

**ルタテラ静注 一般使用成績調査
(CAAA601A11401, ソマトスタチン受容体陽性
の神経内分泌腫瘍)
の最終集計結果 (再審査結果通知書受領前)**

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、ルタテラ静注一般使用成績調査 (CAAA601A11401, ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍) の最終集計結果 (再審査結果通知書受領前) 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 (NovartisPRO) に掲載致しました。

＜留意点＞

- 2021 年 9 月～2025 年 6 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 2023 年 3 月改訂 (第 5 版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

【用法及び用量】

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。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	3
図 一 覧	5
1 調査の要約	6
2 略号一覧	9
3 結果	9
3.1 症例構成	10
3.2 患者背景	10
3.3 本剤の投与状況	16
3.3.1 本調査の中止状況	20
3.3.2 退出基準確認時の線量当量率	20
3.4 安全性	25
3.4.1 安全性検討事項	25
3.4.2 安全性検討事項以外の有害事象及び副作用	35
3.4.3 死亡	36
3.4.4 臨床検査値	38
3.4.5 患者要因別の安全性解析	38
3.4.6 特別な背景を有する患者	69
3.5 有効性	70
3.6 その他の解析	70
3.6.1 本剤による治療結果	70
4 考察	71
4.1 調査結果の概要及び考察	71
4.1.1 安全性	71
4.1.2 有効性	74
4.2 調査方法等の限界	75
4.3 結果の解釈	75
4.4 一般化可能性	75
5 結論	75
6 付録	76

表 一 覧

Table 3-1	症例構成	10
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	11
Table 3-3	投与状況（安全性解析対象症例）	16
Table 3-4	本調査を中止した症例の内訳（安全性解析対象症例）	20
Table 3-5	線量当量率（安全性解析対象症例）	20
Table 3-6	安全性検討事項に関連する有害事象の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	27
Table 3-7	安全性検討事項に関連する重篤な有害事象の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	28
Table 3-8	安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	29
Table 3-9	安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（初回発現）（安全性解析対象症例）	30
Table 3-10	安全性検討事項に関連する副作用の重篤度及び転帰（PT 別）（安全性解析対象症例）	31
Table 3-11	安全性検討事項に関連する重篤な副作用の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	32
Table 3-12	死亡（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	36
Table 3-13	死亡一覧表（安全性解析対象症例）	37
Table 3-14	合併症：腎疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	40
Table 3-15	合併症：血液疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	43
Table 3-16	年齢（高齢者, 非高齢者）別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	45
Table 3-17	年齢（後期高齢者, 非後期高齢者）別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	47
Table 3-18	転移の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	49
Table 3-19	NEN の治療歴の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	52
Table 3-20	BMI（低体重）の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	54
Table 3-21	BMI（肥満）の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	56
Table 3-22	ECOG PS 別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	58

Table 3-23	既往歴：腎疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）	61
Table 3-24	既往歴：血液疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）	63
Table 3-25	機能性・非機能性の区分別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）	65
Table 3-26	ソマトスタチンアナログ治療薬の併用の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）	67
Table 6-1	ECOG Performance Status	76
Table 6-2	膵 NEN の WHO 分類 2017	76
Table 6-3	消化管 NEN の WHO 分類 2019	76
Table 6-4	肺 NEN の WHO 分類 2015	77
Table 6-5	SSTR イメージングの集積スコアの基準	77
Table 6-6	SSTR2 のスコアリングの指標	77
Table 6-7	安全性検討事項の定義	78
Table 6-8	有害事象発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）	78
Table 6-9	副作用発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）	81
Table 6-10	赤血球（ $10^4/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	84
Table 6-11	ヘモグロビン（g/dL）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	85
Table 6-12	白血球（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	86
Table 6-13	好中球（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	86
Table 6-14	単球（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	87
Table 6-15	リンパ球（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	88
Table 6-16	血小板（ $10^4/\mu\text{L}$ ）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	88
Table 6-17	クレアチニン（mg/dL）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	89
Table 6-18	BUN（mg/dL）の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）	90
Table 6-19	安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）	108

図 一 覧

Figure 3-1	1 回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）	22
Figure 3-2	2 回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）	23
Figure 3-3	3 回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）	24
Figure 3-4	4 回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）	25
Figure 6-1	赤血球 ($10^4/\mu\text{L}$) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	91
Figure 6-2	ヘモグロビン (g/dL) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	92
Figure 6-3	白血球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	93
Figure 6-4	好中球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	94
Figure 6-5	単球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	95
Figure 6-6	リンパ球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	96
Figure 6-7	血小板 ($10^4/\mu\text{L}$) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	97
Figure 6-8	クレアチニン (mg/dL) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	98
Figure 6-9	BUN (mg/dL) の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	99
Figure 6-10	赤血球 ($10^4/\mu\text{L}$) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	100
Figure 6-11	ヘモグロビン (g/dL) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	101
Figure 6-12	白血球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	102
Figure 6-13	好中球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	103
Figure 6-14	単球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	104
Figure 6-15	リンパ球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	105
Figure 6-16	血小板 ($10^4/\mu\text{L}$) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	106
Figure 6-17	クレアチニン (mg/dL) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）	107
Figure 6-18	BUN (mg/dL) の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例） ..	108

1 調査の要約

調査の標題	ルタテラ静注 一般使用成績調査（ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍，CAAA601A11401）
NIS の種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
キーワード	日本，ルテチウムオキシドトレオチド（ ¹⁷⁷ Lu），ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍，非介入試験，製造販売後調査
根拠及び背景	本剤の医薬品リスク管理計画書では重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして，「腎機能障害」，「骨髄抑制」，「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」，及び「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」を設定しており，日本人患者に対するルタテラ静注（以下，本剤）の投与経験は限られていることから，これらの事象について製造販売後の発現状況等に関する情報を把握するため，一般使用成績調査（全例調査）を計画した。
調査の目的	本調査は承認条件に基づく全例調査として本剤の使用実態下における「腎機能障害」，「骨髄抑制」，「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」，及び「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」の発現状況等に関する情報を収集する。
調査デザイン	本調査は，対照群を設定しない，中央登録方式，全例調査方式の多施設共同の観察研究である。
調査対象集団	選択基準 製造販売後の一定期間，以下の効能・効果において本剤を使用したすべての患者 効能・効果：ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍 なお，本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象患者とし，契約締結後の症例登録を可能とすることで，製造販売後に本剤を投与した患者をすべて本調査へ組み込むこととした。本剤が投与された全症例を対象とするため，適応外使用患者も症例登録することとした。 除外基準 該当なし
調査項目	登録項目（検定日，患者識別コード，性別，生年月又は本剤 1 回目投与時の年齢，本剤の成分に対する過敏症の既往歴，使用理由），患者背景，ソマトスタチン受容体の確認結果，その他の画像診断結果，NEN の治療歴，本剤の投与状況，本剤以外の NEN 治療薬の使用状況，バイタルサイン・臨床検査等，安全性検討事項に関連する有害事象，妊娠の有無，死亡，次の本剤投与予定，本剤による治療結果
結果	【調査の概要】 2021 年 9 月 29 日より本調査を開始し，調査終了日（データベースロック，2025 年 6 月 10 日）までに，調査票記録対象症例として 347 例が登録された。安全性解析対象除外症例はなく，347 例すべてを安全性解析対象症例とした。 安全性解析対象症例のうち，男性は 57.9%（201 例）であった。本剤投与開始時点の年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（23～87 歳）であり，65 歳未

満が 53.9% (187 例), 65 歳以上が 46.1% (160 例) であった。NEN の原発部位による分類 (複数選択) は, 「膵 NET」が 48.1% (167 例), 「消化管 NET」が 35.4% (123 例), 「肺 NET」が 4.9% (17 例), 「胸腺 NET」が 3.5% (12 例), 及び「原発不明の NET」が 3.2% (11 例) であった。ECOG PS は 0 が 66.9% (232 例), 1 が 26.8% (93 例), 2 が 4.3% (15 例), 3 が 1.4% (5 例), 及び 4 が 0% (0 例) であった。機能性・非機能性の区分は, 「機能性腫瘍」が 8.9% (31 例), 「非機能性腫瘍」が 90.5% (314 例) であった。機能性腫瘍の詳細 (複数選択) は, 「ガストリノーマ」が 3.5% (12 例), 「インスリノーマ」が 2.6% (9 例), 「グルカゴノーマ」及び「ACTH オーマ」が各 1.2% (4 例), 及び「VIP オーマ」が 0.6% (2 例) であった。主な検体採取部位 (原発部位, 複数選択) は, 膵臓が 32.9% (114 例), 直腸が 17.0% (59 例), 十二指腸, 肺, 及び胸腺が各 3.2% (11 例) であった。NEN の治療歴 [ソマトスタチンアナログ治療薬 (本剤初回投与 6 週間前～本剤初回投与前日まで)] は, 「なし」が 81.0% (281 例), 「あり」が 18.2% (63 例) であり, ソマトスタチンアナログ治療薬の内訳は, ランレオチド酢酸塩が 15.0% (52 例) 及びオクトレオチド酢酸塩が 3.5% (12 例) であった。

本剤総投与回数は, 1 回が 8.4% (29 例), 2 回が 10.7% (37 例), 3 回が 6.1% (21 例), 4 回が 73.5% (255 例), 及び 5 回が 1.4% (5 例) であった。本剤投与量の平均値 (標準偏差) は, 1 回目が 7.22 (0.612) GBq, 2 回目が 7.11 (0.865) GBq, 3 回目が 7.08 (0.862) GBq, 4 回目が 7.04 (0.887) GBq, 及び 5 回目が 6.56 (0.981) GBq であった。制吐剤は, いずれの投与回においても多くの症例で前投与されていた。

【安全性】

以下のとおり, 本調査で認められた, 安全性検討事項に関連する有害事象及び副作用の発現割合は, NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験), Erasmus MC 試験 (海外第 I/II 相臨床試験), P-1515-11 試験 (国内第 I 相臨床試験) 又は P-1515-12 試験 (国内第 I/II 相臨床試験) の結果と特段の違いは認められなかった。

- 安全性検討事項の「腎機能障害」に関連する有害事象の発現割合は 11.0% (38 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 1.7% (6 例), 副作用の発現割合は 9.2% (32 例), Grade 3 以上の副作用の発現割合は 1.4% (5 例) であった。
- 安全性検討事項の「骨髄抑制」に関連する有害事象の発現割合は 48.1% (167 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 20.2% (70 例), 副作用の発現割合は 47.6% (165 例), Grade 3 以上の副作用の発現割合は 20.2% (70 例) であった。
- 安全性検討事項の「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する有害事象の発現割合は 10.7% (37 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 4.6% (16 例) であり, いずれも副作用であった。Grade 3 以上の副作用は, 骨髄抑制が 4.6% (16 例) 及び形質細胞性骨髄腫が 0.3% (1 例) であった。
- 安全性検討事項の「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」に関連する有害事象の発現割合は 1.4% (5 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 0.9% (3 例) であり, いずれも副作用であった。
- 安全性検討事項の「腎機能障害」に関連する副作用に関して, オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は, 「合併症: 腎疾患の有無」

	及び「既往歴：血液疾患の有無」であった。「腎機能障害」に関連する副作用の発現割合は、腎疾患の合併がある症例で 18.8% (9/48 例)、合併がない症例で 7.7% (23/299 例) であった (オッズ比：2.77, 95%CI：1.20, 6.42)。また、血液疾患の既往歴がある症例で 66.7% (2/3 例)、既往歴がない症例で 8.7% (30/343 例) であった (オッズ比：20.87, 95%CI：1.84, 236.90)。腎疾患の合併及び血液疾患の既往が「腎機能障害」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。 - 安全性検討事項の「骨髄抑制」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：血液疾患の有無」及び「年齢（高齢者）」であった。「骨髄抑制」に関連する副作用の発現割合は、血液疾患の合併がある症例で 72.9% (35/48 例)、合併がない症例で 43.5% (130/299 例) であった (オッズ比：3.50, 95%CI：1.78, 6.88)。また、年齢が 65 歳以上の症例で 55.0% (88/160 例)、65 歳未満の症例で 41.2% (77/187 例) であった (オッズ比：1.75, 95%CI：1.14, 2.67)。血液疾患の合併及び年齢（高齢者）が「骨髄抑制」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。 - 安全性検討事項の「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：血液疾患の有無」及び「ECOG PS」であった。「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現割合は、血液疾患の合併がある症例で 20.8% (10/48 例)、合併がない症例で 9.0% (27/299 例) であった (オッズ比：2.65, 95%CI：1.19, 5.91)。また、ECOG PS が 2 以上の症例で 25.0% (5/20 例)、0 から 1 の症例で 9.5% (31/325 例) であった (オッズ比：3.16, 95%CI：1.08, 9.29)。血液疾患の合併及び ECOG PS が「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。 - 安全性検討事項の「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「ECOG PS」であった。「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の発現割合は、ECOG PS が 2 以上の症例で 10.0% (2/20 例)、0 から 1 の症例で 0.9% (3/325 例) であった (オッズ比：11.93, 95%CI：1.87, 75.93)。ECOG PS が「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。 - 安全性解析対象症例 347 例のうち、観察期間中に死亡が報告された症例は 44 例であった。死因の内訳は、原疾患の悪化が 37 例、有害事象が 6 例、その他が 1 例であった。6 例の死亡に至った有害事象は、腎癌、播種性血管内凝固、汎血球減少症、心不全、肺塞栓症、及び血圧低下が各 1 例であった。 - 安全性解析対象症例 347 例のうち、測定値が得られた症例の赤血球、ヘモグロビン、白血球、好中球、単球、リンパ球、及び血小板の値は、本剤投与開始前に比べ、2 回目投与前から経時的に低下したが、最終評価時点（観察期間終了直前の最終観察時点）でやや回復する傾向がみられた。
--	--

結論	本調査で、安全性検討事項として設定した「腎機能障害」、「骨髄抑制」、「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」、及び「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の安全性成績に新たな懸念事項は認められなかった。したがって、本調査結果からは、追加の安全性対策を講じる必要はないと考えられた。
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	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MEN	multiple endocrine neoplasia	多発性内分泌腫瘍症
MiNEN	mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm	-
NEC	neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌
NEN	neuroendocrine neoplasm	神経内分泌腫瘍の総称
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
NF	neurofibromatosis	神経線維腫症
NIS	Non-interventional Study	非介入試験
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
PS	performance status	-
PT	preferred term	基本語
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSTR	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法
TAE	transcatheter arterial embolization	肝動脈塞栓療法
TSC	tuberous sclerosis complex	結節性硬化症
VIP	vasoactive intestinal polypeptide	血管作動性腸管ポリペプチド
WHO	World Health Organization	世界保健機関

3 結果

調査開始時（2021年9月29日）より調査終了日（2025年6月10日）までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。

3.1 症例構成

本調査では調査票記録対象症例として、46 施設から 347 例が登録され、すべての調査票データが固定された。安全性解析対象除外となる症例はなかったため、347 例を安全性解析対象症例とした。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例 (登録のみ症例を除く)*	347
調査票未収集症例	0
収集不能**	0
調査票収集中 (再調査中を含む)	0
調査票固定症例	347
安全性解析対象除外症例	0
安全性解析対象症例	347

* 本剤未投与として固定された登録票は被験者が特定できないため除いた。

** 1 冊も収集できない症例

Source: Table AS_T001

3.2 患者背景

安全性解析対象症例 347 例の人口統計学的特性及び疾患特性の内訳を Table 3-2 に示す。

安全性解析対象症例のうち、男性は 57.9% (201 例) であった。本剤投与開始時点の年齢の中央値 (範囲) は 63.0 歳 (23~87 歳) であり、65 歳未満が 53.9% (187 例)、65 歳以上が 46.1% (160 例) であった。

NEN の原発部位による分類 (複数選択) は、「膵 NET」が 48.1% (167 例)、「消化管 NET」が 35.4% (123 例)、「肺 NET」が 4.9% (17 例)、「胸腺 NET」が 3.5% (12 例)、及び「原発不明の NET」が 3.2% (11 例) であった。

ECOG PS は 0 が 66.9% (232 例)、1 が 26.8% (93 例)、2 が 4.3% (15 例)、3 が 1.4% (5 例)、及び 4 が 0% (0 例) であった。

機能性・非機能性の区分は、「機能性腫瘍」が 8.9% (31 例)、「非機能性腫瘍」が 90.5% (314 例) であった。機能性腫瘍の詳細 (複数選択) は、「ガストリノーマ」が 3.5% (12 例)、「インスリノーマ」が 2.6% (9 例)、「グルカゴノーマ」及び「ACTH オーマ」が各 1.2% (4 例)、及び「VIP オーマ」が 0.6% (2 例) であった。

主な検体採取部位 (原発部位、複数選択) は、膵臓が 32.9% (114 例)、直腸が 17.0% (59 例)、十二指腸、肺、及び胸腺が各 3.2% (11 例) であった。

NEN の治療歴 [ソマトスタチンアナログ治療薬 (本剤初回投与 6 週間前~本剤初回投与前日まで)] は、「なし」が 81.0% (281 例)、「あり」が 18.2% (63 例) であり、ソマトスタチンア

ナログ治療薬の内訳（複数選択）は、ランレオチド酢酸塩が 15.0%（52 例）及びオクトレオチド酢酸塩が 3.5%（12 例）であった。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=347
要因	
性別 - n (%)	
男	201 (57.9)
女	146 (42.1)
年齢 (歳)	
症例数	347
平均値 (標準偏差)	61.5 (12.81)
中央値 (最小値 - 最大値)	63.0 (23 - 87)
年齢カテゴリー - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上-65 歳未満	187 (53.9)
65 歳以上	160 (46.1)
年齢 (小児/日本) - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	347 (100)
年齢 (小児/EU) - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	347 (100)
年齢 (高齢者) - n (%)	
65 歳未満	187 (53.9)
65 歳以上	160 (46.1)
年齢 (後期高齢者) - n (%)	
75 歳未満	296 (85.3)
75 歳以上	51 (14.7)
本剤使用理由 - n (%)	
ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍	347 (100)
適応症以外	0
罹病期間カテゴリー - n (%)	
3 ヶ月未満	0
3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	3 (0.9)
6 ヶ月以上-1 年未満	26 (7.5)
1 年以上-3 年未満	67 (19.3)
3 年以上	232 (66.9)
不明・未記載	19 (5.5)
罹病期間 (ヵ月)	
症例数	328
平均値 (標準偏差)	72.78 (52.299)

	安全性解析対象症例
要因	N=347
中央値 (最小値 - 最大値)	63.56 (4.2 - 260.2)
ECOG Performance Status (PS) - n (%)	
0	232 (66.9)
1	93 (26.8)
2	15 (4.3)
3	5 (1.4)
4	0
不明・未記載	2 (0.6)
NENに関連する遺伝性疾患の有無	
なし	336 (96.8)
あり	11 (3.2)
NENに関連する遺伝性疾患名※	
多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1)	10 (2.9)
フォン・ヒッペル・リンドウ病 (VHL 病)	1 (0.3)
神経線維腫症 1 型 (NF1)	1 (0.3)
結節性硬化症 (TSC)	0
その他	0
合併症：腎疾患 - n (%)	
なし	299 (86.2)
あり	48 (13.8)
合併症：血液疾患 - n (%)	
なし	299 (86.2)
あり	48 (13.8)
既往歴：腎疾患- n (%)	
なし	334 (96.3)
あり	10 (2.9)
不明・未記載	3 (0.9)
既往歴：血液疾患- n (%)	
なし	343 (98.8)
あり	3 (0.9)
不明・未記載	1 (0.3)
BMI (kg/m ²)	
症例数	345
平均値 (標準偏差)	21.83 (3.764)
中央値 (最小値 - 最大値)	21.57 (11.9 - 39.8)
BMI カテゴリー - n (%)	
18.5 kg/m ² 未満	64 (18.4)
18.5 kg/m ² 以上-25 kg/m ² 未満	217 (62.5)
25 kg/m ² 以上	64 (18.4)
不明・未記載	2 (0.6)
妊娠の有無	

安全性解析対象症例	
要因	N=347
なし	146 (100)
あり	0
授乳の有無	
なし	146 (100)
あり	0
副作用・アレルギー歴の有無	
なし	274 (79.0)
あり	72 (20.7)
不明・未記載	1 (0.3)
NENにおける原発部位※	
膵神経内分泌腫瘍	167 (48.1)
消化管神経内分泌腫瘍	123 (35.4)
食道	0
十二指腸	17 (4.9)
虫垂	1 (0.3)
横行結腸	0
直腸	85 (24.5)
胃	9 (2.6)
空腸・回腸	9 (2.6)
上行結腸	1 (0.3)
下行結腸・S状結腸	2 (0.6)
肺神経内分泌腫瘍	17 (4.9)
肺	16 (4.6)
気管支	2 (0.6)
胸腺神経内分泌腫瘍	12 (3.5)
原発不明の神経内分泌腫瘍	11 (3.2)
上記以外の腫瘍	24 (6.9)
転移の有無	
なし	2 (0.6)
あり	345 (99.4)
転移部位※	
リンパ節	144 (41.5)
肝臓	317 (91.4)
骨	110 (31.7)
肺	33 (9.5)
脳	6 (1.7)
皮膚	0
腹膜(腹膜播種)	27 (7.8)
その他	39 (11.2)
機能性・非機能性の区分	
機能性腫瘍	31 (8.9)

	安全性解析対象症例
要因	N=347
非機能性腫瘍	314 (90.5)
不明・未記載	2 (0.6)
機能性腫瘍の詳細※	
インスリノーマ	9 (2.6)
ガストリノーマ	12 (3.5)
グルカゴノーマ	4 (1.2)
VIP オーマ	2 (0.6)
ソマトスタチノーマ	0
ACTH オーマ	4 (1.2)
セロトニン産生腫瘍	0
その他	1 (0.3)
病理検査実施の有無	
なし	10 (2.9)
あり	336 (96.8)
不明・未記載	1 (0.3)
検体採取部位※	
原発部位	238 (68.6)
膵臓	114 (32.9)
食道	0
胃	6 (1.7)
十二指腸	11 (3.2)
空腸・回腸	9 (2.6)
虫垂	0
上行結腸	1 (0.3)
横行結腸	0
下行結腸・S字結腸	2 (0.6)
直腸	59 (17.0)
肺	11 (3.2)
気管支	2 (0.6)
胸腺	11 (3.2)
その他	15 (4.3)
転移部位	139 (40.1)
リンパ節	9 (2.6)
肝臓	125 (36.0)
骨	2 (0.6)
肺	1 (0.3)
脳	1 (0.3)
皮膚	0
腹膜	2 (0.6)
その他	2 (0.6)

WHO 分類：膵または消化管神経内分泌腫瘍※

	安全性解析対象症例
要因	N=347
NET G1	59 (17.0)
NET G2	211 (60.8)
NET G3	37 (10.7)
NEC_小細胞型	1 (0.3)
NEC_大細胞型	0
MiNEN	2 (0.6)
その他	2 (0.6)
WHO 分類：肺または胸腺神経内分泌腫瘍※	
定型カルチノイド	12 (3.5)
異型カルチノイド	15 (4.3)
小細胞癌	0
大細胞神経内分泌癌	0
その他	0
NEN の治療歴 - n (%)	
なし	14 (4.0)
あり	333 (96.0)
NEN の治療歴 (手術療法) - n (%)	
なし	121 (34.9)
あり	226 (65.1)
NEN の治療歴 (肝動脈塞栓療法 (TAE) または肝動脈化学塞栓療法 (TACE)) - n (%)	
なし	263 (75.8)
あり	84 (24.2)
NEN の治療歴 (放射線療法) - n (%)	
なし	293 (84.4)
あり	53 (15.3)
不明・未記載	1 (0.3)
NEN の治療歴 (放射線療法：あり) - n (%)※	
PRRT	14 (4.0)
放射線外部照射法	39 (11.2)
NEN の治療歴 (ソマトスタチンアナログ治療薬 (本剤初回投与 6 週間前～本剤初回投与前日まで)) - n (%)※	
なし	281 (81.0)
あり	63 (18.2)
オクトレオチド酢酸塩	12 (3.5)
ランレオチド酢酸塩	52 (15.0)
その他	0
不明・未記載	3 (0.9)
NEN の治療歴 (その他の NEN 治療薬) - n (%)	
なし	81 (23.3)
あり	261 (75.2)
不明・未記載	5 (1.4)

	安全性解析対象症例 N=347
要因	
本剤による治療開始直前の患者の状態 - n (%)	
腫瘍サイズ・腫瘍個数の明らかな減少 (治療効果あり)	10 (2.9)
腫瘍サイズ・腫瘍個数の明らかな変化なし (不変)	63 (18.2)
腫瘍サイズの明らかな増大または新病変の出現 (悪化)	263 (75.8)
不明・未記載	11 (3.2)

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

ただし、妊娠の有無・授乳の有無の割合の分母は「性別」が女性の症例とした。

※：複数選択

Source: Table DM_T001

3.3 本剤の投与状況

本剤総投与回数は、1回が 8.4% (29 例)、2回が 10.7% (37 例)、3回が 6.1% (21 例)、4回が 73.5% (255 例)、及び 5回が 1.4% (5 例) であった。本剤投与量の平均値 (標準偏差) は、1回目が 7.22 (0.612) GBq、2回目が 7.11 (0.865) GBq、3回目が 7.08 (0.862) GBq、4回目が 7.04 (0.887) GBq、及び 5回目が 6.56 (0.981) GBq であった (Table 3-3)。制吐剤は、いずれの投与回においても多くの症例で前投与されていた。

Table 3-3 投与状況 (安全性解析対象症例)

	安全性解析対象症例 N=347
本剤投与量 (GBq) : 1 回目	
症例数	347
平均値 (標準偏差)	7.22 (0.612)
中央値	7.40
Q1 - Q3	7.20 - 7.40
最小値 - 最大値	3.2 - 7.9
本剤投与量 (GBq) : 2 回目	
症例数	318
平均値 (標準偏差)	7.11 (0.865)
中央値	7.40
Q1 - Q3	7.20 - 7.40
最小値 - 最大値	3.5 - 7.9
本剤投与量 (GBq) : 3 回目	
症例数	281
平均値 (標準偏差)	7.08 (0.862)
中央値	7.40
Q1 - Q3	7.20 - 7.40
最小値 - 最大値	3.2 - 7.7
本剤投与量 (GBq) : 4 回目	
症例数	260

	安全性解析対象症例 N=347
平均値 (標準偏差)	7.04 (0.887)
中央値	7.40
Q1 - Q3	7.10 - 7.40
最小値 - 最大値	3.5 - 7.7
本剤投与量 (GBq) : 5 回目	
症例数	5
平均値 (標準偏差)	6.56 (0.981)
中央値	7.00
Q1 - Q3	5.50 - 7.40
最小値 - 最大値	5.5 - 7.4
本剤総投与量 (GBq)	
症例数	347
平均値 (標準偏差)	24.84 (7.659)
中央値	29.10
Q1 - Q3	22.00 - 29.60
最小値 - 最大値	3.7 - 37.7
本剤総投与量カテゴリー - n (%)	
< 7.4GBq	11 (3.2)
7.4GBq<= ~ <14.8 GBq	38 (11.0)
14.8GBq<= ~ <22.2 GBq	39 (11.2)
22.2GBq<= ~ <29.6 GBq	134 (38.6)
29.6GBq<=	125 (36.0)
本剤投与間隔 : 1 回目 ~ 2 回目	
症例数	318
平均値 (標準偏差)	67.3 (18.77)
中央値	64.0
Q1 - Q3	57.0 - 71.0
最小値 - 最大値	43 - 254
本剤投与間隔 : 2 回目 ~ 3 回目	
症例数	281
平均値 (標準偏差)	68.8 (20.43)
中央値	64.0
Q1 - Q3	57.0 - 71.0
最小値 - 最大値	49 - 218
本剤投与間隔 : 3 回目 ~ 4 回目	
症例数	260
平均値 (標準偏差)	69.4 (20.83)
中央値	64.0
Q1 - Q3	57.0 - 71.0
最小値 - 最大値	50 - 239
本剤投与間隔 : 4 回目 ~ 5 回目	

安全性解析対象症例 N=347	
症例数	5
平均値 (標準偏差)	195.6 (80.96)
中央値	232.0
Q1 - Q3	225.0 - 232.0
最小値 - 最大値	51 - 238
本剤総投与回数カテゴリー - n (%)	
1 回	29 (8.4)
2 回	37 (10.7)
3 回	21 (6.1)
4 回	255 (73.5)
5 回	5 (1.4)
本剤による PRRT 後の放射線治療病室等への入院日数(日) : 1 回目	
症例数	347
平均値 (標準偏差)	1.3 (0.91)
中央値	1.0
Q1 - Q3	1.0 - 1.0
最小値 - 最大値	0 - 6
本剤による PRRT 後の放射線治療病室等への入院日数(日) : 2 回目	
症例数	318
平均値 (標準偏差)	1.2 (0.80)
中央値	1.0
Q1 - Q3	1.0 - 1.0
最小値 - 最大値	0 - 6
本剤による PRRT 後の放射線治療病室等への入院日数(日) : 3 回目	
症例数	281
平均値 (標準偏差)	1.2 (0.79)
中央値	1.0
Q1 - Q3	1.0 - 1.0
最小値 - 最大値	0 - 6
本剤による PRRT 後の放射線治療病室等への入院日数(日) : 4 回目	
症例数	260
平均値 (標準偏差)	1.2 (0.79)
中央値	1.0
Q1 - Q3	1.0 - 1.0
最小値 - 最大値	0 - 5
本剤による PRRT 後の放射線治療病室等への入院日数(日) : 5 回目	
症例数	5
平均値 (標準偏差)	1.4 (0.89)
中央値	1.0
Q1 - Q3	1.0 - 1.0
最小値 - 最大値	1 - 3

安全性解析対象症例 N=347	
本剤による PRRT 後の放射線治療病室等への総入院日数(日)	
症例数	347
平均値 (標準偏差)	4.3 (2.71)
中央値	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
最小値 - 最大値	0 - 20
制吐剤 (前投与) の有無 : 1 回目	
なし	17 (4.9)
あり	330 (95.1)
制吐剤 (前投与) の有無 : 2 回目	
なし	12 (3.8)
あり	306 (96.2)
制吐剤 (前投与) の有無 : 3 回目	
なし	14 (5.0)
あり	267 (95.0)
制吐剤 (前投与) の有無 : 4 回目	
なし	11 (4.2)
あり	249 (95.8)
制吐剤 (前投与) の有無 : 5 回目	
なし	0
あり	5 (100)
減量の有無 : 1 回目	
なし	331 (95.4)
あり	16 (4.6)
減量の有無 : 2 回目	
なし	293 (92.1)
あり	25 (7.9)
減量の有無 : 3 回目	
なし	258 (91.8)
あり	23 (8.2)
減量の有無 : 4 回目	
なし	237 (91.2)
あり	23 (8.8)
減量の有無 : 5 回目	
なし	3 (60.0)
あり	2 (40.0)

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

ただし各投与回における割合の分母は、各投与回で本剤が投与された症例数とした。

Source: Table EX_T001

3.3.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 347 例のうち、21.0% (73 例) が本調査を中止した。中止理由は、「有害事象が発現したため」が 5.8% (20 例) 及び「その他」が 15.3% (53 例) であった (Table 3-4)。

Table 3-4 本調査を中止した症例の内訳 (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例 N=347	
中止/中止理由	n (%)
中止	73 (21.0)
その他	53 (15.3)
有害事象が発現したため	20 (5.8)

中止理由は、症例数の降順、調査票の記載順で表示した。

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

Source: Table DS_T001

3.3.2 退出基準確認時の線量当量率

安全性解析対象症例 347 例の、本剤投与当日の放射線治療病室等からの退出基準確認時の患者の体表面から 1 m の点における 1 cm 線量当量率を Table 3-5 及び Figure 3-1 ~ Figure 3-4 に示す。

投与全期間における本剤投与当日の退出基準確認時における線量当量率の平均値 (標準偏差) は 20.21 (10.100) $\mu\text{Sv/h}$ であった。線量当量率は、本剤投与終了後 3 時間から退出基準 (18 $\mu\text{Sv/h}$) を下回る一定数の症例が認められたが、本剤投与終了後 7 時間においても退出基準を上回る症例もわずかに認められた。線量当量率の分布は各投与回で同様の傾向であった。

Table 3-5 線量当量率 (安全性解析対象症例)

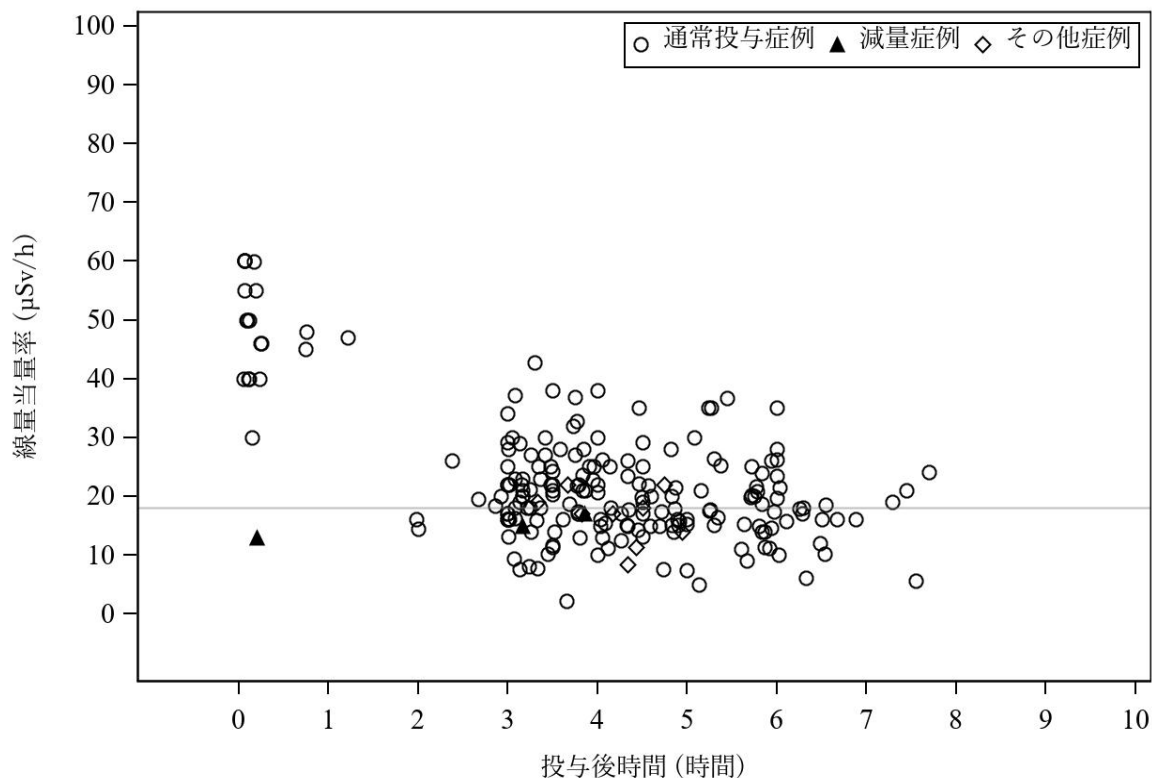
安全性解析対象症例 N=347	
線量当量率 ($\mu\text{Sv/h}$) : 1 回目投与	
症例数	210
平均値 (標準偏差)	22.24 (11.000)
中央値	19.95
Q1 - Q3	15.70 - 26.00
最小値 - 最大値	2.1 - 60.0
線量当量率 ($\mu\text{Sv/h}$) : 2 回目投与	
症例数	191
平均値 (標準偏差)	20.38 (11.525)
中央値	17.70
Q1 - Q3	13.40 - 23.00
最小値 - 最大値	1.8 - 90.0
線量当量率 ($\mu\text{Sv/h}$) : 3 回目投与	
症例数	168
平均値 (標準偏差)	18.99 (8.594)

	安全性解析対象症例 N=347
中央値	17.00
Q1 - Q3	14.00 - 22.20
最小値 - 最大値	4.5 - 60.0
線量当量率 (μSv/h) : 4 回目投与	
症例数	162
平均値 (標準偏差)	18.53 (7.841)
中央値	16.90
Q1 - Q3	13.00 - 22.80
最小値 - 最大値	0.3 - 48.0
線量当量率 (μSv/h) : 全期間	
測定件数	734
平均値 (標準偏差)	20.21 (10.100)
中央値	17.75
Q1 - Q3	14.00 - 23.90
最小値 - 最大値	0.3 - 90.0

線量当量率測定時刻が本剤投与終了時刻より早いデータ, 若しくは線量当量率測定時刻又は本剤投与終了時刻がブランクのデータは集計からは除外した。

全期間の集計には 5 回目投与時のデータを含んだ。

Source: Table DER_T001

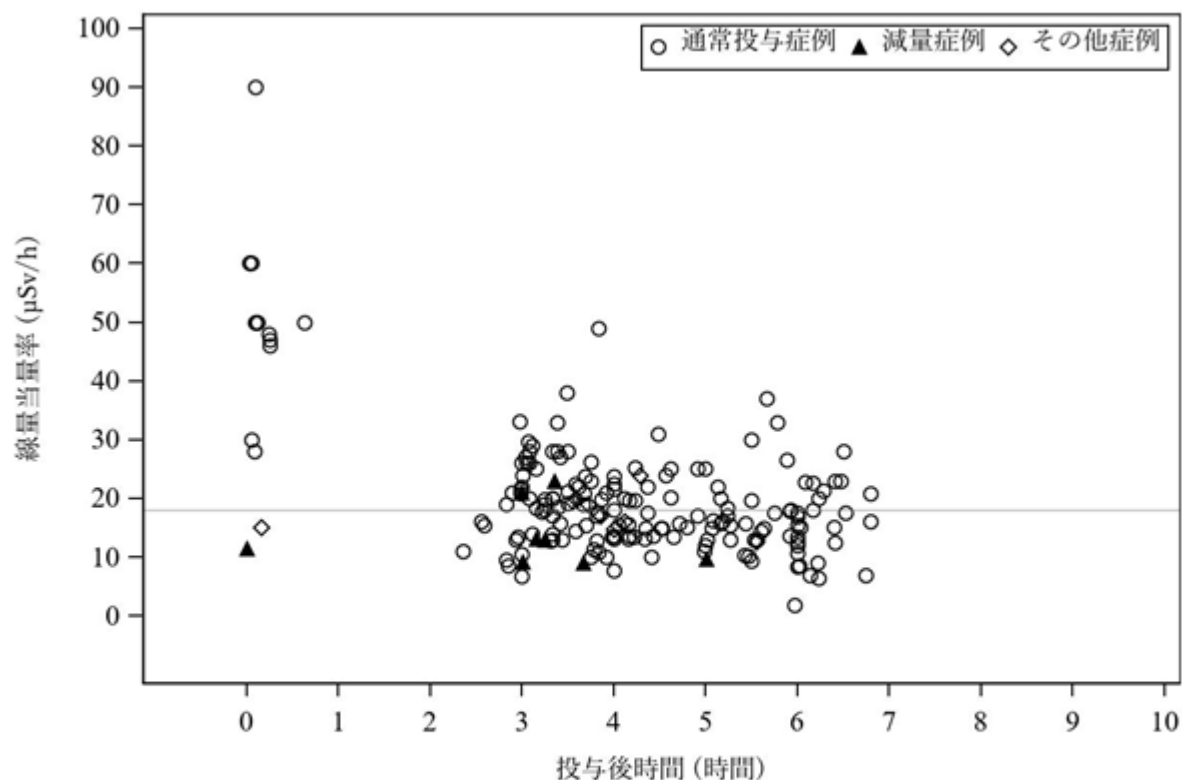
Figure 3-1 1回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）

線量当量率測定時刻が本剤投与終了時刻より早いデータ、もしくは
線量当量率測定時刻又は本剤投与終了時刻がブランクのデータはグラフの表示からは除外した。

- ・通常投与症例：投与量（実測値）が6.66GBq ≤ ～ ≤ 8.14GBq：n=198
- ・減量症例：投与量（実測値）が3.33GBq ≤ ～ ≤ 4.07GBq：n=3
- ・その他症例：通常投与症例，減量症例のいずれにも該当しない：n=9

放射線治療病室等からの退出基準値（18 μSv/h）をグラフ中に参照線にて示した。

Source: Figure DERPlot_F001-1

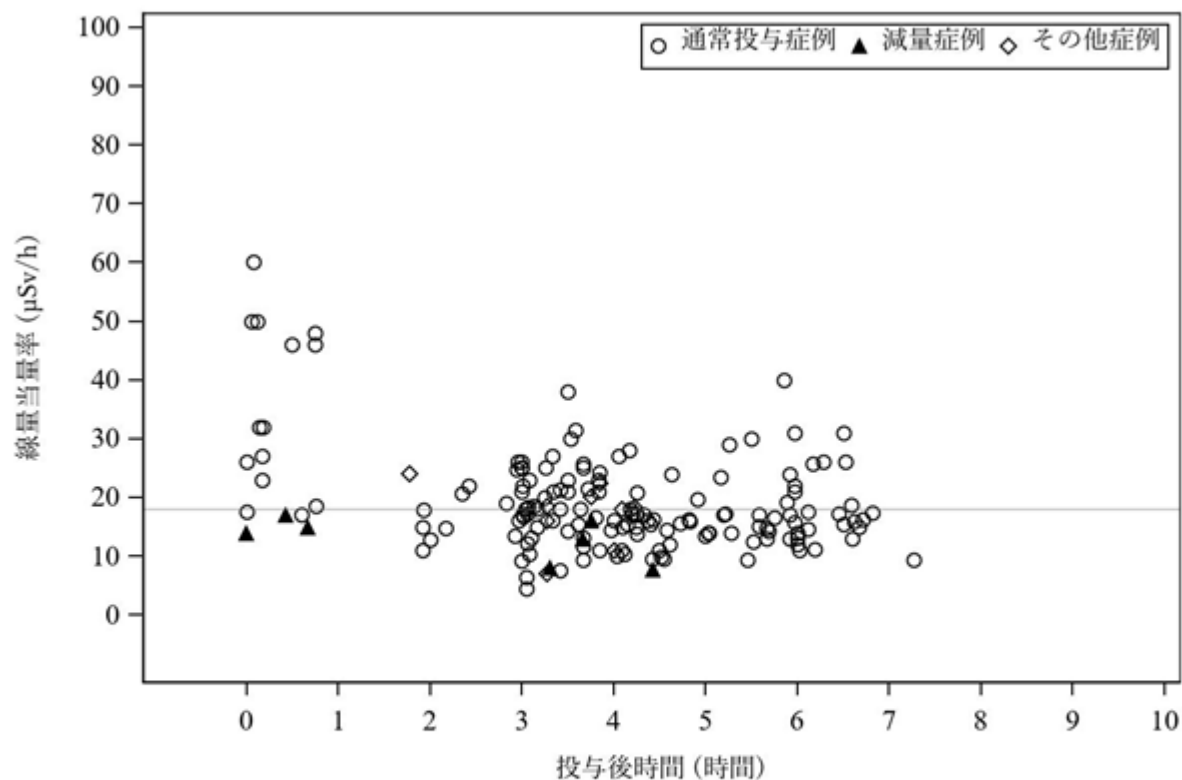
Figure 3-2 2回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）

線量当量率測定時刻が本剤投与終了時刻より早いデータ、もしくは
線量当量率測定時刻又は本剤投与終了時刻がブランクのデータはグラフの表示からは除外した。

- ・通常投与症例：投与量（実測値）が6.66GBq ≤ ～ ≤ 8.14GBq：n=174
- ・減量症例：投与量（実測値）が3.33GBq ≤ ～ ≤ 4.07GBq：n=8
- ・その他症例：通常投与症例，減量症例のいずれにも該当しない：n=9

放射線治療病室等からの退出基準値（18 μSv/h）をグラフ中に参照線にて示した。

Source: Figure DERPlot_F001-4

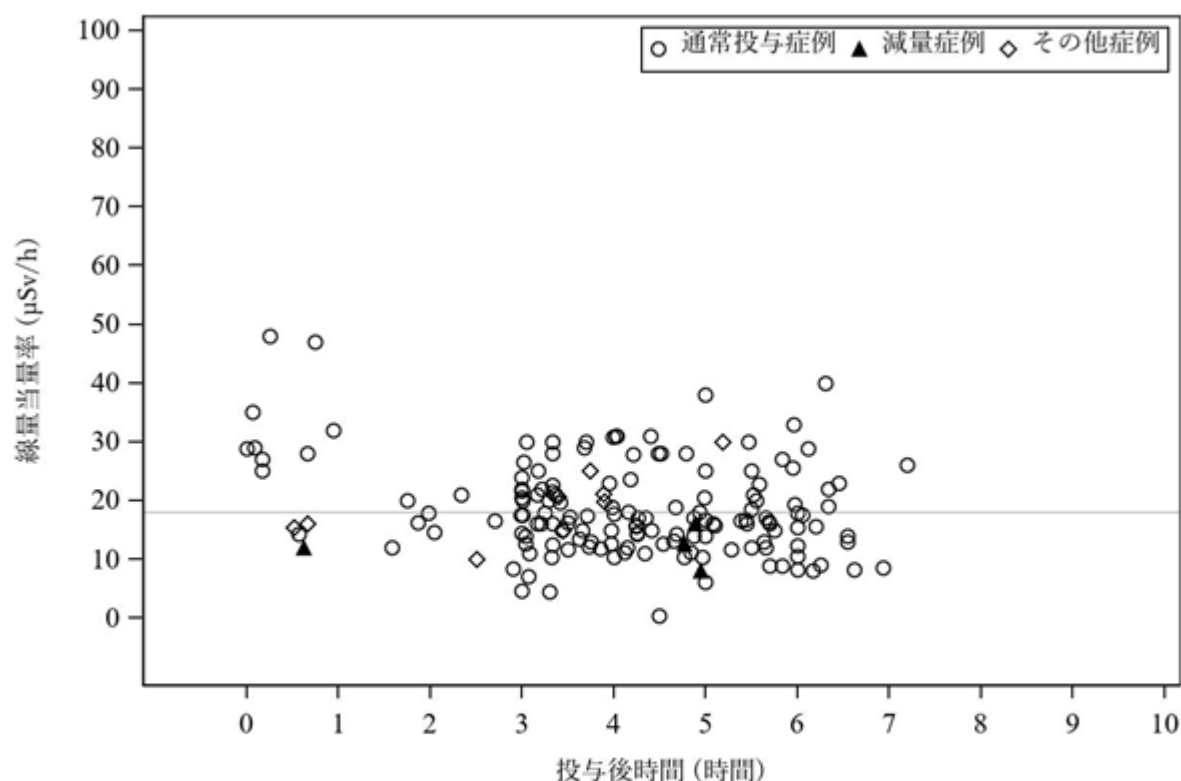
Figure 3-3 3回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）

線量当量率測定時刻が本剤投与終了時刻より早いデータ、もしくは
線量当量率測定時刻又は本剤投与終了時刻がブランクのデータはグラフの表示からは除外した。

- ・通常投与症例：投与量（実測値）が $6.66\text{GBq} \leq \sim \leq 8.14\text{GBq}$ ：n=152
- ・減量症例：投与量（実測値）が $3.33\text{GBq} \leq \sim \leq 4.07\text{GBq}$ ：n=7
- ・その他症例：通常投与症例，減量症例のいずれにも該当しない：n=9

放射線治療病室等からの退出基準値（ $18 \mu\text{Sv/h}$ ）をグラフ中に参照線にて示した。

Source: Figure DERPlot_F001-7

Figure 3-4 4回目投与：全症例の線量当量率（安全性解析対象症例）

線量当量率測定時刻が本剤投与終了時刻より早いデータ、もしくは
線量当量率測定時刻又は本剤投与終了時刻がブランクのデータはグラフの表示からは除外した。

・通常投与症例：投与量（実測値）が6.66GBq ≤ ～ ≤ 8.14GBq：n=149

・減量症例：投与量（実測値）が3.33GBq ≤ ～ ≤ 4.07GBq：n=4

・その他症例：通常投与症例，減量症例のいずれにも該当しない：n=9

放射線治療病室等からの退出基準値（18 μSv/h）をグラフ中に参照線にて示した。

Source: Figure DERPlot_F001-10

3.4 安全性

3.4.1 安全性検討事項

本調査では、ルタテラ静注に関連した安全性の問題やリスクを検討するため、医薬品リスク管理計画書（提出日：令和6年4月12日）で重要な特定されたリスクとした「腎機能障害」，「骨髓抑制」，及び「骨髓異形成症候群・急性骨髓性白血病」，並びに重要な潜在的リスクとした「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」を安全性検討事項とし，安全性検討事項に関連する事象を収集して包括的に評価した。各安全性検討事項に関連する有害事象のグループ化に用いた定義はTable 6-7に示した。

安全性解析対象症例 347 例の安全性検討事項に関連する有害事象，重篤な有害事象，副作用，及び重篤な副作用の発現状況を Table 3-6, Table 3-7, Table 3-8, 及び Table 3-11 に示す。

安全性解析対象症例 347 例の安全性検討事項に関連する有害事象の発現割合は、「腎機能障害」が 11.0% (38 例) , 「骨髄抑制」が 48.1% (167 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 10.7% (37 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 1.4% (5 例) であった。このうち, Grade 3 以上の有害事象の発現割合は, 「腎機能障害」が 1.7% (6 例) , 「骨髄抑制」が 20.2% (70 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 4.6% (16 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 0.9% (3 例) であった。Grade 3 以上の主な PT 別の有害事象 (10 例以上) は, 血小板数減少が 6.6% (23 例) , 貧血及び骨髄抑制が各 4.6% (16 例) , 白血球数減少が 3.7% (13 例) , リンパ球数減少が 3.2% (11 例) , 及びリンパ球減少症が 2.9% (10 例) であった (Table 3-6) 。

安全性解析対象症例 347 例の安全性検討事項に関連する重篤な有害事象の発現割合は, 「腎機能障害」が 2.0% (7 例) , 「骨髄抑制」が 4.9% (17 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 2.0% (7 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 1.2% (4 例) であった。このうち, Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現割合は, 「腎機能障害」が 1.4% (5 例) , 「骨髄抑制」が 4.3% (15 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 1.7% (6 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 0.9% (3 例) であった。Grade 3 以上の主な PT 別の重篤な有害事象 (5 例以上) は, 骨髄抑制及び血小板数減少が各 1.7% (6 例) であった (Table 3-7) 。

安全性解析対象症例 347 例の安全性検討事項に関連する副作用の発現割合は, 「腎機能障害」が 9.2% (32 例) , 「骨髄抑制」が 47.6% (165 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 10.7% (37 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 1.4% (5 例) であった。このうち, Grade 3 以上の副作用の発現割合は, 「腎機能障害」が 1.4% (5 例) , 「骨髄抑制」が 20.2% (70 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 4.6% (16 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 0.9% (3 例) であった。Grade 3 以上の主な PT 別の副作用 (10 例以上) は, 血小板数減少が 6.3% (22 例) , 貧血及び骨髄抑制が各 4.6% (16 例) , 白血球数減少が 3.7% (13 例) , リンパ球数減少が 3.2% (11 例) , 及びリンパ球減少症が 2.9% (10 例) であった (Table 3-8) 。

安全性解析対象症例 347 例の安全性検討事項に関連する重篤な副作用の発現割合は, 「腎機能障害」が 1.7% (6 例) , 「骨髄抑制」が 4.9% (17 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 2.0% (7 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 1.2% (4 例) であった。このうち, Grade 3 以上の重篤な副作用の発現割合は, 「腎機能障害」が 1.2% (4 例) , 「骨髄抑制」が 4.3% (15 例) , 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」が 1.7% (6 例) , 及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ) 」が 0.9% (3 例) であった。Grade 3 以上の PT 別の重篤な副作用は, 骨髄抑制及び血小板数減少が各 1.7% (6 例) , 貧血が 1.2% (4 例) , 播種性血管内凝固が 0.6% (2 例) , 脳梗塞, 心筋梗塞, 血小板減少症, 形質細胞性骨髄腫, 腫瘍崩壊症候群, 腫瘍出血, 及び腫瘍壊死が各 0.3% (1 例) であった (Table 3-11) 。

Table 3-6 安全性検討事項に関連する有害事象の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）

SS PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	185 (53.3)	77 (22.2)
腎機能障害	38 (11.0)	6 (1.7)
腎機能障害	17 (4.9)	0
血中クレアチニン増加	11 (3.2)	0
播種性血管内凝固	6 (1.7)	3 (0.9)
血中尿素増加	2 (0.6)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
糸球体濾過率異常	1 (0.3)	0
高カリウム血症	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
腎機能検査異常	1 (0.3)	0
骨髄抑制	167 (48.1)	70 (20.2)
血小板数減少	76 (21.9)	23 (6.6)
白血球数減少	53 (15.3)	13 (3.7)
貧血	45 (13.0)	16 (4.6)
骨髄抑制	34 (9.8)	16 (4.6)
リンパ球減少症	25 (7.2)	10 (2.9)
リンパ球数減少	20 (5.8)	11 (3.2)
血小板減少症	9 (2.6)	3 (0.9)
好中球数減少	7 (2.0)	3 (0.9)
好中球減少症	6 (1.7)	3 (0.9)
ヘモグロビン減少	5 (1.4)	2 (0.6)
白血球減少症	3 (0.9)	0
汎血球減少症	3 (0.9)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0
赤血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板クリット減少	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	37 (10.7)	16 (4.6)
骨髄抑制	34 (9.8)	16 (4.6)
汎血球減少症	3 (0.9)	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.3)	1 (0.3)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	5 (1.4)	3 (0.9)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0
腫瘍フレア	1 (0.3)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)

安全性解析対象症例		
N=347		
SS	All Grade	Grade $\geq$ 3
PT	n (%)	n (%)
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍壊死	1 (0.3)	1 (0.3)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T003-3

Table 3-7 安全性検討事項に関連する重篤な有害事象の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例		
N=347		
SS	All Grade	Grade $\geq$ 3
PT	n (%)	n (%)
合計	27 (7.8)	22 (6.3)
腎機能障害	7 (2.0)	5 (1.4)
播種性血管内凝固	3 (0.9)	2 (0.6)
腎機能障害	2 (0.6)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄抑制	17 (4.9)	15 (4.3)
骨髄抑制	6 (1.7)	6 (1.7)
血小板数減少	6 (1.7)	6 (1.7)
貧血	4 (1.2)	4 (1.2)
汎血球減少症	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板クリット減少	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	7 (2.0)	6 (1.7)
骨髄抑制	6 (1.7)	6 (1.7)
汎血球減少症	1 (0.3)	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.3)	1 (0.3)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	4 (1.2)	3 (0.9)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍壊死	1 (0.3)	1 (0.3)

SS : 安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T003-5

Table 3-8 安全性検討事項に関連する副作用の発現状況 (PT 別) (安全性解析対象症例)

SS PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade $\geq$ 3 n (%)
合計	181 (52.2)	76 (21.9)
腎機能障害	32 (9.2)	5 (1.4)
腎機能障害	16 (4.6)	0
血中クレアチニン増加	10 (2.9)	0
播種性血管内凝固	4 (1.2)	3 (0.9)
血中尿素増加	2 (0.6)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
腎機能検査異常	1 (0.3)	0
骨髄抑制	165 (47.6)	70 (20.2)
血小板数減少	76 (21.9)	22 (6.3)
白血球数減少	52 (15.0)	13 (3.7)
貧血	43 (12.4)	16 (4.6)
骨髄抑制	34 (9.8)	16 (4.6)
リンパ球減少症	25 (7.2)	10 (2.9)
リンパ球数減少	20 (5.8)	11 (3.2)
血小板減少症	9 (2.6)	3 (0.9)
好中球数減少	7 (2.0)	3 (0.9)
好中球減少症	6 (1.7)	3 (0.9)
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	1 (0.3)
白血球減少症	3 (0.9)	0
汎血球減少症	3 (0.9)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0
赤血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板クリット減少	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	37 (10.7)	16 (4.6)
骨髄抑制	34 (9.8)	16 (4.6)
汎血球減少症	3 (0.9)	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1 (0.3)

SS PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	5 (1.4)	3 (0.9)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0
腫瘍フレア	1 (0.3)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍壊死	1 (0.3)	1 (0.3)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T003-4

Table 3-9 安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（初回発現）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	安全性解析対象症例 N=347		初回発現までの日数 (日)		持続期間 (日)	
	n (%)	(95% CI)	n	中央値 (最小値 - 最大値)	n (%)	中央値 (最小値 - 最大値)
腎機能障害	32 (9.2)	(6.4, 12.8)	32	87.5 (2 - 366)	17 (53.1)	29.0 (2 - 160)
骨髄抑制	165 (47.6)	(42.2, 53.0)	165	78.0 (1 - 421)	107 (64.8)	86.0 (1 - 589)
骨髄異形成症候群・急性 骨髄性白血病	37 (10.7)	(7.6, 14.4)	37	79.0 (7 - 446)	21 (56.8)	120.0 (1 - 596)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	5 (1.4)	(0.5, 3.3)	5	13.0 (1 - 64)	4 (80.0)	9.5 (4 - 48)

発現割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

初回発現までの日数：初回発現日 - 本剤投与開始日 + 1

初回発現までの日数が算出可能な症例を対象とした。

回復又は軽快までの日数が算出可能な症例を対象とした。

持続期間：初回発現の事象が回復又は軽快に至った転帰日 - 初回発現日 + 1

持続期間の n (%)：初回発現の事象の転帰が回復又は軽快の症例数及びその割合、割合の分母は各項目の発現症例数とした。

95%CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。

Source: Table AE_T012

Table 3-10 安全性検討事項に関連する副作用の重篤度及び転帰（PT 別）（安全性解析対象症例）

SS PT	安全性解析対象症例 N=347 n (%)	n'	重篤度 重篤事象の転帰							
			非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症	死 亡	不 明
合計	181 (52.2)	406	375	31	5	5	11	0	10	0
腎機能障害	32 (9.2)	42	35	7	1	2	1	0	3	0
腎機能障害	16 (4.6)	17	15	2	1	0	0	0	1	0
血中クレアチニン増加	10 (2.9)	14	14	0	-	-	-	-	-	-
播種性血管内凝固	4 (1.2)	4	1	3	0	1	0	0	2	0
血中尿素増加	2 (0.6)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
脳梗塞	1 (0.3)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
心筋梗塞	1 (0.3)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
腎機能検査異常	1 (0.3)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
骨髄抑制	165 (47.6)	358	339	19	1	3	10	0	5	0
血小板数減少	76 (21.9)	103	97	6	0	1	3	0	2	0
白血球数減少	52 (15.0)	68	68	0	-	-	-	-	-	-
貧血	43 (12.4)	49	45	4	1	0	2	0	1	0
骨髄抑制	34 (9.8)	39	33	6	0	1	3	0	2	0
リンパ球減少症	25 (7.2)	33	33	0	-	-	-	-	-	-
リンパ球数減少	20 (5.8)	23	23	0	-	-	-	-	-	-
血小板減少症	9 (2.6)	10	9	1	0	0	1	0	0	0
好中球数減少	7 (2.0)	12	12	0	-	-	-	-	-	-
好中球減少症	6 (1.7)	7	7	0	-	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	4	4	0	-	-	-	-	-	-
白血球減少症	3 (0.9)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
汎血球減少症	3 (0.9)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
赤血球数減少	2 (0.6)	2	2	0	-	-	-	-	-	-
赤血球減少症	1 (0.3)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
血小板クリット減少	1 (0.3)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	37 (10.7)	43	35	8	0	1	4	0	3	0
骨髄抑制	34 (9.8)	39	33	6	0	1	3	0	2	0
汎血球減少症	3 (0.9)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	5 (1.4)	5	1	4	3	0	0	0	1	0
カルチノイド症候群	1 (0.3)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腫瘍フレア	1 (0.3)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腫瘍出血	1 (0.3)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腫瘍壊死	1 (0.3)	1	0	1	0	0	0	0	1	0

SS : 安全性検討事項

n' : 発現件数

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては PT 及び発現日ごとに 1 件として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては発現日ごとに 1 件として集計した。

PT は発現割合の降順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数で集計した。

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T009

Table 3-11 安全性検討事項に関連する重篤な副作用の発現状況 (PT 別) (安全性解析対象症例)

SS PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade	Grade ≥ 3
	n (%)	n (%)
合計	26 (7.5)	21 (6.1)
腎機能障害	6 (1.7)	4 (1.2)
播種性血管内凝固	3 (0.9)	2 (0.6)
腎機能障害	2 (0.6)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄抑制	17 (4.9)	15 (4.3)
骨髄抑制	6 (1.7)	6 (1.7)
血小板数減少	6 (1.7)	6 (1.7)
貧血	4 (1.2)	4 (1.2)
汎血球減少症	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板クリット減少	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	7 (2.0)	6 (1.7)
骨髄抑制	6 (1.7)	6 (1.7)
汎血球減少症	1 (0.3)	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1 (0.3)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	4 (1.2)	3 (0.9)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍壊死	1 (0.3)	1 (0.3)

SS : 安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T003-6

3.4.1.1 腎機能障害

安全性解析対象症例 347 例の「腎機能障害」に関連する副作用の発現割合は 9.2% (32 例) であり、発現した主な事象 (10 例以上) は腎機能障害が 4.6% (16 例) 及び血中クレアチニン増加が 2.9% (10 例) であった (Table 3-8)。「腎機能障害」に関連する副作用の初回発現までの日数の中央値 (範囲) は 87.5 (2~366) 日であり、持続期間の中央値 (範囲) は 29.0 (2~160) 日であった (Table 3-9)。

「腎機能障害」に関連する重篤な副作用の発現割合は 1.7% (6 例) であり、発現した事象は播種性血管内凝固が 3 例、腎機能障害が 2 例、脳梗塞及び心筋梗塞が各 1 例であった。重篤な副作用 7 件の転帰は、播種性血管内凝固 2 件及び腎機能障害 1 件が死亡、脳梗塞 1 件が未回復、播種性血管内凝固及び心筋梗塞各 1 件が軽快、腎機能障害 1 件が回復であった (Table 3-10, Table 3-11)。なお、「腎機能障害」は、安全性検討事項の定義 (Table 6-7) に該当する事象を評価しているが、播種性血管内凝固、心筋梗塞、及び脳梗塞の症例については、経過を確認したところ本剤が直接的に腎機能障害の発現に関与したことを示唆する情報はなかった。

転帰が死亡であった播種性血管内凝固 2 件及び腎機能障害 1 件を発現した 2 例について以下に叙述する。

播種性血管内凝固及び腎機能障害を発現した死亡例は、63 歳男性であり、腎疾患及び血液疾患の合併はいずれも「有」、ECOG PS は 3 であった。本剤の 1 回目投与後 3 日目に貧血 (重篤) が認められ、1 回目投与後 64 日目に回復した。本剤の 1 回目投与後 64 日目に本剤 2 回目投与され、本剤の 2 回目投与後 8 日目に播種性血管内凝固及び腎機能障害、2 回目投与後 10 日目に血小板数減少 (いずれも重篤) が認められ、播種性血管内凝固及び腎機能障害の発現から 6 日目に死亡した。死因は播種性血管内凝固と判断された。いずれの事象も本剤との因果関係は関連あり、本剤以外に疑われる要因は、貧血で「原疾患」、血小板数減少で「原疾患及び合併症」、播種性血管内凝固及び腎機能障害で「無」と報告された。

播種性血管内凝固を発現した死亡例 2 例目は、73 歳男性であり、腎疾患及び血液疾患の合併はいずれも「無」、ECOG PS は 1 であった。本剤の 1 回目投与後 57 日目に本剤 2 回目、さらに本剤の 2 回目投与後 57 日目に本剤 3 回目投与された。本剤の 3 回目投与翌日に播種性血管内凝固 (重篤) が認められ、本剤の 3 回目投与後 8 日目、播種性血管内凝固の発現から 7 日目に原疾患の悪化により死亡した。本剤との因果関係は関連あり、本剤以外に疑われる要因は「原疾患」と報告された。また、他に安全性検討事項に関連する有害事象の発現は報告されなかった。

3.4.1.2 骨髄抑制

安全性解析対象症例 347 例の「骨髄抑制」に関連する副作用の発現割合は 47.6% (165 例) であり、発現した主な事象 (10 例以上) は血小板数減少が 21.9% (76 例)、白血球数減少が 15.0% (52 例)、貧血が 12.4% (43 例)、骨髄抑制が 9.8% (34 例)、リンパ球減少症が 7.2% (25 例)、

及びリンパ球数減少が 5.8% (20 例) であった (Table 3-8)。「骨髄抑制」に関連する副作用の初回発現までの日数の中央値 (範囲) は 78.0 (1~421) 日であり、持続期間の中央値 (範囲) は 86.0 (1~589) 日であった (Table 3-9)。

「骨髄抑制」に関連する重篤な副作用の発現割合は 4.9% (17 例) であり、発現した事象は骨髄抑制及び血小板数減少が各 6 例、貧血が 4 例、汎血球減少症、血小板減少症、及び血小板クリット減少が各 1 例であった。重篤な副作用 19 件の転帰は、血小板数減少及び骨髄抑制各 2 件と貧血 1 件が死亡、血小板数減少及び骨髄抑制各 3 件、貧血 2 件、血小板減少症及び汎血球減少症各 1 件が未回復、血小板数減少、骨髄抑制、及び血小板クリット減少各 1 件が軽快、貧血 1 件が回復であった (Table 3-10, Table 3-11)。

転帰が死亡であった血小板数減少及び骨髄抑制各 2 件と貧血 1 件を発現した 4 例について以下に叙述する。

骨髄抑制を発現した死亡例 1 例目は、82 歳女性であり、腎疾患及び血液疾患の合併はいずれも「無」、ECOG PS は 2 であった。本剤の 1 回目投与後 28 日目に骨髄抑制、1 回目投与後 59 日目に形質細胞性骨髄腫 (いずれも重篤) が認められ、本剤の 1 回目投与後 112 日目に死亡した。死因は汎血球減少症と考えられた。骨髄抑制及び形質細胞性骨髄腫と本剤との因果関係は関連あり、本剤以外に疑われる要因は、骨髄抑制で「原疾患」、形質細胞性骨髄腫で「無」と報告された。

骨髄抑制を発現した死亡例 2 例目は、58 歳男性であり、腎疾患の合併は「無」、血液疾患の合併は「有」、ECOG PS は 0 であった。本剤の 1 回目投与後 71 日目に本剤 2 回目が投与された後、原疾患増悪のため本剤の投与を中止した。本剤の 1 回目投与後 42 日目に骨髄抑制、及び発現時期不明の腫瘍細胞の骨髄浸潤 (いずれも重篤) が認められ、本剤の 2 回目投与後 254 日目に死亡した。死因は原疾患の悪化と判断された。このうち、骨髄抑制と本剤との因果関係は関連ありで、本剤以外に疑われる要因は「原疾患」、腫瘍細胞の骨髄浸潤と本剤との因果関係は関連なしで、本剤以外に疑われる要因は「不明・未記載」と報告された。本症例では両事象以外に、血小板減少症及び赤血球減少症の非重篤な副作用を認め、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。

血小板数減少及び貧血を発現した死亡例 3 例目は、53 歳女性であり、腎疾患の合併は「有」、血液疾患の合併は「無」、ECOG PS は 0 であった。本剤の 1 回目投与後 58 日目に本剤 2 回目が投与され、本剤の 2 回目投与後 55 日目に貧血 (非重篤) が認められ、翌日に本剤の 3 回目投与が実施された。貧血は 2 回目投与後 64 日目に回復した。本剤の 3 回目投与後 37 日目に貧血、3 回目投与後 40 日目に血小板数減少 (いずれも重篤) が認められ、血小板数減少の発現から 24 日目に死亡した。死因は原疾患の悪化と判断された。貧血及び血小板数減少はいずれも本剤との因果関係は関連ありであった。

血小板数減少を発現した死亡例 4 例目は、63 歳男性であり、3.4.1.1 項で転帰が死亡であった播種性血管内凝固及び腎機能障害を発現した死亡例と同一症例である。

3.4.1.3 骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病

安全性解析対象症例 347 例の「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現割合は 10.7% (37 例) であり、骨髄抑制が 9.8% (34 例) と最も多かった (Table 3-8)。「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の初回発現までの日数の中央値 (範囲) は 79.0 (7~446) 日であり、持続期間の中央値 (範囲) は 120.0 (1~596) 日であった (Table 3-9)。

「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する重篤な副作用の発現割合は 2.0% (7 例) であり、発現した事象は、骨髄抑制が 6 例、汎血球減少症及び形質細胞性骨髄腫が各 1 例であった。重篤な副作用 8 件の転帰は、骨髄抑制 2 件及び形質細胞性骨髄腫 1 件が死亡、骨髄抑制 3 件及び汎血球減少症 1 件が未回復、骨髄抑制 1 件が軽快であった (Table 3-10, Table 3-11)。

転帰が死亡であった骨髄抑制 2 件及び形質細胞性骨髄腫 1 件を発現した 2 例のうち、骨髄抑制及び形質細胞性骨髄腫を発現した死亡例は、82 歳女性であり、転帰が死亡であった骨髄抑制を発現した症例と同一症例である (3.4.1.2 項を参照)。骨髄抑制を発現した死亡例 2 例目は、58 歳男性であり、転帰が死亡であった骨髄抑制を発現した症例と同一症例である (3.4.1.2 項を参照)。

3.4.1.4 ホルモン分泌異常 (クリーゼ)

安全性解析対象症例 347 例の「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」に関連する副作用の発現割合は 1.4% (5 例) であり、発現した事象は、カルチノイド症候群、腫瘍フレア、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血、及び腫瘍壊死が各 0.3% (1 例) であった (Table 3-8)。「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」に関連する副作用の初回発現までの日数の中央値 (範囲) は 13.0 (1~64) 日であり、持続期間の中央値 (範囲) は 9.5 (4~48) 日であった (Table 3-9)。

「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」に関連する重篤な副作用の発現割合は 1.2% (4 例) であり、発現した事象は、カルチノイド症候群、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血、及び腫瘍壊死が各 1 例、転帰は腫瘍壊死 1 例が死亡、それ以外は回復であった (Table 3-10, Table 3-11)。なお、「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」は、安全性検討事項の定義 (Table 6-7) に該当する事象を評価しているが、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血、及び腫瘍壊死の症例については、経過を確認したところ「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」を示唆する情報はなかった。

転帰が死亡であった腫瘍壊死を発現した 1 例について以下に叙述する。

本症例は 35 歳男性であり、腎疾患の合併は「無」、血液疾患の合併は「有」、ECOG PS は 2 であった。本剤の 1 回目投与後 13 日目に腫瘍壊死 (重篤) が認められ、本剤の 1 回目投与後 25 日目、腫瘍壊死の発現から 13 日目に死亡した。死因は原疾患の悪化と判断された。腫瘍壊死と本剤との因果関係は関連あり、本剤以外に疑われる要因は「無」と報告された。また、他に安全性検討事項に関連する有害事象の発現は報告されなかった。

3.4.2 安全性検討事項以外の有害事象及び副作用

本調査では、調査担当医師が、安全性検討事項「腎機能障害」、「骨髄抑制」、「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」、及び「ホルモン分泌異常 (クリーゼ)」に関連すると判断した有

害事象を報告し、各安全性検討事項の定義（各検討事項に分類される事象の検索基準、Table 6-7）に基づき集計した。

安全性解析対象症例 347 例について、調査担当医師から報告されたが安全性検討事項の定義に含まれなかった事象を含む有害事象及び副作用の発現状況を Table 6-8 及び Table 6-9 に示した。

3.4.3 死亡

安全性解析対象症例 347 例のうち、観察期間中に死亡が報告された症例は 44 例であった。死因の内訳は、原疾患の悪化が 37 例、有害事象が 6 例、その他が 1 例であった。6 例の死亡に至った有害事象は、腎癌、播種性血管内凝固、汎血球減少症、心不全、肺塞栓症、及び血圧低下が各 1 例であった（Table 3-12, Table 3-13）。

Table 3-12 死亡（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347 n (%)
合計	44 (12.7)
原疾患の悪化	37 (10.7)
有害事象	6 (1.7)
その他	1 (0.3)
死因が有害事象の事象	
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）	1 (0.3)
腎癌	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	
播種性血管内凝固	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
心臓障害	
心不全	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
肺塞栓症	1 (0.3)
臨床検査	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.3)

調査票死亡ページの死因（原疾患の悪化・有害事象・その他）の集計及び死因が有害事象の事象は SOC, PT 別の集計をした。

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示
割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T001

Table 3-13 死亡一覧表（安全性解析対象症例）

症例番号	年齢/ 性別	死亡日	死因	死因と考えられる 有害事象名(PT)	剖検実施の有無	死亡までの 日数(日)
001	71/女	2024-06-04*	原疾患の悪化	-	なし	573
002	66/男	2022-06-01	原疾患の悪化	-	なし	64
003	59/男	2023-02-19	原疾患の悪化	-	なし	277
004	64/男	2022-11-28	原疾患の悪化	-	なし	412
005	68/男	2022-06-07	原疾患の悪化	-	なし	224
006	61/女	2023-05-17*	原疾患の悪化	-	なし	540
007	73/男	2023-01-13	原疾患の悪化	-	なし	226
008	44/女	2023-01-23	原疾患の悪化	-	なし	173
009	82/女	2022-03-01	有害事象	汎血球減少症	なし	112
010	59/女	2023-05-03*	原疾患の悪化	-	不明・未記載	526
011	78/男	2022-07-09	原疾患の悪化	-	なし	214
012	35/男	2022-10-16	原疾患の悪化	-	なし	25
013	54/男	2023-12-04	原疾患の悪化	-	不明・未記載	390
014	64/男	2022-06-01	原疾患の悪化	-	なし	71
015	85/男	2022-07-22	有害事象	心不全	あり	93
016	64/男	2023-05-18	原疾患の悪化	-	なし	485
017	38/女	2022-04-17	原疾患の悪化	-	なし	61
018	55/女	2023-10-21	その他	-	なし	585
019	66/男	2023-02-24	有害事象	腎癌	なし	282
020	72/男	2024-01-01*	原疾患の悪化	-	なし	713
021	28/女	2022-11-07	原疾患の悪化	-	なし	349
022	37/男	2022-01-31	原疾患の悪化	-	なし	62
023	53/女	2023-06-24*	原疾患の悪化	-	なし	550
024	64/男	2022-06-20	原疾患の悪化	-	なし	167
025	58/男	2022-12-01	原疾患の悪化	-	なし	324
026	75/男	2024-01-08*	原疾患の悪化	-	なし	650
027	75/女	2022-10-22	原疾患の悪化	-	なし	185
028	69/女	2022-08-14	原疾患の悪化	-	なし	88
029	47/男	2022-06-19	原疾患の悪化	-	なし	110
030	67/男	2023-06-05	原疾患の悪化	-	なし	440
031	42/男	2023-04-24	有害事象	肺塞栓症	なし	299
032	53/女	2023-04-05	原疾患の悪化	-	なし	175
033	44/女	2022-10-04	原疾患の悪化	-	なし	104
034	46/男	2022-11-05	原疾患の悪化	-	なし	45
035	64/女	2023-05-26	原疾患の悪化	-	なし	233
036	66/女	2023-09-17*	原疾患の悪化	-	なし	586
037	73/男	2022-08-11	原疾患の悪化	-	なし	120
038	64/男	2023-11-18	原疾患の悪化	-	なし	507
039	57/男	2022-09-19	有害事象	血圧低下	なし	5
040	52/男	2023-10-09	原疾患の悪化	-	なし	439

症例番号	年齢/ 性別	死亡日	死因	死因と考えられる 有害事象名(PT)	剖検実施の有無	死亡までの 日数(日)
041	63/男	2022-03-21	有害事象	播種性血管内凝固	なし	76
042	68/女	2023-10-31*	原疾患の悪化	-	なし	523
043	52/男	2023-06-18	原疾患の悪化	-	なし	474
044	77/男	2022-05-20	原疾患の悪化	-	なし	59
045	73/男	2023-02-04	原疾患の悪化	-	なし	333
046	75/男	2023-09-16	原疾患の悪化	-	なし	479
047	57/男	2022-11-16	原疾患の悪化	-	なし	217
048	76/男	2023-05-15	原疾患の悪化	-	なし	354
049	66/女	2022-11-23	原疾患の悪化	-	なし	98
050	65/女	2024-04-03*	原疾患の悪化	-	なし	686
051	73/男	2023-11-06	原疾患の悪化	-	なし	355
052	62/男	2024-04-11*	原疾患の悪化	-	なし	596
053	45/女	2023-08-15	原疾患の悪化	-	なし	300
054	73/女	2024-03-01	原疾患の悪化	-	なし	464

死亡までの日数：死亡日 - 本剤投与開始日 + 1

*：安全性解析期間外の死亡

MedDRA/J version 27.1

Source: Listing AE_L002

3.4.4 臨床検査値

本調査の安全性検討事項「腎機能障害」，「骨髄抑制」，「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」，及び「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する臨床検査項目として，赤血球，ヘモグロビン，白血球，好中球，単球，リンパ球，血小板，クレアチニン，BUN，インスリン，及びガストリンを測定した。赤血球，ヘモグロビン，白血球，好中球，単球，リンパ球，血小板，クレアチニン，及び BUN の各測定時点の測定値及びベースライン（本剤初回投与開始前）からの変化量に関する要約統計量及び経時推移を [Table 6-10](#)～[Table 6-18](#) 及び [Figure 6-1](#)～[Figure 6-18](#) に示した。

安全性解析対象症例 347 例のうち，測定値が得られた症例の赤血球，ヘモグロビン，白血球，好中球，単球，リンパ球，及び血小板の値は，本剤投与開始前に比べ，2 回目投与前から経時的に低下したが，最終評価時点（観察期間終了直前の最終観察時点）でやや回復する傾向がみられた。

3.4.5 患者要因別の安全性解析

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，患者要因別に安全性検討事項に関連する副作用発現割合を解析した。患者要因は，合併症：腎疾患の有無，合併症：血液疾患の有無，年齢（高齢者），年齢（後期高齢者），転移の有無，NEN の治療歴の有無，BMI（低体重），BMI（肥満），ECOG PS，既往歴：腎疾患の有無，既往歴：血液疾患の有無，機能性・非機能性の区分，及びソマトスタチンアナログ治療薬の併用の有無を用いた。

患者要因別の安全性検討事項の各項目における副作用発現割合とカテゴリー内のオッズ比 (95%CI) を Table 3-14 から Table 3-26 に示した。

安全性検討事項に関連する副作用の患者要因別の解析では、「年齢（高齢者）」（オッズ比：1.72, 95%CI：1.12, 2.63）, 「合併症：血液疾患の有無」（オッズ比：3.62, 95%CI：1.78, 7.37）, 及び「NEN の治療歴の有無」（オッズ比：0.17, 95%CI：0.04, 0.78）でオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。さらに、これら 3 つの要因を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルによる検討の結果、各要因の調整済みオッズ比 (95%CI) は、「年齢（高齢者）」で 1.89 (1.21, 2.94) , 「合併症：血液疾患の有無」で 3.62 (1.74, 7.51) , 及び「NEN の治療歴の有無」で 0.20 (0.04, 0.96) であり、いずれも安全性検討事項に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

各安全性検討事項の患者要因別の安全性解析は 3.4.5.1 項から 3.4.5.4 項に示した。

3.4.5.1 腎機能障害

「腎機能障害」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：腎疾患の有無」及び「既往歴：血液疾患の有無」であった。

「腎機能障害」に関連する副作用の発現割合は、腎疾患の合併がある症例で 18.8% (9/48 例) , 合併がない症例で 7.7% (23/299 例) であった (オッズ比：2.77, 95%CI：1.20, 6.42) 。PT 別では、腎機能障害及び血中クレアチニン増加でいずれもオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。

また、血液疾患の既往歴がある症例で 66.7% (2/3 例) , 既往歴がない症例で 8.7% (30/343 例) あった (オッズ比：20.87, 95%CI：1.84, 236.90) 。PT 別では、播種性血管内凝固でオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。

腎疾患の合併及び血液疾患の既往が「腎機能障害」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

3.4.5.2 骨髄抑制

「骨髄抑制」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：血液疾患の有無」及び「年齢（高齢者）」であった。

「骨髄抑制」に関連する副作用の発現割合は、血液疾患の合併がある症例で 72.9% (35/48 例) , 合併がない症例で 43.5% (130/299 例) であった (オッズ比：3.50, 95%CI：1.78, 6.88) 。PT 別では、血小板数減少、貧血、骨髄抑制、及び血小板減少症でいずれもオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。

また、年齢が 65 歳以上の症例で 55.0% (88/160 例) , 65 歳未満の症例で 41.2% (77/187 例) であった (オッズ比：1.75, 95%CI：1.14, 2.67) 。PT 別では、血小板数減少及び白血球数減少でいずれもオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。

血液疾患の合併及び年齢（高齢者）が「骨髄抑制」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

3.4.5.3 骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病

「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：血液疾患の有無」及び「ECOG PS」であった。

「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現割合は、血液疾患の合併がある症例で 20.8% (10/48 例)，合併がない症例で 9.0% (27/299 例) であった (オッズ比：2.65, 95%CI：1.19, 5.91)。PT 別では、骨髄抑制でオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。

また、ECOG PS が 2 以上の症例で 25.0% (5/20 例)，0 から 1 の症例で 9.5% (31/325 例) であった (オッズ比：3.16, 95%CI：1.08, 9.29)。PT 別では、骨髄抑制でオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。

血液疾患の合併及び ECOG PS が「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

3.4.5.4 ホルモン分泌異常（クリーゼ）

「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「ECOG PS」であった。

「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の発現割合は、ECOG PS が 2 以上の症例で 10.0% (2/20 例)，0 から 1 の症例で 0.9% (3/325 例) であった (オッズ比：11.93, 95%CI：1.87, 75.93)。PT 別では、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった事象は報告されなかった。

ECOG PS が「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

Table 3-14 合併症：腎疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）

合併症：腎疾患	あり	なし	あり vs なし
			オッズ比
SS	N=48	N=299	
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	27 (56.3)	154 (51.5)	1.21 (0.66, 2.24)
腎機能障害	9 (18.8)	23 (7.7)	2.77 (1.20, 6.42)
腎機能障害	5 (10.4)	11 (3.7)	3.04 (1.01, 9.19)
血中クレアチニン増加	4 (8.3)	6 (2.0)	4.44 (1.20, 16.36)
血中尿素増加	1 (2.1)	1 (0.3)	6.34 (0.39, 103.11)
播種性血管内凝固	1 (2.1)	3 (1.0)	2.10

合併症：腎疾患	あり	なし	あり vs なし
	N=48	N=299	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(0.21, 20.61)
脳梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	25 (52.1)	140 (46.8)	1.23 (0.67, 2.27)
血小板数減少	15 (31.3)	61 (20.4)	1.77 (0.91, 3.47)
貧血	9 (18.8)	34 (11.4)	1.80 (0.80, 4.03)
リンパ球減少症	6 (12.5)	19 (6.4)	2.11 (0.80, 5.57)
白血球数減少	6 (12.5)	46 (15.4)	0.79 (0.32, 1.95)
リンパ球数減少	4 (8.3)	16 (5.4)	1.61 (0.51, 5.03)
骨髄抑制	3 (6.3)	31 (10.4)	0.58 (0.17, 1.96)
ヘモグロビン減少	1 (2.1)	3 (1.0)	2.10 (0.21, 20.61)
白血球減少症	1 (2.1)	2 (0.7)	3.16 (0.28, 35.54)
汎血球減少症	1 (2.1)	2 (0.7)	3.16 (0.28, 35.54)
血小板減少症	1 (2.1)	8 (2.7)	0.77 (0.09, 6.33)
赤血球減少症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球減少症	0	6 (2.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球数減少	0	7 (2.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)

合併症：腎疾患	あり	なし	あり vs なし
	N=48	N=299	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
血小板クリット減少	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	4 (8.3)	33 (11.0)	0.73 (0.25, 2.17)
骨髄抑制	3 (6.3)	31 (10.4)	0.58 (0.17, 1.96)
汎血球減少症	1 (2.1)	2 (0.7)	3.16 (0.28, 35.54)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (1.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-1

Table 3-15 合併症：血液疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況
(安全性検討事項, PT 別) (安全性解析対象症例)

合併症：血液疾患	あり	なし	あり vs なし
	N=48	N=299	オッズ比
SS	n (%)	n (%)	(95% CI)
PT			
合計	37 (77.1)	144 (48.2)	3.62 (1.78, 7.37)
腎機能障害	6 (12.5)	26 (8.7)	1.50 (0.58, 3.86)
血中クレアチニン増加	3 (6.3)	7 (2.3)	2.78 (0.69, 11.15)
播種性血管内凝固	2 (4.2)	2 (0.7)	6.46 (0.89, 46.97)
腎機能障害	2 (4.2)	14 (4.7)	0.89 (0.19, 4.02)
血中尿素増加	1 (2.1)	1 (0.3)	6.34 (0.39, 103.11)
脳梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	35 (72.9)	130 (43.5)	3.50 (1.78, 6.88)
血小板数減少	19 (39.6)	57 (19.1)	2.78 (1.46, 5.31)
貧血	12 (25.0)	31 (10.4)	2.88 (1.36, 6.11)
骨髄抑制	10 (20.8)	24 (8.0)	3.02 (1.34, 6.79)
白血球数減少	10 (20.8)	42 (14.0)	1.61 (0.75, 3.47)
リンパ球減少症	6 (12.5)	19 (6.4)	2.11 (0.80, 5.57)
血小板減少症	4 (8.3)	5 (1.7)	5.35 (1.38, 20.67)
リンパ球数減少	3 (6.3)	17 (5.7)	1.11 (0.31, 3.93)
赤血球減少症	1 (2.1)	0	>999.99

合併症：血液疾患	あり	なし	あり vs なし
	N=48	N=299	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	1 (2.1)	3 (1.0)	2.10 (0.21, 20.61)
白血球減少症	1 (2.1)	2 (0.7)	3.16 (0.28, 35.54)
好中球減少症	0	6 (2.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球数減少	0	7 (2.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (1.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	10 (20.8)	27 (9.0)	2.65 (1.19, 5.91)
骨髄抑制	10 (20.8)	24 (8.0)	3.02 (1.34, 6.79)
汎血球減少症	0	3 (1.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	1 (2.1)	4 (1.3)	1.57 (0.17, 14.34)
腫瘍壊死	1 (2.1)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数（N）とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-2

Table 3-16 年齢（高齢者，非高齢者）別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）

年齢 (高齢者)	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 vs 65 歳未満 オッズ比
	N=160	N=187	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	95 (59.4)	86 (46.0)	1.72 (1.12, 2.63)
腎機能障害	19 (11.9)	13 (7.0)	1.80 (0.86, 3.78)
腎機能障害	10 (6.3)	6 (3.2)	2.01 (0.71, 5.66)
血中クレアチニン増加	6 (3.8)	4 (2.1)	1.78 (0.49, 6.43)
血中尿素増加	1 (0.6)	1 (0.5)	1.17 (0.07, 18.85)
脳梗塞	1 (0.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
播種性血管内凝固	1 (0.6)	3 (1.6)	0.39 (0.04, 3.75)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	88 (55.0)	77 (41.2)	1.75 (1.14, 2.67)
血小板数減少	43 (26.9)	33 (17.6)	1.72 (1.03, 2.87)
白血球数減少	35 (21.9)	17 (9.1)	2.80 (1.50, 5.22)
貧血	23 (14.4)	20 (10.7)	1.40 (0.74, 2.66)
骨髄抑制	20 (12.5)	14 (7.5)	1.77 (0.86, 3.62)
リンパ球減少症	10 (6.3)	15 (8.0)	0.76 (0.33, 1.75)

年齢 (高齢者)	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 vs 65 歳未満 オッズ比
	N=160	N=187	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
リンパ球数減少	8 (5.0)	12 (6.4)	0.77 (0.31, 1.93)
好中球数減少	5 (3.1)	2 (1.1)	2.98 (0.57, 15.59)
血小板減少症	5 (3.1)	4 (2.1)	1.48 (0.39, 5.59)
ヘモグロビン減少	4 (2.5)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
好中球減少症	4 (2.5)	2 (1.1)	2.37 (0.43, 13.12)
白血球減少症	2 (1.3)	1 (0.5)	2.35 (0.21, 26.21)
汎血球減少症	1 (0.6)	2 (1.1)	0.58 (0.05, 6.48)
赤血球数減少	1 (0.6)	1 (0.5)	1.17 (0.07, 18.85)
赤血球減少症	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	21 (13.1)	16 (8.6)	1.61 (0.81, 3.21)
骨髄抑制	20 (12.5)	14 (7.5)	1.77 (0.86, 3.62)
汎血球減少症	1 (0.6)	2 (1.1)	0.58 (0.05, 6.48)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (2.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.5)	<0.01

年齢 (高齢者)	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 vs 65 歳未満
	N=160	N=187	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「65 歳以上」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「65 歳未満」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-3

Table 3-17 年齢（後期高齢者，非後期高齢者）別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）

年齢 (後期高齢者)	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上 vs 75 歳未満
	N=51	N=296	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	28 (54.9)	153 (51.7)	1.14 (0.63, 2.07)
腎機能障害	5 (9.8)	27 (9.1)	1.08 (0.40, 2.96)
腎機能障害	2 (3.9)	14 (4.7)	0.82 (0.18, 3.73)
血中クレアチニン増加	1 (2.0)	9 (3.0)	0.64 (0.08, 5.14)
脳梗塞	1 (2.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	1 (2.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
血中尿素増加	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
播種性血管内凝固	0	4 (1.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	27 (52.9)	138 (46.6)	1.29

年齢 (後期高齢者)	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上 vs 75 歳未満 オッズ比
	N=51	N=296	
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(0.71, 2.34)
血小板数減少	13 (25.5)	63 (21.3)	1.27
			(0.64, 2.52)
白血球数減少	12 (23.5)	40 (13.5)	1.97
			(0.95, 4.08)
貧血	8 (15.7)	35 (11.8)	1.39
			(0.60, 3.19)
リンパ球減少症	6 (11.8)	19 (6.4)	1.94
			(0.74, 5.13)
骨髄抑制	6 (11.8)	28 (9.5)	1.28
			(0.50, 3.26)
好中球数減少	3 (5.9)	4 (1.4)	4.56
			(0.99, 21.03)
血小板減少症	3 (5.9)	6 (2.0)	3.02
			(0.73, 12.49)
白血球減少症	1 (2.0)	2 (0.7)	2.94
			(0.26, 33.03)
リンパ球数減少	1 (2.0)	19 (6.4)	0.29
			(0.04, 2.23)
好中球減少症	1 (2.0)	5 (1.7)	1.16
			(0.13, 10.17)
汎血球減少症	1 (2.0)	2 (0.7)	2.94
			(0.26, 33.03)
赤血球減少症	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	0	4 (1.4)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.7)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	7 (13.7)	30 (10.1)	1.41
			(0.58, 3.41)
骨髄抑制	6 (11.8)	28 (9.5)	1.28
			(0.50, 3.26)
汎血球減少症	1 (2.0)	2 (0.7)	2.94
			(0.26, 33.03)
形質細胞性骨髄腫	1 (2.0)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)

年齢 (後期高齢者)	75 歳以上	75 歳未満	75 歳以上 vs 75 歳未満
	N=51	N=296	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (1.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS : 安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合, 1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合, 1 例として集計した。

PT は「75 歳以上」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「75 歳未満」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-4

Table 3-18 転移の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況 (安全性検討事項, PT 別) (安全性解析対象症例)

転移の有無	あり	なし	あり vs なし
	N=345	N=2	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	180 (52.2)	1 (50.0)	1.09 (0.07, 17.58)
腎機能障害	32 (9.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能障害	16 (4.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
血中クレアチニン増加	10 (2.9)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
播種性血管内凝固	4 (1.2)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)

転移の有無	あり	なし	あり vs なし
	N=345	N=2	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
血中尿素増加	2 (0.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	164 (47.5)	1 (50.0)	0.91 (0.06, 14.60)
血小板数減少	75 (21.7)	1 (50.0)	0.28 (0.02, 4.49)
白血球数減少	52 (15.1)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
貧血	43 (12.5)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	34 (9.9)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
リンパ球減少症	25 (7.2)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
リンパ球数減少	20 (5.8)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
血小板減少症	9 (2.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
好中球数減少	7 (2.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
好中球減少症	6 (1.7)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
白血球減少症	3 (0.9)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	3 (0.9)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	2 (0.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
赤血球減少症	1 (0.3)	0	>999.99

転移の有無	あり	なし	あり vs なし
	N=345	N=2	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	37 (10.7)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
骨髄抑制	34 (9.9)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
汎血球減少症	3 (0.9)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	5 (1.4)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍出血	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-7

Table 3-19 NEN の治療歴の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）

NEN の治療歴	あり	なし	あり vs なし オッズ比
	N=333	N=14	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	169 (50.8)	12 (85.7)	0.17 (0.04, 0.78)
腎機能障害	29 (8.7)	3 (21.4)	0.35 (0.09, 1.32)
腎機能障害	14 (4.2)	2 (14.3)	0.26 (0.05, 1.29)
血中クレアチニン増加	9 (2.7)	1 (7.1)	0.36 (0.04, 3.07)
播種性血管内凝固	4 (1.2)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
血中尿素増加	2 (0.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	1 (0.3)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	155 (46.5)	10 (71.4)	0.35 (0.11, 1.13)
血小板数減少	68 (20.4)	8 (57.1)	0.19 (0.06, 0.57)
白血球数減少	49 (14.7)	3 (21.4)	0.63 (0.17, 2.35)
貧血	41 (12.3)	2 (14.3)	0.84 (0.18, 3.90)
骨髄抑制	32 (9.6)	2 (14.3)	0.64 (0.14, 2.98)
リンパ球減少症	23 (6.9)	2 (14.3)	0.45 (0.09, 2.11)
リンパ球数減少	19 (5.7)	1 (7.1)	0.79 (0.10, 6.33)
血小板減少症	8 (2.4)	1 (7.1)	0.32 (0.04, 2.75)
好中球数減少	7 (2.1)	0	>999.99

NEN の治療歴	あり	なし	あり vs なし オッズ比
	N=333	N=14	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)
好中球減少症	6 (1.8)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
白血球減少症	3 (0.9)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
汎血球減少症	2 (0.6)	1 (7.1)	0.08
			(<0.01, 0.92)
赤血球数減少	2 (0.6)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
赤血球減少症	0	1 (7.1)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	34 (10.2)	3 (21.4)	0.42
			(0.11, 1.57)
骨髄抑制	32 (9.6)	2 (14.3)	0.64
			(0.14, 2.98)
汎血球減少症	2 (0.6)	1 (7.1)	0.08
			(<0.01, 0.92)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	4 (1.2)	1 (7.1)	0.16
			(0.02, 1.52)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍出血	1 (0.3)	0	>999.99
			(<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (7.1)	<0.01
			(<0.01, >999.99)

SS : 安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合, 1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合, 1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数（N）とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-8

**Table 3-20 BMI（低体重）の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況
（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）**

BMI (低体重)	18.5 kg/m ² 未満 N=64	18.5 kg/m ² 以上 N=281	18.5 kg/m ² 未満 vs 18.5 kg/m ² 以上 オッズ比
			(95% CI)
SS			
PT	n (%)	n (%)	
合計	35 (54.7)	144 (51.2)	1.15 (0.67, 1.98)
腎機能障害	2 (3.1)	30 (10.7)	0.27 (0.06, 1.16)
播種性血管内凝固	2 (3.1)	2 (0.7)	4.50 (0.62, 32.57)
腎機能障害	1 (1.6)	15 (5.3)	0.28 (0.04, 2.17)
血中クレアチニン増加	0	10 (3.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血中尿素増加	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	34 (53.1)	129 (45.9)	1.34 (0.77, 2.30)
血小板数減少	15 (23.4)	59 (21.0)	1.15 (0.60, 2.20)
骨髄抑制	10 (15.6)	24 (8.5)	1.98 (0.90, 4.39)
白血球数減少	10 (15.6)	41 (14.6)	1.08 (0.51, 2.30)
貧血	7 (10.9)	36 (12.8)	0.84 (0.35, 1.97)
リンパ球数減少	2 (3.1)	18 (6.4)	0.47 (0.11, 2.08)

BMI (低体重)	18.5 kg/m ² 未満	18.5 kg/m ² 以上	18.5 kg/m ² 未満 vs 18.5 kg/m ² 以上
	N=64	N=281	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
リンパ球減少症	1 (1.6)	23 (8.2)	0.18 (0.02, 1.34)
好中球減少症	1 (1.6)	5 (1.8)	0.88 (0.10, 7.63)
好中球数減少	1 (1.6)	6 (2.1)	0.73 (0.09, 6.15)
血小板クリット減少	1 (1.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
赤血球減少症	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	0	4 (1.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
白血球減少症	0	3 (1.1)	<0.01 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板減少症	0	9 (3.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	10 (15.6)	26 (9.3)	1.82 (0.83, 3.99)
骨髄抑制	10 (15.6)	24 (8.5)	1.98 (0.90, 4.39)
形質細胞性骨髄腫	1 (1.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	2 (0.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	1 (1.6)	4 (1.4)	1.10 (0.12, 10.00)
腫瘍崩壊症候群	1 (1.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.4)	<0.01

BMI (低体重)	18.5 kg/m ² 未満	18.5 kg/m ² 以上	18.5 kg/m ² 未満 vs 18.5 kg/m ² 以上
	N=64	N=281	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「18.5 kg/m² 未満」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「18.5 kg/m² 以上」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-9

Table 3-21 BMI（肥満）の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）

BMI (肥満)	25.0 kg/m ² 以上	25.0 kg/m ² 未満	25.0 kg/m ² 以上 vs 25.0 kg/m ² 未満
	N=64	N=281	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	31 (48.4)	148 (52.7)	0.84 (0.49, 1.45)
腎機能障害	9 (14.1)	23 (8.2)	1.84 (0.81, 4.18)
血中クレアチニン増加	5 (7.8)	5 (1.8)	4.68 (1.31, 16.68)
腎機能障害	3 (4.7)	13 (4.6)	1.01 (0.28, 3.67)
血中尿素増加	2 (3.1)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	1 (1.6)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
播種性血管内凝固	0	4 (1.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	28 (43.8)	135 (48.0)	0.84

BMI (肥満)	25.0 kg/m ² 以上	25.0 kg/m ² 未満	25.0 kg/m ² 以上 vs 25.0 kg/m ² 未満
	N=64	N=281	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(0.49, 1.45)
血小板数減少	13 (20.3)	61 (21.7)	0.92
			(0.47, 1.80)
貧血	10 (15.6)	33 (11.7)	1.39
			(0.65, 3.00)
白血球数減少	7 (10.9)	44 (15.7)	0.66
			(0.28, 1.55)
リンパ球数減少	6 (9.4)	14 (5.0)	1.97
			(0.73, 5.35)
リンパ球減少症	6 (9.4)	18 (6.4)	1.51
			(0.57, 3.97)
骨髄抑制	2 (3.1)	32 (11.4)	0.25
			(0.06, 1.08)
血小板減少症	2 (3.1)	7 (2.5)	1.26
			(0.26, 6.23)
白血球減少症	1 (1.6)	2 (0.7)	2.21
			(0.20, 24.80)
好中球減少症	1 (1.6)	5 (1.8)	0.88
			(0.10, 7.63)
好中球数減少	1 (1.6)	6 (2.1)	0.73
			(0.09, 6.15)
汎血球減少症	1 (1.6)	1 (0.4)	4.45
			(0.27, 72.02)
赤血球数減少	1 (1.6)	1 (0.4)	4.45
			(0.27, 72.02)
赤血球減少症	0	1 (0.4)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	0	4 (1.4)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.4)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	3 (4.7)	33 (11.7)	0.37
			(0.11, 1.25)
骨髄抑制	2 (3.1)	32 (11.4)	0.25
			(0.06, 1.08)
汎血球減少症	1 (1.6)	1 (0.4)	4.45
			(0.27, 72.02)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.4)	<0.01
			(<0.01, >999.99)

BMI (肥満)	25.0 kg/m ² 以上	25.0 kg/m ² 未満	25.0 kg/m ² 以上 vs 25.0 kg/m ² 未満 オッズ比
	N=64	N=281	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (1.8)	<0.01 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS : 安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合, 1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合, 1 例として集計した。

PT は「25.0 kg/m² 以上」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「25.0 kg/m² 未満」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-10

Table 3-22 ECOG PS 別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）

ECOG Performance Status (PS)	2 以上	0-1	2 以上 vs 0-1 オッズ比
	N=20	N=325	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	10 (50.0)	170 (52.3)	0.91 (0.37, 2.25)
腎機能障害	2 (10.0)	30 (9.2)	1.09 (0.24, 4.94)
播種性血管内凝固	2 (10.0)	2 (0.6)	17.94 (2.39, 134.81)
腎機能障害	1 (5.0)	15 (4.6)	1.09 (0.14, 8.68)
血中クレアチニン増加	0	10 (3.1)	<0.01 (<0.01, >999.99)

ECOG Performance Status (PS)	2 以上	0-1	2 以上 vs 0-1
	N=20	N=325	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
血中尿素増加	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	8 (40.0)	156 (48.0)	0.72 (0.29, 1.81)
骨髄抑制	5 (25.0)	28 (8.6)	3.54 (1.20, 10.45)
血小板数減少	4 (20.0)	72 (22.2)	0.88 (0.28, 2.71)
貧血	2 (10.0)	41 (12.6)	0.77 (0.17, 3.44)
リンパ球減少症	1 (5.0)	24 (7.4)	0.66 (0.08, 5.14)
赤血球減少症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	0	4 (1.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
白血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
リンパ球数減少	0	20 (6.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球減少症	0	6 (1.8)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球数減少	0	7 (2.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板減少症	0	9 (2.8)	<0.01 (<0.01, >999.99)
白血球数減少	0	52 (16.0)	<0.01

ECOG Performance Status (PS)	2 以上	0-1	2 以上 vs 0-1
	N=20	N=325	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	5 (25.0)	31 (9.5)	3.16 (1.08, 9.29)
骨髄抑制	5 (25.0)	28 (8.6)	3.54 (1.20, 10.45)
形質細胞性骨髄腫	1 (5.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	2 (10.0)	3 (0.9)	11.93 (1.87, 75.93)
腫瘍崩壊症候群	1 (5.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	1 (5.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「2 以上」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「0-1」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-11

Table 3-23 既往歴：腎疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況
(安全性検討事項, PT 別) (安全性解析対象症例)

既往歴：腎疾患	あり	なし	あり vs なし オッズ比
	N=10	N=334	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	5 (50.0)	175 (52.4)	0.91 (0.26, 3.20)
腎機能障害	0	31 (9.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血中クレアチニン増加	0	9 (2.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血中尿素増加	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
播種性血管内凝固	0	4 (1.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能障害	0	16 (4.8)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	5 (50.0)	159 (47.6)	1.10 (0.31, 3.87)
貧血	2 (20.0)	41 (12.3)	1.79 (0.37, 8.70)
血小板数減少	2 (20.0)	74 (22.2)	0.88 (0.18, 4.23)
白血球数減少	2 (20.0)	50 (15.0)	1.42 (0.29, 6.88)
赤血球減少症	1 (10.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	1 (10.0)	33 (9.9)	1.01 (0.12, 8.25)
好中球減少症	1 (10.0)	5 (1.5)	7.31 (0.77, 69.14)
血小板減少症	1 (10.0)	7 (2.1)	5.19 (0.58, 46.73)
ヘモグロビン減少	0	4 (1.2)	<0.01

既往歴：腎疾患	あり	なし	あり vs なし オッズ比
	N=10	N=334	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)
白血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
リンパ球数減少	0	20 (6.0)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
リンパ球減少症	0	25 (7.5)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
好中球数減少	0	7 (2.1)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.6)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	1 (10.0)	36 (10.8)	0.92
			(0.11, 7.47)
骨髄抑制	1 (10.0)	33 (9.9)	1.01
			(0.12, 8.25)
汎血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (1.5)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.3)	<0.01
			(<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数（N）とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-12

Table 3-24 **既往歴：血液疾患の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況
（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）**

既往歴：血液疾患	あり	なし	あり vs なし オッズ比
	N=3	N=343	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	3 (100)	178 (51.9)	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能障害	2 (66.7)	30 (8.7)	20.87 (1.84, 236.90)
播種性血管内凝固	1 (33.3)	3 (0.9)	56.67 (3.98, 806.83)
腎機能障害	1 (33.3)	15 (4.4)	10.93 (0.94, 127.41)
血中クレアチニン増加	0	10 (2.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血中尿素増加	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	3 (100)	162 (47.2)	>999.99 (<0.01, >999.99)
貧血	1 (33.3)	42 (12.2)	3.58 (0.32, 40.38)
リンパ球数減少	1 (33.3)	19 (5.5)	8.53 (0.74, 98.28)
リンパ球減少症	1 (33.3)	24 (7.0)	6.65 (0.58, 75.95)
血小板数減少	1 (33.3)	75 (21.9)	1.79 (0.16, 19.99)
白血球数減少	1 (33.3)	51 (14.9)	2.86 (0.25, 32.16)

既往歴：血液疾患	あり	なし	あり vs なし
	N=3	N=343	オッズ比
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
赤血球減少症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	0	4 (1.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
白血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	0	34 (9.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球減少症	0	6 (1.7)	<0.01 (<0.01, >999.99)
好中球数減少	0	7 (2.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板減少症	0	9 (2.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板クリット減少	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	0	37 (10.8)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	0	34 (9.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (0.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (1.5)	<0.01 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.3)	<0.01

既往歴：血液疾患	あり	なし	あり vs なし
	N=3	N=343	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
			(<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数（N）とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-13

**Table 3-25 機能性・非機能性の区分別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況
（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）**

機能性・非機能性の区分	機能性腫瘍	非機能性腫瘍	機能性腫瘍 vs 非機能性腫瘍 オッズ比
	N=31	N=314	
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	19 (61.3)	161 (51.3)	1.50 (0.71, 3.20)
腎機能障害	3 (9.7)	29 (9.2)	1.05 (0.30, 3.68)
播種性血管内凝固	2 (6.5)	2 (0.6)	10.76 (1.46, 79.22)
腎機能検査異常	1 (3.2)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能障害	1 (3.2)	15 (4.8)	0.66 (0.08, 5.21)
血中クレアチニン増加	0	10 (3.2)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血中尿素増加	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
脳梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	18 (58.1)	146 (46.5)	1.59

機能性・非機能性の区分	機能性腫瘍 N=31	非機能性腫瘍 N=314	機能性腫瘍 vs 非機能性腫瘍
			オッズ比 (95% CI)
SS			(0.75, 3.36)
PT	n (%)	n (%)	
血小板数減少	11 (35.5)	65 (20.7)	2.11 (0.96, 4.62)
白血球数減少	6 (19.4)	46 (14.6)	1.40 (0.54, 3.60)
貧血	3 (9.7)	40 (12.7)	0.73 (0.21, 2.53)
骨髄抑制	3 (9.7)	31 (9.9)	0.98 (0.28, 3.40)
リンパ球数減少	2 (6.5)	18 (5.7)	1.13 (0.25, 5.13)
好中球減少症	2 (6.5)	4 (1.3)	5.34 (0.94, 30.44)
リンパ球減少症	1 (3.2)	24 (7.6)	0.40 (0.05, 3.08)
好中球数減少	1 (3.2)	6 (1.9)	1.71 (0.20, 14.69)
血小板クリット減少	1 (3.2)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
赤血球減少症	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ヘモグロビン減少	0	3 (1.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
白血球減少症	0	3 (1.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	0	3 (1.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
赤血球数減少	0	2 (0.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
血小板減少症	0	9 (2.9)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	3 (9.7)	34 (10.8)	0.88 (0.25, 3.06)
骨髄抑制	3 (9.7)	31 (9.9)	0.98 (0.28, 3.40)
汎血球減少症	0	3 (1.0)	<0.01 (<0.01, >999.99)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)

機能性・非機能性の区分	機能性腫瘍	非機能性腫瘍	機能性腫瘍 vs 非機能性腫瘍 オッズ比
	N=31	N=314	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	0	5 (1.6)	<0.01 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍フレア	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.3)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「機能性腫瘍」で発現割合の降順に表示

オッズ比は「非機能性腫瘍」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE T007-14

Table 3-26 ソマトスタチンアナログ治療薬の併用の有無別の安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）

ソマトスタチンアナログ治療薬の使用	あり	なし	あり vs なし オッズ比
	N=105	N=242	
SS PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
合計	59 (56.2)	122 (50.4)	1.26 (0.80, 2.00)
腎機能障害	8 (7.6)	24 (9.9)	0.75 (0.33, 1.73)
血中クレアチニン増加	2 (1.9)	8 (3.3)	0.57 (0.12, 2.72)
播種性血管内凝固	2 (1.9)	2 (0.8)	2.33 (0.32, 16.77)
血中尿素増加	1 (1.0)	1 (0.4)	2.32 (0.14, 37.40)

ソマトスタチンアナログ治療薬の使用	あり	なし	あり vs なし
	N=105	N=242	オッズ比
SS			
PT	n (%)	n (%)	(95% CI)
高カリウム血症	1 (1.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能検査異常	1 (1.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
腎機能障害	1 (1.0)	15 (6.2)	0.15 (0.02, 1.12)
脳梗塞	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄抑制	56 (53.3)	109 (45.0)	1.39 (0.88, 2.21)
血小板数減少	29 (27.6)	47 (19.4)	1.58 (0.93, 2.70)
白血球数減少	21 (20.0)	31 (12.8)	1.70 (0.93, 3.13)
貧血	11 (10.5)	32 (13.2)	0.77 (0.37, 1.59)
骨髄抑制	10 (9.5)	24 (9.9)	0.96 (0.44, 2.08)
リンパ球減少症	9 (8.6)	16 (6.6)	1.32 (0.57, 3.10)
リンパ球数減少	8 (7.6)	12 (5.0)	1.58 (0.63, 3.99)
血小板減少症	6 (5.7)	3 (1.2)	4.83 (1.18, 19.69)
好中球数減少	5 (4.8)	2 (0.8)	6.00 (1.15, 31.44)
ヘモグロビン減少	2 (1.9)	2 (0.8)	2.33 (0.32, 16.77)
白血球減少症	2 (1.9)	1 (0.4)	4.68 (0.42, 52.18)
好中球減少症	2 (1.9)	4 (1.7)	1.16 (0.21, 6.41)
赤血球減少症	1 (1.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
汎血球減少症	1 (1.0)	2 (0.8)	1.15 (0.10, 12.87)
赤血球数減少	0	2 (0.8)	<0.01

SS PT	n (%)	n (%)	あり vs なし オッズ比 (95% CI)
			(<0.01, >999.99)
ソマトスタチンアナログ治療薬の使用	あり N=105	なし N=242	
血小板クリット減少	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	11 (10.5)	26 (10.7)	0.97 (0.46, 2.05)
骨髄抑制	10 (9.5)	24 (9.9)	0.96 (0.44, 2.08)
汎血球減少症	1 (1.0)	2 (0.8)	1.15 (0.10, 12.87)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	1 (1.0)	4 (1.7)	0.57 (0.06, 5.18)
腫瘍フレア	1 (1.0)	0	>999.99 (<0.01, >999.99)
カルチノイド症候群	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍出血	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腫瘍壊死	0	1 (0.4)	<0.01 (<0.01, >999.99)

SS：安全性検討事項

同一症例が同一の SS の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

PT は「あり」で発現割合の降順に表示

各事象の発現時期を問わず、本剤投与期間中に 1 度でもソマトスタチンアナログ治療薬を併用した症例は「あり」とした。

オッズ比は「なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

オッズ比の 95%CI の算出には Wald の方法を用いた。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T013

3.4.6 特別な背景を有する患者

3.4.6.1 小児（15 歳未満）

小児（15 歳未満）は登録されなかった（Table 3-2）。

3.4.6.2 小児（18歳未満）

小児（18歳未満）は登録されなかった（Table 3-2）。

3.4.6.3 高齢者

安全性解析対象症例 347 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 46.1%（160 例）、65 歳未満は 53.9%（187 例）であった（Table 3-2）。

患者要因別の解析では、安全性検討事項の「骨髄抑制」に関連する副作用の発現割合が、年齢が 65 歳以上の症例で 55.0%（88/160 例）、65 歳未満の症例で 41.2%（77/187 例）であった（オッズ比：1.75, 95%CI：1.14, 2.67）（3.4.5.2 項, Table 3-16）。

3.4.6.4 妊婦

妊婦は登録されず、観察期間中に妊娠が判明した症例もなかった（Table 3-2）。

3.4.6.5 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 347 例のうち、腎疾患の合併がある症例は 13.8%（48 例）、合併がない症例は 86.2%（299 例）であった（Table 3-2）。

患者要因別の解析では、安全性検討事項の「腎機能障害」に関連する副作用の発現割合は、腎疾患の合併がある症例で 18.8%（9/48 例）、合併がない症例で 7.7%（23/299 例）であった（オッズ比：2.77, 95%CI：1.20, 6.42）（3.4.5.1 項, Table 3-14）。

3.4.6.6 肝機能障害を有する患者

肝機能障害の合併の有無についての情報は収集しなかった。

3.4.6.7 解析対象外となった有害事象

調査票固定症例で認められた安全性解析対象除外、安全性解析期間外の有害事象の一覧を Table 6-19 に示した。なお、安全性解析対象除外に該当する症例はなかった。

3.5 有効性

該当なし

3.6 その他の解析

3.6.1 本剤による治療結果

本剤による治療結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4 考察

4.1 調査結果の概要及び考察

2021年9月29日より本調査を開始し、調査終了日（データベースロック、2025年6月10日）までに、調査票記録対象症例として347例が登録された。安全性解析対象除外症例はなく、347例すべてを安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例のうち、男性は57.9%（201例）であった。本剤投与開始時点の年齢の中央値（範囲）は63.0歳（23～87歳）であり、65歳未満が53.9%（187例）、65歳以上が46.1%（160例）であった。NENの原発部位による分類（複数選択）は、「膵NET」が48.1%（167例）、「消化管NET」が35.4%（123例）、「肺NET」が4.9%（17例）、「胸腺NET」が3.5%（12例）、及び「原発不明のNET」が3.2%（11例）であった。ECOG PSは0が66.9%（232例）、1が26.8%（93例）、2が4.3%（15例）、3が1.4%（5例）、4が0%（0例）であった。機能性・非機能性の区分は、「機能性腫瘍」が8.9%（31例）、「非機能性腫瘍」が90.5%（314例）であった。機能性腫瘍の詳細（複数選択）は、「ガストリノーマ」が3.5%（12例）、「インスリノーマ」が2.6%（9例）、「グルカゴノーマ」及び「ACTHオーマ」が各1.2%（4例）、及び「VIPオーマ」が0.6%（2例）であった。主な検体採取部位（原発部位、複数選択）は、膵臓が32.9%（114例）、直腸が17.0%（59例）、十二指腸、肺、及び胸腺が各3.2%（11例）であった。NENの治療歴〔ソマトスタチンアナログ治療薬（本剤初回投与6週間前～本剤初回投与前日まで）〕は、「なし」が81.0%（281例）、「あり」が18.2%（63例）であり、ソマトスタチンアナログ治療薬の内訳は、ランレオチド酢酸塩が15.0%（52例）及びオクトレオチド酢酸塩が3.5%（12例）であった。

本剤総投与回数は、1回が8.4%（29例）、2回が10.7%（37例）、3回が6.1%（21例）、4回が73.5%（255例）、及び5回が1.4%（5例）であった。本剤投与量の平均値（標準偏差）は、1回目が7.22（0.612）GBq、2回目が7.11（0.865）GBq、3回目が7.08（0.862）GBq、4回目が7.04（0.887）GBq、及び5回目が6.56（0.981）GBqであった。制吐剤は、いずれの投与回においても多くの症例で前投与されていた。

4.1.1 安全性

本調査では、ルタテラ静注に関連した安全性の問題やリスクを検討するため、医薬品リスク管理計画書（提出日：令和6年4月12日）で重要な特定されたリスクとした「腎機能障害」、「骨髓抑制」、及び「骨髓異形成症候群・急性骨髓性白血病」、並びに重要な潜在的リスクとした「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」を安全性検討事項とし、安全性検討事項に関連する事象を収集して包括的に評価した。

- 以下のとおり、本調査で認められた、安全性検討事項に関連する有害事象及び副作用の発現割合は、NETTER-1試験（海外第III相臨床試験）、Erasmus MC試験（海外第I/II相臨床試験）

験), P-1515-11 試験 (国内第 I 相臨床試験) 又は P-1515-12 試験 (国内第 I/II 相臨床試験) の結果と特段の違いは認められなかった。

- 安全性検討事項の「腎機能障害」に関連する有害事象の発現割合は 11.0% (38 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 1.7% (6 例), 副作用の発現割合は 9.2% (32 例), Grade 3 以上の副作用の発現割合は 1.4% (5 例) であった。なお, NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験) において, 「腎機能障害」に関連する有害事象の発現率は 19.6% (22/112 例), Grade 3 以上の有害事象の発現率は 3.6% (4/112 例) であった。このうち副作用として, 血中クレアチニン増加が 3.6% (4/112 例), 急性腎不全が 2.7% (3/112 例), 腎不全及び蛋白尿が各 1.8% (2/112 例), 腎障害, 血中尿素増加, 糸球体濾過率減少, 尿蛋白が各 0.9% (1/112 例) に認められた。また, P-1515-11 試験 (国内第 I 相臨床試験) において, 「腎機能障害」に関連する有害事象の発現率は 16.7% (1/6 例) で, 副作用として, Grade 1 の血中クレアチニン増加が 16.7% (1/6 例) に認められた。
- 安全性検討事項の「骨髄抑制」に関連する有害事象の発現割合は 48.1% (167 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 20.2% (70 例), 副作用の発現割合は 47.6% (165 例), Grade 3 以上の副作用の発現割合は 20.2% (70 例) であった。NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験) において, 「骨髄抑制」に関連する有害事象の発現率は 47.3% (53/112 例), Grade 3 以上の有害事象の発現率は 21.4% (24/112 例) であった。このうち主な副作用として, 血小板減少症及びリンパ球減少症が各 13.4% (15/112 例), 貧血が 12.5% (14/112 例), 血小板数減少が 11.6% (13/112 例), リンパ球数減少が 8.9% (10/112 例), 白血球数減少が 6.3% (7/112 例), 好中球減少症が 5.4% (6/112 例), 汎血球減少症及び白血球減少症が各 3.6% (4/112 例) に認められた。また, P-1515-12 試験 (国内第 I/II 相臨床試験) において, 「骨髄抑制」に関連する有害事象の発現率は 86.7% (13/15 例), Grade 3 以上の有害事象の発現率は 53.3% (8/15 例) であった。このうち副作用として, リンパ球数減少が 66.7% (10/15 例), 白血球減少症が 13.3% (2/15 例), リンパ球減少症, 血小板数減少, 貧血, 及び白血球数減少が各 6.7% (1/15 例) に認められた。
- 安全性検討事項の「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する有害事象の発現割合は 10.7% (37 例), Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 4.6% (16 例) であり, いずれも副作用であった。Grade 3 以上の副作用は, 骨髄抑制が 4.6% (16 例) 及び形質細胞性骨髄腫が 0.3% (1 例) であった。NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験) において, 「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現率は 1.8% (2/112 例), いずれも Grade 3 以上の副作用であり, 単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び多血球系異形成を伴う不応性血球減少症が各 0.9% (1/112 例) に認められた。NETTER-1 試験に比べ, 本調査では「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関

連する副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、副作用のうち骨髄抑制が 9.8% (34 例) と多くを占めており、骨髄抑制以外では懸念すべき事象は認められなかった。

- 安全性検討事項の「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する有害事象の発現割合は 1.4% (5 例) , Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 0.9% (3 例) であり、いずれも副作用であった。重篤な副作用の発現割合は 1.2% (4 例) であり、発現した事象は、カルチノイド症候群、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血、及び腫瘍壊死が各 0.3% (1 例) であったが、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血、及び腫瘍壊死の症例については、経過を確認したところ「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」を示唆する情報はなかった。Erasmus MC 試験（海外第 I/II 相臨床試験）において、「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する重篤な副作用の発現率は 0.2% (2/1214 例) であり、カルチノイドクリーゼが 0.2% (2/1214 例) に認められた。
- 安全性検討事項に関連する副作用の患者要因別の解析では、「年齢（高齢者）」（オッズ比：1.72, 95%CI：1.12, 2.63）, 「合併症：血液疾患の有無」（オッズ比：3.62, 95%CI：1.78, 7.37）, 及び「NEN の治療歴の有無」（オッズ比：0.17, 95%CI：0.04, 0.78）でオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。さらに、これら 3 つの要因を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルによる検討の結果、各要因の調整済みオッズ比（95%CI）は、「年齢（高齢者）」で 1.89 (1.21, 2.94) , 「合併症：血液疾患の有無」で 3.62 (1.74, 7.51) , 及び「NEN の治療歴の有無」で 0.20 (0.04, 0.96) であり、いずれも安全性検討事項に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかしながら、以下に各安全性検討事項別で検討した結果、特段注意すべき安全性上の懸念は認められないことから、追加の注意喚起の必要はないと考える。
- 安全性検討事項の「腎機能障害」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：腎疾患の有無」及び「既往歴：血液疾患の有無」であり、腎疾患の合併及び血液疾患の既往が「腎機能障害」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。「合併症：腎疾患」について、添付文書の【特定の背景を有する患者に関する注意】の項で、腎機能障害患者について「本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない」旨を注意喚起し、また、適正使用ガイドの【特定の背景を有する患者への投与について】の項で、「本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害患者では腎臓の被曝が増大し、腎機能障害が悪化する可能性がある」旨の注意喚起を行っている。「既往歴：血液疾患」について、血液疾患の既往ありの症例数が限定的であること、血液疾患の既往ありの症例で発現した副作用の種類は血液疾患の既往なしの症例と同様であった。以上のことから、特段懸念すべき事項ではないと考える。
- 安全性検討事項の「骨髄抑制」に関連する副作用に関して、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった要因は、「合併症：血液疾患の有無」及び「年齢（高齢者）」であり、血液

疾患の合併及び年齢（高齢者）が「骨髄抑制」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。「合併症：血液疾患」に関して、また、高齢者では一般に生理機能が低下していると考えられるが、添付文書の【重要な基本的注意】及び適正使用ガイドの【特に注意していただきたい副作用】の項で、「骨髄抑制があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に血液検査を行い患者の状態を十分に観察すること、副作用が発現した場合には本剤を休薬、減量、又は中止する」旨の注意喚起を行っている。血液疾患の合併ありの症例で発現した副作用の種類は血液疾患の合併なしの症例と同様であった。以上のことから、特段懸念すべき事項ではないと考える。

- 安全性検討事項の「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用に関して、オッズ比の95%CIが1を含まなかった要因は、「合併症：血液疾患の有無」及び「ECOG PS」であり、血液疾患の合併及びECOG PSが「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかしながら、「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」に関連する主な副作用は前述の通り骨髄抑制であり、その他の事象では、患者要因の有無で、発現した副作用の種類及び発現割合に関して特段懸念すべき事項は認められなかった。
- 安全性検討事項の「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用に関して、オッズ比の95%CIが1を含まなかった要因は、「ECOG PS」であり、ECOG PSが「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかしながら、ECOG PSが2以上の症例は347例中20例であり、症例数に偏りが認められたため結果の解釈には注意が必要と考える。さらに、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血、及び腫瘍壊死の症例については、経過の情報から「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」を示唆する情報はなかったことから、特段懸念すべき事項ではないと考える。
- 安全性解析対象症例347例のうち、観察期間中に死亡が報告された症例は44例であった。死因の内訳は、原疾患の悪化が37例、有害事象が6例、その他が1例であった。6例の死亡に至った有害事象は、腎癌、播種性血管内凝固、汎血球減少症、心不全、肺塞栓症、及び血圧低下が各1例であった。
- 安全性解析対象症例347例のうち、測定値が得られた症例の赤血球、ヘモグロビン、白血球、好中球、単球、リンパ球、及び血小板の値は、本剤投与開始前に比べ、2回目投与前から経時的に低下したが、最終評価時点（観察期間終了直前の最終観察時点）でやや回復する傾向がみられた。

以上の結果、使用実態下で本剤をSSTR陽性のNET患者に投与した際の安全性に特段懸念すべき事項は認められなかった。

4.1.2 有効性

該当なし

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しなかった。このため、得られた結果から本剤への曝露による影響を明確にすることはできない。

4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験で対象外であった症例も含まれたため、本剤の使用実態に基づく安全性を確認可能な結果であると考えた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与したすべての患者を対象としていることから、本邦での本剤の安全性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

本調査で、安全性検討事項として設定した「腎機能障害」、「骨髄抑制」、「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」、及び「ホルモン分泌異常（クリーゼ）」に関連する副作用の安全性成績に新たな懸念事項は認められなかった。したがって、本調査結果からは、追加の安全性対策を講じる必要はないと考えられた。

6 付録

Table 6-1 ECOG Performance Status

※全身状態の指標（患者の日常生活の制限の程度）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例）軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

出典 Common Toxicity Criteria, Version2.0 Publish Date April 30, 1999

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf

JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

Table 6-2 膵 NEN の WHO 分類 2017

分類／グレード		Ki-67 指数(%)	核分裂数(/10HPF)	特徴
神経内分泌腫瘍	NET G1	<3	<2	高分化型
	NET G2	3～20	2～20	腫瘍細胞は正常の細胞に似ている
	NET G3	>20	>20	増殖能は低く、低～中悪性度 カルチノイド腫瘍と呼ばれる場合もある
神経内分泌癌	NEC (large cell / small cell type)	>20	>20	低分化型 腫瘍細胞は正常細胞の機能をほとんど持たず、未熟で、増殖能が高い 増殖能は高く、高悪性度 小細胞癌、大細胞癌に分けられる
MiNEN	Variable	Variable	Variable	高分化型又は低分化型 Neuroendocrine 成分 (NET, NEC) と non-Neuroendocrine 成分が組み合わさった混合上皮性新生物であり、それぞれが組織形態学的、免疫組織学的に個別の成分として認識され、各成分が 30%以上で構成される。

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Eds: Lloyd RV, et al. 4th Edition, 2017 IARC Press, Lyon France. より作表

Table 6-3 消化管 NEN の WHO 分類 2019

分類／グレード		Ki-67 指数(%)	核分裂数(/10HPF)	特徴
神経内分泌腫瘍	NET G1	<3	<2	高分化型
	NET G2	3～20	2～20	腫瘍細胞は正常の細胞に似ている
	NET G3	>20	>20	増殖能は低く、低～中悪性度 カルチノイド腫瘍と呼ばれる場合もある
神経内分泌癌	NEC	>20	>20	低分化型

分類／グレード	Ki-67 指数(%)	核分裂数(/10HPF)	特徴
(large cell / small cell type)			腫瘍細胞は正常細胞の機能をほとんど持たず、未熟で、増殖能が高い 増殖能は高く、高悪性度 小細胞癌、大細胞癌に分けられる

WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. Eds: WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th Edition, 2019, IARC, Lyon, France.より作表

Table 6-4 肺 NEN の WHO 分類 2015

細胞形態	核分裂数(/10HPF)	壊死
カ 定型カルチノイド (Typical carcinoid)	<2	なし
チ 異型カルチノイド (Atypical carcinoid)	2～10	部分的
イ ド 神 小細胞癌 (Small cell carcinoma)	≥ 11	広範
経 大細胞神経内分泌癌 (Large cell neuroendocrine carcinoma)	≥ 11	広範
内 分 泌 癌	神経内分泌形態（類器官構造、柵状配列、ロゼット様、索状）、大型の細胞、核／細胞質比が低い、核クロマチンが粗、核小体が目立つ（核クロマチンが繊細ないし細顆粒状で、核小体が目立たないこともあるが、非小細胞癌としての特徴、すなわち大型の細胞で細胞質が豊富であるという性質を示す）、1つ以上の神経内分泌マーカー陽性かつ／又は神経内分泌顆粒を確認	

補足：肺 NEN は神経内分泌癌とカルチノイドの性質の差が大きいなどの理由から、“カルチノイド”という名称が使われている。

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th edition. Eds: Travis WD, et al. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2015.より作表

※胸腺 NEN については、肺 NEN の WHO 分類を参照する。

Table 6-5 SSTR イメージングの集積スコアの基準

集積スコア*	集積の程度
0	集積が認められない
1	弱い集積が認められる（正常肝集積より弱い）
2	中程度の集積が認められる（正常肝集積と同程度である）
3	高い集積が認められる（正常肝集積より高い）
4	非常に高い集積が認められる（腎臓や脾臓集積より高い）

*集積スコア 2 以上を「SSTR 陽性」とみなす

参考文献：Kwekkeboom DJ, et al. J Clin Oncol. 2005 ;23(12):2754-62.

Table 6-6 SSTR2 のスコアリングの指標

SSTR2 スコア	細胞膜の染色の程度
0	なし

SSTR2 スコア	細胞膜の染色の程度
1	細胞内のみ、局所性あるいはびまん性
2	細胞膜の一部（陽性腫瘍細胞＜50%）
3	細胞膜の全周囲（陽性腫瘍細胞＞50%）

参考文献：Volante M, et al. Mod Pathol. 2007; 20: 1172-1182

Table 6-7 安全性検討事項の定義

安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	
腎機能障害	尿細管間質性疾患（SMQ） 急性腎不全（SMQ） 塞栓および血栓（SMQ） 慢性腎臓病（SMQ）
骨髄抑制	造血障害による血球減少症（SMQ） 無顆粒球症（SMQ）
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	悪性度不明の血液学的腫瘍（SMQ） 血液学的悪性腫瘍（SMQ） 骨髄異形成症候群（SMQ）
重要な潜在的リスク	
ホルモン分泌異常（クリーゼ）	悪性疾患関連状態（SMQ）

MedDRA/J version 27.1

Source: Listing FORM12_sup

Table 6-8 有害事象発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	229 (66.0)	88 (25.4)
感染症および寄生虫症	6 (1.7)	3 (0.9)
ウイルス性髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.3)	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
胆道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
COVID-19	1 (0.3)	0
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）	6 (1.7)	5 (1.4)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腎癌	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍フレア	1 (0.3)	0
腫瘍細胞の骨髄浸潤	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
腫瘍壊死	1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	104 (30.0)	44 (12.7)
貧血	45 (13.0)	16 (4.6)
骨髄抑制	34 (9.8)	16 (4.6)
リンパ球減少症	25 (7.2)	10 (2.9)
血小板減少症	9 (2.6)	3 (0.9)
播種性血管内凝固	6 (1.7)	3 (0.9)
好中球減少症	6 (1.7)	3 (0.9)
白血球減少症	3 (0.9)	0
汎血球減少症	3 (0.9)	0
赤血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
低色素性貧血	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0
内分泌障害	2 (0.6)	1 (0.3)
急性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	24 (6.9)	3 (0.9)
食欲減退	21 (6.1)	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	0
低血糖	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	10 (2.9)	1 (0.3)
味覚障害	3 (0.9)	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0
体位性めまい	2 (0.6)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0
味覚減退	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	1 (0.3)	0
難聴	1 (0.3)	0
心臓障害	2 (0.6)	2 (0.6)
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	2 (0.6)	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)	0
低血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	77 (22.2)	8 (2.3)
悪心	56 (16.1)	2 (0.6)
嘔吐	11 (3.2)	0
便秘	8 (2.3)	0
下痢	8 (2.3)	1 (0.3)
腹痛	3 (0.9)	0
心窩部不快感	2 (0.6)	0
腹部膨満	1 (0.3)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0
十二指腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0
胃穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)
消化管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	0
上部消化管出血	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0
肝不全	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (4.3)	0
脱毛症	11 (3.2)	0
発疹	2 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0
背部痛	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	20 (5.8)	0
腎機能障害	17 (4.9)	0
腎障害	2 (0.6)	0
尿失禁	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (8.4)	2 (0.6)
倦怠感	24 (6.9)	1 (0.3)
発熱	2 (0.6)	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	0
疲労	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0
疼痛	1 (0.3)	0
臨床検査	130 (37.5)	44 (12.7)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血小板数減少	76 (21.9)	23 (6.6)
白血球数減少	53 (15.3)	13 (3.7)
リンパ球数減少	20 (5.8)	11 (3.2)
単球数増加	12 (3.5)	0
血中クレアチニン増加	11 (3.2)	0
好中球数減少	7 (2.0)	3 (0.9)
ヘモグロビン減少	5 (1.4)	2 (0.6)
血圧低下	2 (0.6)	1 (0.3)
血中尿素増加	2 (0.6)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0
血小板数増加	2 (0.6)	0
拡張期血圧上昇	1 (0.3)	0
血中尿素減少	1 (0.3)	0
Cー反応性蛋白増加	1 (0.3)	0
糸球体濾過率異常	1 (0.3)	0
好中球数増加	1 (0.3)	0
白血球数増加	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0
腎機能検査異常	1 (0.3)	0
血小板クリット減少	1 (0.3)	0
好中球／リンパ球比増加	1 (0.3)	0
リンパ球／単球比減少	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.2)	2 (0.6)
放射線宿酔症候群	8 (2.3)	0
大腿骨頸部骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
骨折	1 (0.3)	0
下肢骨折	1 (0.3)	1 (0.3)

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合，1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合，1 例として集計した。

SOC は国際合意順，PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T003-1

Table 6-9 副作用発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	226 (65.1)	84 (24.2)
感染症および寄生虫症	4 (1.2)	2 (0.6)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
ウイルス性髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.3)	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
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）	4 (1.2)	3 (0.9)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍フレア	1 (0.3)	0
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍壊死	1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	101 (29.1)	44 (12.7)
貧血	43 (12.4)	16 (4.6)
骨髄抑制	34 (9.8)	16 (4.6)
リンパ球減少症	25 (7.2)	10 (2.9)
血小板減少症	9 (2.6)	3 (0.9)
好中球減少症	6 (1.7)	3 (0.9)
播種性血管内凝固	4 (1.2)	3 (0.9)
白血球減少症	3 (0.9)	0
汎血球減少症	3 (0.9)	0
赤血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
低色素性貧血	1 (0.3)	0
内分泌障害	2 (0.6)	1 (0.3)
急性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)
カルチノイド症候群	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	24 (6.9)	3 (0.9)
食欲減退	21 (6.1)	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	0
低血糖	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	10 (2.9)	1 (0.3)
味覚障害	3 (0.9)	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0
体位性めまい	2 (0.6)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0
味覚減退	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	1 (0.3)	0
難聴	1 (0.3)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)	1 (0.3)
低血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	76 (21.9)	7 (2.0)
悪心	56 (16.1)	2 (0.6)
嘔吐	9 (2.6)	0
便秘	8 (2.3)	0
下痢	8 (2.3)	1 (0.3)
腹痛	3 (0.9)	0
心窩部不快感	2 (0.6)	0
腹部膨満	1 (0.3)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0
十二指腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0
胃穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0
肝不全	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (4.3)	0
脱毛症	11 (3.2)	0
発疹	2 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0
背部痛	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	19 (5.5)	0
腎機能障害	16 (4.6)	0
腎障害	2 (0.6)	0
尿失禁	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (8.4)	2 (0.6)
倦怠感	24 (6.9)	1 (0.3)
発熱	2 (0.6)	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	0
疲労	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0
疼痛	1 (0.3)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=347	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
臨床検査	127 (36.6)	43 (12.4)
血小板数減少	76 (21.9)	22 (6.3)
白血球数減少	52 (15.0)	13 (3.7)
リンパ球数減少	20 (5.8)	11 (3.2)
単球数増加	12 (3.5)	0
血中クレアチニン増加	10 (2.9)	0
好中球数減少	7 (2.0)	3 (0.9)
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	1 (0.3)
血圧低下	2 (0.6)	1 (0.3)
血中尿素増加	2 (0.6)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0
好中球数増加	1 (0.3)	0
血小板数増加	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0
腎機能検査異常	1 (0.3)	0
血小板クリット減少	1 (0.3)	0
好中球／リンパ球比増加	1 (0.3)	0
リンパ球／単球比減少	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.3)	0
放射線宿酔症候群	8 (2.3)	0

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は All Grade の列で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 27.1

Source: Table AE_T003-2

Table 6-10 赤血球 ($10^4/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	335	-	-
	平均値 (標準偏差)	395.7 (66.90)	-	-
	中央値	399.0	-	-
	最小値 - 最大値	218 - 583	-	-
2 回目投与前	症例数	297	297	297
	平均値 (標準偏差)	399.1 (66.01)	387.1 (66.15)	-12.0 (42.30)
	中央値	402.0	393.0	-12.0
	最小値 - 最大値	218 - 583	206 - 559	-186 - 124
3 回目投与前	症例数	268	268	268

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
4回目投与前	平均値 (標準偏差)	402.9 (66.42)	372.6 (61.73)	-30.2 (49.55)
	中央値	405.0	373.0	-33.5
	最小値 - 最大値	218 - 583	179 - 522	-184 - 145
	症例数	236	236	236
	平均値 (標準偏差)	406.5 (65.64)	361.3 (60.78)	-45.2 (54.54)
	中央値	408.0	367.0	-49.0
	最小値 - 最大値	218 - 583	186 - 512	-248 - 166
最終評価時	症例数	327	327	327
	平均値 (標準偏差)	395.7 (67.09)	350.0 (69.47)	-45.7 (59.64)
	中央値	400.0	355.0	-48.0
	最小値 - 最大値	218 - 583	124 - 521	-247 - 211

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-1

Table 6-11 ヘモグロビン (g/dL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	335	-	-
	平均値 (標準偏差)	11.78 (1.885)	-	-
	中央値	11.90	-	-
	最小値 - 最大値	7.2 - 16.8	-	-
2回目投与前	症例数	298	298	298
	平均値 (標準偏差)	11.88 (1.880)	11.77 (1.925)	-0.11 (1.206)
	中央値	12.00	11.80	-0.15
	最小値 - 最大値	7.2 - 16.8	6.3 - 16.2	-5.7 - 4.4
3回目投与前	症例数	268	268	268
	平均値 (標準偏差)	12.03 (1.867)	11.64 (1.816)	-0.39 (1.395)
	中央値	12.10	11.60	-0.45
	最小値 - 最大値	7.2 - 16.8	6.5 - 16.1	-4.4 - 4.9
4回目投与前	症例数	238	238	238
	平均値 (標準偏差)	12.08 (1.839)	11.49 (1.757)	-0.59 (1.490)
	中央値	12.20	11.70	-0.60
	最小値 - 最大値	7.2 - 16.8	5.5 - 15.5	-5.8 - 4.1
最終評価時	症例数	327	327	327
	平均値 (標準偏差)	11.80 (1.883)	11.11 (2.053)	-0.69 (1.657)
	中央値	11.90	11.20	-0.60
	最小値 - 最大値	7.2 - 16.8	4.4 - 16.0	-5.7 - 6.6

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-2

Table 6-12 白血球 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	330	-	-
	平均値 (標準偏差)	6.159 (2.2747)	-	-
	中央値	5.800	-	-
	最小値 - 最大値	2.10 - 17.00	-	-
2 回目投与前	症例数	293	293	293
	平均値 (標準偏差)	6.107 (2.2199)	5.104 (2.0970)	-1.002 (2.0606)
	中央値	5.800	4.720	-1.100
	最小値 - 最大値	2.10 - 17.00	1.53 - 22.00	-11.16 - 18.30
3 回目投与前	症例数	265	265	265
	平均値 (標準偏差)	6.180 (2.2141)	4.658 (1.7722)	-1.522 (1.9203)
	中央値	5.900	4.260	-1.400
	最小値 - 最大値	2.30 - 17.00	1.80 - 11.99	-11.43 - 7.00
4 回目投与前	症例数	235	235	235
	平均値 (標準偏差)	6.170 (2.1299)	4.402 (1.7025)	-1.768 (1.7523)
	中央値	5.900	4.000	-1.600
	最小値 - 最大値	2.30 - 16.60	1.70 - 13.90	-7.60 - 4.00
最終評価時	症例数	322	322	322
	平均値 (標準偏差)	6.090 (2.2228)	4.755 (2.2189)	-1.336 (2.2978)
	中央値	5.735	4.400	-1.400
	最小値 - 最大値	2.10 - 17.00	0.52 - 16.50	-10.60 - 10.55

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-3

Table 6-13 好中球 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	322	-	-
	平均値 (標準偏差)	4.115 (1.9565)	-	-
	中央値	3.765	-	-
	最小値 - 最大値	0.81 - 13.60	-	-
2 回目投与前	症例数	281	281	281
	平均値 (標準偏差)	4.069 (1.9027)	3.444 (1.5963)	-0.625 (1.6814)
	中央値	3.802	3.173	-0.647

評価時期	要約統計量	測定値		変化量
		本剤投与開始前	本剤投与後	
3回目投与前	最小値 - 最大値	0.81 - 13.60	1.08 - 12.87	-10.46 - 8.99
	症例数	254	254	254
	平均値 (標準偏差)	4.044 (1.8360)	3.101 (1.4909)	-0.943 (1.7588)
	中央値	3.806	2.822	-0.838
4回目投与前	最小値 - 最大値	0.81 - 13.60	0.83 - 11.28	-10.46 - 5.72
	症例数	227	227	227
	平均値 (標準偏差)	4.052 (1.8085)	2.965 (1.3428)	-1.087 (1.5465)
	中央値	3.853	2.620	-0.971
最終評価時	最小値 - 最大値	0.81 - 13.53	0.82 - 8.20	-7.46 - 3.72
	症例数	313	313	313
	平均値 (標準偏差)	4.027 (1.8698)	3.301 (1.8779)	-0.726 (2.1425)
	中央値	3.710	2.809	-0.748
	最小値 - 最大値	0.81 - 13.60	0.35 - 13.15	-10.46 - 10.76

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-4

Table 6-14 単球 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		変化量
		本剤投与開始前	本剤投与後	
本剤投与開始前	症例数	322	-	-
	平均値 (標準偏差)	0.440 (0.2298)	-	-
	中央値	0.393	-	-
	最小値 - 最大値	0.02 - 1.98	-	-
2回目投与前	症例数	281	281	281
	平均値 (標準偏差)	0.438 (0.2254)	0.413 (0.2735)	-0.025 (0.2995)
	中央値	0.399	0.376	-0.033
	最小値 - 最大値	0.02 - 1.98	0.09 - 3.74	-1.31 - 3.43
3回目投与前	症例数	254	254	254
	平均値 (標準偏差)	0.442 (0.2350)	0.390 (0.1729)	-0.051 (0.2108)
	中央値	0.395	0.364	-0.043
	最小値 - 最大値	0.02 - 1.98	0.08 - 1.45	-1.26 - 0.75
4回目投与前	症例数	227	227	227
	平均値 (標準偏差)	0.425 (0.1966)	0.380 (0.1806)	-0.046 (0.1989)
	中央値	0.391	0.355	-0.047
	最小値 - 最大値	0.02 - 1.25	0.00 - 1.80	-0.73 - 1.10
最終評価時	症例数	313	313	313
	平均値 (標準偏差)	0.436 (0.2263)	0.384 (0.2129)	-0.052 (0.2291)
	中央値	0.391	0.352	-0.044

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
	最小値 - 最大値	0.02 - 1.98	0.02 - 1.68	-1.20 - 0.94

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-5

Table 6-15 リンパ球 ($10^3/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	323	-	-
	平均値 (標準偏差)	1.360 (0.7064)	-	-
	中央値	1.216	-	-
	最小値 - 最大値	0.14 - 5.02	-	-
2 回目投与前	症例数	282	282	282
	平均値 (標準偏差)	1.374 (0.6927)	1.092 (0.6125)	-0.282 (0.5808)
	中央値	1.246	0.983	-0.287
	最小値 - 最大値	0.14 - 5.02	0.19 - 6.05	-2.40 - 5.18
3 回目投与前	症例数	255	255	255
	平均値 (標準偏差)	1.435 (0.7350)	0.980 (0.5719)	-0.455 (0.5399)
	中央値	1.275	0.852	-0.425
	最小値 - 最大値	0.14 - 5.02	0.15 - 4.37	-3.02 - 1.66
4 回目投与前	症例数	228	228	228
	平均値 (標準偏差)	1.428 (0.7026)	0.868 (0.4954)	-0.560 (0.5373)
	中央値	1.265	0.776	-0.494
	最小値 - 最大値	0.14 - 4.58	0.13 - 4.73	-3.35 - 0.99
最終評価時	症例数	314	314	314
	平均値 (標準偏差)	1.363 (0.7053)	0.921 (0.5821)	-0.442 (0.5473)
	中央値	1.221	0.823	-0.414
	最小値 - 最大値	0.14 - 5.02	0.06 - 4.73	-2.85 - 2.47

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-6

Table 6-16 血小板 ($10^4/\mu\text{L}$) の評価時期別の要約統計量（安全性解析対象症例）

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	334	-	-
	平均値 (標準偏差)	25.13 (10.672)	-	-
	中央値	23.40	-	-

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
2回目投与前	最小値 - 最大値	7.5 - 77.0	-	-
	症例数	297	297	297
	平均値 (標準偏差)	25.04 (9.903)	20.85 (8.526)	-4.19 (6.519)
	中央値	23.50	19.90	-3.60
3回目投与前	最小値 - 最大値	7.6 - 70.1	5.2 - 62.7	-37.2 - 19.4
	症例数	267	267	267
	平均値 (標準偏差)	25.27 (10.041)	18.79 (8.059)	-6.49 (7.383)
	中央値	23.80	17.50	-5.90
4回目投与前	最小値 - 最大値	7.6 - 70.1	5.7 - 64.5	-41.2 - 17.1
	症例数	235	235	235
	平均値 (標準偏差)	25.34 (10.052)	17.52 (8.044)	-7.82 (7.698)
	中央値	23.70	16.20	-7.40
最終評価時	最小値 - 最大値	7.6 - 70.1	5.2 - 59.3	-41.4 - 17.3
	症例数	325	325	325
	平均値 (標準偏差)	24.79 (10.094)	17.04 (9.352)	-7.75 (9.270)
	中央値	23.30	16.20	-6.70
	最小値 - 最大値	7.5 - 70.1	1.1 - 68.0	-42.3 - 51.1

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-7

Table 6-17 クレアチニン (mg/dL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	333	-	-
	平均値 (標準偏差)	0.846 (0.2575)	-	-
	中央値	0.800	-	-
	最小値 - 最大値	0.27 - 1.89	-	-
2回目投与前	症例数	294	294	294
	平均値 (標準偏差)	0.851 (0.2562)	0.832 (0.2460)	-0.018 (0.1168)
	中央値	0.800	0.790	-0.010
	最小値 - 最大値	0.27 - 1.89	0.22 - 1.78	-0.55 - 0.58
3回目投与前	症例数	263	263	263
	平均値 (標準偏差)	0.846 (0.2431)	0.840 (0.2550)	-0.006 (0.1244)
	中央値	0.810	0.800	-0.010
	最小値 - 最大値	0.27 - 1.89	0.28 - 1.79	-0.48 - 0.80
4回目投与前	症例数	231	231	231
	平均値 (標準偏差)	0.858 (0.2481)	0.863 (0.2590)	0.005 (0.1281)

評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
最終評価時	中央値	0.820	0.810	0.000
	最小値 - 最大値	0.39 - 1.89	0.41 - 1.90	-0.52 - 0.43
	症例数	322	322	322
	平均値 (標準偏差)	0.849 (0.2539)	0.915 (0.3834)	0.065 (0.2733)
	中央値	0.800	0.840	0.020
	最小値 - 最大値	0.27 - 1.89	0.30 - 4.07	-0.51 - 2.30

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-8

Table 6-18 BUN (mg/dL) の評価時期別の要約統計量 (安全性解析対象症例)

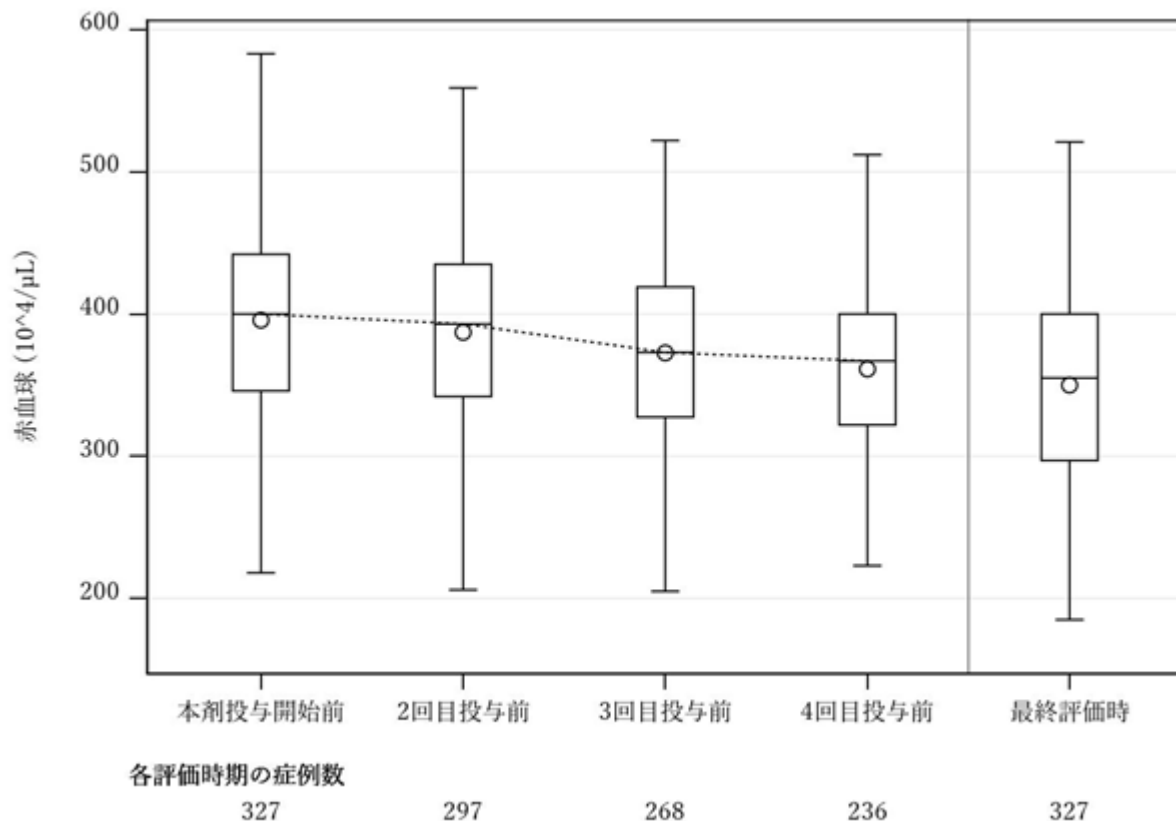
評価時期	要約統計量	測定値		
		本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	症例数	327	-	-
	平均値 (標準偏差)	16.32 (5.083)	-	-
	中央値	16.00	-	-
	最小値 - 最大値	5.0 - 38.0	-	-
2 回目投与前	症例数	286	286	286
	平均値 (標準偏差)	16.21 (5.025)	16.27 (5.197)	0.06 (3.790)
	中央値	16.00	16.00	0.00
	最小値 - 最大値	5.0 - 38.0	4.1 - 34.0	-14.0 - 10.0
3 回目投与前	症例数	253	253	253
	平均値 (標準偏差)	16.15 (4.820)	16.46 (4.685)	0.31 (3.928)
	中央値	16.00	15.90	0.00
	最小値 - 最大値	5.0 - 38.0	6.0 - 34.0	-11.4 - 13.0
4 回目投与前	症例数	228	228	228
	平均値 (標準偏差)	16.22 (4.898)	16.82 (4.998)	0.59 (4.392)
	中央値	16.00	16.00	0.55
	最小値 - 最大値	5.0 - 38.0	5.7 - 35.0	-13.2 - 13.0
最終評価時	症例数	317	317	317
	平均値 (標準偏差)	16.31 (5.062)	18.26 (10.140)	1.95 (9.475)
	中央値	16.00	16.00	0.30
	最小値 - 最大値	5.0 - 38.0	4.0 - 86.0	-22.0 - 64.0

変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始前の測定値

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

本剤投与開始前は本剤初回投与開始前の測定値が得られた症例の数、それ以降の評価時期は本剤投与開始前及び各評価時期の両方で測定値が得られた症例の数とした。

Source: Table LB_T001-9

Figure 6-1 赤血球 ($10^4/\mu\text{L}$) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

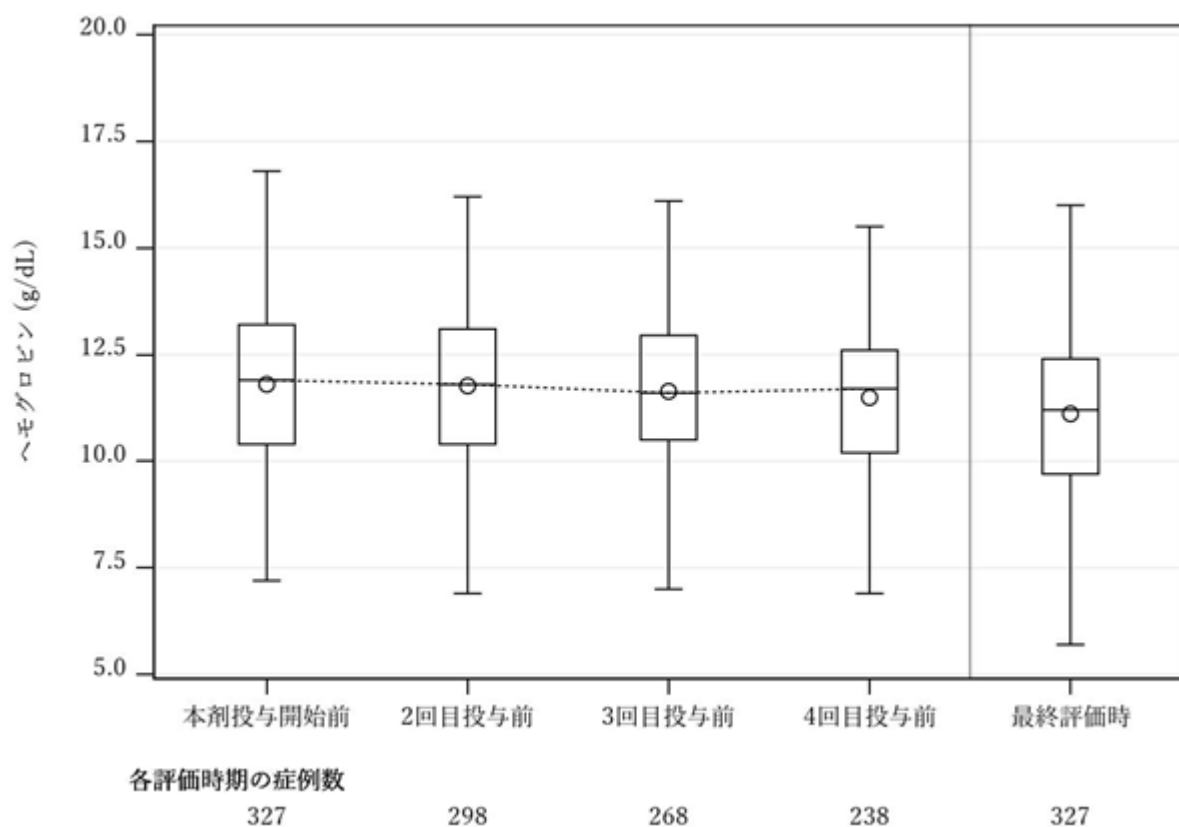
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は75%点，下部は25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-1

Figure 6-2 ヘモグロビン (g/dL) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)



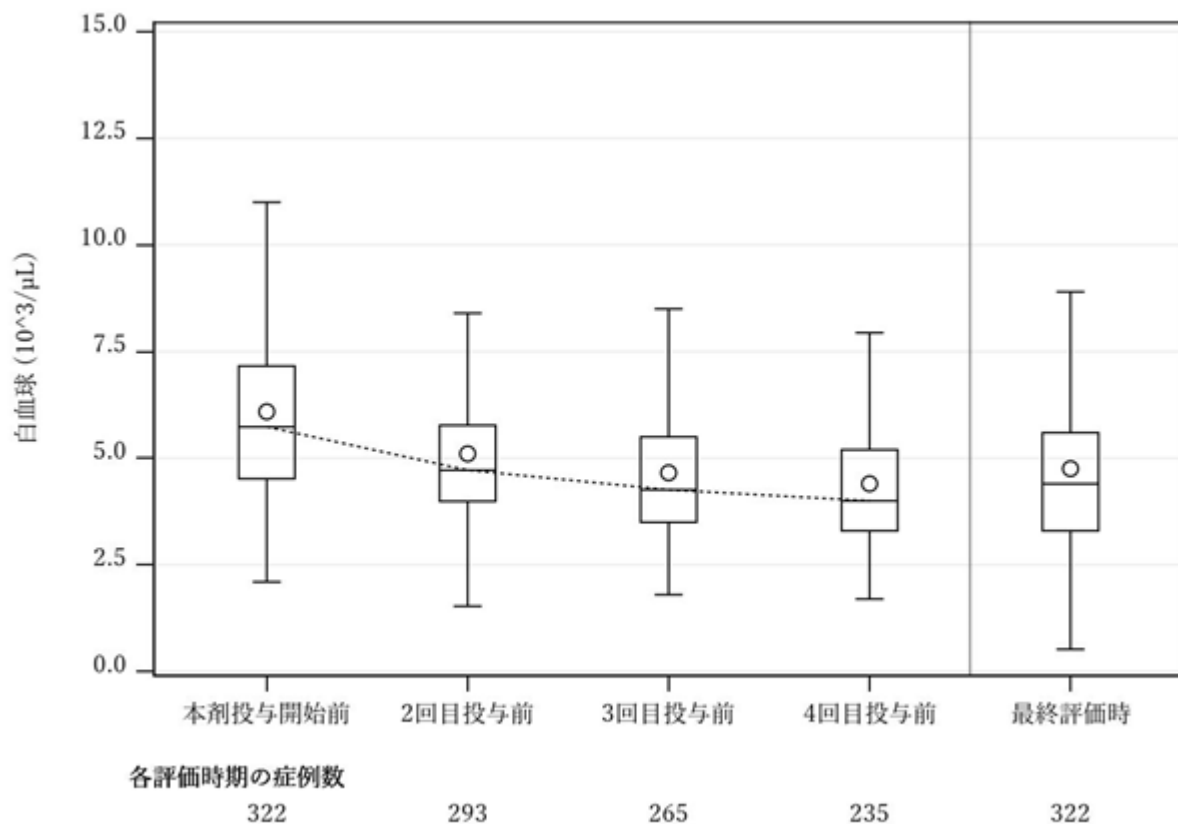
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値 (50%点)，丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-2

Figure 6-3 白血球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

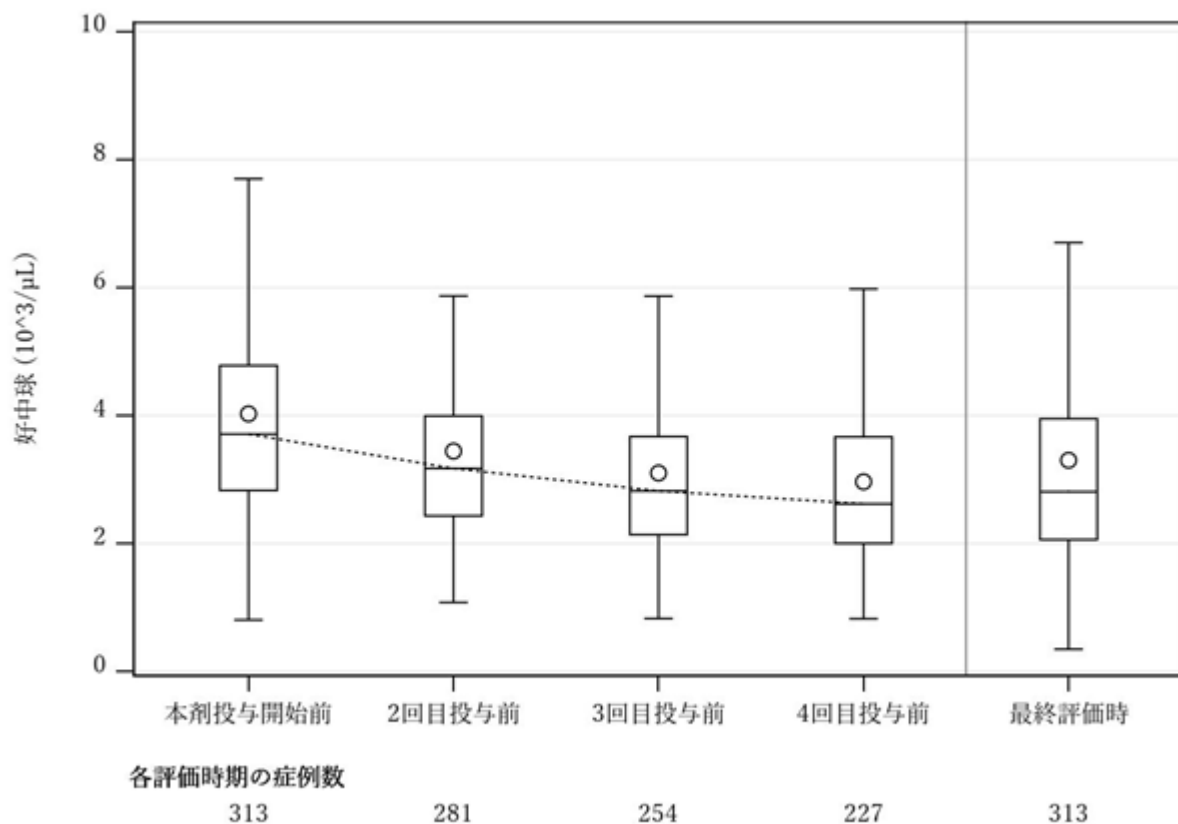
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値 (50%点)，丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-3

Figure 6-4 好中球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

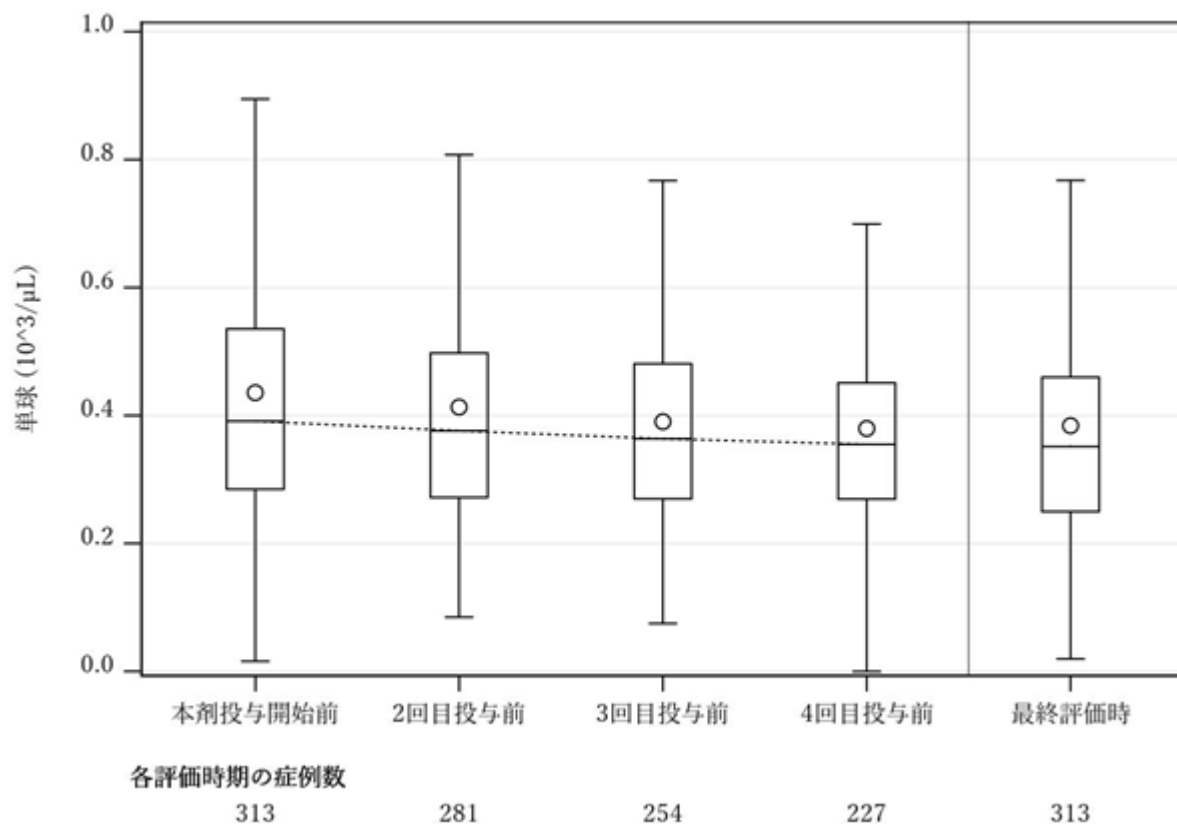
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値 (50%点)，丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-4

Figure 6-5 単球（ $10^3/\mu\text{L}$ ）の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）

本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

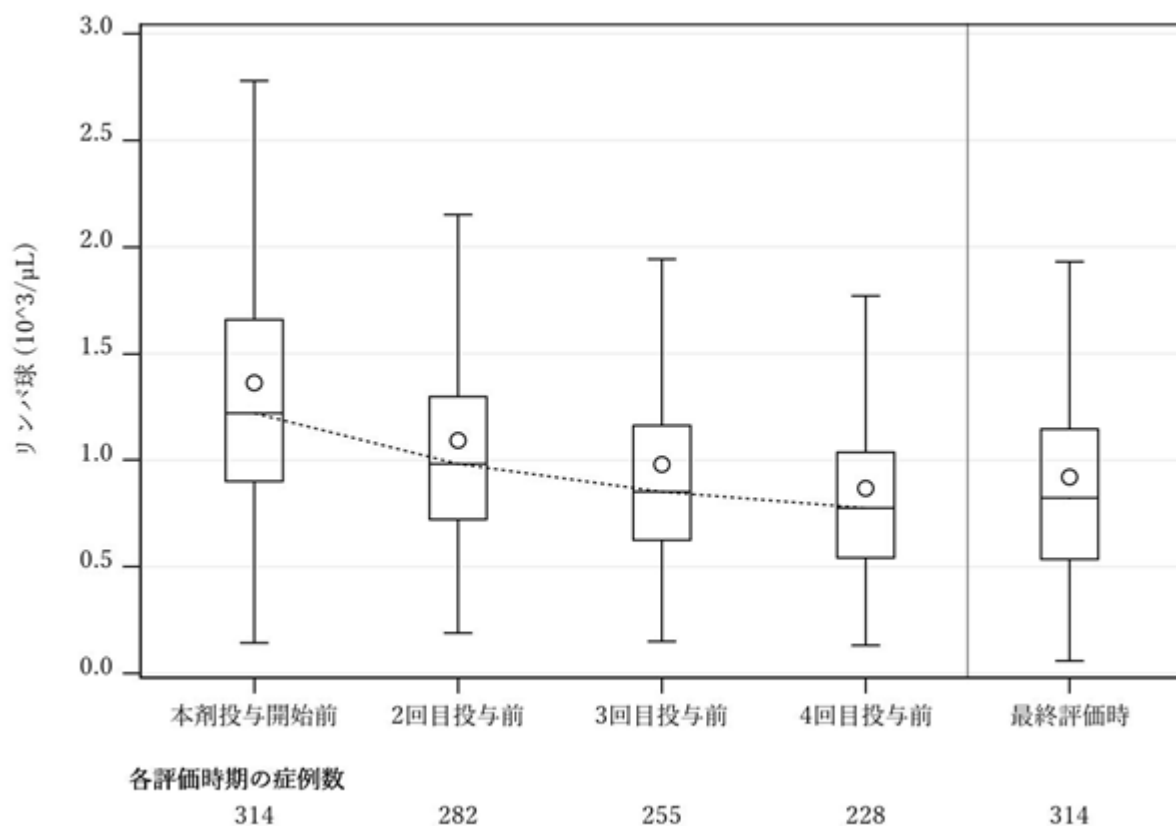
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は75%点，下部は25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は75%点から75%点 + $1.5 \times \text{IQR}$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は25%から25%点 - $1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-5

Figure 6-6 リンパ球 ($10^3/\mu\text{L}$) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)



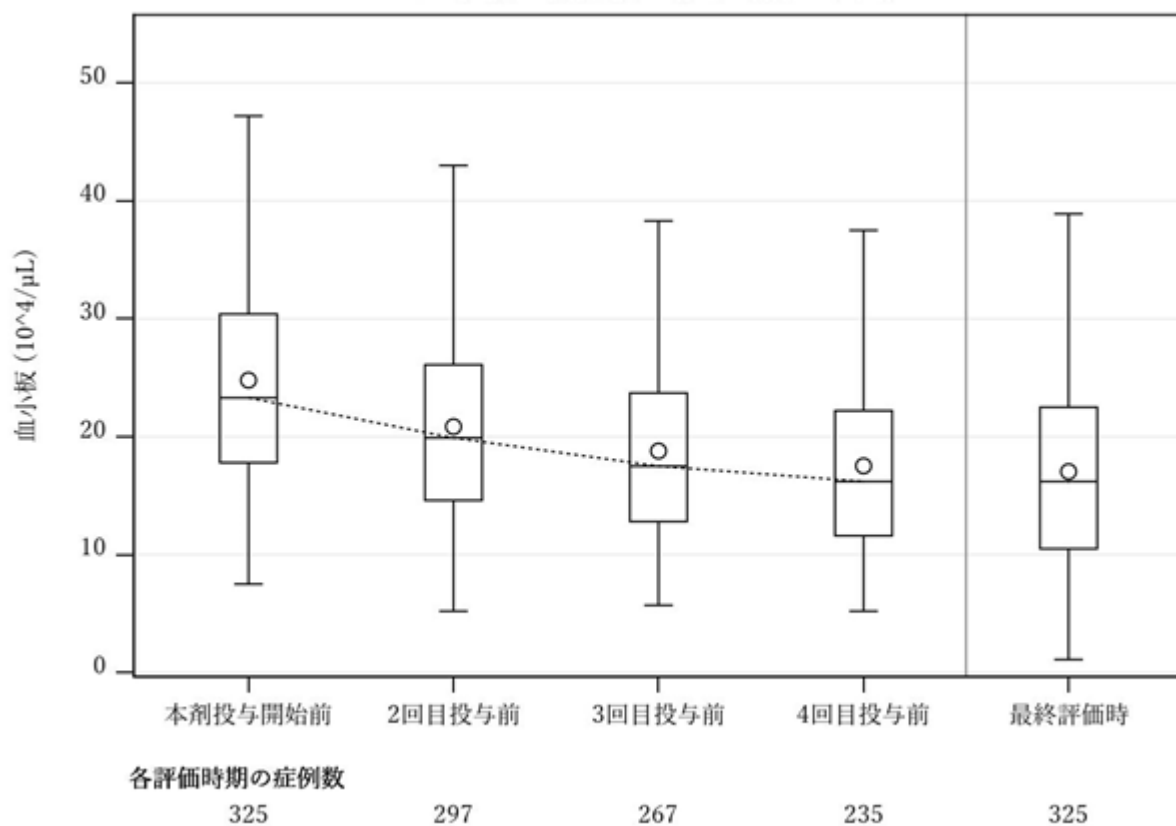
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値 (50%点)，丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times \text{IQR}$ (四分位範囲：75%点 - 25%点) の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-6

Figure 6-7 血小板 ($10^4/\mu\text{L}$) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

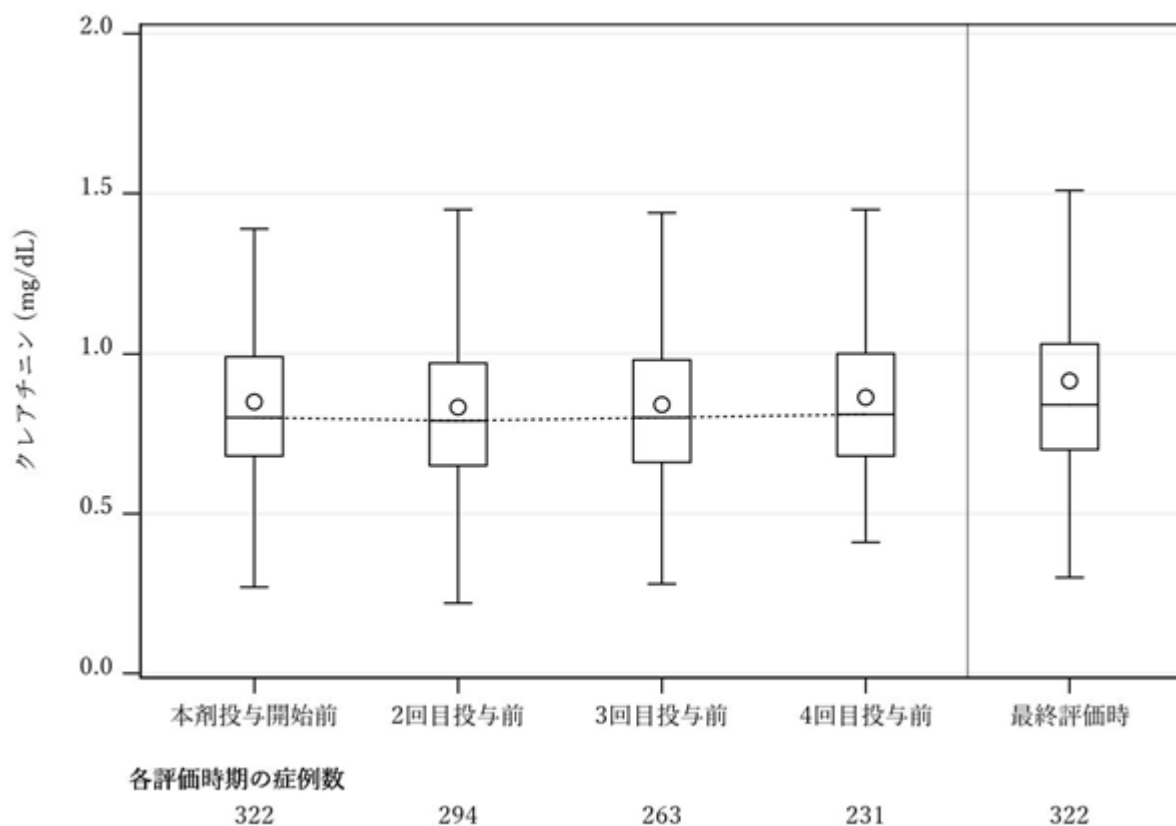
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-7

Figure 6-8 クレアチニン（mg/dL）の測定値の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）



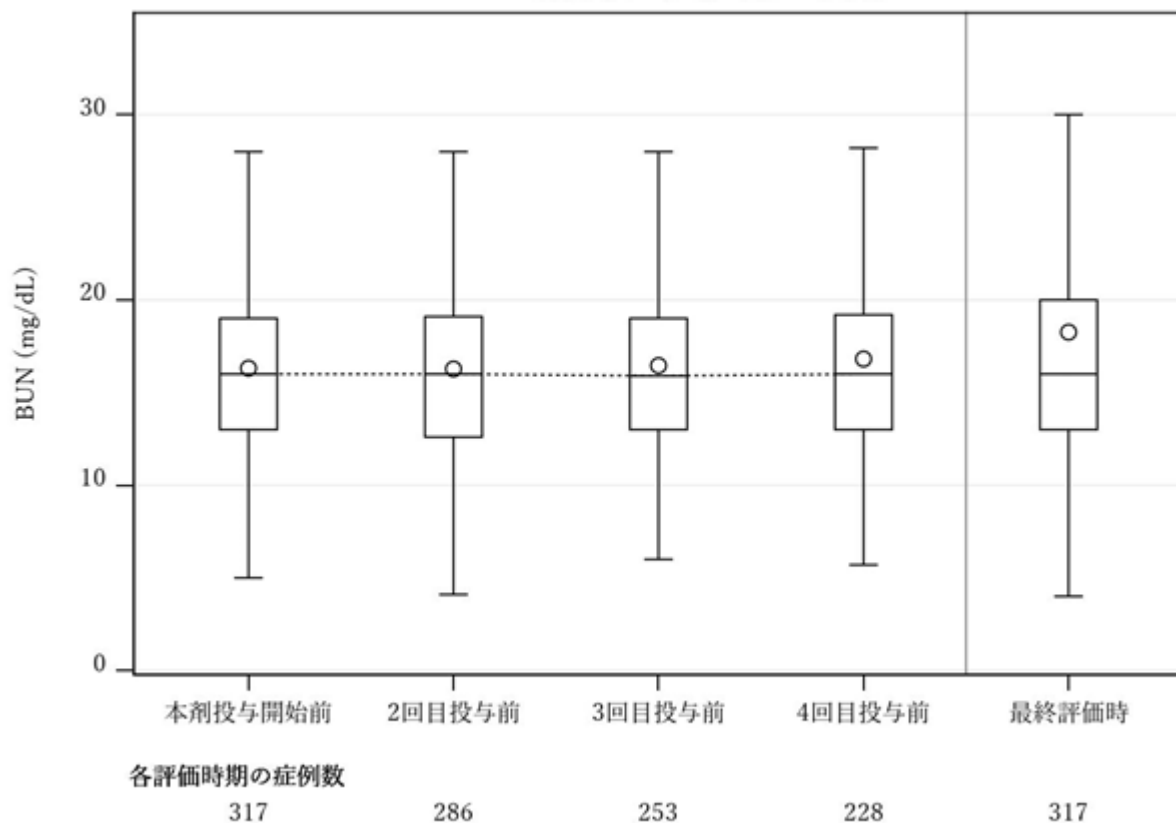
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-8

Figure 6-9 BUN (mg/dL) の測定値の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

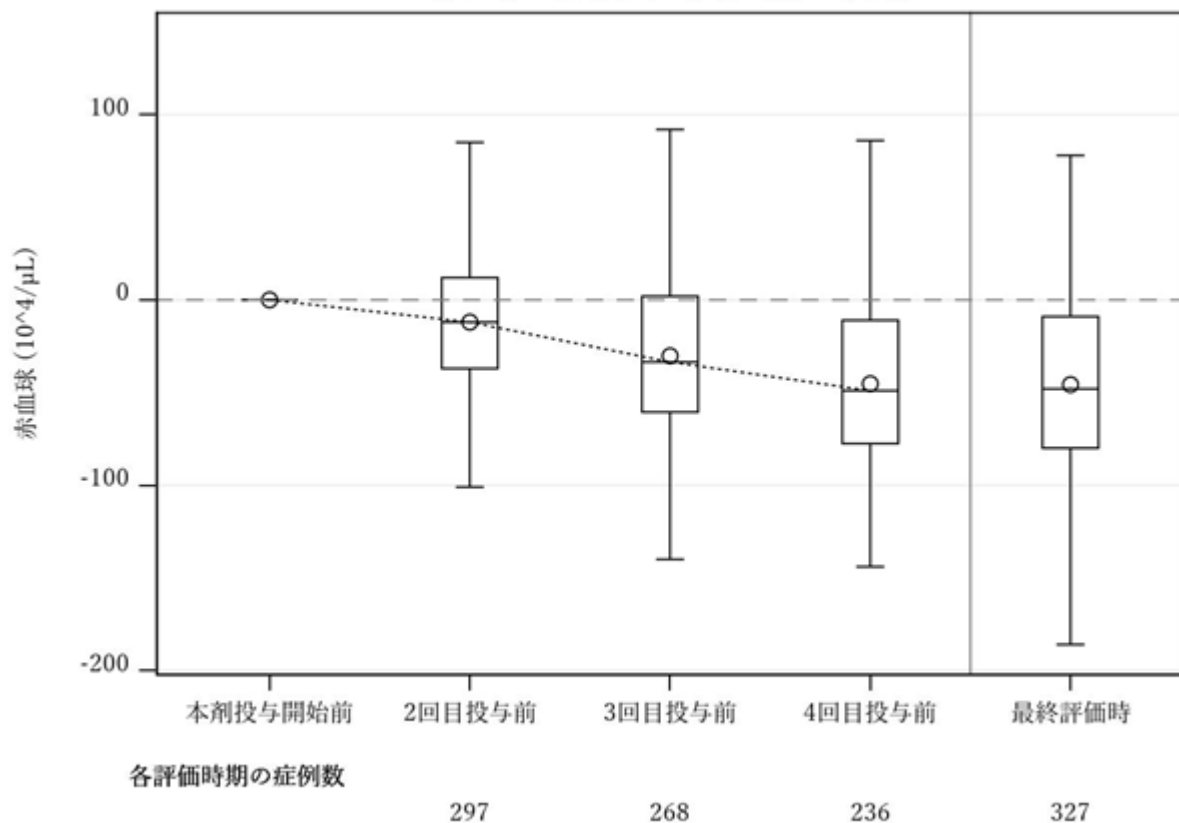
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F001-9

Figure 6-10 赤血球 ($10^4/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

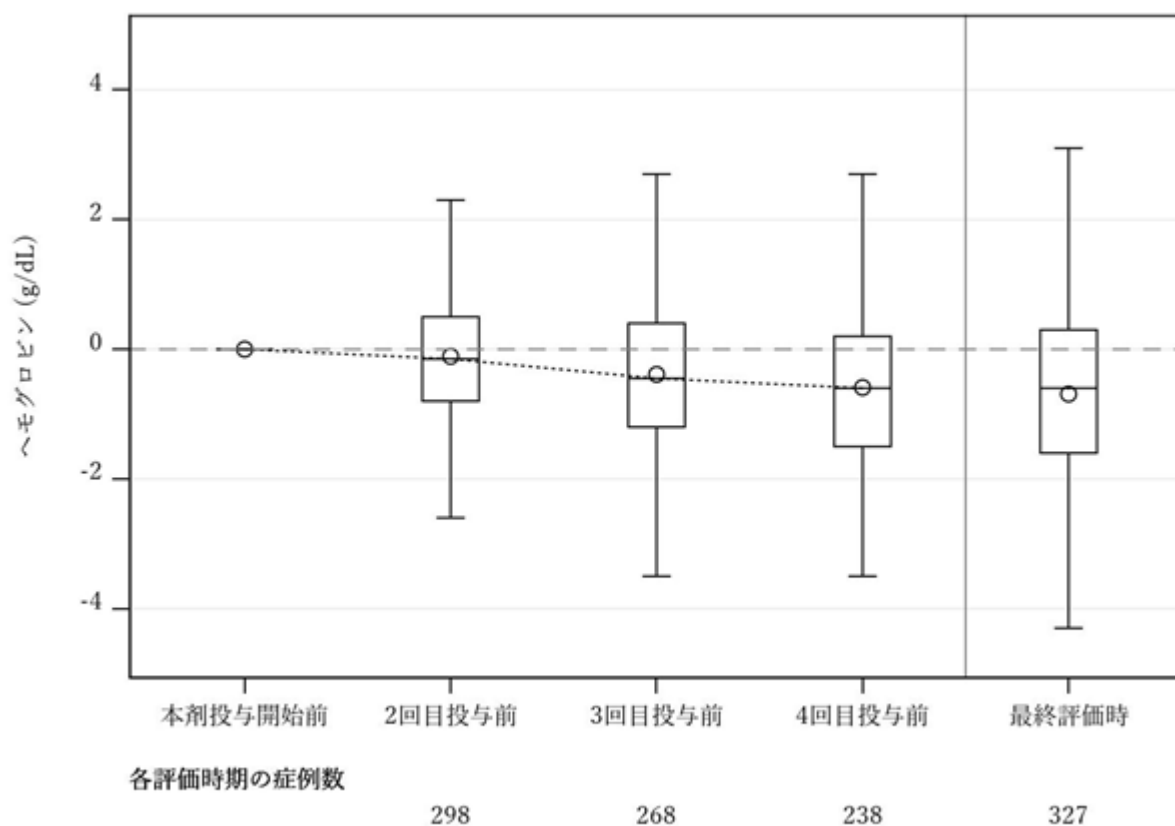
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-1

Figure 6-11 ヘモグロビン (g/dL) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)



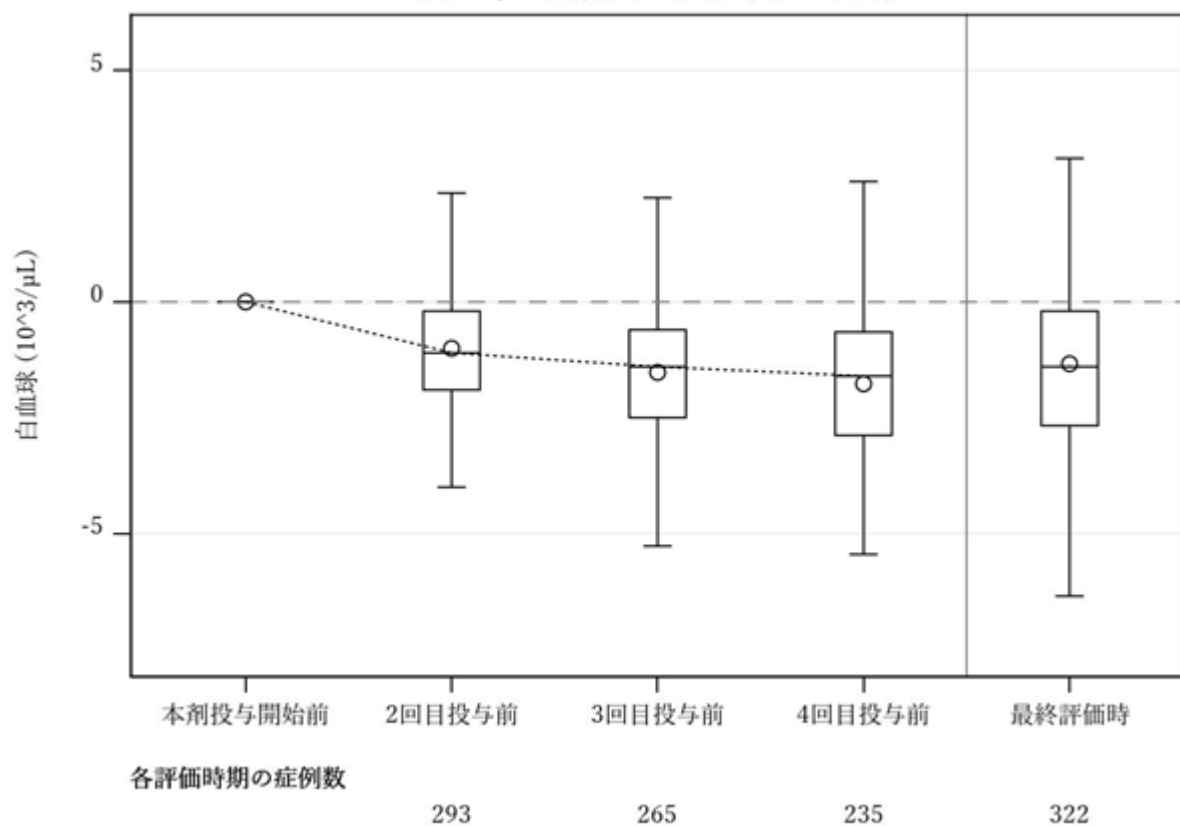
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%点から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-2

Figure 6-12 白血球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

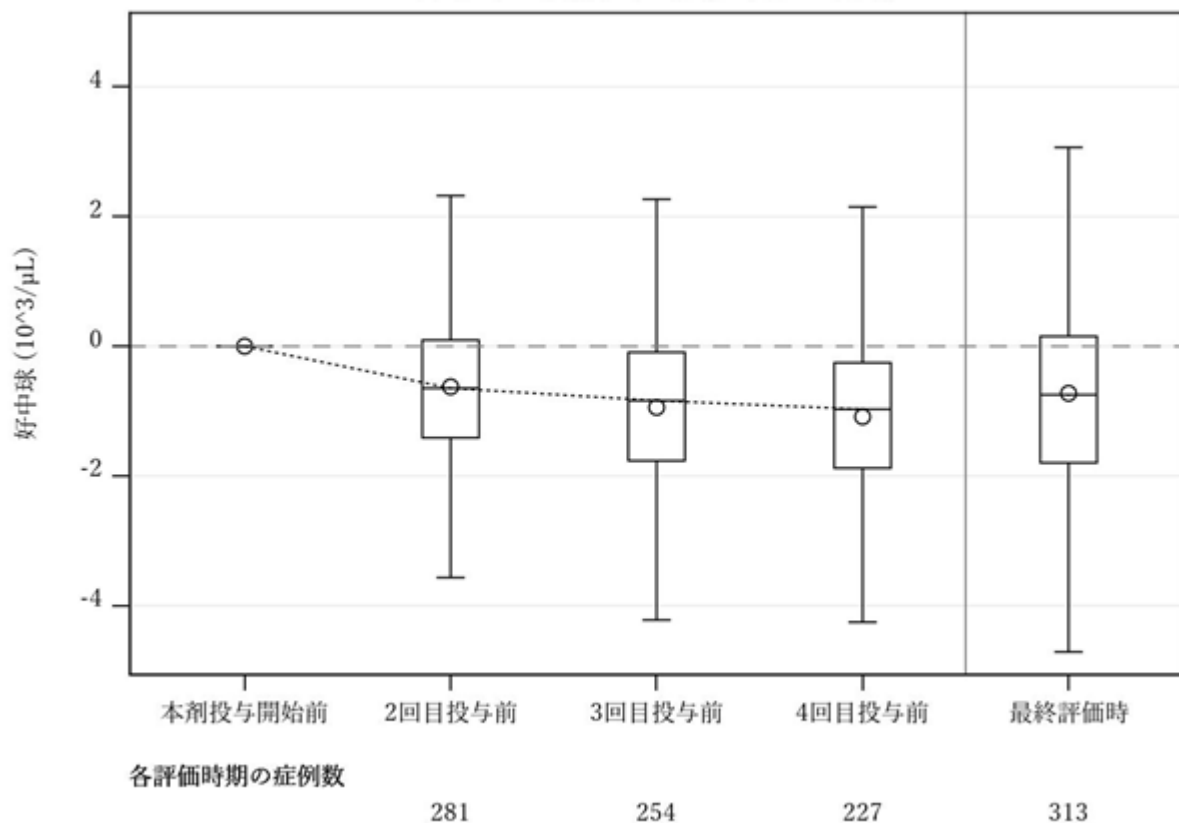
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times \text{IQR}$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-3

Figure 6-13 好中球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

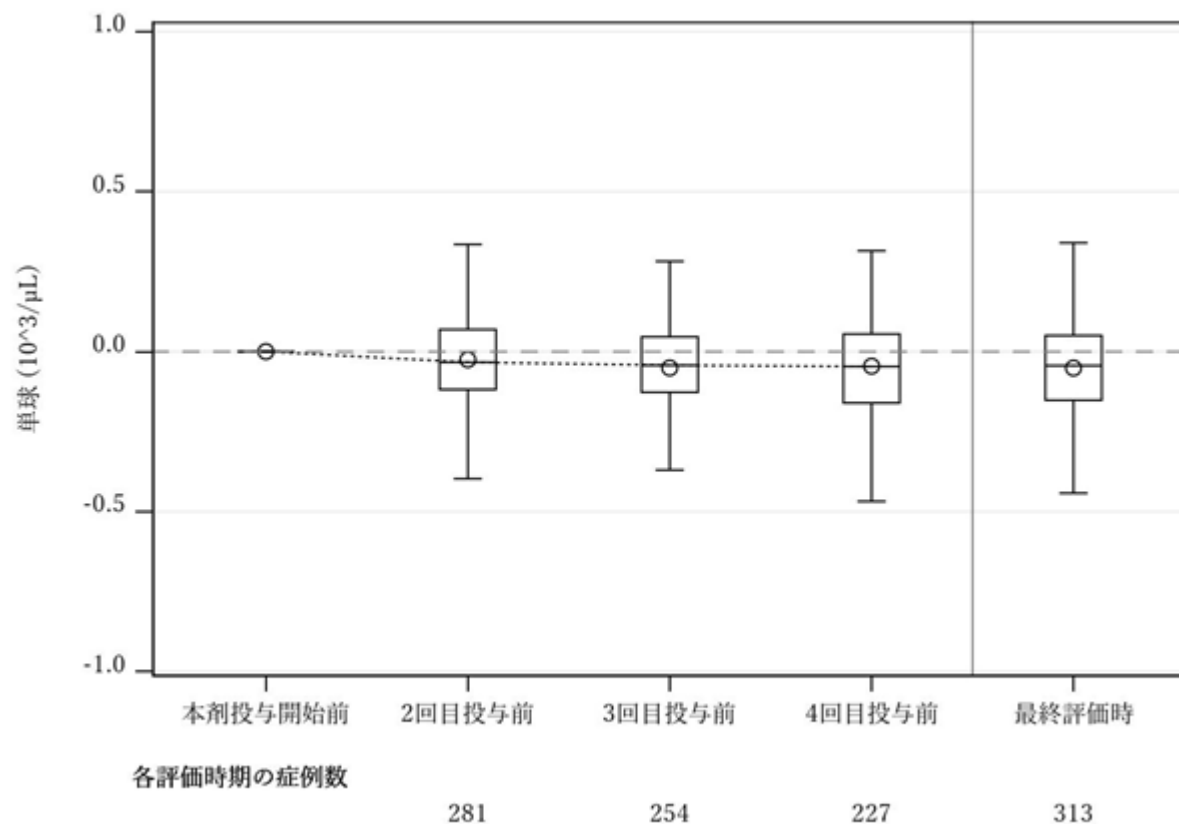
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-4

Figure 6-14 単球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

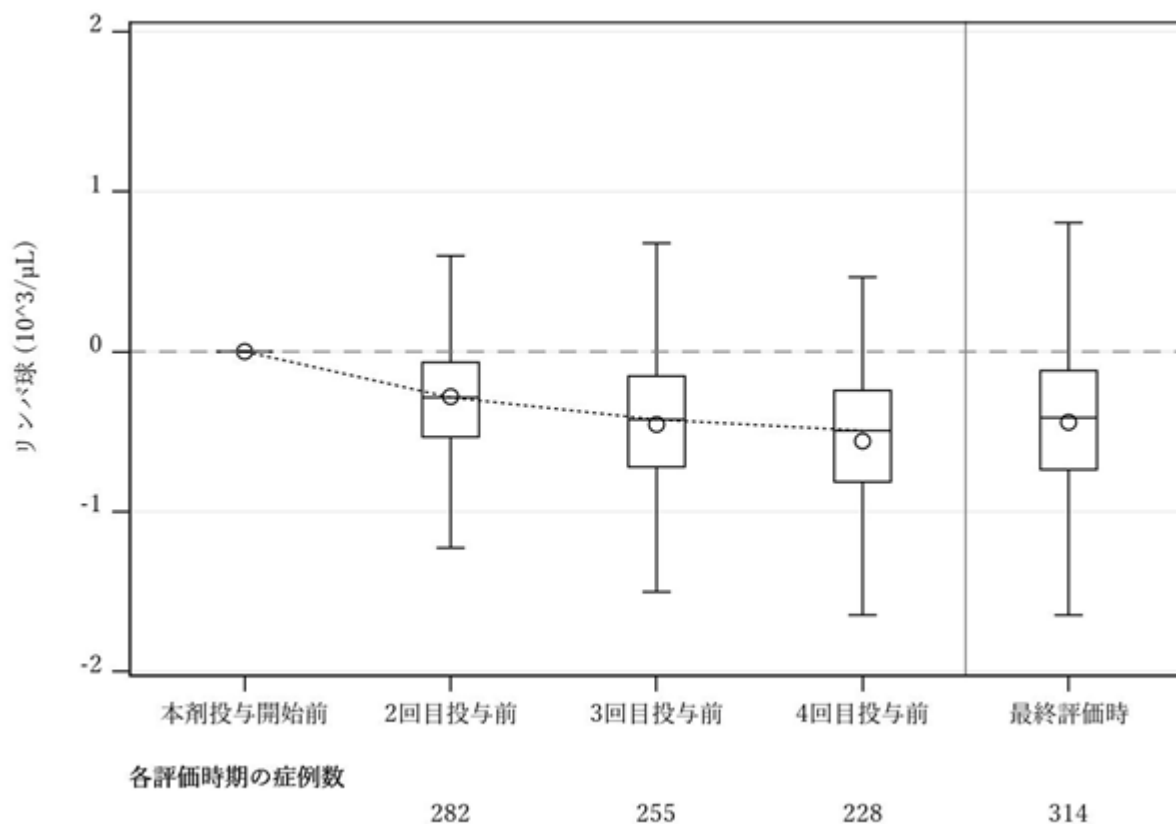
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times \text{IQR}$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-5

Figure 6-15 リンパ球 ($10^3/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)



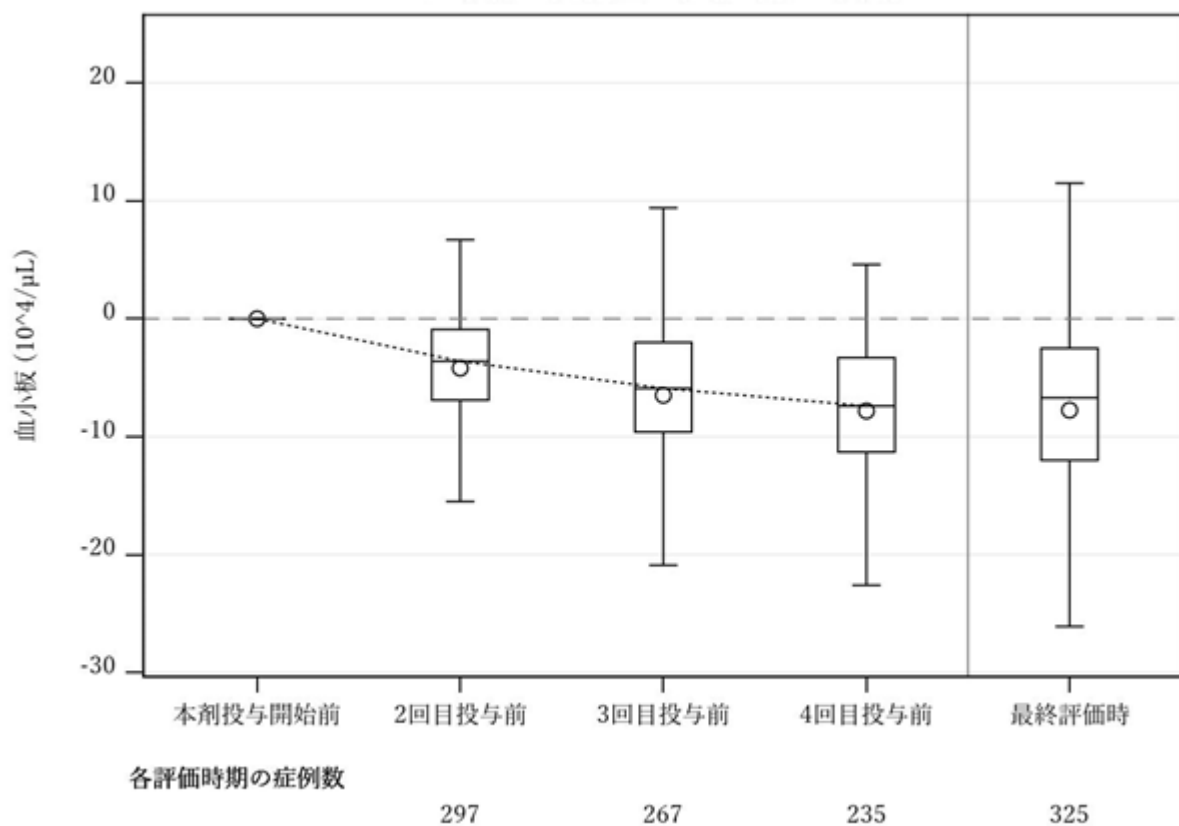
本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値 (50%点)，丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ (四分位範囲: $75\%点 - 25\%点$) の間の最大値，ヒゲの下端は $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-6

Figure 6-16 血小板 ($10^4/\mu\text{L}$) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)

本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

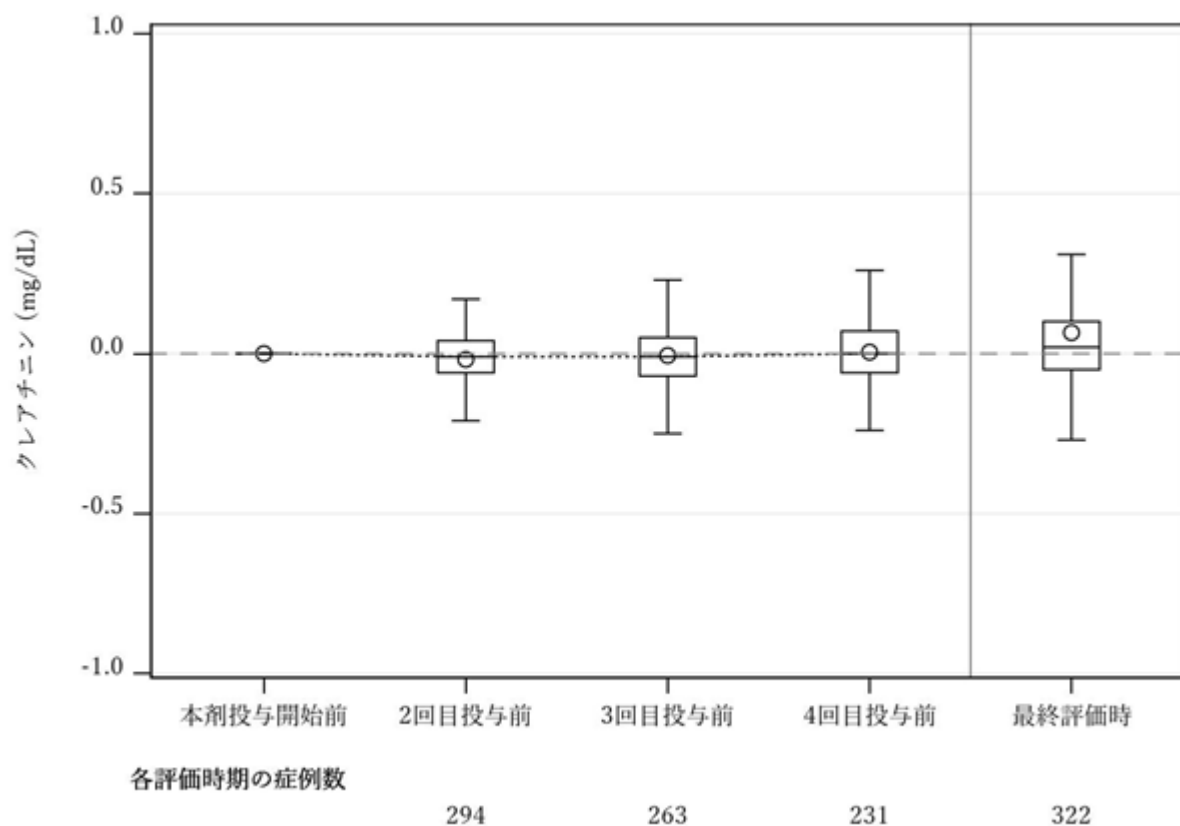
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times \text{IQR}$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times \text{IQR}$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-7

Figure 6-17 クレアチニン (mg/dL) の変化量の推移 (箱ひげ図) (安全性解析対象症例)



本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

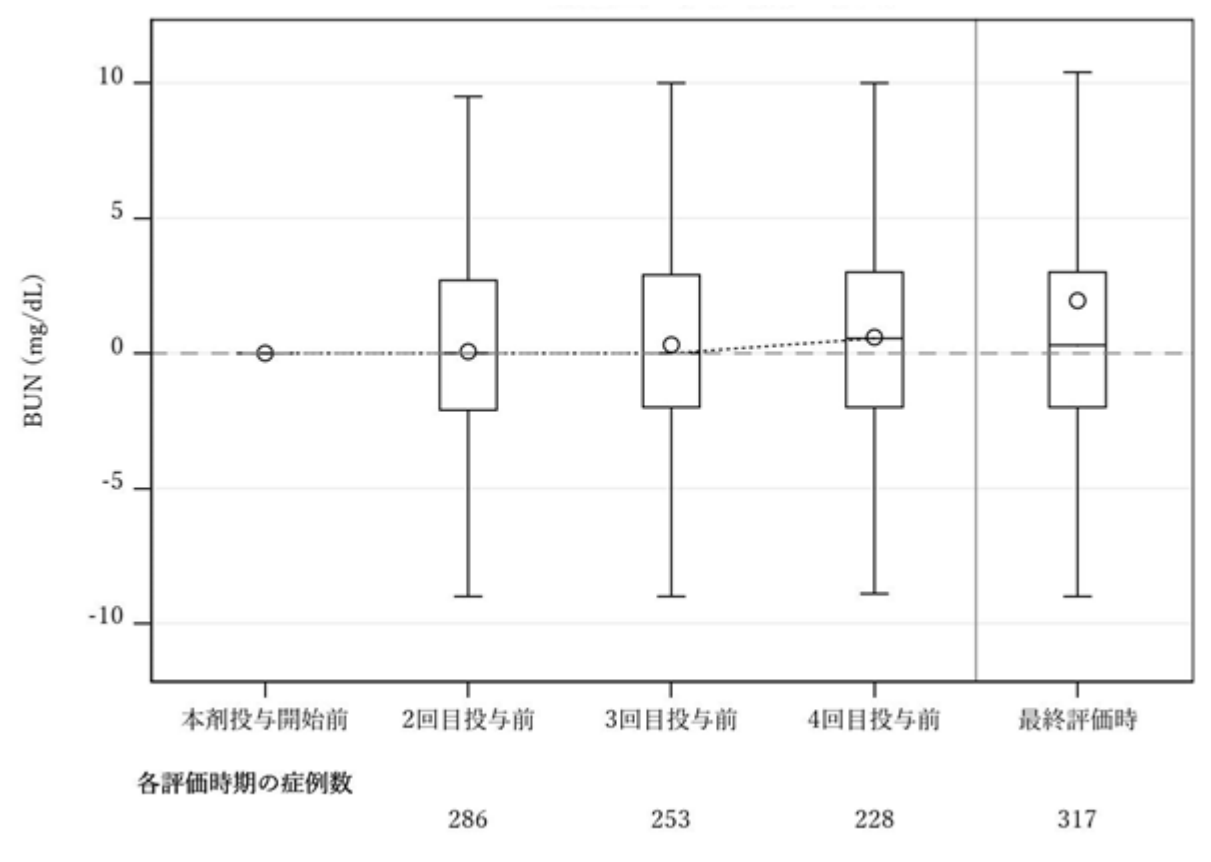
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。

ヒゲの上端は 75%点から $75\%点 + 1.5 \times IQR$ （四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から $25\%点 - 1.5 \times IQR$ の間の最小値を示す。

Source: Figure BoxPlot_F002-8

Figure 6-18 BUN（mg/dL）の変化量の推移（箱ひげ図）（安全性解析対象症例）



本剤投与開始前及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。
最終評価時：観察期間終了直前の最終観察時点
箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。
ヒゲの上端は 75%点から 75%点 + 1.5 × IQR（四分位範囲：75%点 - 25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%から 25%点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。
Source: Figure BoxPlot_F002-9

Table 6-19 安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）

症例番号	年齢/性別	安全性解析対象	事象名 (PT)	発現までの日数(日)	持続期間(日)	転帰	重篤度	重篤度詳細	Grade	因果関係	本剤以外に疑われる要因	安全性解析期間外
001	75/男	採用	骨髄異形成症候群	657	-	未回復	重篤	4	4	1	その他 (エペロリムス)	該当
002	74/男	採用	白血球数減少	444	-	未回復	非重篤	-	2	1	無	該当

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日 + 1

持続期間：回復/軽快/死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

重篤度詳細：1=死に至るもの，2=生命を脅かすもの，3=入院/入院期間の延長，4=永続的な障害・機能不全に陥るもの，5=先天性異常・先天性欠損を来すもの，6=その他医学的に重要な状態

因果関係：本剤との因果関係，0=関連なし，1=関連あり

--：算出対象外・非該当

--：算出不能

MedDRA/J version 27.1

Source: Listing AE_L003