

# ヤーボイ<sup>®</sup> 点滴静注液 50mg

根治切除不能な悪性黒色腫

特定使用成績調査（全例調査）  
最終報告

2021年3月

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社 小野薬品工業株式会社

## はじめに

ヤーボイ®点滴静注液50mg [一般名：イピリマブ(遺伝子組換え)] (以下、「本剤」)は、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (以下、CTLA-4)に選択的な免疫グロブリンG サブクラス1 (κ軽鎖)のヒト型モノクローナル抗体で、2015年7月3日に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認を取得致しました。本剤承認にあたって、以下の承認条件が付されました。

### 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること

承認条件に基づき、本剤を使用した患者における安全性および有効性に関する情報を収集するため、特定使用成績調査(全例調査)を実施致しました。2019年1月29日までに全調査票を固定し、集計結果を最終報告としてまとめましたのでご報告致します。

## 目次

1. 特定使用成績調査(全例調査)の概要	3
2. 症例構成と患者背景、前治療実施状況	4
2.1 症例構成	4
2.2 患者背景	5
2.3 前治療実施状況	6
3. 本剤の投与状況	7
3.1 本剤の投与状況	7
3.2 本剤投与開始以前の原疾患に対する薬物療法治療数別の本剤の投与状況	7
3.3 本剤の投与中止状況	8
4. 安全性に関する事項	9
4.1 SOC別副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用の発現状況	9
4.2 重篤な副作用の発現時期(初発)	10
4.3 重点調査項目	11
4.3.1 重点調査項目: 副作用発現状況	11
4.3.2 重点調査項目: 副作用発現時期(初発)	12
4.3.3 重点調査項目: 本剤の投与状況	13
4.3.4 重点調査項目: 転帰、回復までの期間	14
4.3.5 重点調査項目: 副作用処置	16
4.4 患者背景要因別副作用発現状況	25
5. まとめ	27
別表1 副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用発現率と3%以上発現した副作用	28
別表2 重点調査項目: 副作用および重篤な副作用の発現状況詳細	28
別表3 重点調査項目とMedDRA SOC・SMQ・PT	31
別表4 重点調査項目: 事象別投与状況	32
別表5 重点調査項目: 事象別転帰	36

## 1. 特定使用成績調査(全例調査)の概要

- ・調査の目的:本剤の承認条件に基づき、使用実態下での12ヵ月の観察における副作用(有害事象)の発現状況、全生存期間(OS)および安全性・有効性に影響を与えられとされる要因を把握することを主な目的とする。
- ・対象患者:登録期間中に本剤を使用するすべての患者
- ・調査予定症例数:根治切除不能な悪性黒色腫 400例
- ・調査方式:全例調査方式
- ・調査実施期間:2015年8月～2019年6月
- ・患者登録期間:2015年8月～2017年2月  
2017年3月1日以降の登録症例については、医療機関への調査票の新規記入依頼等は終了したが、全例調査にかかる承認条件の見直しが通知されるまでは患者の登録は継続し、必要に応じて調査票を回収する。
- ・重点調査項目:1)下痢・大腸炎・消化管穿孔、2)肝障害、3)皮膚障害、4)下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、5)末梢性ニューロパチー、6)腎障害、7)間質性肺疾患、8) Infusion reaction
- ・安全性評価指標:本剤投与開始から12ヵ月後(52週)までの期間に発現した事象を有害事象として収集し、本剤投与開始6ヵ月後から12ヵ月後までの期間に発現した有害事象は、承認時の当局の指示により重篤な有害事象のみ収集対象とした。「52週以降」は集計期間対象外とした。  
有害事象のうち、本剤との関連が否定できない因果関係「有」の事象を副作用として集計した。また、有害事象および副作用の用語はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.21.1の基本語(PT)および器官別大分類(SOC)を用いた。なお、「事象名」、「重篤性」、「本剤との因果関係」については、担当医師の判定に基づき集計を行った。特記がない場合、同一症例において同一PTの事象が複数回発現した場合には1件として集計した。

## 2. 症例構成と患者背景、前治療実施状況

### 2.1 症例構成

症例構成を図1に示す。146施設181診療科より症例登録を受け付け、登録可否が確定した578例において登録不可に該当する症例はなかった。本剤の投与が行われなかったため登録除外とした22例と調査票回収不能症例2例を除いた554例の調査票を回収した。

そのうち、7例を除外した547例を安全性解析対象症例とした。

登録票受付	578例		
		登録保留	0例
登録可否確定症例	578例		
		登録除外	22例
		登録無効	22例
登録適格症例	556例		
		調査票回収不能症例	2例
		回収不能	2例
調査票回収症例	554例		
		安全性解析対象除外症例	7例
		本剤販売開始より前に「イピリムマブ(遺伝子組換え)製剤」の使用あり	4例
		過去使用経験あり、転院連結がなされなかった症例	1例
		本剤未使用	1例
		転院連結がなされた転院先の症例	2例
安全性解析対象症例	547例		

図1 症例構成

## 2.2 患者背景

安全性解析対象症例547例における患者背景を表1に示す。性別は男性51.9% (284/547例)、女性48.1% (263/547例)であった。Performance Status区分 (ECOG) 0-1が85.7% (469/547例)、初発・再発は再発が64.7% (354/547例)、病期分類 (皮膚メラノーマのみ)はIVが45.9% (251/547例)、BRAF変異は陰性が73.5% (402/547例)を占めていた。原発部位区分 (初発時)は皮膚メラノーマ50.3% (275/547例)、粘膜メラノーマ32.9% (180/547例)であった。

表1 患者背景

		安全性解析対象 n=547			安全性解析対象 n=547	
性別	男性	284(51.9)	転移部位	無	29(5.3)	
	女性	263(48.1)		有	518(94.7)	
年齢	15歳未満	0(0.0)		脳	85(15.5)	
	15歳以上40歳未満	27(4.9)		肺	285(52.1)	
	40歳以上65歳未満	220(40.2)		肝臓	192(35.1)	
	65歳以上	300(54.8)		リンパ節	304(55.6)	
	平均 ± 標準偏差	64.0 ± 13.4		所属リンパ節	104(19.0)	
	最大, 最小	94, 17		遠隔リンパ節	74(13.5)	
	中央値	66.0		両方	124(22.7)	
Performance Status区分 (ECOG)	0-1	469(85.7)		不明・未記載	2(0.4)	
	2-4	77(14.1)		骨	153(28.0)	
	不明・未記載	1(0.2)		その他	201(36.7)	
初発・再発	初発	190(34.7)		BRAF変異の有無	検査実施無	73(13.3)
	再発	354(64.7)			検査実施有	474(86.7)
	不明	3(0.5)	陰性		402(73.5)	
		陽性	69(12.6)			
原発部位区分 (初発時)	皮膚メラノーマ	275(50.3)	不明	3(0.5)		
	粘膜メラノーマ	180(32.9)	既往歴	無	405(74.0)	
	眼メラノーマ	33(6.0)		有	142(26.0)	
	ぶどう膜メラノーマ	14(2.6)	合併症	無	190(34.7)	
	その他	33(6.0)		有	357(65.3)	
不明	26(4.8)	合併症 (腎障害)	無	530(96.9)		
			有	17(3.1)		
病期分類 (皮膚メラノーマのみ)	Ⅲ	23(4.2)	合併症 (肝障害)	無	514(94.0)	
	Ⅳ	251(45.9)		有	33(6.0)	
	その他	1(0.2)	合併症 (自己免疫疾患)	無	474(86.7)	
		有		73(13.3)		
病型分類 (皮膚メラノーマのみ)	悪性黒子型	12(2.2)				
	表在拡大型	41(7.5)				
	結節型	69(12.6)				
	末端黒子型	107(19.6)				
	その他	18(3.3)				
	不明・未記載	28(5.1)				

## 2.3 前治療実施状況

安全性解析対象症例547例における前治療実施状況を表2に示す。前治療歴有は96.9% (530/547例)であり、本剤投与開始以前における原疾患の治療として薬物療法無(本剤をファーストラインで使用)は14.3% (78/547例)、薬物療法有で治療薬剤数1剤(本剤をセカンドラインで使用)は37.5% (205/547例)であった。薬物療法有469例の内訳はダカルバジン投与例45.7% (250/547例)、ベムラフェニブ投与例8.4% (46/547例)、ニボルマブ投与例78.2% (428/547例)およびその他投与例16.1% (88/547例)であった。本剤投与開始の直近の前治療としての薬物療法有448例の内訳は、ダカルバジン投与例4.4% (24/547例)、ベムラフェニブ投与例5.5% (30/547例)、ニボルマブ投与例67.5% (369/547例)、その他投与例0.7% (4/547例)および2剤以上投与例3.8% (21/547例)であった。

表2 前治療実施状況

		安全性解析対象 n=547
原疾患に対する前治療歴	無	17 (3.1)
	有	530 (96.9)
本剤投与開始以前における 原疾患の治療 薬物療法治療数	無 (1st)	78 (14.3)
	1剤 (2nd)	205 (37.5)
	2剤以上 (3rd以降)	264 (48.3)
治療 (薬物療法)	無	78 (14.3)
	有	469 (85.7)
	ダカルバジン	250 (45.7)
	ベムラフェニブ	46 (8.4)
	ニボルマブ	428 (78.2)
その他	88 (16.1)	
直近の治療 (薬物療法)	無	99 (18.1)
	有	448 (81.9)
	ダカルバジン	24 (4.4)
	ベムラフェニブ	30 (5.5)
	ニボルマブ	369 (67.5)
	その他	4 (0.7)
2剤以上	21 (3.8)	

注) 同一症例で異なる前治療が実施された場合は、それぞれ個別に集計した。

### 3. 本剤の投与状況

#### 3.1 本剤の投与状況

安全性解析対象症例547例における本剤の投与状況を表3に示す。本剤を4回投与完遂した症例は44.6% (244/547例)であった。

表3 本剤の投与状況

		安全性解析対象 n=547
総投与回数	1回	100(18.3)
	2回	115(21.0)
	3回	87(15.9)
	4回	244(44.6)
	5回*	1(0.2)
	平均 ± 標準偏差	2.9 ± 1.2
	最大, 最小	5, 1
	中央値	3.0

\*1回目の投与後有害事象が発現し投与を中止、その後転院し、転院先で4回の投与が行われた。

#### 3.2 本剤投与開始以前の原疾患に対する薬物療法治療数別の本剤の投与状況

本剤投与開始以前の原疾患に対する薬物療法治療数別の本剤の投与状況を表4に示す。本剤を4回投与完遂した症例において、本剤をファーストラインで使用した症例は66.7% (52/78例)、本剤をセカンドラインで使用した症例は42.9% (88/205例)、本剤をサードライン以降で使用した症例は39.4% (104/264例)であった。

表4 本剤投与開始以前の薬物療法治療数別の本剤の投与状況

本剤投与開始以前における 原疾患に対する薬物療法治療数		無(1st) n=78	1剤(2nd) n=205	2剤以上 (3rd以降) n=264
総投与回数	1回	5(6.4)	42(20.5)	53(20.1)
	2回	11(14.1)	40(19.5)	64(24.2)
	3回	10(12.8)	35(17.1)	42(15.9)
	4回	52(66.7)	88(42.9)	104(39.4)
	5回	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
	平均 ± 標準偏差	3.4 ± 1.0	2.8 ± 1.2	2.8 ± 1.2
	最大, 最小	4, 1	4, 1	5, 1
	中央値	4.0	3.0	3.0

### 3.3 本剤の投与中止状況

本剤の投与中止状況を表5に示す。本剤の投与中止理由が複数記載されている場合は、中止理由ごとに集計した。本剤を4回投与完遂せず中止した症例は55.2% (302/547例)であった。主な中止理由は、「有害事象」が52.6% (159/302例)、「病勢進行または新病変の出現」が32.8% (99/302例) および「原疾患による死亡」が13.6% (41/302例)であった。

表5 本剤の投与中止状況

投与回数	中止例数		中止理由						
	有	割合	有害事象	原疾患による死亡	病勢進行 または 新病変の 出現	病状安定	患者 来院せず	患者希望	その他
1回	100	18.3	40(40.0)	27(27.0)	31(31.0)	1(1.0)	3(3.0)	3(3.0)	2(2.0)
2回	115	21.0	61(53.0)	11(9.6)	42(36.5)	0(0.0)	4(3.5)	2(1.7)	0(0.0)
3回	87	15.9	58(66.7)	3(3.4)	26(29.9)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.1)	1(1.1)
4回	0	0.0	-	-	-	-	-	-	-
5回以上	0	0.0	-	-	-	-	-	-	-
計	302	55.2	159(52.6)	41(13.6)	99(32.8)	1(0.3)	9(3.0)	6(2.0)	3(1.0)



## 4. 安全性に関する事項

### 4.1 SOC別副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用の発現状況

安全性解析対象症例547例において発現したSOC別副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用の発現状況を表6に示す。副作用は380例850件発現しており、発現割合は69.47% (380/547例)であった。主な副作用は下痢12.43% (68/547例)、肝障害9.87% (54/547例)、大腸炎8.04% (44/547例)であった。

重篤な副作用の発現割合は40.77% (223/547例)であり、主な重篤な副作用は肝障害6.95% (38/547例)、大腸炎6.22% (34/547例)、下痢5.12% (28/547例)であった。

Grade 3以上の副作用の発現割合は36.75% (201/547例)であり、主なGrade 3以上の副作用は肝障害6.22% (34/547例)、大腸炎4.57% (25/547例)、下痢4.20% (23/547例)であった(別表1 副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用発現率と3%以上発現した副作用参照)。

表6 SOC別副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用の発現状況

	副作用	重篤な副作用	Grade 3以上の副作用
調査症例数	547	547	547
副作用発現症例数(%)	380(69.47)	223(40.77)	201(36.75)
副作用発現件数	850	365	314
感染症および寄生虫症	19(3.47)	9(1.65)	9(1.65)
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)	2(0.37)	2(0.37)	2(0.37)
血液およびリンパ系障害	12(2.19)	9(1.65)	9(1.65)
免疫系障害	3(0.55)	3(0.55)	1(0.18)
内分泌障害	88(16.09)	46(8.41)	43(7.86)
代謝および栄養障害	21(3.84)	10(1.83)	11(2.01)
精神障害	2(0.37)	1(0.18)	1(0.18)
神経系障害	25(4.57)	12(2.19)	9(1.65)
眼障害	4(0.73)	2(0.37)	1(0.18)
心臓障害	2(0.37)	1(0.18)	1(0.18)
血管障害	4(0.73)	1(0.18)	1(0.18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26(4.75)	15(2.74)	10(1.83)
胃腸障害	130(23.77)	75(13.71)	61(11.15)
肝胆道系障害	91(16.64)	65(11.88)	58(10.60)
皮膚および皮下組織障害	121(22.12)	12(2.19)	18(3.29)
筋骨格系および結合組織障害	7(1.28)	3(0.55)	1(0.18)
腎および尿路障害	9(1.65)	7(1.28)	4(0.73)
一般・全身障害および投与部位の状態	64(11.70)	18(3.29)	6(1.10)
臨床検査	58(10.60)	17(3.11)	20(3.66)
傷害、中毒および処置合併症	5(0.91)	1(0.18)	1(0.18)

## 4.2 重篤な副作用の発現時期 (初発)

安全性解析対象症例547例における重篤な副作用の発現時期 (初発) を図2に示す。

副作用発現状況を時期別にみると、投与開始から「4週未満」までの発現割合は15.72% (86/547例)、「4週以上8週未満」18.85% (98/520例)、「8週以上12週未満」11.13% (53/476例)、「12週以上16週未満」3.05% (13/426例)、「16週以上26週未満」3.38% (13/385例) および「26週以上52週未満」3.00% (9/300例)であった。

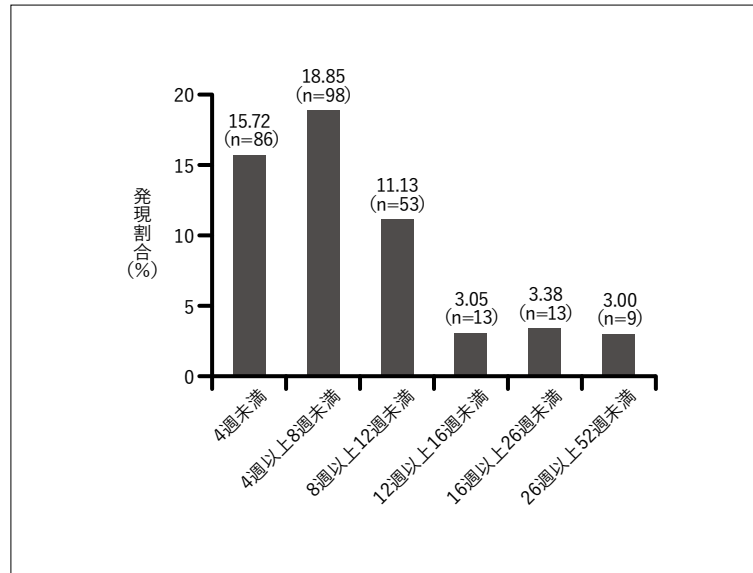


図2 重篤な副作用の発現時期 (初発)

## 4.3 重点調査項目

### 4.3.1 重点調査項目：副作用発現状況

本調査の重点調査項目である 1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔、2) 肝障害、3) 皮膚障害、4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、5) 末梢性ニューロパチー、6) 腎障害、7) 間質性肺疾患、8) Infusion reactionの副作用および重篤な副作用の発現状況を表7に示す(別表2 重点調査項目：副作用および重篤な副作用の発現状況詳細参照)。

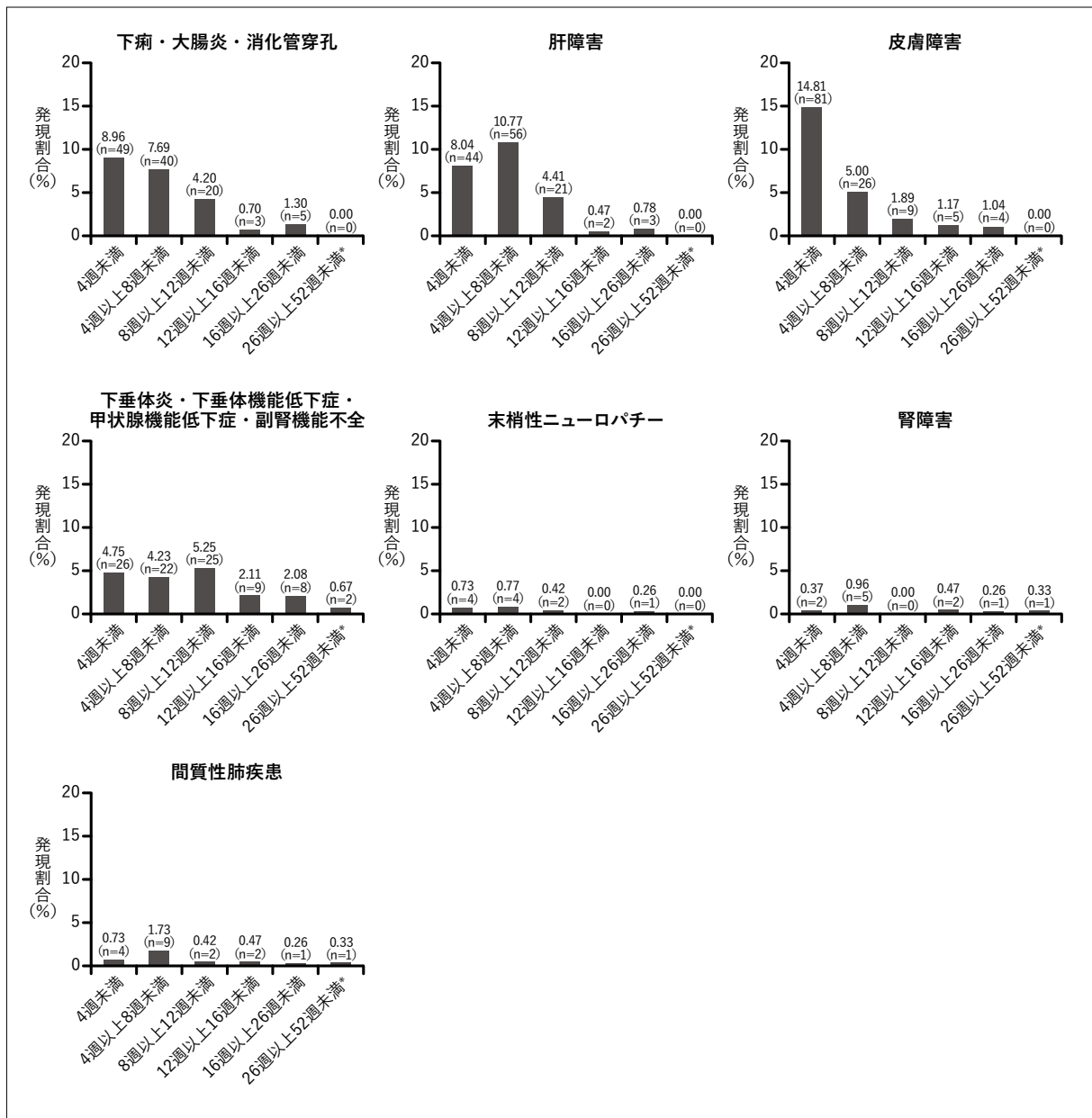
重点調査項目に関しては、医薬品リスク管理計画で定めた基準に基づいて集計を行った(別表3 重点調査項目とMedDRA SOC・SMQ・PT参照)。

表7 重点調査項目：副作用および重篤な副作用の発現状況

	副作用	重篤な副作用
調査症例数	547	547
<b>1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔</b>		
副作用発現症例数(%)	111(20.29)	67(12.25)
副作用発現件数	129	77
<b>2) 肝障害</b>		
副作用発現症例数(%)	123(22.49)	73(13.35)
副作用発現件数	152	86
<b>3) 皮膚障害</b>		
副作用発現症例数(%)	121(22.12)	12(2.19)
副作用発現件数	137	12
<b>4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全</b>		
副作用発現症例数(%)	89(16.27)	44(8.04)
副作用発現件数	124	63
<b>5) 末梢性ニューロパチー</b>		
副作用発現症例数(%)	11(2.01)	6(1.10)
副作用発現件数	12	7
<b>6) 腎障害</b>		
副作用発現症例数(%)	11(2.01)	7(1.28)
副作用発現件数	12	8
<b>7) 間質性肺疾患</b>		
副作用発現症例数(%)	19(3.47)	13(2.38)
副作用発現件数	19	13
<b>8) Infusion reaction</b>		
副作用発現症例数(%)	3(0.55)	0(0.00)
副作用発現件数	3	0

### 4.3.2 重点調査項目：副作用発現時期（初発）

各重点調査項目の副作用発現時期（初発：本剤投与開始からの期間）を図3に示す。



\*26週以上52週未満は重篤な副作用のみを集計した。

注) Infusion reaction: 発現したInfusion reaction全件(3件)が本剤投与開始から4週未満で発現していた。

図3 重点調査項目：副作用発現時期

### 4.3.3 重点調査項目：本剤の投与状況

各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例を対象に、本剤の投与状況について症例数および件数を表8に示す(別表4 重点調査項目：事象別投与状況参照)。

表8 重点調査項目：本剤の投与状況

副作用	投与継続	投与延期	減量して投与継続	投与中止	投与終了後発現
<b>1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔</b>					
調査症例数	111	111	111	111	111
副作用発現症例数(%)	30(27.03)	18(16.22)	0(0.00)	54(48.65)	13(11.71)
副作用発現件数	31	20	0	64	14
<b>2) 肝障害</b>					
調査症例数	123	123	123	123	123
副作用発現症例数(%)	30(24.39)	21(17.07)	0(0.00)	64(52.03)	9(7.32)
副作用発現件数	42	25	0	76	9
<b>3) 皮膚障害</b>					
調査症例数	121	121	121	121	121
副作用発現症例数(%)	82(67.77)	17(14.05)	0(0.00)	20(16.53)	7(5.79)
副作用発現件数	90	19	0	21	7
<b>4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全</b>					
調査症例数	89	89	89	89	89
副作用発現症例数(%)	29(32.58)	12(13.48)	0(0.00)	22(24.72)	30(33.71)
副作用発現件数	37	18	0	30	39
<b>5) 末梢性ニューロパチー</b>					
調査症例数	11	11	11	11	11
副作用発現症例数(%)	2(18.18)	2(18.18)	0(0.00)	7(63.64)	0(0.00)
副作用発現件数	2	2	0	8	0
<b>6) 腎障害</b>					
調査症例数	11	11	11	11	11
副作用発現症例数(%)	3(27.27)	1(9.09)	0(0.00)	4(36.36)	3(27.27)
副作用発現件数	3	2	0	4	3
<b>7) 間質性肺疾患</b>					
調査症例数	19	19	19	19	19
副作用発現症例数(%)	2(10.53)	1(5.26)	0(0.00)	14(73.68)	2(10.53)
副作用発現件数	2	1	0	14	2

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、“投与中止>投与延期>減量して投与継続>投与継続>投与終了後発現>不明・未記載”の優先順位を適用し集計した。

注) Infusion reaction：発現したInfusion reaction全件(3件)が本剤投与を中止せず投与継続した。

<表の見方>

調査症例数：各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%)：各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各本剤の投与状況が選択された症例数とその割合

副作用発現件数：該当する本剤の投与状況が選択された事象の件数

### 4.3.4 重点調査項目：転帰、回復までの期間

各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例を対象に、当該副作用の転帰について症例数および件数を表9に、発現から回復までの期間を図4に示す(別表5 重点調査項目：事象別転帰参照)。

表9 重点調査項目：転帰

1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	111	111	111	111	111	111
副作用発現症例数(%)	71(63.96)	36(32.43)	3(2.70)	1(0.90)	1(0.90)	2(1.80)
副作用発現件数	82	40	3	1	1	2
2) 肝障害						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	123	123	123	123	123	123
副作用発現症例数(%)	70(56.91)	35(28.46)	18(14.63)	0(0.00)	1(0.81)	0(0.00)
副作用発現件数	88	40	23	0	1	0
3) 皮膚障害						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	121	121	121	121	121	121
副作用発現症例数(%)	70(57.85)	36(29.75)	14(11.57)	0(0.00)	0(0.00)	3(2.48)
副作用発現件数	76	42	15	0	0	4
4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	89	89	89	89	89	89
副作用発現症例数(%)	31(34.83)	34(38.20)	28(31.46)	1(1.12)	0(0.00)	4(4.49)
副作用発現件数	37	43	39	1	0	4
5) 末梢性ニューロパチー						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	11	11	11	11	11	11
副作用発現症例数(%)	3(27.27)	3(27.27)	5(45.45)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
副作用発現件数	3	6	6	0	0	0
6) 腎障害						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	11	11	11	11	11	11
副作用発現症例数(%)	5(45.45)	4(36.36)	1(9.09)	0(0.00)	1(9.09)	0(0.00)
副作用発現件数	5	5	1	0	1	0
7) 間質性肺疾患						
副作用	転帰					
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明
調査症例数	19	19	19	19	19	19
副作用発現症例数(%)	9(47.37)	9(47.37)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
副作用発現件数	9	9	1	0	0	0

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、“本事象により死亡>不明>回復したが後遺症あり>未回復>軽快>回復”の優先順位を適用し集計した。

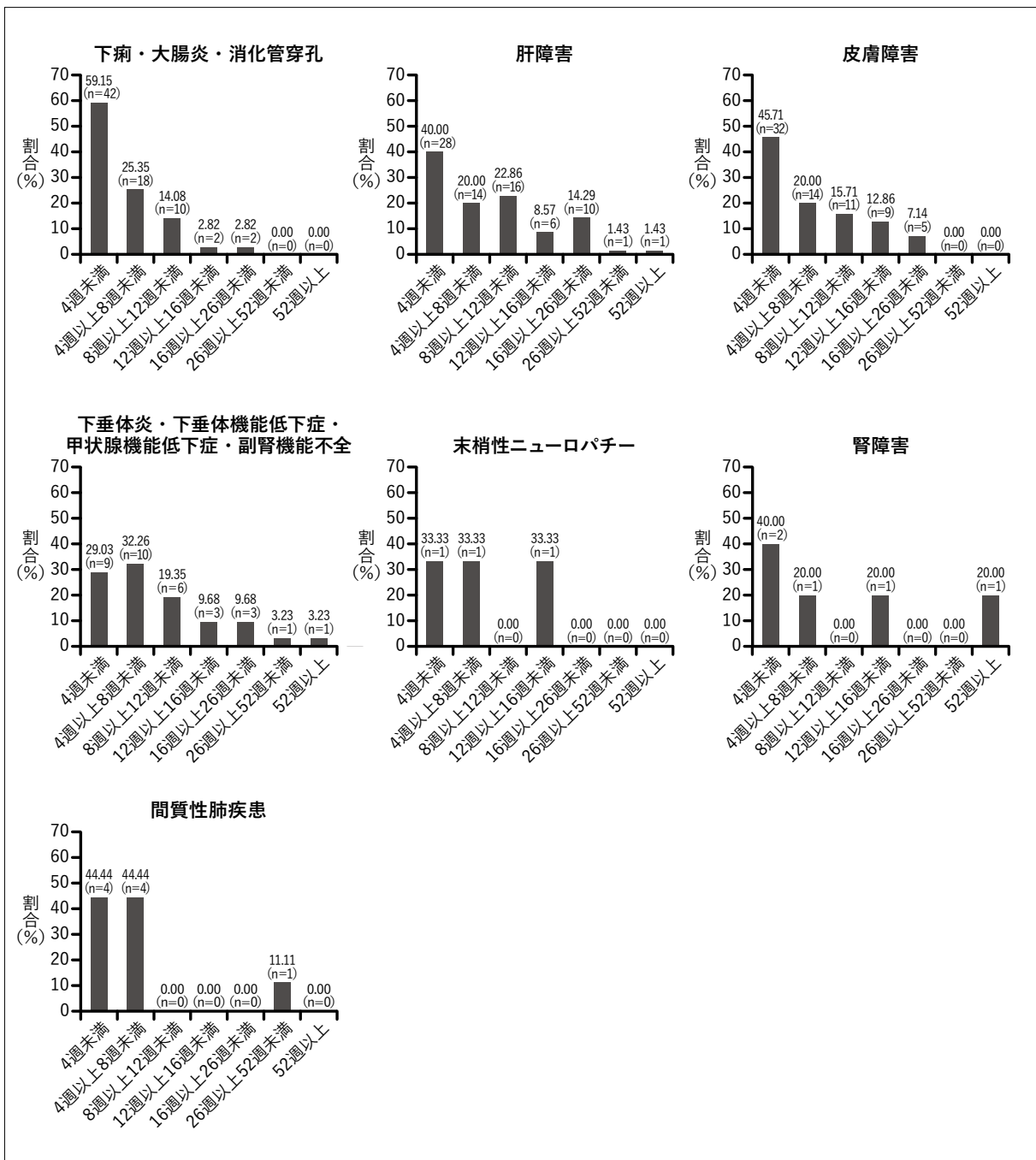
注) Infusion reaction：発現したInfusion reaction全件(3件)がGrade 1の非重篤な注入に伴う反応であり、発現から4週間以内に回復していた。

<表の見方>

調査症例数：各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%)：各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各転帰となった症例数とその割合

副作用発現件数：該当する転帰となった事象の件数



注) Infusion reaction: 発現したInfusion reaction全件(3件)がGrade 1の非重篤な注入に伴う反応であり、発現から4週間以内に回復していた。

図4 重点調査項目: 発現から回復までの期間

### 4.3.5 重点調査項目：副作用処置

重点調査項目のうち、下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害、皮膚障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、間質性肺疾患について、副作用処置方法の検討を行った。

各重点調査項目における処置薬は医薬品名データファイル(平成30年4月版)を用い以下の基準を用い抽出し、社内の医学・薬学専門家により分類を行った。

- ステロイド(外用以外):副腎ホルモン剤(エピネフリン製剤を除く)等
- ステロイド(外用):副腎皮質ホルモン製剤等
- ホルモン補充療法:ホルモン剤(副腎ホルモン剤を除く)等
- 免疫抑制剤:ミコフェノール酸モフェチル、インフリキシマブ等

※ミコフェノール酸モフェチルの【効能又は効果】は

「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)

- ・下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ・ループス腎炎」である。

※インフリキシマブの【効能又は効果】は

「既存治療で効果不十分な下記疾患:

- ・関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期
- ・下記のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)  
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
- ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)」である。

#### 1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔

下痢・大腸炎・消化管穿孔を発現した症例を対象に、発現した副作用に対する治療有無別・処置薬別状況を表10に、処置薬別の転帰を図5に示す。

下痢・大腸炎・消化管穿孔を発現した111例に対し、81.98%(91/111例)で治療が行われた。ステロイド(外用除く)とその他の薬剤が使用された症例は57.66%(64/111例)、ステロイド(外用除く)とその他の薬剤に免疫抑制剤を上乗せした症例は9.01%(10/111例)、ステロイド(外用除く)および免疫抑制剤が使用されなかった症例は18.92%(21/111例)であり、7割近くの症例においてステロイドが使用されていた。ステロイドに免疫抑制剤が上乗せされたケースでは全例が回復・軽快していた。



表 10 治療有無別・処置薬別状況 (下痢・大腸炎・消化管穿孔)

副作用	治療				
	なし	あり	ステロイド (外用除く) ± other	ステロイド (外用除く) +免疫抑制剤 ± other	other
調査症例数	111	111	111	111	111
副作用発現症例数 (%)	21 (18.92)	91 (81.98)	64 (57.66)	10 (9.01)	21 (18.92)
副作用発現件数	22	111	76	13	22
胃腸障害	21 (18.92)	91 (81.98)	64 (57.66)	10 (9.01)	21 (18.92)
大腸炎	3 (2.70)	44 (39.64)	31 (27.93)	10 (9.01)	3 (2.70)
下痢	17 (15.32)	51 (45.95)	31 (27.93)	3 (2.70)	17 (15.32)
小腸炎	-	2 (1.80)	1 (0.90)	-	1 (0.90)
腸炎	2 (1.80)	12 (10.81)	12 (10.81)	-	-
消化管穿孔	-	1 (0.90)	-	-	1 (0.90)
腸管穿孔	-	1 (0.90)	1 (0.90)	-	-

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、それぞれで集計した。

<表の見方>

調査症例数: 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数 (%): 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各治療が選択された症例数とその割合

副作用発現件数: 該当する治療が選択された事象の件数

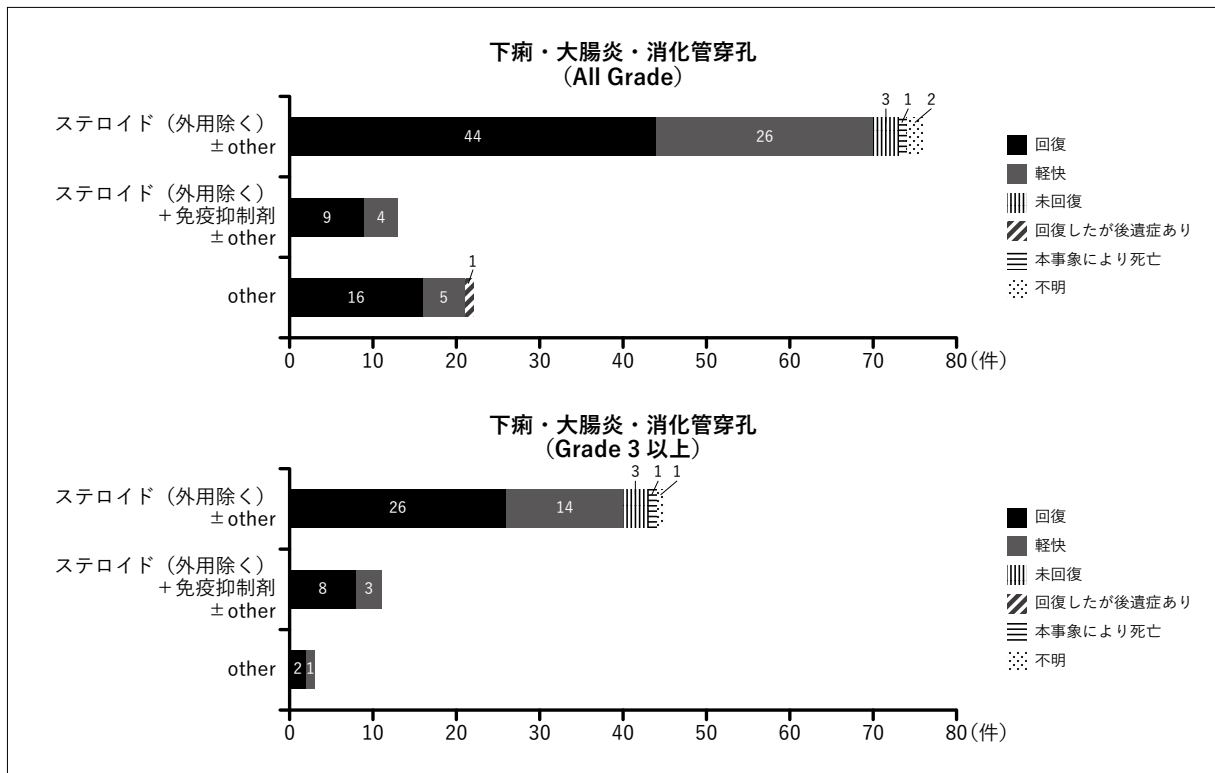


図5 処置薬別の転帰 (下痢・大腸炎・消化管穿孔)

## 2) 肝障害

肝障害を発現した症例を対象に、発現した副作用に対する治療有無別・処置薬別状況を表11に、処置薬別の転帰を図6に示す。

肝障害を発現した123例に対し68.29% (84/123例) で治療が行われていた。ステロイド(外用除く)とその他の薬剤が使用された症例は50.41% (62/123例)、ステロイド(外用除く)とその他の薬剤に免疫抑制剤を上乗せした症例は8.13% (10/123例)、ステロイド(外用除く)および免疫抑制剤が使用されなかった症例は10.57% (13/123例)であった。免疫抑制剤が上乗せされた事象はすべてGrade 3以上であった。

表11 治療有無別・処置薬別状況(肝障害)

副作用	治療				
	なし	あり	ステロイド (外用除く) ± other	ステロイド (外用除く) +免疫抑制剤 ± other	other
調査症例数	123	123	123	123	123
副作用発現症例数(%)	40(32.52)	84(68.29)	62(50.41)	10(8.13)	13(10.57)
副作用発現件数	56	101	72	12	17
肝胆道系障害	18(14.63)	73(59.35)	56(45.53)	8(6.50)	9(7.32)
肝機能異常	6(4.88)	24(19.51)	19(15.45)	1(0.81)	4(3.25)
肝炎	-	1(0.81)	-	1(0.81)	-
肝障害	11(8.94)	46(37.40)	35(28.46)	6(4.88)	5(4.07)
肝胆道系疾患	1(0.81)	-	-	-	-
薬物性肝障害	-	5(4.07)	5(4.07)	-	-
臨床検査	22(17.89)	11(8.94)	6(4.88)	2(1.63)	4(3.25)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(8.13)	8(6.50)	5(4.07)	2(1.63)	1(0.81)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12(9.76)	8(6.50)	5(4.07)	2(1.63)	1(0.81)
血中ビリルビン増加	1(0.81)	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	3(2.44)	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(3.25)	4(3.25)	1(0.81)	-	3(2.44)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(2.44)	4(3.25)	2(1.63)	-	2(1.63)
肝酵素上昇	5(4.07)	1(0.81)	-	-	1(0.81)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、それぞれで集計した。

<表の見方>

調査症例数: 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%): 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各治療が選択された症例数とその割合

副作用発現件数: 該当する治療が選択された事象の件数

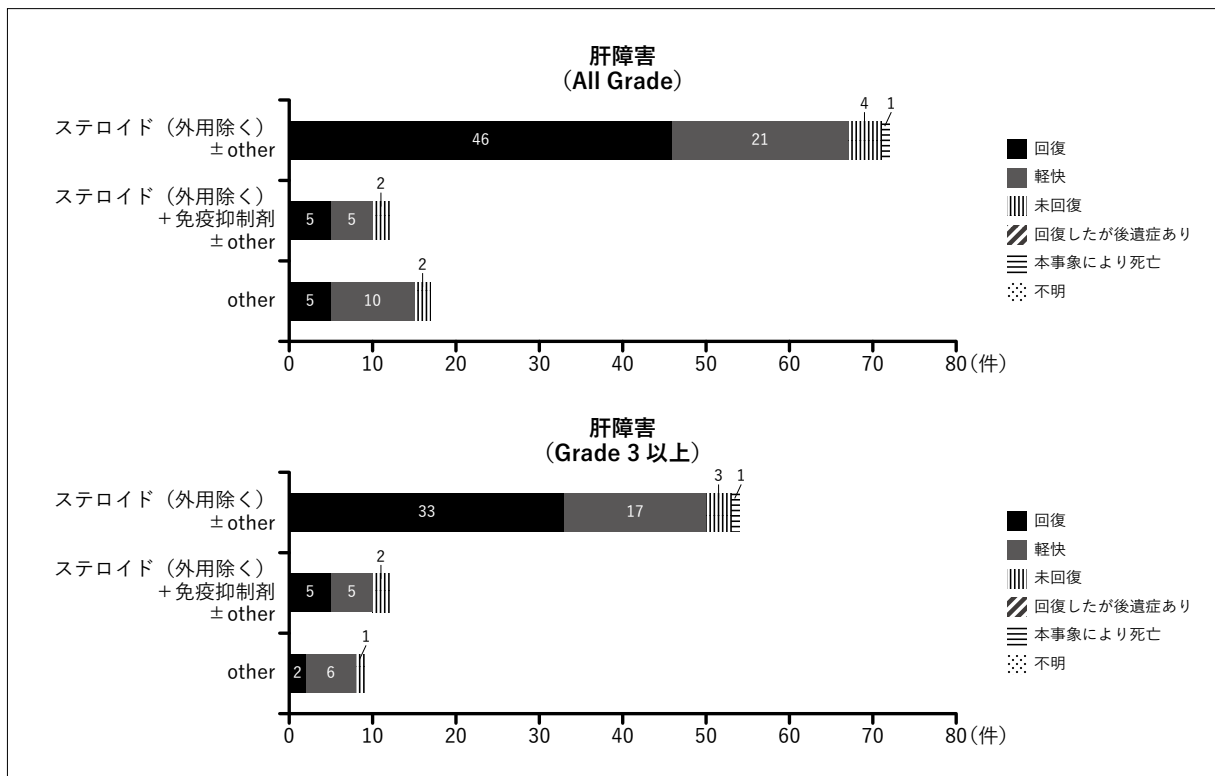


図6 処置薬別の転帰(肝障害)

### 3) 皮膚障害

皮膚障害を発現した症例を対象に、発現した副作用に対する治療有無別・処置薬別状況を表12に、処置薬別の転帰を図7に示す。

皮膚障害を発現した121例に対し85.95% (104/121例) で治療が行われていた。ステロイド外用とその他の薬剤が使用された症例は38.84% (47/121例)、ステロイド外用とその他の薬剤に外用以外のステロイドを上乗せした症例は14.88% (18/121例)、それ以外の治療法(外用以外のステロイドとその他の薬剤、もしくはステロイド併用無)は33.88% (41/121例)であった。

表12 治療有無別・処置薬別状況(皮膚障害)

副作用	治療				
	なし	あり	ステロイド(外用) ± other	ステロイド(外用) +ステロイド(外用除く) ± other	other
調査症例数	121	121	121	121	121
副作用発現症例数(%)	18(14.88)	104(85.95)	47(38.84)	18(14.88)	41(33.88)
副作用発現件数	19	118	53	19	46
皮膚および皮下組織障害	18(14.88)	104(85.95)	47(38.84)	18(14.88)	41(33.88)
円形脱毛症	1(0.83)	-	-	-	-
皮膚炎	-	2(1.65)	2(1.65)	-	-
ざ瘡様皮膚炎	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	-	-
全身性剥脱性皮膚炎	-	1(0.83)	1(0.83)	-	-
薬疹	-	9(7.44)	-	3(2.48)	6(4.96)
湿疹	-	2(1.65)	2(1.65)	-	-
紅斑	-	9(7.44)	3(2.48)	2(1.65)	4(3.31)
多形紅斑	-	6(4.96)	1(0.83)	2(1.65)	3(2.48)
結節性紅斑	-	1(0.83)	1(0.83)	-	-
白斑	5(4.13)	-	-	-	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	-	3(2.48)	3(2.48)	-	-
丘疹	-	1(0.83)	-	1(0.83)	-
類天疱瘡	-	1(0.83)	-	-	1(0.83)
痒疹	-	1(0.83)	-	1(0.83)	-
そう痒症	3(2.48)	21(17.36)	13(10.74)	1(0.83)	7(5.79)
発疹	6(4.96)	25(20.66)	13(10.74)	4(3.31)	8(6.61)
紅斑性皮疹	-	2(1.65)	1(0.83)	1(0.83)	-
斑状皮疹	-	1(0.83)	-	-	1(0.83)
斑状丘疹状皮疹	-	4(3.31)	2(1.65)	1(0.83)	1(0.83)
皮膚変色	1(0.83)	-	-	-	-
皮膚障害	-	14(11.57)	8(6.61)	2(1.65)	4(3.31)
ステイヴンス・ジョンソン症候群	-	2(1.65)	-	-	2(1.65)
蕁麻疹	1(0.83)	9(7.44)	1(0.83)	-	8(6.61)
後天性毛髪色素欠乏症	1(0.83)	-	-	-	-
中毒性皮疹	-	2(1.65)	1(0.83)	1(0.83)	-
丘疹-紅皮症(太藤)	-	1(0.83)	-	-	1(0.83)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、それぞれで集計した。

<表の見方>

調査症例数: 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%): 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各治療が選択された症例数とその割合

副作用発現件数: 該当する治療が選択された事象の件数

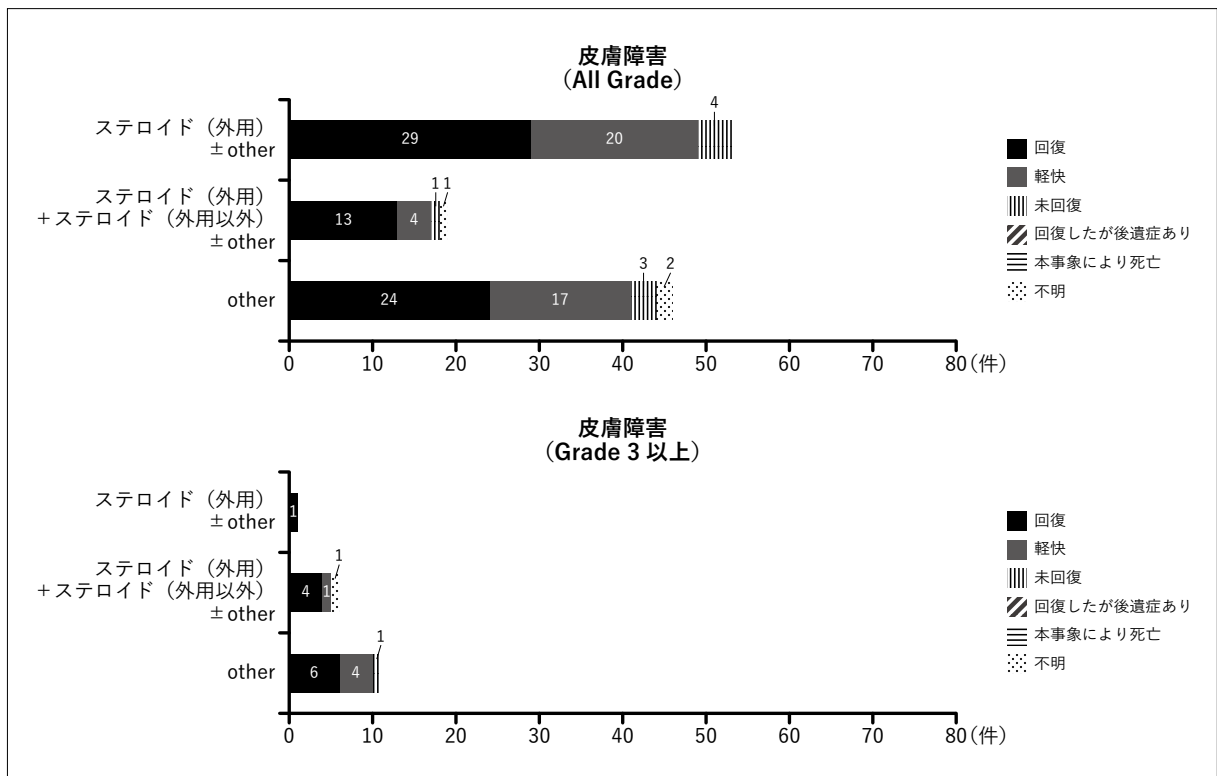


図7 処置薬別の転帰(皮膚障害)

#### 4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全

下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全を発現した症例を対象に、発現した副作用に対する治療有無別・処置薬別状況を表13に、処置薬別の転帰を図8に示す。

下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全を発現した89例に対し73.03% (65/89例)で治療が行われていた。ステロイド(外用除く)とその他の薬剤が使用された症例は46.07% (41/89例)、ステロイド(外用除く)が使用されずホルモン補充療法とその他の薬剤が使用された症例は25.84% (23/89例)、ステロイド(外用除く)とその他の薬剤にホルモン補充療法を上乘せした症例は10.11% (9/89例)であり、治療が行われていた全症例においてステロイド(外用除く)もしくはホルモン補充療法が行われていた。

表13 治療有無別・処置薬別状況  
(下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全)

副作用	治療					
	なし	あり	ステロイド (外用除く) ± other	ホルモン補充 療法 ± other	ステロイド (外用除く) +ホルモン 補充療法 ± other	other
調査症例数	89	89	89	89	89	89
副作用発現症例数(%)	30(33.71)	65(73.03)	41(46.07)	23(25.84)	9(10.11)	0(0.00)
副作用発現件数	33	92	54	24	14	0
感染症および寄生虫症	-	1(1.12)	-	-	1(1.12)	-
副腎炎	-	1(1.12)	-	-	1(1.12)	-
内分泌障害	22(24.72)	64(71.91)	41(46.07)	22(24.72)	9(10.11)	-
副腎機能不全	-	20(22.47)	18(20.22)	-	2(2.25)	-
急性副腎皮質機能不全	-	1(1.12)	1(1.12)	-	-	-
下垂体機能低下症	2(2.25)	20(22.47)	15(16.85)	1(1.12)	4(4.49)	-
甲状腺機能低下症	17(19.10)	23(25.84)	2(2.25)	21(23.60)	-	-
続発性副腎皮質機能不全	-	6(6.74)	5(5.62)	-	1(1.12)	-
甲状腺炎	3(3.37)	1(1.12)	-	1(1.12)	-	-
下垂体炎	-	19(21.35)	13(14.61)	-	6(6.74)	-
臨床検査	8(8.99)	1(1.12)	-	1(1.12)	-	-
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(4.49)	-	-	-	-	-
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3(3.37)	-	-	-	-	-
遊離サイロキシン減少	2(2.25)	1(1.12)	-	1(1.12)	-	-
遊離サイロキシン増加	2(2.25)	-	-	-	-	-

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、それぞれで集計した。

<表の見方>

調査症例数: 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%): 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各治療が選択された症例数とその割合

副作用発現件数: 該当する治療が選択された事象の件数

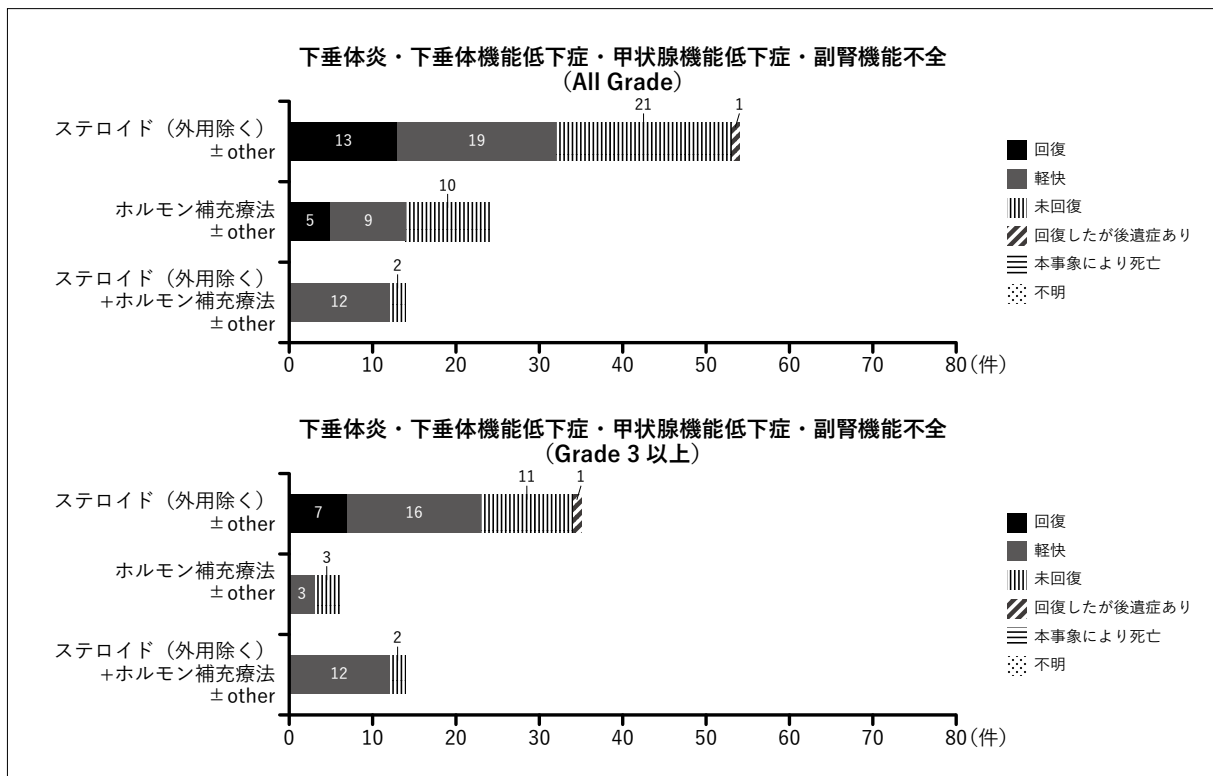


図8 処置薬別の転帰(下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全)

## 5) 間質性肺疾患

間質性肺疾患を発現した症例を対象に、発現した副作用に対する治療有無別・処置薬別状況を表14に、処置薬別の転帰を図9に示す。

間質性肺疾患を発現した19例に対し68.42% (13/19例)で治療が行われ、全症例においてステロイド(外用除く)が使用されていた。なお、免疫抑制剤が使用された症例は認められなかった。

表14 治療有無別・処置薬別状況(間質性肺疾患)

副作用	治療				
	なし	あり	ステロイド (外用除く) ± other	ステロイド (外用除く) +免疫抑制剤 ± other	other
調査症例数	19	19	19	19	19
副作用発現症例数(%)	6(31.58)	13(68.42)	13(68.42)	0(0.00)	0(0.00)
副作用発現件数	6	13	13	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(31.58)	13(68.42)	13(68.42)	-	-
間質性肺疾患	6(31.58)	13(68.42)	13(68.42)	-	-

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、それぞれで集計した。

<表の見方>

調査症例数: 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%): 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各治療が選択された症例数とその割合

副作用発現件数: 該当する治療が選択された事象の件数

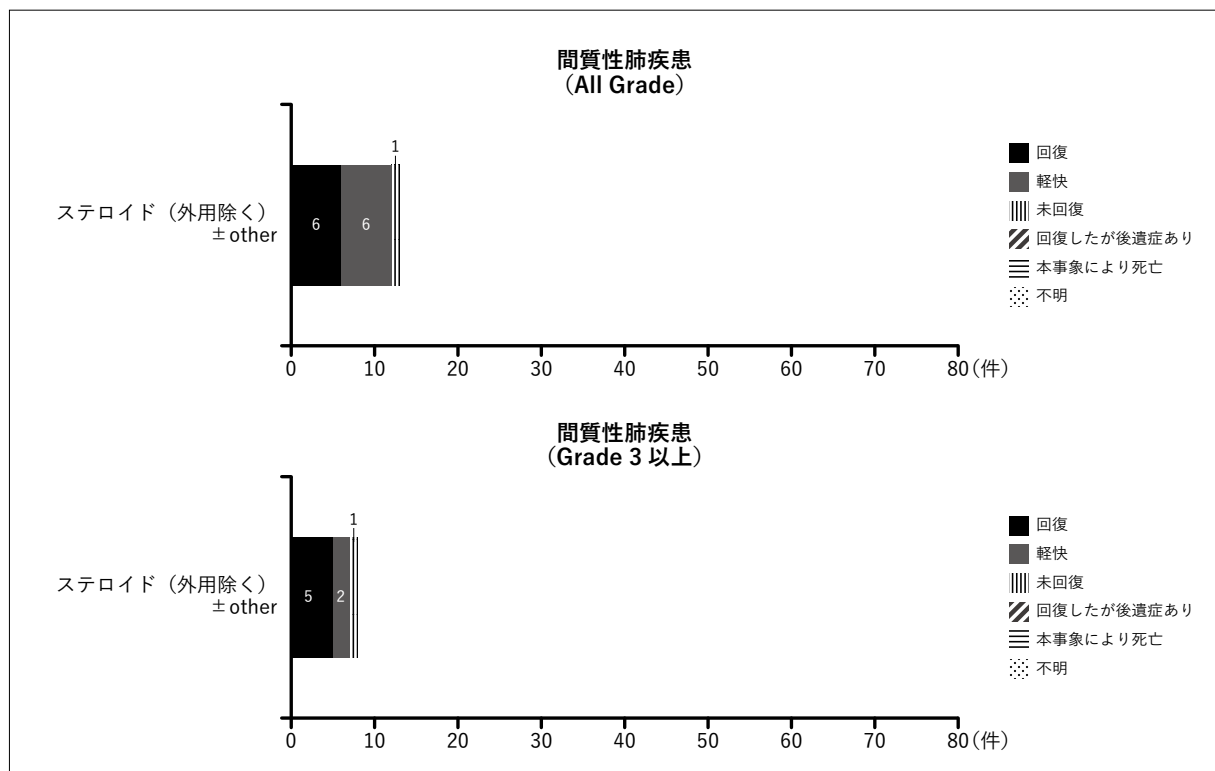


図9 処置薬別の転帰(間質性肺疾患)



## 4.4 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因別副作用発現状況を表15に示す。

表15 患者背景要因別副作用発現状況

		副作用発現症例数(%)	症例数	検定結果	
全体		380(69.47)	547		
性別	男性	201(70.77)	284	p=0.491	
	女性	179(68.06)	263		
年齢区分	15歳未満	0 -	0	p=0.302 p=0.296	
	15歳以上40歳未満	18(66.67)	27		
	40歳以上65歳未満	161(73.18)	220		
	65歳以上	201(67.00)	300		
Performance Status区分 (ECOG)	0-1	343(73.13)	469	p<0.001	
	2-4	37(48.05)	77		
	不明・未記載	0(0.00)	1		
初発・再発	初発	134(70.53)	190	p=0.699	
	再発	244(68.93)	354		
	不明	2(66.67)	3		
原発部位区分(初発時)	皮膚メラノーマ	198(72.00)	275	p=0.524	
	粘膜メラノーマ	118(65.56)	180		
	眼メラノーマ	23(69.70)	33		
	その他	22(66.67)	33		
	不明	19(73.08)	26		
病期分類 (皮膚メラノーマのみ)	Ⅲ	14(60.87)	23	p=0.386	
	Ⅳ	183(72.91)	251		
	その他	1(100.00)	1		
病型分類 (皮膚メラノーマのみ)	悪性黒子型	11(91.67)	12	p=0.122	
	表在拡大型	30(73.17)	41		
	結節型	53(76.81)	69		
	末端黒子型	69(64.49)	107		
	その他	15(83.33)	18		
	不明・未記載	20(71.43)	28		
転移部位	無	20(68.97)	29	p=0.952	
	有	脳	56(65.88)		85
		肺	197(69.12)		285
		肝臓	121(63.02)		192
		リンパ節	211(69.41)		304
		所属リンパ節	71(68.27)		104
		遠隔リンパ節	50(67.57)		74
		両方	89(71.77)		124
		不明・未記載	1(50.00)		2
		骨	103(67.32)		153
		その他	145(72.14)		201
		BRAF変異の有無	検査実施無		49(67.12)
検査実施有	陰性		289(71.89)	402	
	陽性		39(56.52)	69	
	不明		3(100.00)	3	

表 15 患者背景要因別副作用発現状況(つづき)

		副作用発現症例数(%)	症例数	検定結果	
既往歴	無	272(67.16)	405	p=0.048	
	有	108(76.06)	142		
合併症	無	122(64.21)	190	p=0.051	
	有	258(72.27)	357		
合併症(腎障害)	無	369(69.62)	530	p=0.665	
	有	11(64.71)	17		
合併症(肝障害)	無	358(69.65)	514	p=0.718	
	有	22(66.67)	33		
合併症(自己免疫疾患)	無	330(69.62)	474	p=0.846	
	有	50(68.49)	73		
原疾患に対する前治療歴	無	12(70.59)	17	p=0.919	
	有	368(69.43)	530		
本剤投与開始以前における原疾患の治療薬物療法治療数	無(1st)	54(69.23)	78	p=0.421 p=0.419	
	1剤(2nd)	149(72.68)	205		
	2剤以上(3rd以降)	177(67.05)	264		
治療(薬物療法)	無	54(69.23)	78	p=0.961	
	有	ダカルバジン	178(71.20)		250
		ベムラフェニブ	23(50.00)		46
		ニボルマブ	293(68.46)		428
		その他	54(61.36)		88
直近の治療(薬物療法)	無	72(72.73)	99	p=0.437	
	有	ダカルバジン	18(75.00)		24
		ベムラフェニブ	15(50.00)		30
		ニボルマブ	263(71.27)		369
		その他	4(100.00)		4
		2剤以上	8(38.10)		21

注) 同一症例で異なる前治療が実施された場合は、それぞれ個別に集計した。  
 検定結果が2つある場合は、上段が $\chi^2$ 検定結果、下段がCochran-Armitage検定(CA検定)結果である。

## 5. まとめ

- ・ 2015年8月より調査を開始し、2019年1月29日までに全調査票を回収・固定した。554例の調査票を収集し、547例を安全性解析対象症例とした。
- ・ 初発時の原発部位は皮膚メラノーマが50.3% (275/547例)、粘膜メラノーマが32.9% (180/547例)であった。また、過去にニボルマブ投与歴があったのは78.2% (428/547例)であった。
- ・ 本剤を4回投与完遂した症例の割合は44.6% (244/547例)であり、投与中止となった302例の主な理由は、「有害事象」が52.6% (159/302例)、「病勢進行または新病変の出現」が32.8% (99/302例)、「原疾患による死亡」が13.6% (41/302例)であった。
- ・ 副作用は69.47% (380/547例)に発現し、主な副作用は下痢12.43% (68/547例)、肝障害9.87% (54/547例)、大腸炎8.04% (44/547例)であった。
- ・ 重篤な副作用は40.77% (223/547例)に発現し、主な重篤な副作用は肝障害6.95% (38/547例)、大腸炎6.22% (34/547例)、下痢5.12% (28/547例)であった。
- ・ 各重点調査項目の副作用発現割合は、下痢・大腸炎・消化管穿孔20.29% (111/547例)、肝障害22.49% (123/547例)、皮膚障害22.12% (121/547例)、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全16.27% (89/547例)、末梢性ニューロパチー 2.01% (11/547例)、腎障害2.01% (11/547例)、間質性肺疾患3.47% (19/547例)、Infusion reaction 0.55% (3/547例)であった。悪性黒色腫の適正使用ガイド\*内「有害事象の対処法アルゴリズム」にて示されているステロイドによる処置、もしくはステロイドとインフリキシマブやミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制剤との併用による処置により、大部分の症例が回復または軽快していた。
- ・ 今回の結果より、使用実態下において本剤のベネフィット・リスクプロファイルに変更はなく、本剤の安全性および有効性に関する新たな懸念は確認されなかった。また、irAEの多くが管理可能であったことから、追加のリスク最小化策として提示している「有害事象の対処法アルゴリズム」の遵守が重要であると考えられた。

\*2021年3月現在: 適正使用ガイド(2020年12月作成)

別表1 副作用、重篤な副作用およびGrade 3以上の副作用発現率と3%以上発現した副作用

	副作用	重篤な副作用	Grade 3以上の副作用
調査症例数	547	547	547
副作用発現症例数(%)	380(69.47)	223(40.77)	201(36.75)
副作用発現件数	850	365	314
下痢	68(12.43)	28(5.12)	23(4.20)
肝障害	54(9.87)	38(6.95)	34(6.22)
大腸炎	44(8.04)	34(6.22)	25(4.57)
発熱	42(7.68)	16(2.93)	5(0.91)
甲状腺機能低下症	40(7.31)	6(1.10)	6(1.10)
発疹	31(5.67)	3(0.55)	4(0.73)
肝機能異常	30(5.48)	22(4.02)	19(3.47)
そう痒症	24(4.39)	1(0.18)	1(0.18)
下垂体機能低下症	21(3.84)	16(2.93)	15(2.74)
副腎機能不全	20(3.66)	16(2.93)	14(2.56)
下垂体炎	19(3.47)	16(2.93)	14(2.56)
間質性肺疾患	19(3.47)	13(2.38)	8(1.46)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(3.47)	7(1.28)	7(1.28)
倦怠感	18(3.29)	1(0.18)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(3.29)	8(1.46)	8(1.46)

別表2 重点調査項目：副作用および重篤な副作用の発現状況詳細

	副作用	重篤な副作用
<b>1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	111(20.29)	67(12.25)
副作用発現件数	129	77
胃腸障害	111(20.29)	67(12.25)
大腸炎	44(8.04)	34(6.22)
下痢	68(12.43)	28(5.12)
小腸炎	2(0.37)	2(0.37)
腸炎	13(2.38)	11(2.01)
消化管穿孔	1(0.18)	1(0.18)
腸管穿孔	1(0.18)	1(0.18)
<b>2) 肝障害</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	123(22.49)	73(13.35)
副作用発現件数	152	86
肝胆道系障害	91(16.64)	65(11.88)
肝機能異常	30(5.48)	22(4.02)
肝炎	1(0.18)	1(0.18)
肝障害	54(9.87)	38(6.95)
肝胆道系疾患	1(0.18)	-
薬物性肝障害	5(0.91)	4(0.73)
臨床検査	33(6.03)	9(1.65)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(3.29)	8(1.46)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(3.47)	7(1.28)
血中ビリルビン増加	1(0.18)	1(0.18)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.55)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(1.46)	2(0.37)
血中アルカリホスファターゼ増加	7(1.28)	3(0.55)
肝酵素上昇	5(0.91)	-

別表2 重点調査項目：副作用および重篤な副作用の発現状況詳細(つづき)

	副作用	重篤な副作用
<b>3) 皮膚障害</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	121(22.12)	12(2.19)
副作用発現件数	137	12
皮膚および皮下組織障害	121(22.12)	12(2.19)
円形脱毛症	1(0.18)	-
皮膚炎	2(0.37)	-
ざ瘡様皮膚炎	2(0.37)	-
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.18)	-
薬疹	9(1.65)	2(0.37)
湿疹	2(0.37)	-
紅斑	9(1.65)	1(0.18)
多形紅斑	6(1.10)	2(0.37)
結節性紅斑	1(0.18)	-
白斑	5(0.91)	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(0.55)	-
丘疹	1(0.18)	-
類天疱瘡	1(0.18)	-
痒疹	1(0.18)	-
そう痒症	24(4.39)	1(0.18)
発疹	31(5.67)	3(0.55)
紅斑性皮疹	2(0.37)	-
斑状皮疹	1(0.18)	-
斑状丘疹状皮疹	4(0.73)	-
皮膚変色	1(0.18)	-
皮膚障害	14(2.56)	-
ステイーヴンス・ジョンソン症候群	2(0.37)	2(0.37)
蕁麻疹	10(1.83)	-
後天性毛髪色素欠乏症	1(0.18)	-
中毒性皮疹	2(0.37)	-
丘疹-紅皮症(太藤)	1(0.18)	1(0.18)
<b>4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	89(16.27)	44(8.04)
副作用発現件数	124	63
感染症および寄生虫症	1(0.18)	1(0.18)
副腎炎	1(0.18)	1(0.18)
内分泌障害	81(14.81)	43(7.86)
副腎機能不全	20(3.66)	16(2.93)
急性副腎皮質機能不全	1(0.18)	1(0.18)
下垂体機能低下症	21(3.84)	16(2.93)
甲状腺機能低下症	40(7.31)	6(1.10)
続発性副腎皮質機能不全	6(1.10)	6(1.10)
甲状腺炎	4(0.73)	-
下垂体炎	19(3.47)	16(2.93)
臨床検査	9(1.65)	1(0.18)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(0.73)	1(0.18)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3(0.55)	-
遊離サイロキシン減少	3(0.55)	-
遊離サイロキシン増加	2(0.37)	-

別表2 重点調査項目：副作用および重篤な副作用の発現状況詳細(つづき)

	副作用	重篤な副作用
<b>5) 末梢性ニューロパチー</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	11(2.01)	6(1.10)
副作用発現件数	12	7
神経系障害	10(1.83)	5(0.91)
ギラン・バレー症候群	2(0.37)	2(0.37)
感覚鈍麻	2(0.37)	-
末梢性ニューロパチー	6(1.10)	4(0.73)
末梢性運動ニューロパチー	1(0.18)	-
筋骨格系および結合組織障害	1(0.18)	1(0.18)
筋力低下	1(0.18)	1(0.18)
<b>6) 腎障害</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	11(2.01)	7(1.28)
副作用発現件数	12	8
腎および尿路障害	9(1.65)	7(1.28)
着色尿	1(0.18)	-
ネフローゼ症候群	1(0.18)	1(0.18)
腎障害	2(0.37)	2(0.37)
尿閉	1(0.18)	-
尿細管間質性腎炎	1(0.18)	1(0.18)
腎機能障害	1(0.18)	1(0.18)
急性腎障害	2(0.37)	2(0.37)
腎前性腎不全	1(0.18)	1(0.18)
臨床検査	2(0.37)	-
血中クレアチニン増加	2(0.37)	-
<b>7) 間質性肺疾患</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	19(3.47)	13(2.38)
副作用発現件数	19	13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19(3.47)	13(2.38)
間質性肺疾患	19(3.47)	13(2.38)
<b>8) Infusion reaction</b>		
調査症例数	547	547
副作用発現症例数(%)	3(0.55)	0(0.00)
副作用発現件数	3	0
傷害、中毒および処置合併症	3(0.55)	-
注入に伴う反応	3(0.55)	-

別表3 重点調査項目とMedDRA SOC・SMQ・PT

重点調査項目	SOC・SMQ・PT (特に説明がない場合はPT)
下痢、大腸炎、 消化管穿孔	大腸炎
	小腸炎
	腸炎
	下痢
	排便回数増加
	消化管穿孔
	腸管穿孔
	大腸穿孔
	小腸穿孔
肝障害	SOC「肝胆道系障害」
	血中乳酸脱水素酵素増加
	血中アルカリホスファターゼ増加
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	血中ビリルビン増加
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
	トランスアミナーゼ上昇
	肝酵素上昇
	肝機能検査値上昇
	肝機能検査異常
	皮膚障害
下垂体炎、 下垂体機能 低下症、甲状腺 機能低下、 副腎機能不全	副腎機能不全
	急性副腎皮質機能不全
	続発性副腎皮質機能不全
	グルココルチコイド欠乏症
	下垂体機能低下症
	下垂体炎
	甲状腺機能低下症
	甲状腺炎
	自己免疫性甲状腺炎
	副腎炎
	血中甲状腺刺激ホルモン減少
	血中甲状腺刺激ホルモン増加
	サイロキシン減少
	サイロキシン増加
	遊離サイロキシン減少
	遊離サイロキシン増加

重点調査項目	SOC・SMQ・PT (特に説明がない場合はPT)
末梢性 ニューロパチー	SMQ「末梢性ニューロパチー」
腎障害	SOC「腎および尿路障害」
	血中クレアチニン増加
	腎クレアチニン・クリアランス減少
間質性肺疾患	肺臓炎
	間質性肺疾患
	肺浸潤
	急性呼吸窮迫症候群
	急性呼吸不全
Infusion reaction	薬物過敏症
	過敏症
	アナフィラキシー反応
	アナフィラキシーショック
	アナフィラキシー様反応
	アナフィラキシー様ショック
	透析膜反応
	注入に伴う反応
	アナフィラキシー性輸血反応
	羊水塞栓症
	気管支閉塞
	気管支痙攣
	気管支浮腫
	可逆性気道閉塞
	喉頭蓋浮腫
	喉頭浮腫
	喉頭痙攣
喉頭気管浮腫	
喉頭閉塞	
咽頭浮腫	
血管浮腫	

※MedDRA/J Version 21.1

別表4 重点調査項目:事象別投与状況

副作用	投与継続	投与延期	減量して投与継続	投与中止	投与終了後発現
<b>1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔</b>					
調査症例数	111	111	111	111	111
副作用発現症例数(%)	30(27.03)	18(16.22)	0(0.00)	54(48.65)	13(11.71)
副作用発現件数	31	20	0	64	14
胃腸障害	30(27.03)	18(16.22)	-	54(48.65)	13(11.71)
大腸炎	3(2.70)	7(6.31)	-	28(25.23)	6(5.41)
下痢	27(24.32)	11(9.91)	-	26(23.42)	4(3.60)
小腸炎	-	-	-	2(1.80)	-
腸炎	1(0.90)	2(1.80)	-	7(6.31)	3(2.70)
消化管穿孔	-	-	-	-	1(0.90)
腸管穿孔	-	-	-	1(0.90)	-
<b>2) 肝障害</b>					
調査症例数	123	123	123	123	123
副作用発現症例数(%)	30(24.39)	21(17.07)	0(0.00)	64(52.03)	9(7.32)
副作用発現件数	42	25	0	76	9
肝胆道系障害	13(10.57)	15(12.20)	-	55(44.72)	8(6.50)
肝機能異常	5(4.07)	5(4.07)	-	15(12.20)	5(4.07)
肝炎	-	-	-	1(0.81)	-
肝障害	6(4.88)	10(8.13)	-	35(28.46)	3(2.44)
肝胆道系疾患	1(0.81)	-	-	-	-
薬物性肝障害	1(0.81)	-	-	4(3.25)	-
臨床検査	17(13.82)	6(4.88)	-	10(8.13)	1(0.81)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(5.69)	4(3.25)	-	7(5.69)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(5.69)	4(3.25)	-	7(5.69)	1(0.81)
血中ビリルビン増加	-	-	-	1(0.81)	-
血中乳酸脱水素酵素増加	3(2.44)	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(4.88)	-	-	2(1.63)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	3(2.44)	-	-	4(3.25)	-
肝酵素上昇	3(2.44)	2(1.63)	-	-	-



別表4 重点調査項目：事象別投与状況(つづき)

副作用	投与継続	投与延期	減量して投与継続	投与中止	投与終了後発現
<b>3) 皮膚障害</b>					
調査症例数	121	121	121	121	121
副作用発現症例数(%)	82(67.77)	17(14.05)	0(0.00)	20(16.53)	7(5.79)
副作用発現件数	90	19	0	21	7
皮膚および皮下組織障害	82(67.77)	17(14.05)	-	20(16.53)	7(5.79)
円形脱毛症	-	-	-	-	1(0.83)
皮膚炎	2(1.65)	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	2(1.65)	-	-	-	-
全身性剥脱性皮膚炎	-	1(0.83)	-	-	-
薬疹	4(3.31)	1(0.83)	-	3(2.48)	1(0.83)
湿疹	2(1.65)	-	-	-	-
紅斑	6(4.96)	2(1.65)	-	1(0.83)	-
多形紅斑	1(0.83)	2(1.65)	-	3(2.48)	-
結節性紅斑	1(0.83)	-	-	-	-
白斑	1(0.83)	-	-	2(1.65)	2(1.65)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(2.48)	-	-	-	-
丘疹	-	1(0.83)	-	-	-
類天疱瘡	1(0.83)	-	-	-	-
痒疹	1(0.83)	-	-	-	-
そう痒症	20(16.53)	3(2.48)	-	1(0.83)	-
発疹	21(17.36)	6(4.96)	-	3(2.48)	1(0.83)
紅斑性皮疹	2(1.65)	-	-	-	-
斑状皮疹	1(0.83)	-	-	-	-
斑状丘疹状皮疹	3(2.48)	-	-	-	1(0.83)
皮膚変色	-	-	-	-	1(0.83)
皮膚障害	8(6.61)	3(2.48)	-	3(2.48)	-
スティーヴンス・ジョンソン症候群	-	-	-	2(1.65)	-
蕁麻疹	9(7.44)	-	-	1(0.83)	-
後天性毛髪色素欠乏症	-	-	-	1(0.83)	-
中毒性皮疹	2(1.65)	-	-	-	-
丘疹-紅皮症(太藤)	-	-	-	1(0.83)	-

別表4 重点調査項目：事象別投与状況(つづき)

副作用	投与継続	投与延期	減量して投与継続	投与中止	投与終了後発現
<b>4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全</b>					
調査症例数	89	89	89	89	89
副作用発現症例数(%)	29(32.58)	12(13.48)	0(0.00)	22(24.72)	30(33.71)
副作用発現件数	37	18	0	30	39
感染症および寄生虫症	-	-	-	1(1.12)	-
副腎炎	-	-	-	1(1.12)	-
内分泌障害	23(25.84)	11(12.36)	-	22(24.72)	27(30.34)
副腎機能不全	4(4.49)	2(2.25)	-	6(6.74)	8(8.99)
急性副腎皮質機能不全	-	-	-	1(1.12)	-
下垂体機能低下症	4(4.49)	5(5.62)	-	4(4.49)	8(8.99)
甲状腺機能低下症	17(19.10)	5(5.62)	-	8(8.99)	10(11.24)
続発性副腎皮質機能不全	1(1.12)	1(1.12)	-	1(1.12)	3(3.37)
甲状腺炎	-	2(2.25)	-	-	2(2.25)
下垂体炎	3(3.37)	2(2.25)	-	9(10.11)	5(5.62)
臨床検査	7(7.87)	1(1.12)	-	-	3(3.37)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(1.12)	1(1.12)	-	-	2(2.25)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(2.25)	-	-	-	1(1.12)
遊離サイロキシン減少	3(3.37)	-	-	-	-
遊離サイロキシン増加	2(2.25)	-	-	-	-
<b>5) 末梢性ニューロパチー</b>					
調査症例数	11	11	11	11	11
副作用発現症例数(%)	2(18.18)	2(18.18)	0(0.00)	7(63.64)	0(0.00)
副作用発現件数	2	2	0	8	0
神経系障害	2(18.18)	2(18.18)	-	6(54.55)	-
ギラン・バレー症候群	-	-	-	2(18.18)	-
感覚鈍麻	-	1(9.09)	-	1(9.09)	-
末梢性ニューロパチー	2(18.18)	1(9.09)	-	3(27.27)	-
末梢性運動ニューロパチー	-	-	-	1(9.09)	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	1(9.09)	-
筋力低下	-	-	-	1(9.09)	-

別表4 重点調査項目：事象別投与状況(つづき)

副作用	投与継続	投与延期	減量して投与継続	投与中止	投与終了後発現
<b>6) 腎障害</b>					
調査症例数	11	11	11	11	11
副作用発現症例数(%)	3(27.27)	1(9.09)	0(0.00)	4(36.36)	3(27.27)
副作用発現件数	3	2	0	4	3
腎および尿路障害	1(9.09)	1(9.09)	-	4(36.36)	3(27.27)
着色尿	1(9.09)	-	-	-	-
ネフローゼ症候群	-	-	-	1(9.09)	-
腎障害	-	-	-	1(9.09)	1(9.09)
尿閉	-	-	-	1(9.09)	-
尿細管間質性腎炎	-	1(9.09)	-	-	-
腎機能障害	-	1(9.09)	-	-	-
急性腎障害	-	-	-	1(9.09)	1(9.09)
腎前性腎不全	-	-	-	-	1(9.09)
臨床検査	2(18.18)	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	2(18.18)	-	-	-	-
<b>7) 間質性肺疾患</b>					
調査症例数	19	19	19	19	19
副作用発現症例数(%)	2(10.53)	1(5.26)	0(0.00)	14(73.68)	2(10.53)
副作用発現件数	2	1	0	14	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(10.53)	1(5.26)	-	14(73.68)	2(10.53)
間質性肺疾患	2(10.53)	1(5.26)	-	14(73.68)	2(10.53)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、“投与中止>投与延期>減量して投与継続>投与継続>投与終了後発現>不明・未記載”の優先順位を適用し集計した。

<表の見方>

調査症例数: 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%): 各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各本剤の投与状況が選択された症例数とその割合

副作用発現件数: 該当する本剤の投与状況が選択された事象の件数

別表5 重点調査項目：事象別転帰

1) 下痢・大腸炎・消化管穿孔								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが 後遺症あり	本事象に より死亡	不明		
調査症例数	111	111	111	111	111	111		
副作用発現症例数(%)	71(63.96)	36(32.43)	3(2.70)	1(0.90)	1(0.90)	2(1.80)	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現件数	82	40	3	1	1	2		
胃腸障害	71(63.96)	36(32.43)	3(2.70)	1(0.90)	1(0.90)	2(1.80)	-	-
大腸炎	24(21.62)	18(16.22)	1(0.90)	-	-	1(0.90)	33.2 ± 24.8	(2/29.5/132)
下痢	49(44.14)	16(14.41)	2(1.80)	-	-	1(0.90)	29.6 ± 31.2	(2/20.0/166)
小腸炎	1(0.90)	1(0.90)	-	-	-	-	12.5 ± 0.7	(12/12.5/13)
腸炎	8(7.21)	5(4.50)	-	-	-	-	40.1 ± 21.1	(12/34.0/79)
消化管穿孔	-	-	-	1(0.90)	-	-	-	-
腸管穿孔	-	-	-	-	1(0.90)	-	-	-
2) 肝障害								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが 後遺症あり	本事象に より死亡	不明		
調査症例数	123	123	123	123	123	123		
副作用発現症例数(%)	70(56.91)	35(28.46)	18(14.63)	0(0.00)	1(0.81)	0(0.00)	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現件数	88	40	23	0	1	0		
肝胆道系障害	49(39.84)	31(25.20)	10(8.13)	-	1(0.81)	-	-	-
肝機能異常	19(15.45)	9(7.32)	2(1.63)	-	-	-	63.0 ± 87.4	(8/43.5/448)
肝炎	1(0.81)	-	-	-	-	-	78.0 ± -	(78/78.0/78)
肝障害	25(20.33)	20(16.26)	8(6.50)	-	1(0.81)	-	54.7 ± 45.4	(3/36.0/178)
肝胆道系疾患	1(0.81)	-	-	-	-	-	50.0 ± -	(50/50.0/50)
薬物性肝障害	3(2.44)	2(1.63)	-	-	-	-	105.0 ± 50.9	(22/112.0/161)
臨床検査	22(17.89)	4(3.25)	8(6.50)	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14(11.38)	2(1.63)	2(1.63)	-	-	-	62.3 ± 43.6	(15/44.0/158)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(12.20)	2(1.63)	2(1.63)	-	-	-	64.6 ± 50.5	(15/45.0/169)
血中ビリルビン増加	1(0.81)	-	-	-	-	-	6.0 ± -	(6/6.0/6)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	3(2.44)	-	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(3.25)	3(2.44)	1(0.81)	-	-	-	101.6 ± 93.5	(9/59.0/267)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(2.44)	2(1.63)	2(1.63)	-	-	-	66.4 ± 53.8	(18/57.0/158)
肝酵素上昇	2(1.63)	-	3(2.44)	-	-	-	46.5 ± 48.8	(12/46.5/81)

別表5 重点調査項目:事象別転帰(つづき)

3) 皮膚障害								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが 後遺症あり	本事象に より死亡	不明		
調査症例数	121	121	121	121	121	121	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現症例数(%)	70(57.85)	36(29.75)	14(11.57)	0(0.00)	0(0.00)	3(2.48)		
副作用発現件数	76	42	15	0	0	4		
皮膚および皮下組織障害	70(57.85)	36(29.75)	14(11.57)	-	-	3(2.48)	-	-
円形脱毛症	1(0.83)	-	-	-	-	-	152.0 ± -	(152/152.0/152)
皮膚炎	1(0.83)	1(0.83)	-	-	-	-	158.5 ± 194.5	(21/158.5/296)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.83)	1(0.83)	-	-	-	-	36.0 ± 19.8	(22/36.0/50)
全身性剥脱性皮膚炎	-	1(0.83)	-	-	-	-	15.0 ± -	(15/15.0/15)
薬疹	5(4.13)	4(3.31)	-	-	-	-	52.0 ± 34.3	(5/62.0/110)
湿疹	2(1.65)	-	-	-	-	-	23.0 ± 7.1	(18/23.0/28)
紅斑	5(4.13)	4(3.31)	-	-	-	-	26.1 ± 19.6	(5/16.0/58)
多形紅斑	6(4.96)	-	-	-	-	-	62.5 ± 47.1	(9/56.0/143)
結節性紅斑	-	-	1(0.83)	-	-	-	-	-
白斑	-	-	5(4.13)	-	-	-	-	-
手掌・足底発赤 知覚不全症候群	2(1.65)	1(0.83)	-	-	-	-	32.7 ± 28.6	(8/26.0/64)
丘疹	1(0.83)	-	-	-	-	-	15.0 ± -	(15/15.0/15)
類天疱瘡	-	-	1(0.83)	-	-	-	-	-
痒疹	-	1(0.83)	-	-	-	-	22.0 ± -	(22/22.0/22)
そう痒症	13(10.74)	8(6.61)	1(0.83)	-	-	2(1.65)	56.3 ± 66.5	(2/40.0/296)
発疹	17(14.05)	10(8.26)	2(1.65)	-	-	2(1.65)	30.4 ± 28.7	(7/18.0/99)
紅斑性皮膚疹	1(0.83)	-	1(0.83)	-	-	-	99.0 ± -	(99/99.0/99)
斑状皮膚疹	-	1(0.83)	-	-	-	-	11.0 ± -	(11/11.0/11)
斑状丘疹状皮膚疹	2(1.65)	1(0.83)	1(0.83)	-	-	-	121.3 ± 84.0	(36/124.0/204)
皮膚変色	-	-	1(0.83)	-	-	-	-	-
皮膚障害	10(8.26)	4(3.31)	-	-	-	-	53.2 ± 30.2	(8/51.0/100)
スティーヴンス・ ジョンソン症候群	2(1.65)	-	-	-	-	-	51.5 ± 46.0	(19/51.5/84)
蕁麻疹	6(4.96)	4(3.31)	-	-	-	-	41.6 ± 51.9	(4/18.0/164)
後天性毛髪色素 欠乏症	-	-	1(0.83)	-	-	-	-	-
中毒性皮膚疹	1(0.83)	1(0.83)	-	-	-	-	35.5 ± 38.9	(8/35.5/63)
丘疹-紅皮症(太藤)	-	-	1(0.83)	-	-	-	-	-

別表5 重点調査項目:事象別転帰(つづき)

4) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明		
調査症例数	89	89	89	89	89	89	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現症例数(%)	31(34.83)	34(38.20)	28(31.46)	1(1.12)	0(0.00)	4(4.49)		
副作用発現件数	37	43	39	1	0	4		
感染症および寄生虫症	-	1(1.12)	-	-	-	-	-	-
副腎炎	-	1(1.12)	-	-	-	-	9.0 ± -	(9/9.0/9)
内分泌障害	26(29.21)	33(37.08)	26(29.21)	1(1.12)	-	3(3.37)	-	-
副腎機能不全	3(3.37)	8(8.99)	9(10.11)	-	-	-	43.7 ± 57.6	(6/22.0/173)
急性副腎皮質機能不全	1(1.12)	-	-	-	-	-	41.0 ± -	(41/41.0/41)
下垂体機能低下症	5(5.62)	8(8.99)	8(8.99)	-	-	-	63.5 ± 58.1	(7/47.0/208)
甲状腺機能低下症	17(19.10)	9(10.11)	12(13.48)	-	-	2(2.25)	88.0 ± 97.2	(8/72.5/490)
続発性副腎皮質機能不全	-	5(5.62)	1(1.12)	-	-	-	41.8 ± 51.8	(10/22.0/134)
甲状腺炎	1(1.12)	2(2.25)	-	-	-	1(1.12)	76.0 ± 29.5	(50/70.0/108)
下垂体炎	3(3.37)	9(10.11)	6(6.74)	1(1.12)	-	-	52.7 ± 61.2	(9/28.0/209)
臨床検査	5(5.62)	1(1.12)	3(3.37)	-	-	1(1.12)	-	-
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4(4.49)	-	-	-	-	-	43.3 ± 14.6	(27/43.0/60)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(2.25)	-	1(1.12)	-	-	-	66.5 ± 55.9	(27/66.5/106)
遊離サイロキシン減少	-	1(1.12)	1(1.12)	-	-	1(1.12)	128.0 ± -	(128/128.0/128)
遊離サイロキシン増加	1(1.12)	-	1(1.12)	-	-	-	123.0 ± -	(123/123.0/123)
5) 末梢性ニューロパチー								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明		
調査症例数	11	11	11	11	11	11	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現症例数(%)	3(27.27)	3(27.27)	5(45.45)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
副作用発現件数	3	3	6	0	0	0		
神経系障害	3(27.27)	3(27.27)	4(36.36)	-	-	-	-	-
ギラン・バレー症候群	-	-	2(18.18)	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	-	1(9.09)	1(9.09)	-	-	-	141.0 ± -	(141/141.0/141)
末梢性ニューロパチー	2(18.18)	2(18.18)	2(18.18)	-	-	-	36.8 ± 31.8	(16/23.5/84)
末梢性運動ニューロパチー	1(9.09)	-	-	-	-	-	47.0 ± -	(47/47.0/47)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	1(9.09)	-	-	-	-	-
筋力低下	-	-	1(9.09)	-	-	-	-	-

別表5 重点調査項目:事象別転帰(つづき)

6) 腎障害								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明		
調査症例数	11	11	11	11	11	11	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現症例数(%)	5(45.45)	4(36.36)	1(9.09)	0(0.00)	1(9.09)	0(0.00)		
副作用発現件数	5	5	1	0	1	0		
腎および尿路障害	3(27.27)	4(36.36)	1(9.09)	-	1(9.09)	-	-	-
着色尿	1(9.09)	-	-	-	-	-	7.0 ± -	(7/7.0/7)
ネフローゼ症候群	-	1(9.09)	-	-	-	-	33.0 ± -	(33/33.0/33)
腎障害	1(9.09)	-	-	-	1(9.09)	-	11.0 ± -	(11/11.0/11)
尿閉	-	1(9.09)	-	-	-	-	35.0 ± -	(35/35.0/35)
尿細管間質性腎炎	-	1(9.09)	-	-	-	-	82.0 ± -	(82/82.0/82)
腎機能障害	-	1(9.09)	-	-	-	-	82.0 ± -	(82/82.0/82)
急性腎障害	-	1(9.09)	1(9.09)	-	-	-	33.0 ± -	(33/33.0/33)
腎前性腎不全	1(9.09)	-	-	-	-	-	588.0 ± -	(588/588.0/588)
臨床検査	2(18.18)	-	-	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	2(18.18)	-	-	-	-	-	63.5 ± 50.2	(28/63.5/99)
7) 間質性肺疾患								
副作用	転帰						軽快/回復までの日数	
	回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり	本事象により死亡	不明		
調査症例数	19	19	19	19	19	19	平均 ± 標準偏差 (最小値/中央値/最大値)	
副作用発現症例数(%)	9(47.37)	9(47.37)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
副作用発現件数	9	9	1	0	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(47.37)	9(47.37)	1(5.26)	-	-	-	-	-
間質性肺疾患	9(47.37)	9(47.37)	1(5.26)	-	-	-	40.9 ± 47.5	(14/26.5/183)

注) 同一症例で同一事象が複数回発現している場合は、“本事象により死亡>不明>回復したが後遺症あり>未回復>軽快>回復”の優先順位を適用し集計した。

<表の見方>

調査症例数:各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例数

副作用発現症例数(%):各重点調査項目に該当する副作用を発現した症例において、各転帰となった症例数とその割合

副作用発現件数:該当する転帰となった事象の件数

