腫瘍出血	10	15
						一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	10	
7	男	75	2	IV期	淡明細胞癌	腎および尿路障害	腎不全	13	23
8	男	78	3	IV期	紡錘細胞癌 (肉腫様癌)	筋骨格系および結合組織障害	瘻孔	20	199
						胃腸障害	麻痺性イレウス	48	
						感染症および寄生虫症	後腹膜膿瘍	55	
						皮膚および皮下組織障害	脱毛症	59	
9	男	60	1	IV期	乳頭状腎細胞癌	感染症および寄生虫症	肺炎	182	185
10	男	72	1	IV期	淡明細胞癌	心臓障害	心筋梗塞	165	165
11	男	74	1	IV期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	152	152
12	男	78	1	IV期	淡明細胞癌	神経系障害	脳出血	247	247
13	男	57	2	IV期	淡明細胞癌	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)	中枢神経系転移	18	20
14	男	76	3	IV期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	350	350
15	男	72	1	IV期	—	臨床検査	血小板数減少	4	8
						神経系障害	痙攣	7	
						心臓障害	心不全	7	
16	男	63	1	IV期	不明	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)	腎細胞癌	63	63
17	男	58	1	IV期	淡明細胞癌	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	57	58
						胃腸障害	胃腸出血	57	
18	男	65	0	IV期	淡明細胞癌	肝胆道系障害	肝不全	102	102
19	男	75	2	IV期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	131	131
20	男	59	0	IV期	淡明細胞癌	胃腸障害	消化管穿孔	314	315
21	男	52	1	IV期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	293	302
22	男	56	0	IV期	淡明細胞癌	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)	腫瘍出血	169	188
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	169	
23	男	79	2	IV期	淡明細胞癌	胃腸障害	麻痺性イレウス	79	93
24	男	58	2	IV期	不明	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)	腎細胞癌	44	44
25	男	69	1	IV期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	5	14
						血管障害	循環虚脱	14	
26	男	64	1	IV期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	132	206

	性別	年齢	ECOG-PS	疾患の状態(TNM分類)	サブタイプ	器官別大分類	副作用名	投与開始から発現日までの日数	投与開始から死亡までの日数
27	男	67	0	Ⅳ期	淡明細胞癌を含む混合型	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	50	52
						胃腸障害	腹痛	50	
						胃腸障害	腸閉塞	50	
						胃腸障害	小腸捻転	50	
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	50	
						感染症および寄生虫症	敗血症	52	
28	男	63	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	神経系障害	脳出血	62	74
						神経系障害	脳梗塞	62	
29	男	70	2	Ⅳ期	不明	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)	腎細胞癌	88	94
30	男	71	3	Ⅳ期	淡明細胞癌	感染症および寄生虫症	敗血症	11	15
31	女	74	1	Ⅳ期	顆粒細胞癌	心臓障害	心不全	172	172
32	男	68	0	Ⅳ期	紡錘細胞癌(肉腫様癌)	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	悪性胸水	166	220
33	男	35	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	177	180
34	女	71	2	Ⅳ期	不明	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)	腎細胞癌	72	72
35	男	74	3	Ⅳ期	不明	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)	腎細胞癌	3	3
36	男	76	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	心臓障害	急性心筋梗塞	355	355
37	男	69	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	代謝および栄養障害	高アマラーゼ血症	7	7
						心臓障害	心肺停止	7	
38	男	53	0	Ⅳ期	不明	呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	169	225
39	男	74	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	腎および尿路障害	腎不全	296	329
40	女	46	1	Ⅳ期	不明	臨床検査	血小板数減少	181	191
41	男	69	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	170	180
42	男	69	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺梗塞	43	51
43	女	69	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	傷害、中毒および処置合併症	気管出血	319	319
44	男	71	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	精神障害	うつ病	423	430
45	男	54	1	Ⅳ期	淡明細胞癌を含む混合型	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)	腎細胞癌	20	20
46	男	74	1	Ⅳ期	—	一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	23	23
47	男	75	1	Ⅳ期	不明	呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	43	43
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	43	
48	男	52	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	血胸	85	94
						臨床検査	血圧低下	93	
						血液およびリンパ系障害	貧血	94	
						一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	94	
49	男	77	1	Ⅳ期	不明	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	41	55
						肝胆道系障害	肝機能異常	41	
50	男	59	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	神経系障害	脳梗塞	87	89
51	男	40	1	Ⅳ期	紡錘細胞癌(肉腫様癌)	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)	腎細胞癌	35	35
52	男	62	0	Ⅳ期	乳頭状腎細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸障害	135	173
53	男	70	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群	280	280
54	男	76	2	Ⅳ期	淡明細胞癌	心臓障害	うっ血性心不全	123	123
55	女	70	0	Ⅳ期	不明	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)	腎細胞癌	90	90
56	男	59	0	Ⅱ期	淡明細胞癌	心臓障害	心筋虚血	188	188
57	男	80	0	Ⅳ期	不明	代謝および栄養障害	食欲減退	329	339
58	女	59	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	胃腸障害	嘔吐	243	243
59	男	73	2	Ⅳ期	不明	血管障害	高血圧	52	93

	性別	年齢	ECOG-PS	疾患の状態(TNM分類)	サブタイプ	器官別大分類	副作用名	投与開始から発現日までの日数	投与開始から死亡までの日数
60	男	61	1	Ⅳ期	淡明細胞癌を含む混合型	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)	腎細胞癌	43	43
61	男	57	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	神経系障害	脳出血	8	17
62	女	72	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	102	139
63	男	62	1	Ⅳ期	不明	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)	腎細胞癌	101	101
64	男	71	0	Ⅳ期	乳頭状腎細胞癌	心臓障害	心肺停止	5	5
65	女	73	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	感染症および寄生虫症	肺炎	85	91
66	女	54	1	Ⅳ期	不明	皮膚および皮下組織障害	発疹	91	115
67	男	69	0	Ⅳ期	不明	胃腸障害	消化管穿孔	214	215
68	男	86	1	Ⅳ期	不明	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	211	211
69	男	88	0	Ⅳ期	顆粒細胞癌	心臓障害	心不全	18	35
						肝胆道系障害	肝不全	18	
						腎および尿路障害	腎不全	18	
70	男	73	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸障害	28	30
						肝胆道系障害	肝機能異常	28	
						一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	28	
71	男	66	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	392	392
72	男	82	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	胃腸障害	メレナ	10	12
						血管障害	出血性ショック	11	
						一般・全身障害および投与部位の状態	潰瘍性出血	11	
73	男	61	1	Ⅳ期	不明	神経系障害	くも膜下出血	48	58
74	女	75	2	Ⅳ期	淡明細胞癌	心臓障害	心肺停止	60	60
75	男	83	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	心臓障害	うっ血性心不全	49	55
76	男	61	0	Ⅳ期	淡明細胞癌を含む混合型	代謝および栄養障害	体液貯留	29	91
						心臓障害	心嚢液貯留	29	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	29	
77	男	77	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	心臓障害	急性心筋梗塞	39	39
78	男	78	0	Ⅳ期	不明	胃腸障害	消化管穿孔	15	15
79	男	77	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	腎および尿路障害	急性腎不全	43	61
80	男	76	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	感染症および寄生虫症	肺炎	14	21
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	14	
81	女	82	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	18	18
82	男	21	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	肝胆道系障害	肝機能異常	25	118
83	男	70	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	肝胆道系障害	肝障害	217	252
84	男	68	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	胃腸障害	胃腸出血	70	96
85	男	55	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	神経系障害	脳梗塞	71	75
86	男	49	1	Ⅳ期	淡明細胞癌	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)	腎細胞癌	31	31
87	女	74	3	Ⅳ期	不明	神経系障害	脳出血	7	17
88	男	54	0	Ⅳ期	淡明細胞癌を含む混合型	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)	腎細胞癌	165	168
89	男	55	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	胃腸障害	胃穿孔	135	167
90	女	62	0	Ⅳ期	淡明細胞癌	臨床検査	C-反応性蛋白増加	24	55
						肝胆道系障害	肝機能異常	39	
						血液およびリンパ系障害	貧血	55	

6. 有効性

本調査の腫瘍評価は、腎癌取扱い規約、非観血的治療効果判定基準を参考に判定を行った。なお、「著効+有効」を奏効とした。

6.1 抗腫瘍効果

有効性解析対象症例のうち情報の得られた2,341例の最良総合効果による奏効率は24.0%であり、これに不変を含めた場合は75.9%であった(図14)。なお、奏効までの期間は、中央値53日、奏効期間は中央値171日、奏効に至るまでの平均1日投与量は650.0mgであった(表10)。

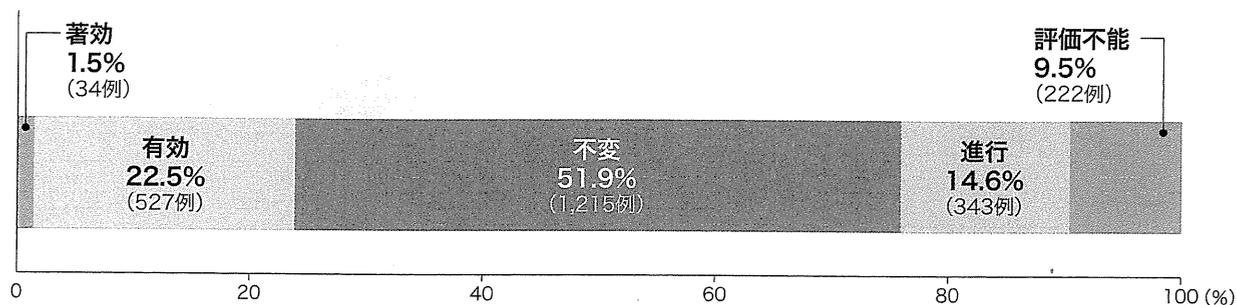


図14 奏効率

表10 奏効までの期間/奏効期間

奏効に至るまでの期間	中央値 53日(約7.6週) (25%位値 33日) (75%位値 101日)
奏効に至るまでの平均1日投与量	中央値 650mg (25%位値 404mg) (75%位値 800mg)
奏効している期間*	中央値 171日(約24.4週) (25%位値 84日) (75%位値 280日)

*初回の奏効(著効または有効判定)から進行または評価打ち切りまでの日数