

タイケルブ®錠 250mg
使用成績調査 中間集計結果

<目次>

1. はじめに	2
2. 実施状況および症例構成	2
3. 安全性	3
3.1. 副作用発現状況	3
3.2. 副作用発現に影響を及ぼす要因	4
3.2.1. 合併症の有無	6
3.2.2. 合併症（その他）の有無	6
3.2.3. アレルギー歴の有無	7
3.2.4. 医薬品アレルギーの有無	7
3.2.5. 平均1日投与量	8
3.3. 重点調査項目	8
3.3.1. 心機能障害を有する患者の副作用発現状況	8
3.3.2. 肝機能障害を有する患者の副作用発現状況	9
3.3.3. 心機能異常（駆出率低下等）、間質性肺疾患、肝機能異常、発疹ならび に皮膚異常、および下痢の有害事象発現状況	10
3.3.3.1. 心機能異常（駆出率低下等）の発現状況	10
3.3.3.2. 間質性肺疾患の発現状況	11
3.3.3.3. 肝機能異常の発現状況	12
3.3.3.4. 発疹ならびに皮膚異常の発現状況	14
3.3.3.5. 下痢の発現状況	16
3.3.4. 本剤とカペシタピンを併用した場合の副作用発現リスク	16
4. 特別な背景を有する患者に対する調査	17
4.1. 小児（15歳未満）に対する調査	17
4.2. 高齢者（65歳以上）に対する調査	17
4.3. 妊産婦に対する調査	17
4.4. 腎機能障害を有する患者に対する調査	18
4.5. 肝機能障害を有する患者に対する調査	18
5. まとめ	19

1. はじめに

本剤は、平成 21 年 4 月 22 日に HER2 過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌に対する治療薬としてカペシタビンとの併用療法において承認されました。同年 6 月 19 日の販売開始以来、本剤を使用された全症例を対象に患者背景情報、安全性ならびに有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施しております。

本報告は、本調査の発売後から平成 23 年 9 月 30 日までの期間における安全性に関する情報の中間集計結果をご紹介します。今後とも、本剤の適正使用の推進にご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

2. 実施状況および症例構成

今回の中間報告の集計期間（平成 23 年 9 月 30 日まで）に、1,052 施設と契約締結し、3,203 例が登録されました。安全性解析対象症例は、調査票固定症例 1,676 例のうち安全性解析対象除外症例 7 例を除く 1,669 例としました。その内訳は、1 年間の観察期間満了症例（調査票 I と調査票 II が固定された症例）が 326 例、6 ヶ月間の観察期間満了症例（調査票 I が固定された症例）が 1,343 例でした。症例構成は図 1 のとおりです。

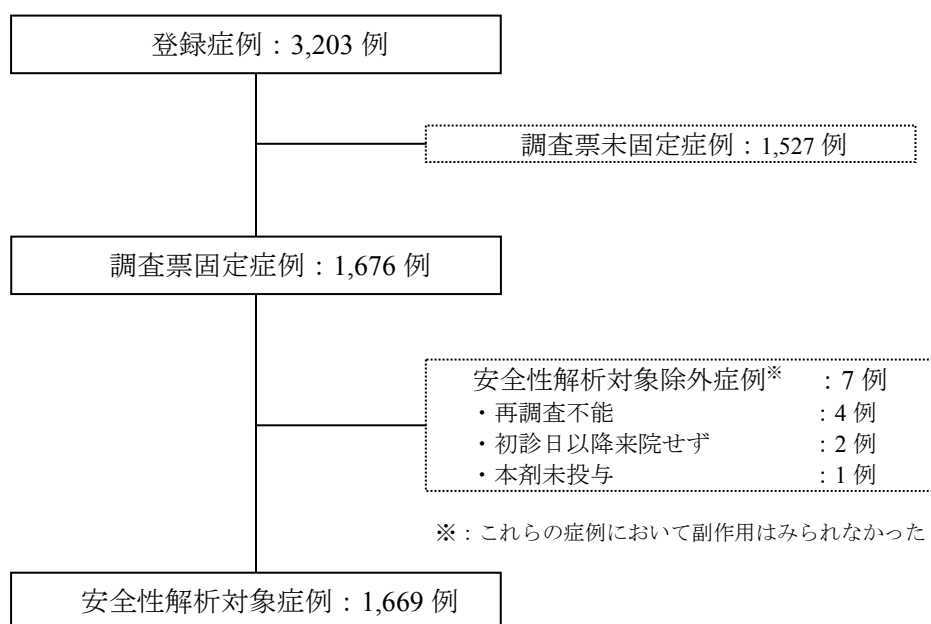


図 1 症例構成

3. 安全性

3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,669 例において、本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）は 1,251 例 3,402 件であり、副作用発現症例率は 74.96%（1,251/1,669 例）でした。

器官別大分類別の副作用発現症例率は、割合の高い順に「胃腸障害」50.81%（848/1,669 例）、「皮膚および皮下組織障害」42.78%（714/1,669 例）、「感染症および寄生虫症」13.06%（218/1,669 例）、「肝胆道系障害」10.01%（167/1,669 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.21%（137/1,669 例）、「臨床検査」7.07%（118/1,669 例）、「代謝および栄養障害」4.85%（81/1,669 例）、「神経系障害」3.48%（58/1,669 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2.16%（36/1,669 例）、「血液およびリンパ系障害」1.14%（19/1,669 例）、「筋骨格系および結合組織障害」0.96%（16/1,669 例）、「心臓障害」0.84%（14/1,669 例）、「眼障害」0.60%（10/1,669 例）、「精神障害」0.48%（8/1,669 例）、「血管障害」0.30%（5/1,669 例）、「腎および尿路障害」および「耳および迷路障害」各 0.24%（各 4/1,669 例）、「生殖系および乳房障害」0.12%（2/1,669 例）、「内分泌障害」0.06%（1/1,669 例）でした。

種類別のおもな副作用は、報告件数の多い順に、「下痢」834 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」353 件、「発疹」294 件、「爪囲炎」208 件、「口内炎」145 件、「肝機能異常」137 件、「悪心」127 件、「食欲減退」76 件、「倦怠感」73 件、「湿疹」64 件、「嘔吐」61 件、「血中ビリルビン増加」56 件、「白血球数減少」43 件、「そう痒症」41 件、「皮膚乾燥」35 件でした。

重篤な副作用は 164 例 245 件報告され、そのおもなものは「下痢」59 件、「肝機能異常」21 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」14 件、「悪心」11 件、「食欲減退」10 件、「爪囲炎」および「嘔吐」各 9 件、「間質性肺疾患」および「倦怠感」各 8 件、「発疹」6 件、「白血球数減少」5 件、「発熱」および「全身性皮疹」各 4 件、「黄疸」3 件、「偽膜性大腸炎」、「脱水」、「貧血」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「心不全」、「紅斑」、「蜂巣炎」、「肝不全」、「薬疹」および「痒疹」各 2 件でした（表 1）。

表 1 重篤な副作用名とその件数

事象名	件数
下痢	59 件
肝機能異常	21 件
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 件
悪心	11 件
食欲減退	10 件
爪囲炎、嘔吐	各 9 件
間質性肺疾患、倦怠感	各 8 件
発疹	6 件
白血球数減少	5 件
発熱、全身性皮疹	各 4 件
黄疸	3 件
偽膜性大腸炎、脱水、貧血、スティーブンス・ジョンソン症候群、心不全、紅斑、蜂巣炎、肝不全、薬疹、痒疹	各 2 件
肺塞栓症、血中アルカリホスファターゼ増加、血小板数減少、回転性めまい、脳炎、呼吸困難、発熱性好中球減少症、誤嚥性肺炎、便秘、口腔粘膜びらん、急性腎不全、口内炎、背部痛、感染、駆出率減少、高ビリルビン血症、皮膚亀裂、脂漏性皮膚炎、腹水、湿疹、末梢性浮腫、うっ血性心不全、胆管炎、薬物濃度増加、突発難聴、肝障害、播種性血管内凝固、意識消失、肺炎、ストレス心筋症、筋痙縮、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、身体疾患による不安障害、汎血球減少症、腎機能障害、皮膚障害、穿孔性十二指腸潰瘍、浮動性めまい、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、腹痛、多形紅斑、血性下痢、多発ニューロパチー、味覚異常、急性心不全、丹毒、蕁麻疹、嚥下障害、心筋梗塞、痙攣、心電図 Q T 延長、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、心電図 S T - T 部分異常	各 1 件

これら重篤な副作用の転帰は、死亡が8例11件、未回復が22例36件、不明が8例9件、後遺症が1例1件でした。それぞれの転帰別の重篤な副作用名と件数は表2に示すとおりで、その他の137例188件の転帰は回復または軽快でした。

表2 転帰別の重篤な副作用名とその件数

転帰	事象名 (件数)	件数合計
死亡	肝機能異常、肝不全 (各2件)、呼吸困難、意識消失、心筋梗塞、脳炎、発熱、間質性肺疾患、血圧低下 (各1件)	11件
未回復	肝機能異常 (8件)、倦怠感 (4件)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、悪心、食欲減退、黄疸、発熱 (各2件)、回転性めまい、心不全、播種性血管内凝固、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい、腹水、便秘、間質性肺疾患、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加 (各1件)	36件
不明	肝機能異常 (3件)、皮膚障害、悪心、貧血、痙攣、脂漏性皮膚炎、心電図ST-T部分異常 (各1件)	9件
後遺症	多発ニューロパチー (1件)	1件

3.2. 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因 (年齢、診療区分、本剤投与開始時の病期 (Stage)、合併症、アレルギー歴、平均1日投与量) について検討するために、患者背景別に副作用発現症例率の層別解析を行いました。解析は χ^2 検定あるいはFisherの直接確率法を用いて行い、有意水準5%未満 (両側) を有意としました。

その結果、表3に示すとおり、「合併症」、「合併症 (その他)」、「アレルギー歴」、「医薬品アレルギー」および「平均1日投与量」において副作用発現症例率に有意差が認められました。そこで、それぞれの要因別の副作用について以下に記載するとおり検討したところ、本集計時点で対応が必要となる問題点は認められませんでした。

表 3 患者背景別の副作用発現状況

患者因子		調査 症例数	副作用 発現 症例数	副作用 発現 件数	副作用発現 症例率	χ^2 検定 or Fisher の 直接確率法
安全性解析対象症例		1,669	1,251	3,402	74.96%	-
年齢※1	15 ≤ ~ < 65 歳	1,256	944	2,566	75.16%	p=0.73707 N.S.
	65 歳 ≤ ~	413	307	836	74.33%	
診療区分	入院	241	173	439	71.78%	p=0.19821 N.S.
	外来	1,420	1,073	2,954	75.56%	
	入院・外来	5	5	9	100.00%	
	不明	3	0	0	0.00%	-
本剤投与 開始時の病期 (Stage)	IIIb 期	52	38	90	73.08%	p=0.60404 N.S.
	T4IIIc 期	52	36	91	69.23%	
	IV 期	1,454	1,092	2,989	75.10%	
	不明	111	85	232	76.58%	-
合併症	無	826	578	1,398	69.98%	p=0.00000 ***
	有	835	667	1,992	79.88%	
	不明	8	6	12	75.00%	-
合併症 (肝機能障害)	無	1,493	1,113	3,023	74.55%	p=0.19008 N.S.
	有	169	134	372	79.29%	
	不明	7	4	7	57.14%	-
合併症 (腎機能障害)	無	1,630	1,219	3,301	74.79%	p=0.14617 N.S.
	有	32	28	95	87.50%	
	不明	7	4	6	57.14%	-
合併症 (循環器障害)	無	1,491	1,112	2,935	74.58%	p=0.22635 N.S.
	有	172	136	463	79.07%	
	不明	6	3	4	50.00%	-
合併症 (呼吸器障害)	無	1,531	1,142	3,068	74.59%	p=0.21105 N.S.
	有	133	106	330	79.70%	
	不明	5	3	4	60.00%	-
合併症 (その他)	無	1,017	730	1,810	71.78%	p=0.00015 ***
	有	646	517	1,585	80.03%	
	不明	6	4	7	66.67%	-
アレルギー歴	無	1,505	1,118	2,928	74.29%	p=0.02118 *
	有	160	132	473	82.50%	
	不明	4	1	1	25.00%	-
医薬品アレル ギー	無	1,556	1,157	3,065	74.36%	p=0.04232 *
	有	113	94	337	83.19%	
平均 1 日 投与量※2	~ < 1,000mg	51	42	121	82.35%	p=0.00000 ***
	1,000 ≤ ~ < 1,250mg	232	214	723	92.24%	
	1,250 ≤ ~ < 1,500mg	1,368	984	2,542	71.93%	
	1,500mg ≤ ~	8	4	6	50.00%	
	不明	10	7	10	70.00%	

N.S. : Not Significant、* : p<0.05、*** : p<0.001

※1 : 最低年齢 : 24歳、最高年齢 : 96歳、※2 : 最低値 : 250mg、最高値 : 2,500mg

3.2.1. 合併症の有無

合併症「有」群の副作用発現症例率は79.88% (667/835例)であり、合併症「無」群の69.98% (578/826例)に比較して有意に高値を示しました ($p<0.001$)。合併症の種類別に要因を検討したところ、合併症(その他)の有無において副作用発現症例率に有意差が認められました(3.2.2.参照)。

3.2.2. 合併症(その他)の有無

合併症(その他)「有」群の副作用発現症例率は80.03% (517/646例)であり、「無」群の71.78% (730/1,017例)に比較して有意に高値を示しました ($p<0.001$)。

主な合併症は睡眠障害(93例)、貧血(72例)、便秘(72例)などであり、これら合併症を有する患者における副作用発現症例率は、それぞれ82.80% (77/93例)、79.17% (57/72例)、73.61% (53/72例)でした。

睡眠障害合併93例の副作用は77例241件であり、そのおもな内訳は「下痢」54件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」25件、「口内炎」15件、「発疹」14件、「悪心」13件、「食欲減退」10件、「爪囲炎」8件、「疲労」、「嘔吐」および「倦怠感」各7件、「感覚鈍麻」5件、「肝機能異常」および「そう痒症」各4件などでした。これら副作用の種類に特異な傾向は認められませんでした。

また、241件の副作用の転帰は、死亡が「間質性肺炎」1件、未回復が「手掌・足底発赤知覚不全症候群」4件、「倦怠感」および「感覚鈍麻」各3件、「肝機能異常」、「食欲減退」、「下痢」および「口内炎」各2件、「貧血」、「播種性血管内凝固」、「ひび・あかぎれ」、「ヘモグロビン減少」、「発熱」、「悪心」、「便秘」、「心電図低電位」および「電解質失調」各1件、不明が「湿疹」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」および「そう痒症」各1件であり、その他210件は回復または軽快でした。

なお、重篤な副作用は12例22件で、その内訳は「下痢」7件、「倦怠感」3件、「間質性肺疾患」、「肝機能異常」および「手掌・足底発赤知覚不全症候群」各2件、「発熱」、「蜂巣炎」、「汎血球減少症」、「食欲減退」、「紅斑」および「播種性血管内凝固」各1件でした。これらの重篤な副作用22件の転帰は、死亡が「間質性肺炎」1件、未回復が「肝機能異常」2件、「播種性血管内凝固」、「食欲減退」、「発熱」、「下痢」および「倦怠感」各1件、その他14件は回復または軽快でした。

貧血合併72例の副作用は57例147件であり、そのおもな内訳は「下痢」42件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」および「肝機能異常」各12件、「悪心」9件、「口内炎」および「嘔吐」各6件、「貧血」および「倦怠感」各5件、「発疹」および「食欲減退」各4件などでした。これら副作用の種類に特異な傾向は認められませんでした。

また、147件の副作用の転帰は、後遺症が「多発ニューロパチー」1件、未回復が「肝機能異常」8件、「下痢」5件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「食欲減退」、「貧血」、「倦怠感」および「口内炎」各2件、「播種性血管内凝固」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「皮膚炎」、「悪心」、「血中アルカリホスファターゼ増加」および「電解質失調」各1件、不明が「肝機能異常」2件、「爪囲炎」、「貧血」、「血中トリグリセリド増加」および「心電図S-T部分異常」各1件であり、その他111件は回復または軽快でした。

なお、重篤な副作用は15例27件で、その内訳は「下痢」6件、「肝機能異常」4件、「倦怠感」、「悪心」および「貧血」各2件、「発疹」、「脱水」、「多発ニューロパチー」、「汎血球減少症」、「播種性血管内凝固」、「嘔吐」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「心電図S-T部分異常」、「食欲減退」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」および「心電図S-T部分異常」各1件でした。これらの重篤な副作用27件の転帰は、後遺症が「多発ニューロパチー」1件、未回復が「肝機能異常」3件、「食欲減退」、「倦怠感」、「播種性血管内凝固」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」および「血中アルカリホスファターゼ増加」各1件、

不明が「肝機能異常」、「貧血」および「心電図S T-T部分異常」各1件であり、その他15件は回復または軽快でした。

便秘合併72例の副作用は53例166件であり、そのおもな内訳は「下痢」32件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」12件、「悪心」10件、「爪囲炎」および「食欲減退」各9件、「発疹」および「口内炎」各8件、「嘔吐」および「肝機能異常」各7件などでした。これら副作用の種類に特異な傾向は認められませんでした。

また、166件の副作用の転帰は、未回復が「肝機能異常」2件、「心電図低電位」、「食欲減退」、「筋力低下」、「爪囲炎」および「紅斑」各1件、不明が「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「倦怠感」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「脱毛症」、「ざ瘡」および「そう痒症」各1件であり、その他152件は回復または軽快でした。

なお、重篤な副作用は6例7件で、その内訳は「悪心」、「薬物濃度増加」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「黄疸」、「嘔吐」、「肝機能異常」および「間質性肺疾患」各1件でした。これらの重篤な副作用7件の転帰は、未回復が「肝機能異常」1件であり、その他6件は回復または軽快でした。

以上より、その他の合併症の有無により副作用の発現症例率に有意差が認められたものの、「有」群で報告された副作用の種類、重篤性や転帰に特記すべき傾向は見出されませんでした。

3.2.3. アレルギー歴の有無

アレルギー歴「有」群の副作用発現症例率は82.50% (132/160例)であり、アレルギー歴「無」群の74.29% (1,118/1,505例)に比較して有意に高値を示しました ($p<0.05$)。アレルギーの種類別に要因を検討したところ、医薬品アレルギーの有無において副作用発現症例率に有意差が認められました (3.2.4.参照)。

3.2.4. 医薬品アレルギーの有無

医薬品アレルギー「有」群の副作用発現症例率は83.19% (94/113例)であり、「無」群の74.36% (1,157/1,556例)に比較して有意に高値を示しました ($p<0.05$)。

医薬品アレルギー「有」群の副作用は94例337件であり、そのおもな内訳は「下痢」78件、「発疹」31件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」19件、「口内炎」18件、「悪心」17件、「爪囲炎」16件、「肝機能異常」12件、「倦怠感」および「湿疹」各8件、「疲労」および「血中ビリルビン増加」各7件、「皮膚乾燥」、「そう痒症」および「食欲減退」各6件などでした。これら副作用の種類に特異な傾向は認められませんでした。

また、337件の副作用の転帰は、未回復が「手掌・足底発赤知覚不全症候群」5件、「爪囲炎」および「下痢」各3件、「発疹」、「口内炎」および「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各2件、「そう痒症」、「肝機能異常」、「疲労」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「爪の障害」、「嵌入爪」、「感覚鈍麻」、「ヘモグロビン減少」、「皮膚障害」、「悪心」、「心不全」および「倦怠感」各1件、不明が「帯状疱疹」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「下痢」および「口内炎」各1件であり、その他304件は回復または軽快でした。

なお、医薬品アレルギー「有」群で認められた副作用のうち、重篤な副作用は8例10件で、その内訳は「全身性皮疹」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「痒疹」、「悪心」、「心不全」、「下痢」、「丹毒」、「肝機能異常」、「ストレス心筋症」および「急性心不全」各1件でした。これらの重篤な副作用10件の転帰は、未回復が「心不全」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「悪心」および「肝機能異常」各1件であり、その他6件は回復または軽快でした。

以上より、医薬品アレルギーの有無により副作用の発現症例率に有意差が認められたものの、「有」群で報告された副作用の種類、重篤性や転帰に特記すべき傾向は見出されませんでした。

3.2.5. 平均1日投与量

平均1日投与量の各群の副作用発現症例率は、「 $\sim < 1,000\text{mg}$ 」群が 82.35% (42/51 例)、「 $1,000 \leq \sim < 1,250\text{mg}$ 」群が 92.24% (214/232 例)、「 $1,250 \leq \sim < 1,500\text{mg}$ 」群が 71.93% (984/1,368 例)、「 $1,500\text{mg} \leq \sim$ 」群が 50.00% (4/8 例)であり、群間で有意差が認められました ($p < 0.001$)。

「 $\sim < 1,000\text{mg}$ 」群および「 $1,000 \leq \sim < 1,250\text{mg}$ 」群の症例では投与開始時より慎重に投与を開始すべき背景が存在した可能性が考えられましたが、各群の患者背景として「既往歴有無」、「合併症有無」、「アレルギー歴有無」および「医薬品アレルギー歴有無」などには特記すべき傾向は見出されませんでした。

3.3. 重点調査項目

3.3.1. 心機能障害を有する患者の副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、心機能障害を有する患者への使用例は 76 例収集され、副作用は 63 例 213 件みられました。副作用発現症例率は 82.89% (63/76 例) でした。

おもな副作用は、報告件数の多い順に、「下痢」50 件、「発疹」17 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」および「爪囲炎」各 14 件、「口内炎」、「肝機能異常」および「血中ビリルビン増加」各 10 件、「悪心」8 件、「食欲減退」および「白血球数減少」各 7 件、「倦怠感」5 件、「血小板数減少」4 件、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「そう痒症」、「嘔吐」および「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 3 件、「感覚鈍麻」、「脱水」、「色素沈着障害」、「ヘモグロビン減少」、「発熱」、「高ビリルビン血症」および「間質性肺疾患」各 2 件でした。

このうち、重篤な副作用は 12 例 15 件で、それぞれの症例で発現した副作用の転帰は、表 6 に示すとおり未回復が「心不全」および「間質性肺疾患」各 1 件であり、その他は回復または軽快でした。

以上、心機能障害を有する患者の副作用発現症例率 82.89% (63/76 例) は、安全性解析対象症例 1,669 例の 74.96% (1,251/1,669 例) と比較すると高率でしたが有意差は認められず ($p=0.135$)、また副作用の種類、重篤性および転帰にも特異な傾向は認められませんでした。

表 6 重篤な副作用名とその転帰

症例	事象名 (転帰)
1	発疹 (回復)
2	突発難聴 (軽快)
3	貧血 (軽快)
4	下痢 (回復)
5	心電図 Q T 延長 (回復)
6	下痢 (回復)
7	発疹 (回復)、下痢 (回復)
8	心不全 (未回復)
9	下痢 (回復)、脱水 (回復)
10	悪心 (回復)
11	間質性肺疾患 (未回復)、下痢 (軽快)
12	間質性肺疾患 (回復)

3.3.2. 肝機能障害を有する患者の副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、肝機能障害を有する患者への使用例は 169 例収集され、副作用は 134 例 372 件みられました。副作用発現症例率は 79.29% (134/169 例) でした。

おもな副作用は、報告件数の多い順に、「下痢」94 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」31 件、「肝機能異常」29 件、「発疹」26 件、「爪囲炎」および「悪心」17 件、「口内炎」12 件、「食欲減退」および「倦怠感」各 8 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「湿疹」および「嘔吐」各 7 件、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」および「血中ビリルビン増加」各 6 件、「血小板数減少」および「皮膚乾燥」各 5 件でした。

このうち、重篤な副作用は 24 例 43 件で、それぞれの症例で発現した副作用の転帰は、死亡が 3 例 6 件、未回復が 4 例 9 件、不明が 2 例 3 件であり、その他はいずれも回復または軽快でした (表 7)。

表 7 重篤な副作用名とその転帰

症例	事象名 (転帰)
1	下痢 (軽快)
2	丹毒 (回復)
3	胆管炎 (回復)
4	肝機能異常 (未回復)
5	黄疸 (回復)
6	肝機能異常 (不明)
7	肝機能異常 (死亡)
8	下痢 (軽快)、悪心 (回復)
9	肝機能異常 (未回復)
10	脳炎 (死亡)
11	血性下痢 (回復)
12	食欲減退 (軽快)
13	肝機能異常 (未回復)、黄疸 (未回復)
14	嘔吐 (軽快)
15	下痢 (軽快)、脱水 (回復)
16	食欲減退 (回復)、悪心 (回復)、嘔吐 (回復)
17	便秘 (未回復)、発熱 (未回復)、悪心 (未回復)、倦怠感 (未回復)、腹水 (未回復)
18	下痢 (軽快)
19	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (回復)、食欲減退 (回復)、倦怠感 (回復)、口内炎 (回復)、血小板数減少 (軽快)
20	呼吸困難 (死亡)、血圧低下 (死亡)、発熱 (死亡)、肝機能異常 (死亡)
21	肝機能異常 (軽快)
22	間質性肺疾患 (回復)
23	下痢 (軽快)、薬疹 (回復)
24	肝機能異常 (不明)、心電図 S T - T 部分異常 (不明)、下痢 (軽快)

以下に、重篤な副作用の転帰が死亡であった 3 例 6 件について詳述しました。

● 「肝機能異常」を発現した症例

44 歳。女性。骨および肺転移あり。投与量 1,250mg。投与開始翌日に非重篤な下痢を発現するも 1 日後に回復。投与開始 2 週間後に肝機能異常を発現し、その 10 日後に死亡。処置等は行わず。調査担当医師は、当該事象と本剤との関連性は否定できないとし、本剤以外の要因として原疾患の悪化を報告されました。

● 「脳炎」を発現した症例

80歳。女性。リンパ節、肝臓、肺、脳等に転移あり。投与量1,250mg。投与開始27日後に意識レベルが低下し入院。加療するも翌日に痙攣を発現し意識消失。入院5日目にMRIを実施し、脳炎を示唆する所見あり。入院6日目に死亡。調査担当医師は、当該事象と本剤との関連性を否定できないとし、本剤以外の要因として他剤の影響を報告されました。

● 「呼吸困難」、「血圧低下」、「発熱」および「肝機能異常」を発現した症例

54歳。女性。骨、肝臓および肺転移あり。投与量1,250mg。投与開始11日後に呼吸困難発現。翌日に血圧低下と発熱により入院。入院3日目に肝機能障害発現。加療するも入院12日目に死亡。調査担当医師は、これらの事象と本剤との関連性は否定できないとし、本剤以外の要因として原疾患の急激な増悪を報告されました。

以上、肝機能障害を有する患者では副作用の転帰が死亡であった症例が3例報告されたものの、いずれも原疾患の増悪や他剤の影響などの本剤以外の要因も報告されている症例でした。副作用発現症例率は、安全性解析対象症例1,669例の74.96% (1,251/1,669例) とほぼ同等であり、副作用の種類、重篤性および転帰にも特異な傾向は認められませんでした。

3.3.3. 心機能異常（駆出率低下等）、間質性肺疾患、肝機能異常、発疹ならびに皮膚異常、および下痢の有害事象発現状況

3.3.3.1. 心機能異常（駆出率低下等）の発現状況

安全性解析対象症例1,669例のうち、心機能異常に関連した有害事象が26例28件報告されました。有害事象の発現率は、1.56% (26/1,669例) でした。

このうち、重篤な有害事象は12件であり、その内訳は「心不全」2件、「心電図S T-T部分異常」、「心停止」、「うっ血性心不全」、「急性心不全」、「心電図QT延長」、「駆出率減少」、「ストレス心筋症」、「心嚢液貯留」、「心筋梗塞」および「心筋症」各1件でした。これらの事象の転帰は、死亡が「心停止」、「心嚢液貯留」および「心筋梗塞」各1件、未回復が「心不全」1件、不明が「心電図S T-T部分異常」1件であり、その他はいずれも回復または軽快でした（表8）。

表8 重篤な有害事象名とその転帰

事象名	回復	軽快	死亡	不明	未回復	合計
心不全		1			1	2
心電図S T-T部分異常				1		1
心停止			1			1
うっ血性心不全		1				1
急性心不全		1				1
心電図QT延長	1					1
駆出率減少		1				1
ストレス心筋症		1				1
心嚢液貯留			1			1
心筋梗塞			1			1
心筋症		1				1
合計	1	6	3	1	1	12

副作用は20例22件であり、副作用発現症例率は1.20% (20/1,669例) でした。

その内訳は「駆出率減少」3件、「頻脈」、「心不全」、「左室機能不全」および「心嚢液貯留」各2件、「心電図QT延長」、「心電図異常」、「心電図S T-T部分異常」、「ストレス心筋症」、「心電図低電位」、「急性心不全」、「上室性期外収縮」、「動悸」、「心筋梗塞」、

「うっ血性心不全」、および「心室肥大」各1件でした。このうち、重篤な副作用は9件であり、その内訳は「心不全」2件、「心電図QT延長」、「心筋梗塞」、「ストレス心筋症」、「心電図S T-T部分異常」、「急性心不全」、「うっ血性心不全」および「駆出率減少」各1件でした。これらの事象の転帰は、死亡が「心筋梗塞」1件、未回復が「心不全」1件、不明が「心電図S T-T部分異常」1件であり、その他はいずれも回復または軽快でした（表9）。

表9 重篤な副作用名とその転帰

事象名	回復	軽快	死亡	不明	未回復	合計
心不全		1			1	2
心電図S T-T部分異常				1		1
うっ血性心不全		1				1
急性心不全		1				1
心電図QT延長	1					1
駆出率減少		1				1
ストレス心筋症		1				1
心筋梗塞			1			1
合計	1	5	1	1	1	9

以下、重篤な副作用の転帰が死亡であった症例について詳述しました。

● 「心筋梗塞」を発現した症例

53歳。女性。骨、肝臓および脳転移あり。初回投与量1,250mg。在宅治療。投与開始3日後に脳転移による左半身痙攣を発現。その3日後に下痢を発現し1,000mgに減量するも、減量2ヵ月後に回復し1,250mgに増量。投与開始101日後に心停止状態で発見され、心筋梗塞により死亡。調査担当医師は、本事象と本剤との関連性を否定できないとされました。

以上、心機能異常の副作用発現症例率に大きな変動は認められておりませんが、今後も引き続き調査結果の分析を継続して参ります。

3.3.3.2. 間質性肺疾患の発現状況

安全性解析対象症例1,669例のうち、「間質性肺疾患」を発現した症例が9例9件報告されました。いずれも本剤との関連性は否定されず、副作用発現症例率は0.54% (9/1,669例) でした。

このうち重篤な事象は8件であり、その転帰は回復が4件、軽快が2件、死亡および未回復が各1件でした（表10）。

9例の副作用発現までの本剤の投与量、副作用発現までの本剤の投与日数、投与開始日から副作用発現までの期間および副作用発現から転帰までの日数における各々の中央値〔範囲〕は、副作用発現までの投与量が53,750mg〔5,000～248,500mg〕、副作用発現までの投与日数が43日〔4～210日〕、投与開始日から副作用発現までの期間が64日〔4～211日〕、副作用発現から転帰までの日数が18日〔0～83日〕でした。

表 10 間質性肺疾患の発現状況

症例	重篤性	副作用発現までの本剤の投与量 (mg)	副作用発現までの本剤の投与日数 (日)	投与開始日から副作用発現までの期間 (日)	転帰	副作用発現から転帰までの日数 (日)
1	重篤	115,000	92	93	回復	38
2	重篤	248,500	210	211	回復	20
3	非重篤	53,750	43	96	軽快	83
4	重篤	42,500	34	35	回復	12
5	重篤	5,250	5	26	死亡	0
6	重篤	22,7500	182	182	軽快	14
7	重篤	26,250	21	21	未回復	9
8	重篤	80,000	64	64	軽快	39
9	重篤	5,000	4	4	回復	18

以下、重篤な副作用の転帰が死亡であった症例について詳述しました。

● 「間質性肺疾患」を発現した症例

66歳。女性。骨、肝臓、肺および脳転移あり。癌性リンパ管症合併の疑い。胸部画像診断により両側びまん性の異常陰影を有する患者。初回投与量 1,250mg。投与開始翌日より3週間休薬。1,000mgにて投与再開するも、その3日後に投与中止。翌日に呼吸困難を発現し、間質性肺炎の疑い。加療するも血圧低下し同日に死亡。調査担当医師は、本事象と本剤との関連性を否定できないとし、本剤以外の要因として癌性リンパ管症の悪化を報告されました。

以上、間質性肺疾患の発現症例のうち1例の転帰が死亡でしたが、本剤以外の要因も報告されており、本集計時点で特別な臨床上の対応が必要であるとは考えられませんでした。今後も引き続き調査結果の分析を継続して参ります。

3.3.3.3. 肝機能異常の発現状況

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、肝機能異常に関連した有害事象が 293 例 399 件報告されました。有害事象の発現症例率は、17.56% (293/1,669 例) でした。

おもな有害事象の種類は、報告の多い順に「肝機能異常」181 件、「血中ビリルビン増加」66 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」29 件、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」25 件、「高ビリルビン血症」および「肝障害」各 21 件、「血中アルカリホスファターゼ増加」11 件でした。

このうち、重篤な有害事象は 55 件であり、その内訳は「肝機能異常」29 件、「肝障害」および「胆汁うっ滞性黄疸」各 5 件、「黄疸」4 件、「肝不全」および「胆管炎」各 3 件および「高ビリルビン血症」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」および「血中アルカリホスファターゼ増加」各 1 件でした。これらの重篤な有害事象の転帰は、死亡が「肝機能異常」5 件および「肝不全」2 件、未回復が「肝機能異常」12 件、「黄疸」および「胆汁うっ滞性黄疸」各 3 件、「肝障害」2 件、「肝不全」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」および「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」各 1 件、不明が「肝機能異常」3 件であり、その他は回復または軽快でした (表 11)。

表 11 重篤な有害事象名とその転帰

事象名	回復	軽快	死亡	不明	未回復	合計
肝機能異常	6	3	5	3	12	29
肝障害	2	1			2	5
胆汁うっ滞性黄疸	1	1			3	5
黄疸	1				3	4
肝不全			2		1	3
胆管炎	2	1				3
高ビリルビン血症	1					1
血中アルカリホスファターゼ増加					1	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					1	1
血中ビリルビン増加	1					1
合計	14	6	7	3	25	55

副作用は 229 例 305 件報告され、副作用発現症例率は 13.72% (229/1,669 例) でした。

そのおもな内訳は「肝機能異常」137 件、「血中ビリルビン増加」56 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」23 件、「高ビリルビン血症」21 件、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」20 件、「肝障害」16 件、「黄疸」8 件でした。

このうち、重篤な副作用は 29 例 33 件報告され、その内訳は「肝機能異常」21 件、「黄疸」3 件、「肝不全」2 件、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「高ビリルビン血症」、「胆管炎」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」および「肝障害」各 1 件でした。これらの重篤な副作用の転帰は、死亡が「肝機能異常」および「肝不全」各 2 件、未回復が「肝機能異常」8 件、「黄疸」2 件、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件、不明が「肝機能異常」3 件であり、その他は回復または軽快でした (表 12)。

以下、「肝不全」を発現しその転帰が死亡であった症例について詳述しました。なお、「肝機能異常」を発現しその転帰が死亡であった 2 例は、3.3.2.で詳述した症例と同一でした。

● 「肝不全」を発現した症例 1

73 歳。女性。脳転移あり。投与量 1,250mg。投与開始 11 ヶ月後に肝障害を発現し本剤投与中止。入院、加療するも入院 1 ヶ月後に肝不全となり死亡。調査担当医は、本事象と本剤との関連性を強く疑われるとされ、本剤以外の要因として他剤の影響を報告されました。

● 「肝不全」を発現した症例 2

75 歳。女性。リンパ節、肝臓および肺転移あり。投与量 1,250mg。投与開始翌日に皮疹を発現し休薬。1 週間後に回復したため投与再開。投与再開約 1 ヶ月後に肝機能障害を発現し、入院加療するも入院約 1 ヶ月後に肝不全となり死亡。調査担当医は、本事象と本剤との関連性を否定できないとされ、本剤以外の要因として他剤の影響を報告されました。

以上、肝機能異常の副作用発現症例のうち 4 例の転帰が死亡でしたが、原疾患の増悪や他剤の影響等の本剤以外の要因も報告されており、本集計時点で特別な臨床上の対応が必要であるとは考えられませんでした。今後も引き続き調査結果の分析を継続して参ります。

表 12 重篤な副作用名とその転帰

症例	事象名（転帰）
1	肝機能異常（回復）、肝機能異常（回復）
2	肝機能異常（未回復）
3	肝機能異常（未回復）
4	肝機能異常（未回復）
5	胆管炎（回復）
6	肝機能異常（回復）
7	肝機能異常（未回復）
8	肝機能異常（未回復）
9	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（未回復）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（未回復）
10	黄疸（回復）
11	肝機能異常（不明）
12	肝機能異常（死亡）
13	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（未回復）、血中アルカリホスファターゼ増加（未回復）
14	肝障害（回復）
15	肝機能異常（未回復）
16	肝機能異常（未回復）、黄疸（未回復）
17	高ビリルビン血症（回復）
18	肝機能異常（回復）
19	肝機能異常（軽快）
20	肝機能異常（回復）
21	肝機能異常（不明）
22	肝機能異常（回復）
23	黄疸（未回復）
24	肝不全（死亡）
25	肝機能異常（死亡）
26	肝機能異常（軽快）
27	肝不全（死亡）
28	肝機能異常（未回復）
29	肝機能異常（不明）

3.3.3.4. 発疹ならびに皮膚異常の発現状況

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、発疹ならびに皮膚異常に関連した有害事象が 823 例 1,212 件報告されました。有害事象の発現症例率は、49.31%（823/1,669 例）でした。

おもな有害事象の種類は、報告の多い順に「手掌・足底発赤知覚不全症候群」491 件、「発疹」298 件、「湿疹」67 件、「そう痒症」42 件、「皮膚乾燥」37 件、「皮膚炎」30 件、「紅斑」26 件、「色素沈着障害」23 件、「ひび・あかぎれ」および「皮膚障害」各 20 件、「ざ瘡」19 件、「ざ瘡様皮膚炎」18 件、「爪の障害」および「全身性皮疹」各 13 件、「皮膚亀裂」12 件でした（表 13）。

このうち、重篤な有害事象は 50 件であり、その内訳は「手掌・足底発赤知覚不全症候群」22 件、「発疹」7 件、「全身性皮疹」4 件、「薬疹」、「皮膚炎」「痒疹」、「ステイブンス・ジョンソン症候群」および「紅斑」各 2 件、「皮膚障害」、「湿疹」、「蕁麻疹」、「そう痒症」、「脂漏性皮膚炎」、「皮膚亀裂」および「多形紅斑」各 1 件でした。これらの重篤な有害事象の転帰は、未回復が「手掌・足底発赤知覚不全症候群」2 件および「皮膚炎」1 件、不明が「皮膚障害」および「脂漏性皮膚炎」各 1 件であり、その他は回復または軽快でした。

表 13 発疹ならびに皮膚異常に関連した有害事象名とその件数

事象名	件数
手掌・足底発赤知覚不全症候群	491件
発疹	298件
湿疹	67件
そう痒症	42件
皮膚乾燥	37件
皮膚炎	30件
紅斑	26件
色素沈着障害	23件
ひび・あかぎれ、皮膚障害	各20件
ざ瘡	19件
ざ瘡様皮膚炎	18件
爪の障害、全身性皮疹	各13件
皮膚亀裂	12件
皮膚びらん	7件
丘疹	6件
皮膚剥脱、蕁麻疹、爪破損	各5件
脱毛症、過角化、嵌入爪、薬疹	各4件
水疱、皮膚潰瘍、爪甲脱落症、そう痒性皮疹	各3件
ステイブンス・ジョンソン症候群、爪痛、痒疹、乾皮症、脂漏性皮膚炎、多形紅斑	各2件
肝斑、顔面感覚鈍麻、皮膚変色、アレルギー性皮膚炎、全身性そう痒症、丘疹性皮疹、爪色素沈着、中毒性皮疹、皮膚疼痛、皮膚出血、紅斑性皮疹、光線過敏性反応、皮下出血、掌蹠角化症、皮膚肉芽腫	各1件

副作用は 714 例 1,022 件報告され、副作用発現症例率は 42.78% (714/1,669 例) でした。

そのおもな事象は「手掌・足底発赤知覚不全症候群」353 件、「発疹」294 件、「湿疹」64 件、「そう痒症」41 件、「皮膚乾燥」35 件、「皮膚炎」23 件、「紅斑」22 件、「皮膚障害」および「ざ瘡」各 18 件、「ざ瘡様皮膚炎」および「ひび・あかぎれ」各 17 件、「色素沈着障害」16 件、「全身性皮疹」12 件、「爪の障害」11 件および「皮膚亀裂」10 件でした (表 14)。

このうち、重篤な副作用は 37 例 38 件であり、その内訳は「手掌・足底発赤知覚不全症候群」14 件、「発疹」6 件、「全身性皮疹」4 件、「薬疹」、「痒疹」、「紅斑」および「ステイブンス・ジョンソン症候群」各 2 件、「蕁麻疹」、「皮膚障害」、「湿疹」、「皮膚亀裂」、「脂漏性皮膚炎」および「多形紅斑」各 1 件でした。これらの事象の転帰は、未回復が「手掌・足底発赤知覚不全症候群」2 件、不明が「皮膚障害」および「脂漏性皮膚炎」各 1 件であり、その他は回復または軽快でした。

以上、発疹ならびに皮膚異常に関連した副作用発現症例率は 42.78% (714/1,669 例) でしたが、このうち重篤な副作用の発現症例率は 2.22% (37/1,669 例) でした。また、転帰が未回復あるいは不明のものが各 2 件認められましたが、その他はいずれも回復または軽快しており、本集計時点で特別な臨床上の対応が必要であるとは考えられませんでした。今後も引き続き調査結果の分析を継続して参ります。

表 14 発疹ならびに皮膚異常に関連した副作用名とその件数

事象名	件数
手掌・足底発赤知覚不全症候群	353件
発疹	294件
湿疹	64件
そう痒症	41件
皮膚乾燥	35件
皮膚炎	23件
紅斑	22件
皮膚障害、ざ瘡	各18件
ざ瘡様皮膚炎、ひび・あかぎれ	各17件
色素沈着障害	16件
全身性皮疹	12件
爪の障害	11件
皮膚亀裂	10件
丘疹	6件
皮膚びらん、皮膚剥脱	各5件
蕁麻疹、爪破損、薬疹、過角化	各4件
爪甲脱落症、そう痒性皮疹	各3件
嵌入爪、脱毛症、乾皮症、脂漏性皮膚炎、爪痛、水疱、痒疹、ステイ ーブンス・ジョンソン症候群、皮膚潰瘍、多形紅斑	各2件
皮膚変色、アレルギー性皮膚炎、全身性そう痒症、掌蹠角化症、中毒 性皮疹、皮膚出血、皮膚疼痛、紅斑性皮疹、光線過敏性反応、爪色素 沈着、顔面感覚鈍麻、皮膚肉芽腫、丘疹性皮疹	各1件

3.3.3.5. 下痢の発現状況

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、下痢に関連した有害事象が 746 例 852 件報告されました。有害事象の発現率は、44.70% (746/1,669 例) でした。

事象の内訳は「下痢」851 件および「血性下痢」1 件でした。そのうち、「下痢」59 件および「血性下痢」1 件が重篤な有害事象として報告され、その転帰は、未回復が「下痢」2 件であり、その他は回復または軽快でした。

副作用は 734 例 835 件報告され、副作用発現症例率は 43.98% (734/1,669 例) でした。その内訳は「下痢」834 件および「血性下痢」1 件でした。

このうち、重篤な副作用は 54 例 60 件であり、「下痢」が 53 例 59 件、「血性下痢」が 1 例 1 件で、その転帰は未回復が「下痢」2 例 2 件、その他は回復または軽快でした。

以上、下痢の副作用発現症例率は 43.98% (734/1,669 例) でしたが、このうち重篤な副作用の発現症例率は 3.24% (54/1,669 例) でした。転帰が未回復のものが 2 件認められましたが、その他はいずれも回復または軽快しており、本集計時点で特別な臨床上の対応が必要であるとは考えられませんでした。今後も引き続き調査結果の分析を継続して参ります。

3.3.4. 本剤とカペシタピンを併用した場合の副作用発現リスク

安全性解析対象症例 1,669 例において、カペシタピンの併用に関してその投与状況が不明の 98 例を除く 1,571 例について、副作用発現症例率は 75.30% (1,183/1,571 例) であり、安全性解析対象症例 1,669 例の 74.96% (1,251/1,669 例) とほぼ同等でした。

4. 特別な背景を有する患者に対する調査

4.1. 小児（15歳未満）に対する調査

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、小児への使用例は収集されませんでした。

4.2. 高齢者（65歳以上）に対する調査

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、高齢者への使用例が 413 例（65～96 歳）収集され、副作用は 307 例 836 件みられました。副作用発現症例率は 74.33%（307/413 例）でした。

おもな副作用は、報告件数の多い順に、「下痢」228 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」85 件、「発疹」61 件、「口内炎」40 件、「爪囲炎」および「肝機能異常」各 31 件、「悪心」30 件、「食欲減退」28 件、「倦怠感」25 件および「嘔吐」22 件でした。

このうち、重篤な副作用は 47 例 64 件で、報告件数の多い順に、「下痢」16 件、「肝機能異常」7 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」4 件、「嘔吐」および「間質性肺疾患」各 3 件、「悪心」、「食欲減退」、「肝不全」および「全身性皮疹」各 2 件、「誤嚥性肺炎」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「口内炎」、「うっ血性心不全」、「ストレス心筋症」、「腎機能障害」、「口腔粘膜びらん」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「高ビリルビン血症」、「脳炎」、「皮膚亀裂」、「心電図 Q T 延長」、「偽膜性大腸炎」、「穿孔性十二指腸潰瘍」、「急性心不全」、「爪囲炎」、「急性腎不全」、「発疹」、「筋痙縮」、「薬物濃度増加」、「血小板数減少」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」および「倦怠感」各 1 件でした。これらの重篤な副作用 64 件の転帰は、死亡が「肝不全」2 件、「脳炎」および「間質性肺疾患」各 1 件、未回復が「肝機能異常」2 件、「下痢」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」および「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件であり、その他 55 件は回復または軽快でした。

重篤な副作用の転帰が死亡であった症例は以下のとおりでした。

- 「肝不全」を発現した症例 1
73 歳。女性。3.3.3.3. で詳述した症例と同じ。
- 「肝不全」を発現した症例 2
75 歳。女性。3.3.3.3. で詳述した症例と同じ。
- 「脳炎」を発現した症例
80 歳。女性。3.3.2. で詳述した症例と同じ。
- 「間質性肺疾患」を発現した症例
66 歳。女性。3.3.3.2. で詳述した症例と同じ。

高齢者群の副作用発現症例率は、成人群の 75.16%（944/1,256 例）とほぼ同程度であり、副作用の種類、重篤性や転帰にも特異な傾向は認められませんでした。

以上、高齢者における本剤の安全性について、本集計時点で臨床上問題となる所見は見出されませんでした。

4.3. 妊産婦に対する調査

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、妊産婦への使用例は収集されませんでした。

4.4. 腎機能障害を有する患者に対する調査

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、腎機能障害を有する患者への使用例は 32 例収集され、副作用は 28 例 95 件みられました。副作用発現症例率は 87.50% (28/32 例) でした。

おもな副作用は、報告件数の多い順に、「下痢」24 件、「悪心」7 件、「発疹」6 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」および「嘔吐」各 5 件、「爪囲炎」、「食欲減退」および「倦怠感」各 4 件、「感覚鈍麻」、「皮膚乾燥」、「そう痒症」、「間質性肺疾患」および「口内炎」各 2 件でした。

このうち、重篤な副作用は 8 例 15 件で、報告件数の多い順に、「下痢」および「間質性肺疾患」各 2 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「倦怠感」、「ストレス心筋症」、「肝機能異常」、「口内炎」、「食欲減退」、「黄疸」、「心電図 S T - T 部分異常」、「多形紅斑」、「急性心不全」および「血小板数減少」各 1 件でした。これらの重篤な副作用 15 件の転帰は、不明が「肝機能異常」および「心電図 S T - T 部分異常」各 1 件であり、その他は回復または軽快でした。

腎機能障害を有する患者の副作用発現症例率は、腎機能障害無の患者の 74.79% (1,219/1,630 例) より高くなりましたが、有意差は認められず ($p=0.146$)、副作用の種類、重篤性や転帰にも特異な傾向は認められませんでした。

以上、腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について、本集計時点で臨床上問題となる所見は見出されませんでした。

4.5. 肝機能障害を有する患者に対する調査

安全性解析対象症例 1,669 例のうち、肝機能障害を有する患者への使用例は 169 例収集されました。副作用の詳細は「3.3.2. 肝機能障害を有する患者の副作用発現状況」に詳述したとおりであり、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性について、本集計時点で臨床上問題となる所見は認められませんでした。

5. まとめ

- 本中間報告の集計時点における契約施設数は 1,052 施設、登録症例数は 3,203 例、安全性解析対象症例は 1,669 例でした。副作用は 1,251 例 3,402 件報告され、副作用発現症例率は 74.96% (1,251/1,669 例) でした。おもな副作用は、「下痢」834 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」353 件、「発疹」294 件でした。重篤な副作用は 164 例 245 件報告され、発現症例率は 9.83% (164/1,669 例) でした。そのおもな副作用は「下痢」59 件、「肝機能異常」21 件、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」14 件でした。集計時点までに報告された副作用の種類は、開発段階で報告されているものとほぼ同様でした。
- 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因のうち、「合併症」、「合併症（その他）」、「アレルギー歴」、「医薬品アレルギー」および「平均 1 日投与量」において副作用発現症例率に有意差が認められましたが、それぞれの要因別の副作用の種類、重篤性および転帰に特異な傾向は認められず、本集計時点で対応が必要となる問題点は認められませんでした。
- 重点調査項目に関する中間集計結果は以下のとおりでした。
 - 心機能障害を有する患者の副作用発現症例率は、82.89% (63/76 例) でした。全体の副作用発現症例率 74.96% (1,251/1,669 例) と比較すると高率でしたが有意差は認められず、副作用の種類、重篤性および転帰にも特異な傾向は認められませんでした。
 - 肝機能障害を有する患者の副作用発現症例率は、79.29% (134/169 例) でした。全体の副作用発現症例率 74.96% (1,251/1,669 例) とほぼ同等であり、副作用の種類、重篤性および転帰にも特異な傾向は認められませんでした。転帰が死亡の症例が 3 例報告されたものの、いずれも本剤以外の要因も報告されている症例でした。
 - 心機能異常に関連した有害事象は、26 例 28 件報告されました。このうち副作用は 20 例 22 件であり、本集計時点で副作用発現症例率に大きな変動は認められませんでした。
 - 間質性肺疾患は、9 例 9 件報告されました。うち 1 例の転帰が死亡でしたが、本剤以外の要因も報告されており、本集計時点で特別な臨床上的対応が必要であるとは考えられませんでした。
 - 肝機能異常に関連した有害事象は、293 例 399 件報告されました。副作用発現症例のうち 4 例の転帰が死亡でしたが、原疾患の増悪や他剤の影響等の本剤以外の要因も報告されており、本集計時点で特別な臨床上的対応が必要であるとは考えられませんでした。
 - 発疹ならびに皮膚異常に関連した有害事象は、823 例 1,212 件報告されました。このうち重篤な副作用の発現症例率は 2.22% (37/1,669 例) でした。転帰が未回復あるいは不明のものが各 2 件認められましたが、その他はいずれも回復または軽快しており、本集計時点で特別な臨床上的対応が必要であるとは考えられませんでした。
 - 下痢に関連した有害事象は、746 例 852 件報告されました。このうち重篤な副作用の発現症例率は 3.24% (54/1,669 例) でした。転帰が未回復のものが 2 件認められましたが、その他はいずれも回復または軽快しており、本集計時点で特別な臨床上的対応が必要であるとは考えられませんでした。
 - カペシタビン併用 1,571 例について、その副作用発現症例率は 75.30% (1,183/1,571 例) であり、全体の副作用発現症例率 74.96% (1,251/1,669 例) とほぼ同等でした。

以上