

## ジカディア特定使用成績調査 (CLDK378A1401, ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌) の中間 集計結果

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、ジカディア特定使用成績調査 (CLDK378A1401, ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌) の中間集計結果を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

### <留意点>

- 2016年3月～2021年4月の間で収集された情報です
- 中間の結果であるため、今後、結果は更新されます
- 安全性情報を掲載しています

添付文書: 2021年4月作成 (第1版) ジカディア錠 150 mg より ※ 抜粋

#### 【効能又は効果】

ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

#### 【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

## Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables .....	2
List of figures.....	3
1 調査の要約 .....	4
2 略号一覧 .....	6
3 結果 .....	7
3.1 対象患者及び施設数.....	7
3.2 症例構成.....	7
3.3 患者背景.....	9
3.4 本剤の投与状況.....	13
3.4.1 本調査の中止状況 .....	18
3.5 安全性.....	19
3.5.1 有害事象発現状況 .....	19
3.5.2 重篤な有害事象発現状況 .....	19
3.5.3 副作用発現状況 .....	28
3.5.4 重篤な副作用発現状況 .....	37
3.5.5 投与中止に至った事象 .....	43
3.5.6 死亡 .....	47
3.5.7 重点調査項目 .....	49
3.5.8 患者要因別安全性解析 .....	67
3.5.9 特別な背景を有する患者 .....	70
3.6 有効性.....	89
4 考察 .....	89
4.1 調査結果の概要 .....	89
5 結論 .....	91

## List of tables

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性 .....	9
Table 3-2	本剤の投与状況（安全性解析対象症例） .....	14
Table 3-3	本剤の投与状況（有効性解析対象症例） .....	16
Table 3-4	中止・脱落症例数及び中止・脱落理由の内訳（安全性解析対象症例） .....	18
Table 3-5	有害事象及び副作用の発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例） .....	19

Table 3-6	有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (Grade 別) (安全性解析対象症例) .....	28
Table 3-7	重篤な副作用の転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	38
Table 3-8	中止に至った有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	43
Table 3-9	死亡に至った有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	47
Table 3-10	重点調査項目 (有害事象及び副作用) の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	55
Table 3-11	投与量の変更又は一時休薬に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	58
Table 3-12	投与中止に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	60
Table 3-13	死亡に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	62
Table 3-14	重点調査項目 (副作用) の初発及び回復/軽快までの日数 (安全性解析対象症例) .....	63
Table 3-15	重点調査項目の重篤な副作用の転帰 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	64
Table 3-16	患者要因別の副作用発現状況 (安全性解析対象症例) .....	67
Table 3-17	年齢別 (65 歳未満/65 歳以上) の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	71
Table 3-18	年齢別 (65 歳未満/65 歳以上) の重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	76
Table 3-19	年齢別 (75 歳未満/75 歳以上) の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	79
Table 3-20	年齢別 (75 歳未満/75 歳以上) の重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) .....	85

## List of figures

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

## 1 調査の要約

製造販売後調査の標題	ジカディア特定使用成績調査（ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌）
キーワード	日本, セリチニブ, ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	国内での治験症例に限られていることから, 承認条件に基づき, 製造販売後一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は, ジカディアが投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施する。
調査の課題及び目的	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に, 使用実態下でジカディアを投与した際の安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	使用実態下で本剤投与患者全例を対象として実施する, 対照群を設定しない多施設共同の観察研究（特定使用成績調査） 登録は中央登録方式とし, 各症例の観察期間は, 最長 1 年とすることとした。
調査の要件	緊急時に十分な対応ができる医療機関で, がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり, かつ, 肺癌の診断に十分な知識・経験を有する医師が在籍する腫瘍内科, 呼吸器内科等の診療科のある医療機関とすることとした。
対象患者	本剤が投与されたすべての患者を対象とすることとした。 対象施設は, 上述の調査の要件を満たす約 300 施設を予定している。
主な調査項目	患者背景, 投与状況, 有害事象, 副作用, 抗腫瘍効果等
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2016 年 3 月 28 日（本邦での初回承認日）から 2021 年 4 月 28 日（データカットオフ日）までに 922 例の症例が登録され, そのうち 571 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例は 566 例, 有効性解析対象症例は 449 例であった。</p> <p>安全性解析対象症例 566 例のうち, 65 歳以上の高齢者は 42.58%（241 例）, 75 歳以上の後期高齢者は 11.66%（66 例）であった。肺癌ステージ分類では, ステージ IV の患者が 89.58%（507 例）であり, 54.59%（309 例）は脳転移を有していた。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現割合は 82.51%（467 例）であった。発現した主な副作用（発現割合 10%以上）は, 下痢 43.64%（247 例）, 悪心 34.45%（195 例）, 嘔吐 18.73%（106 例）, 肝機能異常 16.25%（92 例）及び食欲減退 12.72%（72 例）であった。</li> <li>Grade 3 以上の副作用の発現割合は 24.91%（141 例）であった。発現した主な Grade 3 以上の副作用（発現割合 1%以上）は, 下痢 4.95%（28 例）, 肝機能異常 4.24%（24 例）, 悪心 4.06%（23 例）, 食欲減退 2.83%（16 例）, 嘔吐 2.30%（13 例）, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.59%（9 例）, 肝障害</li> </ul>

	<p>1.24% (7例), 並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1.06% (6例)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象の発現割合は 45.05% (255例), 重篤な副作用の発現割合は 13.78% (78例)であった。発現した主な重篤な副作用(発現割合 1%以上)は, 悪心 2.47% (14例), 下痢 1.41% (8例), 非小細胞肺癌, 食欲減退, 及び肝機能異常各 1.24% (7例), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.06% (6例)であった。</li> <li>重点調査項目の副作用発現頻度は, 「肝機能障害」 28.98% (164例), 「QT 間隔延長」 1.59% (9例), 「間質性肺疾患」 1.77% (10例), 「高血糖(糖尿病を含む)」 1.24% (7例), 「悪心・嘔吐・下痢」 61.84% (350例), 「肺炎」 1.41% (8例), 「徐脈」 1.77% (10例), 「心膜炎」 0.53% (3例), 「感染症」 2.12% (12例)であった。主な重点調査項目(5例以上)の重篤な副作用発現頻度は, 「悪心・嘔吐・下痢」及び「肝機能障害」が各 3.36% (19例), 「感染症」 1.06% (6例), 「間質性肺疾患」 0.88% (5例)であった。主な重点調査項目(発現割合 2%以上)の Grade 3 以上の副作用発現頻度は, 「悪心・嘔吐・下痢」が 9.54% (54例)及び「肝機能障害」が 8.30% (47例)であった。</li> <li>特別な背景を有する症例(高齢者, 腎機能障害/肝機能障害/間質性肺疾患/心疾患を合併する患者)及び患者背景要因別安全性解析の結果に, 注意すべき傾向は認めなかった。</li> </ul> <p>【有効性】 有効性の結果は最終報告書に記載する</p>
結論	<p>安全性に関して, 承認時と比較し発現割合が特に高い副作用や, 新たに注目すべき副作用等はみられず, 特段対処すべき問題点は認められなかった。</p>
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)
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EU	European Union	欧州連合
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
PS	performance status	—
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類

## 3 結果

### 3.1 対象患者及び施設数

2016年3月28日（本邦での初回承認日）から2021年4月28日（データカットオフ日）までに922例の症例が登録され、301施設より571例の調査票が固定された。

### 3.2 症例構成

登録確定症例から調査票未収集症例351例を除いた症例が調査票固定症例であり、そのうち安全性解析対象除外症例5例（医師の署名及び記名捺印無し、有害事象有無不明・未記載、本剤の使用歴ありの症例、未承認薬の治験参加、及び適応外使用が各1例）を除外した566例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例566例のうち、有効性判定不能症例の117例を有効性解析対象から除外し、449例を有効性解析対象症例とした。なお、調査票が固定された301施設は、1施設で複数の診療科と契約がある場合、重複カウントせず1施設としてカウントした。

Figure 3-1 症例構成図



\*1 1冊も収集できない症例

安全性解析対象除外症例及び有効性解析対象除外症例について、複数の除外理由を有する症例はそれぞれの除外理由でカウントした

### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例 566 例のうち、男性が 45.41% (257 例)、女性が 54.59% (309 例)であった。本剤投与開始時の年齢の平均値 (標準偏差) は 59.8 ( $\pm 13.02$ ) 歳であり、15 歳以上 65 歳未満の症例が半数以上を占めたが、65 歳以上の高齢者 42.58% (241 例) も含まれ、75 歳以上の高齢者は 11.66% (66 例) であった。15 歳未満及び欧州規制に基づく 18 歳未満の小児の症例は報告されなかった。本剤使用理由は、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行性・再発の非小細胞肺癌が 99.12% (561 例)、その他が 0.88% (5 例) であり、「その他」の 5 例はクリゾチニブ未治療かつアレクチニブ既治療であった。肺癌ステージ分類では、ステージ IV の患者が 89.58% (507 例) であり、54.59% (309 例) は脳転移を有していた。本剤投与開始前に実施した治療ライン数は 0 が 0.53% (3 例)、1 が 6.54% (37 例)、2 が 19.43% (110 例)、3 が 31.10% (176 例)、4 以上が 42.23% (239 例) であった。本剤投与開始前にクリゾチニブが投与された患者が 85.34% (483 例)、アレクチニブが投与された患者が 92.40% (523 例)、白金系製剤を含む併用化学療法を受けた患者が 70.67% (400 例) であった。併用薬として他の抗悪性腫瘍剤を投与された患者は 5.65% (32 例) であり、このうちアレクチニブを投与された患者は 31.25% (10 例) と最も多かった。また、本剤投与開始時に肝機能障害を合併する患者は 6.18% (35 例) であり、そのうち肝機能障害の重症度は軽度が 74.29% (26 例) と多くを占め、重度の症例はいなかった。本剤投与開始時に腎機能障害を合併する患者は 5.48% (31 例)、心疾患を合併する患者は 1.94% (11 例)、間質性肺疾患を合併する患者は 1.24% (7 例) であった。

有効性解析対象症例の患者背景も同様の傾向であった。

**Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性**

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性 解析対象症例 - N	有効性 解析対象症例 - N
安全性解析対象症例 - N		566	449
性別 - n (%)	男	257 (45.41)	205 (45.66)
	女	309 (54.59)	244 (54.34)
本剤投与期間中の妊娠 - n (%) (分母は女性)	無	309 (100.00)	244 (100.00)
	有	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢 - n (%)	15 歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	15 歳以上-65 歳未満	325 (57.42)	264 (58.80)
	65 歳以上	241 (42.58)	185 (41.20)
年齢 (小児/日本) - n (%)	15 歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	15 歳以上	566 (100.00)	449 (100.00)
年齢 (小児/EU) - n (%)	18 歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性 解析対象症例 - N	有効性 解析対象症例 - N
	18 歳以上	566 (100.00)	449 (100.00)
年齢 (高齢者 1) - n (%)	65 歳未満	325 (57.42)	264 (58.80)
	65 歳以上	241 (42.58)	185 (41.20)
年齢 (高齢者 2) - n (%)	75 歳未満	500 (88.34)	400 (89.09)
	75 歳以上	66 (11.66)	49 (10.91)
年齢 (歳)	症例数	566	449
	平均値 (標準偏差)	59.8 (13.02)	59.5 (12.77)
	中央値	62.0	62.0
	Q1 - Q3	50.0 - 69.0	50.0 - 68.0
	最小値 - 最大値	27 - 93	27 - 93
本剤使用理由 - n (%)	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行性・再発の非小細胞肺癌	561 (99.12)	446 (99.33)
	その他	5 (0.88)	3 (0.67)
禁忌情報	無	559 (98.76)	444 (98.89)
本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無 - n (%)	有	2 (0.35)	1 (0.22)
	不明・未記載	5 (0.88)	4 (0.89)
受診区分 - n (%)	外来	113 (19.96)	97 (21.60)
	入院	453 (80.04)	352 (78.40)
ALK 融合遺伝子陽性の診断方法*1 - n (%)	FISH	423 (74.73)	338 (75.28)
	IHC(ペンタナ OptiView ALK(D5F3))	90 (15.90)	70 (15.59)
	IHC(その他)	246 (43.46)	201 (44.77)
	RT-PCR	58 (10.25)	41 (9.13)
	不明・未記載	33 (5.83)	22 (4.90)
未治療症例における診断方法*1 - n (%) (分母は前治療ライン数 = 0 の未治療症例)	FISH	1 (33.33)	1 (33.33)
	IHC(ペンタナ OptiView ALK(D5F3))	2 (66.67)	2 (66.67)
	IHC(その他)	1 (33.33)	1 (33.33)
	RT-PCR	0 (0.00)	0 (0.00)
アレルギー歴の有無 - n (%)	無	506 (89.40)	401 (89.31)
	有	55 (9.72)	44 (9.80)
	不明・未記載	5 (0.88)	4 (0.89)

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性 解析対象症例 - N	有効性 解析対象症例 - N
医薬品副作用歴の有無 - n (%)	無	423 (74.73)	335 (74.61)
	有	123 (21.73)	101 (22.49)
	不明・未記載	20 (3.53)	13 (2.90)
ECOG Performance Status (PS) - n (%)	0	164 (28.98)	140 (31.18)
	1	257 (45.41)	216 (48.11)
	2	81 (14.31)	58 (12.92)
	3	52 (9.19)	30 (6.68)
	4	10 (1.77)	3 (0.67)
	不明・未記載	2 (0.35)	2 (0.45)
肺癌ステージ分類 - n (%)	IIIB	29 (5.12)	22 (4.90)
	IV	507 (89.58)	399 (88.86)
	その他	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	30 (5.30)	28 (6.24)
脳転移の有無 - n (%)	無	254 (44.88)	200 (44.54)
	有	309 (54.59)	248 (55.23)
	不明・未記載	3 (0.53)	1 (0.22)
本剤投与開始前に実施した	0	3 (0.53)	3 (0.67)
治療ライン数 - n (%)	1	37 (6.54)	29 (6.46)
	2	110 (19.43)	92 (20.49)
	3	176 (31.10)	137 (30.51)
	4以上	239 (42.23)	187 (41.65)
	不明・未記載	1 (0.18)	1 (0.22)
原疾患に対する本剤投与開始前の薬物療法 1*1 - n (%)	クリゾチニブ	483 (85.34)	386 (85.97)
	アレクチニブ	523 (92.40)	414 (92.20)
	白金系製剤を含む併用化学療法	400 (70.67)	317 (70.60)
	がん免疫療法	33 (5.83)	23 (5.12)
	その他の化学療法	135 (23.85)	113 (25.17)
前治療薬：クリゾチニブ - n (%)	無	83 (14.66)	63 (14.03)
	有	483 (85.34)	386 (85.97)
既往歴の有無 - n (%)	無	388 (68.55)	306 (68.15)
	有	178 (31.45)	143 (31.85)

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性 解析対象症例 - N	有効性 解析対象症例 - N
肝機能障害 - n (%)	無	510 (90.11)	406 (90.42)
	有	56 (9.89)	43 (9.58)
腎機能障害 - n (%)	無	561 (99.12)	446 (99.33)
	有	5 (0.88)	3 (0.67)
間質性肺疾患 - n (%)	無	562 (99.29)	446 (99.33)
	有	4 (0.71)	3 (0.67)
心疾患 - n (%)	無	563 (99.47)	447 (99.55)
	有	3 (0.53)	2 (0.45)
その他 - n (%)	無	429 (75.80)	340 (75.72)
	有	137 (24.20)	109 (24.28)
合併症の有無 - n (%)	無	332 (58.66)	268 (59.69)
	有	234 (41.34)	181 (40.31)
肝機能障害 - n (%)	無	531 (93.82)	423 (94.21)
	有	35 (6.18)	26 (5.79)
肝機能障害(合併症)の重症度 - n (%) (分母は肝機能障害有の症例)	軽度	26 (74.29)	20 (76.92)
	中等度	3 (8.57)	1 (3.85)
	重度	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	6 (17.14)	5 (19.23)
腎機能障害 - n (%)	無	535 (94.52)	425 (94.65)
	有	31 (5.48)	24 (5.35)
間質性肺疾患 - n (%)	無	559 (98.76)	444 (98.89)
	有	7 (1.24)	5 (1.11)
心疾患 - n (%)	無	555 (98.06)	439 (97.77)
	有	11 (1.94)	10 (2.23)
その他 - n (%)	無	366 (64.66)	294 (65.48)
	有	200 (35.34)	155 (34.52)
併用薬：CYP3A 阻害剤 - n (%)	無	553 (97.70)	440 (98.00)
	有	12 (2.12)	8 (1.78)
	不明・未記載	1 (0.18)	1 (0.22)
併用薬：他の抗悪性腫瘍剤 - n (%)	無	533 (94.17)	419 (93.32)
	有	32 (5.65)	29 (6.46)

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性 解析対象症例 - N	有効性 解析対象症例 - N
	不明・未記載	1 ( 0.18)	1 ( 0.22)
他の抗悪性腫瘍剤の内訳*1 - n (%)	アレクチニブ	10 ( 31.25)	9 ( 31.03)
(分母は他の抗悪性腫瘍剤有の症例)	ペメトレキセドナトリウム水和物	5 ( 15.63)	5 ( 17.24)
	クリゾチニブ	4 ( 12.50)	4 ( 13.79)
	ドセタキセル	4 ( 12.50)	3 ( 10.34)
	ニボルマブ	4 ( 12.50)	3 ( 10.34)
	カルボプラチン	3 ( 9.38)	3 ( 10.34)
	ベバシズマブ	3 ( 9.38)	2 ( 6.90)
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	2 ( 6.25)	2 ( 6.90)
	パクリタキセル	2 ( 6.25)	2 ( 6.90)
	ペムプロリズマブ	2 ( 6.25)	2 ( 6.90)
	ラムシルマブ	2 ( 6.25)	2 ( 6.90)
	シスプラチン	1 ( 3.13)	1 ( 3.45)
	メトトレキサート	1 ( 3.13)	1 ( 3.45)
	ロルラチニブ	1 ( 3.13)	1 ( 3.45)
	溶連菌抽出物注射用	1 ( 3.13)	1 ( 3.45)

\*1 重複集計とした

### 3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 566 例の本剤の使用期間は、4 週以下が 21.55% (122 例)、4 週超 13 週以下が 31.45% (178 例)、13 週超 26 週以下が 17.49% (99 例)、26 週超 52 週以下が 29.33% (166 例) であった。本剤の初回投与量は 750 mg が 77.03% (436 例)、600 mg が 12.01% (68 例)、450 mg が 7.42% (42 例)、300 mg が 2.47% (14 例)、150 mg が 1.06% (6 例) であり、多くの症例では 750 mg から投与が開始されていた。1 日平均投与量は、600 mg 超 750 mg 以下が 51.77% (293 例)、450 mg 超 600 mg 以下が 26.50% (150 例)、300 mg 超 450 mg 以下が 17.67% (100 例)、300 mg 以下が 3.89% (22 例) であった。1 日平均投与量の平均値は 590.49 mg、中央値は 605.77 mg であった。本剤総投与量は、21,000 mg 以下が 28.27% (160 例)、21,000 mg 超 68,250 mg 以下が 37.46% (212 例)、68,250 mg 超 136,500 mg 以下が 19.26% (109 例)、136,500 mg 超 273,000 mg 以下が 14.84% (84 例) であった。本剤総投与量の平均値は 66,878.5 mg、中央値は 42,150.0 mg であった (Table 3-2)。なお、用法及び用量の一部変更承認 (2019 年 2 月 21 日) 以

降に投与開始された症例は2例あり、いずれも投与開始時点での最新の添付文書に従い450 mgで投与開始されていた。

有効性解析対象症例 449 例の本剤の使用期間は、4 週以下が 11.80% (53 例) , 4 週超 13 週以下が 32.52% (146 例) , 13 週超 26 週以下が 20.04% (90 例) , 26 週超 52 週以下が 35.41% (159 例) であった。本剤総投与量は、21,000 mg 以下が 17.37% (78 例) , 21,000 mg 超 68,250 mg 以下が 40.98% (184 例) , 68,250 mg 超 136,500 mg 以下が 23.16% (104 例) , 136,500 mg 超 273,000 mg 以下が 18.26% (82 例) であった。本剤総投与量の平均値は 78,189.8 mg, 中央値は 53,175.0 mg であった (Table 3-3) 。有効性解析対象症例は安全性解析対象症例に比べ、実総投与期間 (平均値, 中央値) が 20 日程度長く、総投与量も多かった。なお、用法及び用量の一部変更承認 (2019 年 2 月 21 日) 以降に投与開始された安全性解析対象症例の 2 例は、いずれも有効性解析対象症例に含まれた。

#### 【添付文書の用法及び用量】

- 初回承認時 (2016 年 3 月 28 日)

「通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」

- 用法及び用量の一部変更承認時 (2019 年 2 月 21 日) 以降

「通常、成人にはセリチニブとして 450 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」 (ジカディア錠 150 mg 第 1 版 添付文書より)

**Table 3-2 本剤の投与状況 (安全性解析対象症例)**

項目	カテゴリ・要約統計量	
安全性解析対象症例 - N	566	
本剤の使用期間*1 - n (%)	4 週以下	122 (21.55)
	4 週超 13 週以下	178 (31.45)
	13 週超 26 週以下	99 (17.49)
	26 週超 52 週以下	166 (29.33)
	不明・未記載	1 (0.18)
本剤の使用期間 (日)	症例数	565
	平均値 (標準偏差)	133.8 (123.64)
	中央値	80.0
	Q1 - Q3	32.0 - 220.0
	最小値 - 最大値	1 - 364

項目	カテゴリ・要約統計量	
本剤実総投与期間*2 - n (%)	4 週以下	139 (24.56)
	4 週超 13 週以下	185 (32.69)
	13 週超 26 週以下	86 (15.19)
	26 週超 52 週以下	155 (27.39)
	不明・未記載	1 (0.18)
本剤実総投与期間 (日)	症例数	565
	平均値 (標準偏差)	123.4 (117.58)
	中央値	74.0
	Q1 - Q3	29.0 - 199.0
	最小値 - 最大値	1 - 364
本剤初回投与量 - n (%)	150 mg	6 (1.06)
	300 mg	14 (2.47)
	450 mg	42 (7.42)
	600 mg	68 (12.01)
	750 mg	436 (77.03)
	その他	0 (0.00)
本剤初回投与量 (mg)	症例数	566
	平均値 (標準偏差)	692.2 (122.05)
	中央値	750.0
	Q1 - Q3	750.0 - 750.0
	最小値 - 最大値	150 - 750
本剤 1 日平均投与量 - n (%)	300 mg 以下	22 (3.89)
	300 mg 超 450 mg 以下	100 (17.67)
	450 mg 超 600 mg 以下	150 (26.50)
	600 mg 超 750 mg 以下	293 (51.77)
	750 mg 超	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (0.18)
本剤 1 日平均投与量 (mg)	症例数	565
	平均値 (標準偏差)	590.49 (149.617)
	中央値	605.77
	Q1 - Q3	472.65 - 750.00

項目	カテゴリ・要約統計量	
	最小値 - 最大値	150.0 - 750.0
本剤総投与量 - n (%)	21,000 mg 以下	160 (28.27)
	21,000 mg 超 68,250 mg 以下	212 (37.46)
	68,250 mg 超 136,500 mg 以下	109 (19.26)
	136,500 mg 超 273,000 mg 以下	84 (14.84)
	273,000 mg 超	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (0.18)
本剤総投与量 (mg)	症例数	565
	平均値 (標準偏差)	66,878.5 (64,637.76)
	中央値	42,150.0
	Q1 - Q3	19,050.0 - 101,550.0
	最小値 - 最大値	150 - 273,000

\*1 本剤の使用期間 = 最終投与日 - 初回投与日 + 1 (休薬期間は考慮せず)

\*2 本剤実投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 + 1 (休薬期間は除く)

**Table 3-3 本剤の投与状況 (有効性解析対象症例)**

項目	カテゴリ・要約統計量	
有効性解析対象症例 - N		449
本剤の使用期間*1 - n (%)	4 週以下	53 (11.80)
	4 週超 13 週以下	146 (32.52)
	13 週超 26 週以下	90 (20.04)
	26 週超 52 週以下	159 (35.41)
	不明・未記載	1 (0.22)
本剤の使用期間 (日)	症例数	448
	平均値 (標準偏差)	156.5 (124.86)
	中央値	110.5
	Q1 - Q3	47.0 - 271.0
	最小値 - 最大値	4 - 364
本剤実総投与期間*2 - n (%)	4 週以下	61 (13.59)
	4 週超 13 週以下	158 (35.19)
	13 週超 26 週以下	79 (17.59)

項目	カテゴリ・要約統計量		
	26週超 52週以下	150	( 33.41)
	不明・未記載	1	( 0.22)
本剤実総投与期間 (日)	症例数	448	
	平均値 (標準偏差)	144.7 (118.98)	
	中央値	96.5	
	Q1 - Q3	44.0 - 249.5	
	最小値 - 最大値	4 - 364	
本剤初回投与量 - n (%)	150 mg	3	( 0.67)
	300 mg	12	( 2.67)
	450 mg	30	( 6.68)
	600 mg	59	( 13.14)
	750 mg	345	( 76.84)
	その他	0	( 0.00)
本剤初回投与量 (mg)	症例数	449	
	平均値 (標準偏差)	694.2 (117.07)	
	中央値	750.0	
	Q1 - Q3	750.0 - 750.0	
	最小値 - 最大値	150 - 750	
本剤1日平均投与量 - n (%)	300 mg 以下	17	( 3.79)
	300 mg 超 450 mg 以下	87	( 19.38)
	450 mg 超 600 mg 以下	119	( 26.50)
	600 mg 超 750 mg 以下	225	( 50.11)
	750 mg 超	0	( 0.00)
	不明・未記載	1	( 0.22)
本剤1日平均投与量 (mg)	症例数	448	
	平均値 (標準偏差)	580.81 (149.910)	
	中央値	601.23	
	Q1 - Q3	460.53 - 750.00	
	最小値 - 最大値	150.0 - 750.0	
本剤総投与量 - n (%)	21,000 mg 以下	78	( 17.37)
	21,000 mg 超 68,250 mg 以下	184	( 40.98)

項目	カテゴリ・要約統計量		
	68,250 mg 超 136,500 mg 以下	104	( 23.16)
	136,500 mg 超 273,000 mg 以下	82	( 18.26)
	273,000 mg 超	0	( 0.00)
	不明・未記載	1	( 0.22)
本剤総投与量 (mg)	症例数	448	
	平均値 (標準偏差)	78,189.8 (66,040.62)	
	中央値	53,175.0	
	Q1 - Q3	26,250.0 - 116,025.0	
	最小値 - 最大値	3,000 - 273,000	

\*1 本剤の使用期間 = 最終投与日 - 初回投与日 + 1 (休薬期間は考慮せず)

\*2 本剤実投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 + 1 (休薬期間は除く)

### 3.4.1 本調査の中止状況

86.40% (489 例) が中止・脱落し、主な中止・脱落理由は、原疾患増悪 (転移も含む) が 52.12% (295 例)、有害事象の発現が 29.33% (166 例)、及び患者・家族の希望が 6.71% (38 例) であった。なお、原疾患増悪 295 例のうち、脳転移の症例は 62 例であり、安全性解析対象症例に占める割合は 10.95% であった。

**Table 3-4 中止・脱落症例数及び中止・脱落理由の内訳 (安全性解析対象症例)**

内訳	症例数 (%)
安全性解析対象症例	566
52 週間観察完了症例	76 ( 13.43)
中止・脱落症例	489 ( 86.40)
中止・脱落理由	
有害事象の発現	166 ( 29.33)
原疾患増悪	295 ( 52.12)
脳転移	62 (10.95)
途中より来院せず	1 ( 0.18)
転院	18 ( 3.18)
患者・家族の希望	38 ( 6.71)
その他	17 ( 3.00)

中止・脱落理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした

## 3.5 安全性

### 3.5.1 有害事象発現状況

有害事象発現割合は 95.41% (540 例) であった (Table 3-5)。

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象の発現割合は 45.05% (255 例) であった。発現した主な重篤な有害事象 (発現割合 1%以上) は、非小細胞肺癌 29.86% (169 例), 中枢神経系転移 3.36% (19 例), 悪心 2.47% (14 例), 食欲減退 1.77% (10 例), 肝機能異常 1.59% (9 例), 下痢 1.41% (8 例), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.24% (7 例), 並びに肺炎及び間質性肺疾患各 1.06% (6 例) であった。非小細胞肺癌 (29.86%) 及び中枢神経系転移 (3.36%) 等, 原疾患の悪化に関連する事象の発現割合が高く, その多くは本剤との因果関係が否定された。

**Table 3-5 有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計		540 (95.41)	255 (45.05)	467 (82.51)	78 (13.78)				
感染症および寄生虫症		37 (6.54)	14 (2.47)	12 (2.12)	6 (1.06)				
肺炎		12 (2.12)	6 (1.06)	5 (0.88)	3 (0.53)				
尿路感染		4 (0.71)	2 (0.35)	2 (0.35)	1 (0.18)				
心内膜炎		1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)				
細菌性髄膜炎		1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)				
上咽頭炎		3 (0.53)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)				
外耳炎		1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)				
腹膜膿瘍		1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)				
細菌性肺炎		3 (0.53)	1 (0.18)	1 (0.18)	0 (0.00)				
気管支炎		1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				
膀胱炎		1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				
胃腸炎		1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				
歯肉炎		1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				
带状疱疹		3 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)				

安全性解析対象症例								
N=566								
SOC	有害事象				副作用			
	全体		重篤		全体		重篤	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
インフルエンザ	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肝膿瘍	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
急性腎盂腎炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
敗血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
上気道感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
非定型マイコバクテリア感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
細菌性膀胱炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	313	( 55.30)	187	( 33.04)	19	( 3.36)	9	( 1.59)
非小細胞肺癌	282	( 49.82)	169	( 29.86)	16	( 2.83)	7	( 1.24)
リンパ腫	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
副腎転移	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
中枢神経系転移	41	( 7.24)	19	( 3.36)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
肝新生物	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
悪性胸水	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
骨転移	4	( 0.71)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肝転移	9	( 1.59)	5	( 0.88)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肺転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
リンパ節転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
骨腫	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
悪性心膜炎	2	( 0.35)	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
腫瘍疼痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
子宮癌	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
髄膜転移	5	( 0.88)	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
癌性リンパ管症	3	( 0.53)	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
癌疼痛	3	( 0.53)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
脊髄転移	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)



		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体		重篤		全体		重篤	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	神経系障害	23	( 4.06)	12	( 2.12)	8	( 1.41)	2	( 0.35)
	浮動性めまい	4	( 0.71)	0	( 0.00)	3	( 0.53)	0	( 0.00)
	味覚障害	3	( 0.53)	0	( 0.00)	3	( 0.53)	0	( 0.00)
	脳梗塞	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	失神	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	意識変容状態	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	脳血管発作	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	意識レベルの低下	3	( 0.53)	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	てんかん	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	筋痙直	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	神経痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	痙攣発作	5	( 0.88)	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	脊髄圧迫	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	眼障害	4	( 0.71)	2	( 0.35)	3	( 0.53)	1	( 0.18)
	角膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	網膜静脈閉塞	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	霧視	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	視力低下	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	心臓障害	12	( 2.12)	7	( 1.24)	9	( 1.59)	4	( 0.71)
	徐脈	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	心筋梗塞	2	( 0.35)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	心膜炎	3	( 0.53)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	不整脈	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	心不全	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	心嚢液貯留	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	心肺停止	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	血管障害	5	( 0.88)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体		重篤		全体		重篤	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	血管炎	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	深部静脈血栓症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	塞栓症	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	34	( 6.01)	20	( 3.53)	14	( 2.47)	8	( 1.41)
	間質性肺疾患	9	( 1.59)	6	( 1.06)	8	( 1.41)	5	( 0.88)
	肺臓炎	2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	咳嗽	3	( 0.53)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	しゃっくり	2	( 0.35)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	肺障害	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	胸膜炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	誤嚥性肺炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	肺胞出血	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	無気肺	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	呼吸困難	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	鼻出血	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	高炭酸ガス血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	胸水	7	( 1.24)	5	( 0.88)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	気胸	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	肺塞栓症	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	呼吸窮迫	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	呼吸不全	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	気管狭窄	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	口腔咽頭痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	胃腸障害	365	( 64.49)	32	( 5.65)	359	( 63.43)	26	( 4.59)
	下痢	248	( 43.82)	8	( 1.41)	247	( 43.64)	8	( 1.41)
	悪心	198	( 34.98)	14	( 2.47)	195	( 34.45)	14	( 2.47)
	嘔吐	108	( 19.08)	5	( 0.88)	106	( 18.73)	5	( 0.88)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体		重篤		全体		重篤	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	腹痛	14	( 2.47)	1	( 0.18)	14	( 2.47)	1	( 0.18)
	便秘	16	( 2.83)	3	( 0.53)	11	( 1.94)	2	( 0.35)
	膵炎	4	( 0.71)	3	( 0.53)	4	( 0.71)	3	( 0.53)
	上腹部痛	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	腹部不快感	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	下腹部痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	腸炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	胃食道逆流性疾患	3	( 0.53)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	胃腸出血	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	イレウス	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	腸管穿孔	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	流涎過多	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	口内炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	嚥下障害	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	食中毒	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	急性膵炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	腹腔内出血	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	肝胆道系障害	138	( 24.38)	19	( 3.36)	126	( 22.26)	12	( 2.12)
	肝機能異常	97	( 17.14)	9	( 1.59)	92	( 16.25)	7	( 1.24)
	肝障害	29	( 5.12)	4	( 0.71)	27	( 4.77)	2	( 0.35)
	薬物性肝障害	3	( 0.53)	1	( 0.18)	3	( 0.53)	1	( 0.18)
	硬化性胆管炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	胆道障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	胆管炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	胆嚢炎	3	( 0.53)	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体 発現症例数 (%)	重篤 発現症例数 (%)	全体 発現症例数 (%)	重篤 発現症例数 (%)	全体 発現症例数 (%)	重篤 発現症例数 (%)	全体 発現症例数 (%)	重篤 発現症例数 (%)
	黄疸	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	うっ血性肝障害	1 (0.18)	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	皮膚および皮下組織障害	35 (6.18)	2 (0.35)	29 (5.12)	2 (0.35)	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	0 (0.00)
	発疹	18 (3.18)	0 (0.00)	17 (3.00)	0 (0.00)	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	0 (0.00)
	ざ瘡様皮膚炎	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	0 (0.00)
	薬疹	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	1 (0.18)	2 (0.35)	0 (0.00)
	皮膚乾燥	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)
	紅斑	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)
	光線過敏性反応	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)
	そう痒症	2 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)
	斑状丘疹状皮膚	2 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)
	皮膚障害	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	蕁麻疹	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	脱毛症	2 (0.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.35)	0 (0.00)
	皮膚剥脱	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	筋骨格系および結合組織障害	5 (0.88)	1 (0.18)	3 (0.53)	1 (0.18)	5 (0.88)	0 (0.00)	5 (0.88)	0 (0.00)
	関節痛	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	筋攣縮	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	筋肉痛	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	横紋筋融解症	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)	1 (0.18)
	背部痛	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	顎骨壊死	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	腎および尿路障害	45 (7.95)	0 (0.00)	41 (7.24)	0 (0.00)	45 (7.95)	0 (0.00)	45 (7.95)	0 (0.00)
	腎機能障害	32 (5.65)	0 (0.00)	32 (5.65)	0 (0.00)	32 (5.65)	0 (0.00)	32 (5.65)	0 (0.00)
	腎障害	9 (1.59)	0 (0.00)	8 (1.41)	0 (0.00)	9 (1.59)	0 (0.00)	9 (1.59)	0 (0.00)
	蛋白尿	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)
	急性腎障害	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)	0 (0.00)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体		重篤		全体		重篤	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	水腎症	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	腎不全	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	尿管狭窄	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	尿閉	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	一般・全身障害および投与部位の状態	57	( 10.07)	9	( 1.59)	38	( 6.71)	1	( 0.18)
	倦怠感	27	( 4.77)	1	( 0.18)	23	( 4.06)	0	( 0.00)
	発熱	15	( 2.65)	2	( 0.35)	9	( 1.59)	1	( 0.18)
	顔面浮腫	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	疲労	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	浮腫	3	( 0.53)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	熱感	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	肉芽腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	全身健康状態悪化	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	胸痛	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	死亡	4	( 0.71)	4	( 0.71)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	薬効欠如	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	末梢性浮腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	疼痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	多臓器機能不全症候群	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	臨床検査	104	( 18.37)	15	( 2.65)	92	( 16.25)	13	( 2.30)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	( 6.36)	7	( 1.24)	31	( 5.48)	6	( 1.06)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34	( 6.01)	3	( 0.53)	29	( 5.12)	3	( 0.53)
	血中クレアチニン増加	29	( 5.12)	0	( 0.00)	28	( 4.95)	0	( 0.00)
	血中アルカリホスファターゼ増加	15	( 2.65)	5	( 0.88)	13	( 2.30)	5	( 0.88)
	C-反応性蛋白増加	12	( 2.12)	1	( 0.18)	9	( 1.59)	1	( 0.18)
	心電図 QT 延長	8	( 1.41)	0	( 0.00)	8	( 1.41)	0	( 0.00)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	( 1.24)	4	( 0.71)	7	( 1.24)	4	( 0.71)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	全体		重篤		全体		重篤	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	体重減少	5	( 0.88)	0	( 0.00)	5	( 0.88)	0	( 0.00)
	肝酵素上昇	4	( 0.71)	1	( 0.18)	4	( 0.71)	1	( 0.18)
	アミラーゼ増加	4	( 0.71)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	好酸球数増加	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	リパーゼ増加	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	血小板数減少	3	( 0.53)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	白血球数減少	3	( 0.53)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	トランスアミナーゼ上昇	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	血中ビリルビン増加	3	( 0.53)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	血中ブドウ糖増加	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	血中カリウム減少	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	好中球数減少	3	( 0.53)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	プロトロンビン時間比増加	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	甲状腺機能検査異常	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	癌胎児性抗原増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	ヘモグロビン減少	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	KL-6 増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	傷害, 中毒および処置合併症	3	( 0.53)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	上腕骨骨折	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	脊椎骨折	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	放射線皮膚損傷	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	外科および内科処置	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	悪心・嘔吐の予防	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順→PT は副作用の全体列での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

### 3.5.3 副作用発現状況

副作用発現割合は 82.51% (467 例) であった。発現した主な副作用 (発現割合 10%以上) は、下痢 43.64% (247 例), 悪心 34.45% (195 例), 嘔吐 18.73% (106 例), 肝機能異常 16.25% (92 例) 及び食欲減退 12.72% (72 例) であった。

Grade 3 以上の副作用の発現割合は 24.91% (141 例) であった。発現した主な Grade 3 以上の副作用 (発現割合 1%以上) は下痢 4.95% (28 例), 肝機能異常 4.24% (24 例), 悪心 4.06% (23 例), 食欲減退 2.83% (16 例), 嘔吐 2.30% (13 例), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.59% (9 例), 肝障害 1.24% (7 例), 並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1.06% (6 例) であった。Grade 3 以上の副作用の転帰は, 「死亡」3.55% (5 例), 「後遺症」1.42% (2 例), 「未回復」11.35% (16 例) であり, 「回復」又は「軽快」が 87.23% (123 例) で約 9 割を占めた。

**Table 3-6 有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (Grade 別) (安全性解析対象症例)**

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
		発現症例数 (%)							
合計		540	(95.41)	255	(45.05)	467	(82.51)	141	(24.91)
感染症および寄生虫症		37	(6.54)	15	(2.65)	12	(2.12)	6	(1.06)
肺炎		12	(2.12)	6	(1.06)	5	(0.88)	3	(0.53)
尿路感染		4	(0.71)	2	(0.35)	2	(0.35)	1	(0.18)
心内膜炎		1	(0.18)	1	(0.18)	1	(0.18)	1	(0.18)
細菌性髄膜炎		1	(0.18)	1	(0.18)	1	(0.18)	1	(0.18)
上咽頭炎		3	(0.53)	0	(0.00)	1	(0.18)	0	(0.00)
外耳炎		1	(0.18)	0	(0.00)	1	(0.18)	0	(0.00)
腹膜膿瘍		1	(0.18)	1	(0.18)	1	(0.18)	1	(0.18)
細菌性肺炎		3	(0.53)	1	(0.18)	1	(0.18)	0	(0.00)
気管支炎		1	(0.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
膀胱炎		1	(0.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸炎		1	(0.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
歯肉炎		1	(0.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

安全性解析対象症例								
N=566								
SOC	有害事象				副作用			
	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
帯状疱疹	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
インフルエンザ	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肝膿瘍	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
急性腎盂腎炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
敗血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
上気道感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
非定型マイコバクテリア感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
細菌性膀胱炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	313	( 55.30)	113	( 19.96)	19	( 3.36)	3	( 0.53)
非小細胞肺癌	282	( 49.82)	101	( 17.84)	16	( 2.83)	1	( 0.18)
リンパ腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
副腎転移	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
中枢神経系転移	41	( 7.24)	11	( 1.94)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
肝新生物	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
悪性胸水	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
骨転移	4	( 0.71)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肝転移	9	( 1.59)	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肺転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
リンパ節転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
骨腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
悪性心膜炎	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
腫瘍疼痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
子宮癌	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
髄膜転移	5	( 0.88)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
癌性リンパ管症	3	( 0.53)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
癌疼痛	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)

安全性解析対象症例								
N=566								
SOC	有害事象				副作用			
	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
脊髄転移	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
血液およびリンパ系障害	8	( 1.41)	4	( 0.71)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
貧血	6	( 1.06)	3	( 0.53)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
腹部リンパ節腫脹	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
骨髄浸潤	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
内分泌障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
急性副腎皮質機能不全	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
代謝および栄養障害	96	( 16.96)	30	( 5.30)	83	( 14.66)	23	( 4.06)
食欲減退	78	( 13.78)	17	( 3.00)	72	( 12.72)	16	( 2.83)
高血糖	10	( 1.77)	6	( 1.06)	5	( 0.88)	3	( 0.53)
高尿酸血症	3	( 0.53)	0	( 0.00)	3	( 0.53)	0	( 0.00)
低カリウム血症	5	( 0.88)	4	( 0.71)	3	( 0.53)	3	( 0.53)
脱水	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
糖尿病	2	( 0.35)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
低アルブミン血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
低ナトリウム血症	3	( 0.53)	3	( 0.53)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高アミラーゼ血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
耐糖能障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
低クロール血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
ステロイド糖尿病	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
精神障害	5	( 0.88)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
うつ病	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
不眠症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
譫妄	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
失見当識	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)

安全性解析対象症例									
N=566									
SOC	PT	有害事象				副作用			
		All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
		発現症例数	(%)	発現症例数	(%)	発現症例数	(%)	発現症例数	(%)
	幻覚	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	神経系障害	23	( 4.06)	9	( 1.59)	8	( 1.41)	1	( 0.18)
	浮動性めまい	4	( 0.71)	0	( 0.00)	3	( 0.53)	0	( 0.00)
	味覚障害	3	( 0.53)	0	( 0.00)	3	( 0.53)	0	( 0.00)
	脳梗塞	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	失神	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	意識変容状態	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	脳血管発作	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	意識レベルの低下	3	( 0.53)	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	てんかん	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	筋痙直	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	神経痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	痙攣発作	5	( 0.88)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	脊髄圧迫	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	眼障害	4	( 0.71)	2	( 0.35)	3	( 0.53)	1	( 0.18)
	角膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	網膜静脈閉塞	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	霧視	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	視力低下	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	心臓障害	12	( 2.12)	8	( 1.41)	9	( 1.59)	5	( 0.88)
	徐脈	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	心筋梗塞	2	( 0.35)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	心膜炎	3	( 0.53)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	不整脈	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	心不全	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	心嚢液貯留	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	心肺停止	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)

安全性解析対象症例									
N=566									
SOC	PT	有害事象				副作用			
		All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)		
血管障害		5	( 0.88)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
血管炎		2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
深部静脈血栓症		1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
塞栓症		2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		34	( 6.01)	20	( 3.53)	14	( 2.47)	8	( 1.41)
間質性肺疾患		9	( 1.59)	6	( 1.06)	8	( 1.41)	5	( 0.88)
肺臓炎		2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
咳嗽		3	( 0.53)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
しゃっくり		2	( 0.35)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
肺障害		1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
胸膜炎		1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
誤嚥性肺炎		1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
肺胞出血		1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
無気肺		1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
呼吸困難		1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
鼻出血		1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
高炭酸ガス血症		1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
胸水		7	( 1.24)	5	( 0.88)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
気胸		1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肺塞栓症		2	( 0.35)	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
呼吸窮迫		1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
呼吸不全		1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
気管狭窄		1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
口腔咽頭痛		1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
胃腸障害		365	( 64.49)	64	( 11.31)	359	( 63.43)	61	( 10.78)
下痢		248	( 43.82)	28	( 4.95)	247	( 43.64)	28	( 4.95)
悪心		198	( 34.98)	23	( 4.06)	195	( 34.45)	23	( 4.06)

安全性解析対象症例								
N=566								
SOC	有害事象				副作用			
	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
嘔吐	108	( 19.08)	13	( 2.30)	106	( 18.73)	13	( 2.30)
腹痛	14	( 2.47)	2	( 0.35)	14	( 2.47)	2	( 0.35)
便秘	16	( 2.83)	1	( 0.18)	11	( 1.94)	1	( 0.18)
膵炎	4	( 0.71)	3	( 0.53)	4	( 0.71)	3	( 0.53)
上腹部痛	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
腹部不快感	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
下腹部痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
腸炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
胃食道逆流性疾患	3	( 0.53)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
胃腸出血	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
イレウス	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
腸管穿孔	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
流涎過多	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
口内炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
嚥下障害	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
食中毒	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
急性膵炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
腹腔内出血	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
肝胆道系障害	138	( 24.38)	40	( 7.07)	126	( 22.26)	35	( 6.18)
肝機能異常	97	( 17.14)	25	( 4.42)	92	( 16.25)	24	( 4.24)
肝障害	29	( 5.12)	9	( 1.59)	27	( 4.77)	7	( 1.24)
薬物性肝障害	3	( 0.53)	2	( 0.35)	3	( 0.53)	2	( 0.35)
硬化性胆管炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
胆道障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
胆管炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	胆嚢炎	3	( 0.53)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	黄疸	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	うっ血性肝障害	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	皮膚および皮下組織障害	35	( 6.18)	2	( 0.35)	29	( 5.12)	1	( 0.18)
	発疹	18	( 3.18)	0	( 0.00)	17	( 3.00)	0	( 0.00)
	ざ瘡様皮膚炎	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	薬疹	2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	皮膚乾燥	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	紅斑	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	光線過敏性反応	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	そう痒症	2	( 0.35)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	斑状丘疹状皮疹	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	皮膚障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	蕁麻疹	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	脱毛症	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	皮膚剥脱	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	筋骨格系および結合組織障害	5	( 0.88)	1	( 0.18)	3	( 0.53)	1	( 0.18)
	関節痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	筋攣縮	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	筋肉痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	横紋筋融解症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	背部痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	顎骨壊死	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	腎および尿路障害	45	( 7.95)	2	( 0.35)	41	( 7.24)	1	( 0.18)
	腎機能障害	32	( 5.65)	1	( 0.18)	32	( 5.65)	1	( 0.18)
	腎障害	9	( 1.59)	0	( 0.00)	8	( 1.41)	0	( 0.00)
	蛋白尿	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	急性腎障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	水腎症	2	( 0.35)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	腎不全	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	尿管狭窄	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	尿閉	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	一般・全身障害および投与部位の状態	57	(10.07)	7	( 1.24)	38	( 6.71)	2	( 0.35)
	倦怠感	27	( 4.77)	1	( 0.18)	23	( 4.06)	1	( 0.18)
	発熱	15	( 2.65)	0	( 0.00)	9	( 1.59)	0	( 0.00)
	顔面浮腫	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	疲労	2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	浮腫	3	( 0.53)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	熱感	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	肉芽腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	全身健康状態悪化	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	胸痛	2	( 0.35)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	死亡	4	( 0.71)	3	( 0.53)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	薬効欠如	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	末梢性浮腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	疼痛	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	多臓器機能不全症候群	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	臨床検査	104	(18.37)	34	( 6.01)	92	(16.25)	27	( 4.77)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	( 6.36)	11	( 1.94)	31	( 5.48)	9	( 1.59)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34	( 6.01)	9	( 1.59)	29	( 5.12)	6	( 1.06)
	血中クレアチニン増加	29	( 5.12)	1	( 0.18)	28	( 4.95)	1	( 0.18)
	血中アルカリホスファターゼ増加	15	( 2.65)	6	( 1.06)	13	( 2.30)	6	( 1.06)
	C-反応性蛋白増加	12	( 2.12)	0	( 0.00)	9	( 1.59)	0	( 0.00)
	心電図 QT 延長	8	( 1.41)	2	( 0.35)	8	( 1.41)	2	( 0.35)

		安全性解析対象症例							
		N=566							
		有害事象				副作用			
SOC	PT	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	( 1.24)	4	( 0.71)	7	( 1.24)	4	( 0.71)
	体重減少	5	( 0.88)	1	( 0.18)	5	( 0.88)	1	( 0.18)
	肝酵素上昇	4	( 0.71)	1	( 0.18)	4	( 0.71)	1	( 0.18)
	アミラーゼ増加	4	( 0.71)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	好酸球数増加	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	リパーゼ増加	2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	血小板数減少	3	( 0.53)	3	( 0.53)	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	白血球数減少	3	( 0.53)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	トランスアミナーゼ上昇	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	血中ビリルビン増加	3	( 0.53)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	血中ブドウ糖増加	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	血中カリウム減少	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	好中球数減少	3	( 0.53)	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	プロトロンビン時間比増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	甲状腺機能検査異常	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	癌胎児性抗原増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	ヘモグロビン減少	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	KL-6 増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	傷害, 中毒および処置合併症	3	( 0.53)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	上腕骨骨折	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	脊椎骨折	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	放射線皮膚損傷	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
	外科および内科処置	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	悪心・嘔吐の予防	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順→PT は副作用の All Grade 列での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

### 3.5.4 重篤な副作用発現状況

重篤な副作用の発現割合は 13.78% (78 例) であった。発現した主な重篤な副作用 (発現割合 1%以上) は、悪心 2.47% (14 例) , 下痢 1.41% (8 例) , 非小細胞肺癌, 食欲減退, 及び肝機能異常各 1.24% (7 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.06% (6 例) であった (Table 3-5)。

重篤な副作用の転帰は、「死亡」が非小細胞肺癌の 5 例, 肺炎, リンパ腫, 肺胞出血, 悪心, 腸管穿孔, 及び肝障害の各 1 例で認められ, 原疾患に関連する事象が多かった。また, 「後遺症」が脳梗塞及び間質性肺疾患の各 1 例, 「未回復」がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 3 例, 非小細胞肺癌及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 2 例, 心内膜炎, 細菌性髄膜炎, 腹膜腫瘍, 副腎転移, 食欲減退, 心筋梗塞, 悪心, 発熱, 及び血中アルカリホスファターゼ増加の各 1 例で認められ, 他のすべての事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった。

Table 3-7 重篤な副作用の転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

安全性解析対象例数 (N=566)

SOC	PT	発現症例数	転帰							
			回復 又は軽快 発現症例数 (%)	回復 発現症例数 (%)	軽快 発現症例数 (%)	未回復 発現症例数 (%)	後遺症 発現症例数 (%)	死亡 発現症例数 (%)	不明・未記載 発現症例数 (%)	
合計		78	59 (75.64)	34 (43.59)	29 (37.18)	12 (15.38)	2 (2.56)	9 (11.54)	0 (0.00)	
感染症および寄生虫症		6	3 (50.00)	1 (16.67)	2 (33.33)	2 (33.33)	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	
肺炎		3	2 (66.67)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	
心内膜炎		1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
細菌性髄膜炎		1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
腹膜膿瘍		1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
尿路感染		1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		9	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (33.33)	0 (0.00)	6 (66.67)	0 (0.00)	
非小細胞肺癌		7	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (28.57)	0 (0.00)	5 (71.43)	0 (0.00)	
リンパ腫		1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	
副腎転移		1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
代謝および栄養障害		10	9 (90.00)	6 (60.00)	5 (50.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
食欲減退		7	6 (85.71)	2 (28.57)	4 (57.14)	1 (14.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

安全性解析対象例数 (N=566)

SOC	PT	発 現 症 例 数	転帰													
			回復 又は軽快		回復		軽快		未回復		後遺症		死亡		不明・未記載	
			発 現 症 例 数 (%)													
	高血糖	2	2 (100.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	脱水	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	低カリウム血症	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	低ナトリウム血症	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	神経系障害	2	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	脳梗塞	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	失神	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	眼障害	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	角膜炎	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	心臓障害	4	3 (75.00)	1 (25.00)	2 (50.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	心筋梗塞	2	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	心不全	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	心膜炎	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8	7 (87.50)	2 (25.00)	5 (62.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (12.50)	0 (0.00)	1 (12.50)	1 (12.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		





安全性解析対象例数 (N=566)

SOC	PT	発 現 症 例 数	転帰													
			回復 又は軽快		回復		軽快		未回復		後遺症		死亡		不明・未記載	
			発 現 症 例 数 (%)													
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)	2 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
	C-反応性蛋白増加	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
	血小板数減少	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
	肝酵素上昇	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			

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

SOC は国際合意順, PT は発現症例数が多い順→PTコード順に表示

割合の分母は各事象 (全体) の発現症例数とした

MedDRA/J version 24.0

重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない

### 3.5.5 投与中止に至った事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は 64.66% (366 例) であった。事象別では非小細胞肺癌が 38.16% (216 例) と発現割合が高かったが、その多くは本剤との因果関係が否定された。

投与中止に至った副作用の発現割合は 24.73% (140 例) であった。発現した主な副作用 (発現割合 1%以上) は、悪心 4.95% (28 例), 肝機能異常 3.36% (19 例), 下痢 3.00% (17 例), 嘔吐 2.47% (14 例), 非小細胞肺癌及び食欲減退各 2.12% (12 例), 肝障害及び腎機能障害各 1.77% (10 例), 及び間質性肺疾患 1.06% (6 例) であった。

**Table 3-8 中止に至った有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC PT	安全性解析対象症例			
	N=566			
	有害事象		副作用	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	366	( 64.66)	140	( 24.73)
感染症および寄生虫症	10	( 1.77)	2	( 0.35)
心内膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
細菌性髄膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
細菌性肺炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
上咽頭炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
肺炎	4	( 0.71)	0	( 0.00)
急性腎盂腎炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
敗血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	236	( 41.70)	13	( 2.30)
非小細胞肺癌	216	( 38.16)	12	( 2.12)
副腎転移	1	( 0.18)	1	( 0.18)
骨転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)
肝転移	6	( 1.06)	0	( 0.00)
肺転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)
リンパ節転移	1	( 0.18)	0	( 0.00)
悪性心膜炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
子宮癌	1	( 0.18)	0	( 0.00)
髄膜転移	3	( 0.53)	0	( 0.00)

		安全性解析対象症例			
		N=566			
SOC		有害事象		副作用	
PT		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	癌性リンパ管症	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	中枢神経系転移	19	( 3.36)	0	( 0.00)
	脊髄転移	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	血液およびリンパ系障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	骨髄浸潤	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	代謝および栄養障害	17	( 3.00)	14	( 2.47)
	食欲減退	14	( 2.47)	12	( 2.12)
	高血糖	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	低カリウム血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	低ナトリウム血症	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	精神障害	2	( 0.35)	0	( 0.00)
	譫妄	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	失見当識	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	神経系障害	6	( 1.06)	2	( 0.35)
	脳梗塞	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	浮動性めまい	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	意識レベルの低下	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	てんかん	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	脊髄圧迫	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	眼障害	3	( 0.53)	3	( 0.53)
	角膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	網膜静脈閉塞	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	霧視	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	心臓障害	3	( 0.53)	3	( 0.53)
	心筋梗塞	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	心嚢液貯留	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	心膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	( 2.83)	8	( 1.41)
	間質性肺疾患	7	( 1.24)	6	( 1.06)

		安全性解析対象症例			
		N=566			
SOC		有害事象		副作用	
PT		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	胸膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	肺臓炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	呼吸困難	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	高炭酸ガス血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	胸水	4	( 0.71)	0	( 0.00)
	肺塞栓症	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	呼吸不全	1	( 0.18)	0	( 0.00)
胃腸障害		55	( 9.72)	53	( 9.36)
	悪心	28	( 4.95)	28	( 4.95)
	下痢	17	( 3.00)	17	( 3.00)
	嘔吐	15	( 2.65)	14	( 2.47)
	膵炎	3	( 0.53)	3	( 0.53)
	腹痛	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	便秘	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	腹部不快感	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	上腹部痛	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	腸管穿孔	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	嚥下障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)
肝胆道系障害		37	( 6.54)	35	( 6.18)
	肝機能異常	20	( 3.53)	19	( 3.36)
	肝障害	10	( 1.77)	10	( 1.77)
	薬物性肝障害	2	( 0.35)	2	( 0.35)
	硬化性胆管炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	胆道障害	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	胆嚢炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
皮膚および皮下組織障害		4	( 0.71)	4	( 0.71)
	ざ瘡様皮膚炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)

		安全性解析対象症例			
		N=566			
SOC		有害事象		副作用	
PT		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
薬疹		1	( 0.18)	1	( 0.18)
発疹		1	( 0.18)	1	( 0.18)
皮膚障害		1	( 0.18)	1	( 0.18)
筋骨格系および結合組織障害		1	( 0.18)	1	( 0.18)
横紋筋融解症		1	( 0.18)	1	( 0.18)
腎および尿路障害		11	( 1.94)	11	( 1.94)
腎機能障害		10	( 1.77)	10	( 1.77)
腎障害		1	( 0.18)	1	( 0.18)
一般・全身障害および投与部位の状態		12	( 2.12)	8	( 1.41)
発熱		5	( 0.88)	4	( 0.71)
倦怠感		5	( 0.88)	3	( 0.53)
熱感		1	( 0.18)	1	( 0.18)
肉芽腫		1	( 0.18)	1	( 0.18)
全身健康状態悪化		2	( 0.35)	1	( 0.18)
薬効欠如		1	( 0.18)	0	( 0.00)
臨床検査		16	( 2.83)	16	( 2.83)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		5	( 0.88)	5	( 0.88)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		5	( 0.88)	5	( 0.88)
C-反応性蛋白増加		4	( 0.71)	4	( 0.71)
血中クレアチニン増加		2	( 0.35)	2	( 0.35)
血中アルカリホスファターゼ増加		3	( 0.53)	2	( 0.35)
心電図 QT 延長		1	( 0.18)	1	( 0.18)
好酸球数増加		1	( 0.18)	1	( 0.18)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1	( 0.18)	1	( 0.18)
血小板数減少		1	( 0.18)	1	( 0.18)
体重減少		1	( 0.18)	1	( 0.18)
トランスアミナーゼ上昇		1	( 0.18)	1	( 0.18)
肝酵素上昇		1	( 0.18)	1	( 0.18)
傷害, 中毒および処置合併症		1	( 0.18)	0	( 0.00)

		安全性解析対象症例	
		N=566	
SOC		有害事象	副作用
PT		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
脊椎骨折		1 (0.18)	0 (0.00)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順→PTは副作用の列での発現率が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

### 3.5.6 死亡

死亡に至った有害事象の発現割合は 27.21% (154 例) であった。主な死亡に至った有害事象 (2例以上) は、非小細胞肺癌 23.14% (131 例)、中枢神経系転移 1.41% (8 例)、死亡 0.71% (4 例)、肺炎 0.53% (3 例)、腸管穿孔、胸水、髄膜転移、及び癌性リンパ管症各 0.35% (2 例) であった。

死亡に至った副作用の発現割合は 1.59% (9 例) であった。死亡に至った副作用の内訳は、非小細胞肺癌 0.88% (5 例)、肝障害、悪心、肺炎、腸管穿孔、リンパ腫、及び肺胞出血各 0.18% (1 例) であった。肺炎及び肺胞出血、並びに肝障害及びリンパ腫は、それぞれ同一症例での発現であった。

**Table 3-9 死亡に至った有害事象及び副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

		安全性解析対象症例		
		N=566		
SOC		有害事象	副作用	非副作用
PT		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計		154 (27.21)	9 (1.59)	146 (25.80)
感染症および寄生虫症		5 (0.88)	1 (0.18)	4 (0.71)
肺炎		3 (0.53)	1 (0.18)	2 (0.35)
敗血症		1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎		1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)
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)		137 (24.20)	6 (1.06)	131 (23.14)
非小細胞肺癌		131 (23.14)	5 (0.88)	126 (22.26)
リンパ腫		1 (0.18)	1 (0.18)	0 (0.00)
肝転移		1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)
悪性心膜炎		1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.18)

		安全性解析対象症例					
		N=566					
SOC	PT	有害事象		副作用		非副作用	
		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	子宮癌	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	髄膜転移	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)
	癌性リンパ管症	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)
	中枢神経系転移	8	( 1.41)	0	( 0.00)	8	( 1.41)
	血液およびリンパ系障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	腹部リンパ節腫脹	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	神経系障害	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)
	脳梗塞	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	てんかん	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	心臓障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	心肺停止	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6	( 1.06)	1	( 0.18)	5	( 0.88)
	肺胞出血	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	間質性肺疾患	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	胸水	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)
	肺塞栓症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	呼吸不全	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	胃腸障害	3	( 0.53)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
	腸管穿孔	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	悪心	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	肝胆道系障害	2	( 0.35)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
	肝障害	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
	肝機能異常	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)
	一般・全身障害および投与部位の状態	5	( 0.88)	0	( 0.00)	5	( 0.88)
	死亡	4	( 0.71)	0	( 0.00)	4	( 0.71)
	多臓器機能不全症候群	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)

非副作用は因果関係が否定された有害事象を指す

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント (ただし, 副作用・非副作用が混在する場合はそれぞれでカウント)

SOC は国際合意順→PT は副作用の列での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

### 3.5.7 重点調査項目

重点調査項目として、「肝機能障害」，「QT 間隔延長」，「間質性肺疾患」，「高血糖（糖尿病を含む）」，「悪心・嘔吐・下痢」，「膵炎」，「徐脈」，「心膜炎」，及び「感染症」を設定した。重点調査項目（有害事象及び副作用）の発現状況を Table 3-10，投与量の変更又は一時休薬に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況を Table 3-11，投与中止に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況を Table 3-12，死亡に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況を Table 3-13，重点調査項目（副作用）の初発及び回復／軽快までの日数を Table 3-14，重点調査項目の重篤な副作用の転帰を Table 3-15 に示す。

#### 3.5.7.1 肝機能障害

「肝機能障害」の有害事象の発現割合は 31.45%（178 例）であった。「肝機能障害」の副作用は発現割合は 28.98%（164 例）であった。発現した主な副作用（発現割合 1%以上）は、肝機能異常 16.25%（92 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.48%（31 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.12%（29 例），肝障害 4.77%（27 例），及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.24%（7 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現割合は 8.30%（47 例）であった。発現した主な Grade 3 以上の副作用（発現割合 1%以上）は、肝機能異常 4.24%（24 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.59%（9 例），肝障害 1.24%（7 例），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.06%（6 例）であった。

「肝機能障害」の副作用の、投与開始から発現までの日数 [中央値（最小値，最大値）] は、32.0 日（1 日，311 日）であり、投与から約 1 ヶ月以内に発現する症例が多かった。「肝機能障害」の副作用を発現した症例のうち 89.02%（146 例）の転帰が「回復」又は「軽快」で、「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値（最小値，最大値）] は、発現から 36.0 日（4 日，318 日）であった。

重篤な「肝機能障害」の副作用の発現割合は 3.36%（19 例）であった。2 例以上で発現した重篤な副作用は、肝機能異常が 1.24%（7 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.06%（6 例）， $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 0.71%（4 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.53%（3 例），及び肝障害が 0.35%（2 例）であった。重篤な副作用の転帰は「未回復」3 例及び「死亡」1 例を除き、すべて「回復」又は「軽快」であった。なお、死亡した 1 例ではリンパ腫を併発していた。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 16.61%（94 例），投与中止に至った副作用の発現割合は 7.07%（40 例）であった。発現した主な投与中止に至った副作用（発現割合 1%以上）は、肝機能異常 3.36%（19 例），及び肝障害 1.77%（10 例）であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験，X2101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及び ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（A2112 試験）] の併合解析（計 1001 例）では、「肝機能障害」の副作用とし

て、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 45.3% (453 例) , アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 37.3% (373 例) といった臨床検査値異常が多く報告され、臨床検査値以外では、肝機能異常 1.9% (19 例) , 肝毒性 0.6% (6 例) 等が報告された。これらの事象の発現時期 (中央値) は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で 44.0 日, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で 44.0 日, 肝機能異常で 25.0 日, 肝毒性で 123.5 日であった。

重点調査項目「肝機能障害」について、臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.2 QT 間隔延長

「QT 間隔延長」の有害事象の発現割合は 1.77% (10 例) であった。「QT 間隔延長」の副作用の発現割合は 1.59% (9 例) であった。発現した副作用の内訳は、心電図 QT 延長 1.41% (8 例) 及び失神 0.18% (1 例) であった。Grade 3 以上の副作用は心電図 QT 延長 0.35% (2 例) であった。

「QT 間隔延長」の副作用の、投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は、10.0 日 (2 日, 265 日) であった。「QT 間隔延長」の副作用を発現したすべての症例の転帰が「回復」又は「軽快」で、「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は、発現から 15.0 日 (6 日, 402 日) であった。

重篤な「QT 間隔延長」の副作用の発現割合は失神の 0.18% (1 例) のみで、転帰は「軽快」であった。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 1.06% (6 例) であった。発現した副作用の内訳は、心電図 QT 延長 0.88% (5 例) 及び失神 0.18% (1 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 0.18% (1 例) であり、副作用は心電図 QT 延長であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, A2303 試験, 及び A2112 試験] の併合解析 (計 1001 例) では、「QT 間隔延長」の副作用として、心電図 QT 延長が 7.8% (78 例) 報告されている。心電図 QT 延長の発現時期 (中央値) は、44.5 日であった。

重点調査項目「QT 間隔延長」について、臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.3 間質性肺疾患

「間質性肺疾患」の有害事象の発現割合は 1.94% (11 例) であった。「間質性肺疾患」の副作用の発現割合は 1.77% (10 例) であった。発現した副作用の内訳は、間質性肺疾患 1.41% (8 例) , 肺臓炎 0.35% (2 例) , 及び肺胞出血 0.18% (1 例) であった。Grade 3 以上の副作用の発現割合は間質性肺疾患 0.88% (5 例) 並びに肺臓炎及び肺胞出血各 0.18% (1 例) であった。

「間質性肺疾患」の副作用の、投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は、47.5 日 (14 日, 170 日) であった。「間質性肺疾患」の副作用を発現した症例のうち 9 例

(90.00%) の転帰が「回復」又は「軽快」で、「回復」又は「軽快」までの日数〔中央値（最小値，最大値）〕は，発現から 21.0 日（5 日，229 日）であった。

重篤な「間質性肺疾患」の副作用は間質性肺疾患 0.88%（5 例）並びに肺臓炎及び肺胞出血各 0.18%（1 例）であり，転帰は「後遺症」及び「死亡」各 1 例を除き，すべて「回復」又は「軽快」であった。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 0.35%（2 例）であった。発現した副作用の内訳は，間質性肺疾患及び肺臓炎各 0.18%（1 例）であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 1.24%（7 例）であった。発現した副作用の内訳は，間質性肺疾患 1.06%（6 例）及び肺臓炎 0.18%（1 例）であった。

本剤の 7 つの臨床試験〔X1101 試験，X2101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及び A2112 試験〕の併合解析（計 1001 例）では，「間質性肺疾患」の副作用として，肺臓炎が 1.1%（11 例），間質性肺疾患が 0.3%（3 例），肺浸潤が 0.1%（1 例）報告されている。これらの事象の発現時期（中央値）は，肺臓炎で 120.0 日，間質性肺疾患で 23.0 日，肺浸潤で 107.0 日であった。なお，海外で X2101 試験 750 mg 群では間質性肺疾患による死亡が 1 例報告されている。また，A2301 試験では本剤との関連は否定されたものの，肺臓炎による死亡が 1 例報告されている。

重点調査項目「間質性肺疾患」について，肺胞出血により死亡した症例が 1 例認められたが，症例数が限定的であり，臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

#### 3.5.7.4 高血糖（糖尿病を含む）

「高血糖（糖尿病を含む）」の有害事象の発現割合は 2.65%（15 例）であった。「高血糖（糖尿病を含む）」の副作用の発現割合は 1.24%（7 例）であった。発現した副作用の内訳は，高血糖 0.88%（5 例），血中ブドウ糖増加，糖尿病，及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群各 0.18%（1 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現割合は 0.53%（3 例）であった。

「高血糖（糖尿病を含む）」の副作用の，投与開始から発現までの日数〔中央値（最小値，最大値）〕は，38.0 日（7 日，180 日）であった。「高血糖（糖尿病を含む）」の副作用を発現したすべての症例の転帰が「回復」又は「軽快」で，「回復」又は「軽快」までの日数〔中央値（最小値，最大値）〕は，発現から 102.0 日（3 日，347 日）であった。

重篤な「高血糖（糖尿病を含む）」の副作用は高血糖 0.35%（2 例）及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 0.18%（1 例）であり，転帰はすべて「回復」又は「軽快」であった。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 0.71%（4 例）であった。発現した副作用の内訳は，高血糖 0.35%（2 例），糖尿病及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群各 0.18%（1 例）であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 0.18%（1 例）であり，発現した副作用は高血糖であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, A2303 試験, 及び A2112 試験] の併合解析 (計 1001 例) では, 「高血糖 (糖尿病を含む)」の副作用として, 高血糖が 3.3% (33 例) 及び糖尿病が 0.2% (2 例) 報告されている。これらの事象の発現時期 (中央値) は, 高血糖で 77.0 日, 糖尿病で 157.5 日であった。

重点調査項目「高血糖 (糖尿病を含む)」について, 臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.5 悪心・嘔吐・下痢

「悪心・嘔吐・下痢」の有害事象の発現割合は 62.37% (353 例) であった。「悪心・嘔吐・下痢」の副作用の発現割合は 61.84% (350 例) であった。発現した副作用の内訳は下痢 43.64% (247 例), 悪心 34.45% (195 例), 及び嘔吐 18.73% (106 例) であった。また, Grade 3 以上の副作用の発現割合は 9.54% (54 例) であった。内訳は下痢 4.95% (28 例), 悪心 4.06% (23 例), 嘔吐 2.30% (13 例) であった。

「悪心・嘔吐・下痢」の副作用の, 投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 4.0 日 (1 日, 209 日) (発現日が不明な副作用のみ認められた 5 例を除いた 345 例の集計) であり, 多くの症例で投与開始 1 週間以内に発現を認めた。「悪心・嘔吐・下痢」を発現した症例のうち, 89.14% (312 例) の転帰が「回復」又は「軽快」で, 「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 23.0 日 (1 日, 373 日) で, 1 ヶ月以内に回復又は軽快した症例が多かった。

重篤な「悪心・嘔吐・下痢」の副作用の発現割合は 19 例 (3.36%) であった。発現した副作用の内訳は悪心 2.47% (14 例), 下痢 1.41% (8 例), 及び嘔吐 0.88% (5 例) であり, 転帰は「死亡」及び「未回復」各 1 例を除き, すべて「回復」又は「軽快」であった。なお, 死亡した 1 例では胸水を併発していた。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 32.86% (186 例), 投与中止に至った副作用の発現割合は 7.77% (44 例) であった。投与中止に至った副作用の内訳は, 悪心 4.95% (28 例), 下痢 3.00% (17 例), 及び嘔吐 2.47% (14 例) であった。

本剤の 6 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, 及び A2303 試験] の併合解析 (計 822 例) では, 「悪心・嘔吐・下痢」の副作用として, 悪心が 73.2% (602 例), 嘔吐が 59.0% (485 例), 下痢が 79.4% (653 例) 報告されている。発現時期の中央値は悪心, 嘔吐, 下痢でそれぞれ 7.0 日, 9.0 日, 4.0 日であった。なお, 本剤の臨床試験 (A2112 試験) の 450 mg 投与群 89 例では, 副作用として, 悪心が 34.8% (31 例), 嘔吐が 24.7% (22 例), 下痢が 50.6% (45 例) 報告されている。発現時期の中央値は悪心, 嘔吐, 下痢でそれぞれ 9.0 日, 12.0 日, 7.0 日であった。

重点調査項目「悪心・嘔吐・下痢」について, 臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.6 腭炎

「腭炎」の有害事象の発現割合は 1.94% (11 例) であった。「腭炎」の副作用の発現割合は 1.41% (8 例) であった。発現した副作用の内訳は、腭炎 0.71% (4 例) , アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 0.35% (2 例) , 高アミラーゼ血症 0.18% (1 例) であった。Grade 3 以上の副作用の発現割合は 1.06% (6 例) であった。内訳は腭炎 0.53% (3 例) , アミラーゼ増加, リパーゼ増加, 及び高アミラーゼ血症各 0.18% (1 例) であった。

「腭炎」の副作用の、投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 10.5 日 (5 日, 142 日) であった。腭炎の副作用を発現したすべての症例の転帰が「回復」又は「軽快」で、「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 発現から 11.0 日 (6 日, 60 日) であった。

重篤な「腭炎」の副作用は腭炎の 0.53% (3 例) のみで、転帰はいずれも「回復」であった。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 0.88% (5 例) であった。発現した副作用の内訳は、腭炎 0.35% (2 例) , アミラーゼ増加, リパーゼ増加, 及び高アミラーゼ血症各 0.18% (1 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 0.53% (3 例) であり、発現した副作用はいずれも腭炎であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, A2303 試験, 及び A2112 試験] の併合解析 (計 1001 例) では、「腭炎」の副作用として、アミラーゼ増加が 5.5% (55 例) , リパーゼ増加が 4.9% (49 例) , 及び腭炎が 0.1% (1 例) 報告されている。これらの事象の発現時期 (中央値) は、アミラーゼ増加で 190.0 日, リパーゼ増加で 136.0 日, 腭炎で 523.0 日であった。

重点調査項目「腭炎」について、臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.7 徐脈

「徐脈」の有害事象の発現割合は 1.77% (10 例) であった。いずれも副作用であった。発現した副作用の内訳は、心電図 QT 延長 1.41% (8 例) , 徐脈 0.35% (2 例) , 及び失神 0.18% (1 例) であった。Grade 3 以上の副作用は心電図 QT 延長 0.35% (2 例) のみであった。

「徐脈」の副作用の、投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 10.0 日 (2 日, 265 日) であった。「徐脈」の副作用を発現したすべての症例の転帰が「回復」又は「軽快」で、「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 発現から 16.5 日 (6 日, 402 日) であった。

重篤な「徐脈」の副作用は失神の 0.18% (1 例) のみで、転帰は「軽快」であった。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 1.24% (7 例) であった。発現した副作用の内訳は、心電図 QT 延長 0.88% (5 例) , 徐脈 0.35% (2 例) (心電図 QT 延長及び徐脈の重複 1 例を含む) , 失神 0.18% (1 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 0.18% (1 例) であり、発現した副作用は心電図 QT 延長であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, A2303 試験, 及び A2112 試験] の併合解析 (計 1001 例) では, 「徐脈」の副作用として, 徐脈及び洞性徐脈が各 0.8% (8 例) 報告されている。これらの事象の発現時期 (中央値) は, 徐脈で 42.0 日, 洞性徐脈で 19.0 日であった。

重点調査項目「徐脈」について, 臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.8 心膜炎

「心膜炎」の有害事象の発現割合は 0.88% (5 例) であった。「心膜炎」の副作用の発現割合は 0.53% (3 例) であった。発現した副作用の内訳は心膜炎 0.35% (2 例) 及び心嚢液貯留 0.18% (1 例) であった。Grade 3 以上の副作用は心膜炎及び心嚢液貯留各 0.18% (1 例) であった。

「心膜炎」の副作用の, 投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 30.0 日 (29 日, 70 日) であった。心膜炎の副作用を発現したすべての症例の転帰が「回復」又は「軽快」で, 「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 発現から 37.0 日 (5 日, 49 日) であった。

重篤な「心膜炎」の副作用は心膜炎の 0.18% (1 例) のみであり, 転帰は「回復」であった。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 0.18% (1 例) であり, 発現した副作用は心膜炎であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 0.35% (2 例) であり, 発現した副作用の内訳は, 心嚢液貯留及び心膜炎が各 0.18% (1 例) であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, A2303 試験, 及び A2112 試験] の併合解析 (計 1001 例) では, 「心膜炎」の副作用として, 心膜炎が 1.5% (15 例) 及び心嚢液貯留が 0.9% (9 例) 報告されている。これらの事象の発現時期 (中央値) は, 心膜炎で 49.0 日, 心嚢液貯留で 80.0 日であった。なお, A2203 試験及び X2101 試験 750 mg 群では, 心タンポナーデによる死亡が各 1 例報告されている。

重点調査項目「心膜炎」について, 臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

### 3.5.7.9 感染症

「感染症」の有害事象の発現割合は 6.54% (37 例) であった。「感染症」の副作用の発現割合は 2.12% (12 例) であった。2 例以上で発現した副作用は, 肺炎 0.88% (5 例) 及び尿路感染 0.35% (2 例) であった。Grade 3 以上の副作用の発現割合は 1.06% (6 例) であり, 発現した副作用の内訳は肺炎 0.53% (3 例), 尿路感染, 心内膜炎, 細菌性髄膜炎, 及び腹膜膿瘍各 0.18% (1 例) であった。

「感染症」の副作用の, 投与開始から発現までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 67.5 日 (9 日, 220 日) であった。「感染症」の副作用を発現した症例のうち 75.00% (9 例) の転帰が「回復」又は「軽快」で, 「回復」又は「軽快」までの日数 [中央値 (最小値, 最大値)] は, 発現から 12.0 日 (5 日, 58 日) であった。

重篤な「感染症」の副作用の発現割合は 1.06% (6 例) であった。発現した重篤な副作用の内訳は肺炎が 0.53% (3 例), 尿路感染, 心内膜炎, 細菌性髄膜炎, 及び腹膜膿瘍各 0.18% (1 例) であった。転帰は「死亡」が 1 例, 「未回復」が 2 例であり, 残り 3 例が「回復」又は「軽快」であった。なお, 死亡した 1 例では肺胞出血を併発していた。

投与量の変更又は一時休薬に至った副作用の発現割合は 0.71% (4 例) であった。発現した副作用の内訳は, 上咽頭炎, 肺炎, 尿路感染, 及び細菌性肺炎各 0.18% (1 例) であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は 0.35% (2 例) であった。発現した副作用の内訳は, 細菌性肺炎 0.18% (1 例), 細菌性髄膜炎及び心内膜炎を併発した症例 0.18% (1 例) であった。

本剤の 7 つの臨床試験 [X1101 試験, X2101 試験, A2201 試験, A2203 試験, A2301 試験, A2303 試験, 及び A2112 試験] の併合解析 (計 1001 例) では, 「感染症」の副作用として, 肺炎が 1.1% (11 例), 口腔カンジダ症が 0.8% (8 例), 胃腸炎及び肺感染が各 0.6% (6 例) 報告されている。これらの事象の発現時期 (中央値) は, 肺炎で 125.0 日, 口腔カンジダ症で 66.0 日, 胃腸炎で 152.5 日, 肺感染で 109.5 日であった。なお, A2201 試験では肺炎による死亡が 1 例報告されている。

重点調査項目「感染症」について, 臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

**Table 3-10 重点調査項目 (有害事象及び副作用) の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例)**

重点調査項目 PT	安全性解析対象症例							
	N=566							
	有害事象				副作用			
	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		
合計	435	( 76.86)	137	( 24.20)	423	( 74.73)	118	( 20.85)
肝機能障害	178	( 31.45)	55	( 9.72)	164	( 28.98)	47	( 8.30)
肝機能異常	97	( 17.14)	25	( 4.42)	92	( 16.25)	24	( 4.24)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	( 6.36)	11	( 1.94)	31	( 5.48)	9	( 1.59)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34	( 6.01)	9	( 1.59)	29	( 5.12)	6	( 1.06)
肝障害	29	( 5.12)	9	( 1.59)	27	( 4.77)	7	( 1.24)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	( 1.24)	4	( 0.71)	7	( 1.24)	4	( 0.71)
肝酵素上昇	4	( 0.71)	1	( 0.18)	4	( 0.71)	1	( 0.18)
薬物性肝障害	3	( 0.53)	2	( 0.35)	3	( 0.53)	2	( 0.35)
トランスアミナーゼ上昇	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.35)	0	( 0.00)
血中ビリルビン増加	3	( 0.53)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)

重点調査項目	安全性解析対象症例							
	N=566							
	有害事象				副作用			
	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		
PT								
肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
黄疸	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
うっ血性肝障害	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
QT 間隔延長	10	( 1.77)	3	( 0.53)	9	( 1.59)	2	( 0.35)
心電図 QT 延長	8	( 1.41)	2	( 0.35)	8	( 1.41)	2	( 0.35)
失神	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
心肺停止	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
間質性肺疾患	11	( 1.94)	7	( 1.24)	10	( 1.77)	6	( 1.06)
間質性肺疾患	9	( 1.59)	6	( 1.06)	8	( 1.41)	5	( 0.88)
肺臓炎	2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
肺胞出血	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高血糖 (糖尿病を含む)	15	( 2.65)	7	( 1.24)	7	( 1.24)	3	( 0.53)
高血糖	10	( 1.77)	6	( 1.06)	5	( 0.88)	3	( 0.53)
血中ブドウ糖増加	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
糖尿病	2	( 0.35)	0	( 0.00)	1	( 0.18)	0	( 0.00)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)	1	( 0.18)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
耐糖能障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
ステロイド糖尿病	1	( 0.18)	1	( 0.18)	0	( 0.00)	0	( 0.00)
悪心・嘔吐・下痢	353	( 62.37)	54	( 9.54)	350	( 61.84)	54	( 9.54)
下痢	248	( 43.82)	28	( 4.95)	247	( 43.64)	28	( 4.95)
悪心	198	( 34.98)	23	( 4.06)	195	( 34.45)	23	( 4.06)
嘔吐	108	( 19.08)	13	( 2.30)	106	( 18.73)	13	( 2.30)
膵炎	11	( 1.94)	8	( 1.41)	8	( 1.41)	6	( 1.06)
膵炎	4	( 0.71)	3	( 0.53)	4	( 0.71)	3	( 0.53)
アミラーゼ増加	4	( 0.71)	2	( 0.35)	2	( 0.35)	1	( 0.18)
リパーゼ増加	2	( 0.35)	1	( 0.18)	2	( 0.35)	1	( 0.18)



重点調査項目	安全性解析対象症例							
	N=566							
	有害事象				副作用			
	All Grade		Grade ≥ 3		All Grade		Grade ≥ 3	
PT	発現症例数 (%)							
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
細菌性膀胱炎	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.18)	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

重点調査項目 (調査票での記載順) → PT は副作用の All Grade 列での発現率が高い順 → PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

**Table 3-11 投与量の変更又は一時休薬に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例)**

重点調査項目	安全性解析対象症例			
	N=566			
	有害事象		副作用	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
PT				
合計	274 (48.41)	265 (46.82)		
肝機能障害	99 (17.49)	94 (16.61)		
肝機能異常	62 (10.95)	61 (10.78)		
肝障害	17 (3.00)	15 (2.65)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (2.83)	14 (2.47)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (2.83)	14 (2.47)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.53)	3 (0.53)		
肝酵素上昇	1 (0.18)	1 (0.18)		
QT 間隔延長	6 (1.06)	6 (1.06)		
心電図 QT 延長	5 (0.88)	5 (0.88)		
失神	1 (0.18)	1 (0.18)		
間質性肺疾患	2 (0.35)	2 (0.35)		
間質性肺疾患	1 (0.18)	1 (0.18)		
肺臓炎	1 (0.18)	1 (0.18)		
高血糖 (糖尿病を含む)	6 (1.06)	4 (0.71)		

重点調査項目	安全性解析対象症例			
	N=566			
	有害事象		副作用	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
高血糖	3	( 0.53)	2	( 0.35)
糖尿病	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	( 0.18)	1	( 0.18)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	( 0.18)	0	( 0.00)
ステロイド糖尿病	1	( 0.18)	0	( 0.00)
悪心・嘔吐・下痢	187	( 33.04)	186	( 32.86)
下痢	97	( 17.14)	97	( 17.14)
悪心	97	( 17.14)	96	( 16.96)
嘔吐	61	( 10.78)	61	( 10.78)
膵炎	6	( 1.06)	5	( 0.88)
膵炎	2	( 0.35)	2	( 0.35)
アミラーゼ増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)
リパーゼ増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高アミラーゼ血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)
急性膵炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
徐脈	7	( 1.24)	7	( 1.24)
心電図 QT 延長	5	( 0.88)	5	( 0.88)
徐脈	2	( 0.35)	2	( 0.35)
失神	1	( 0.18)	1	( 0.18)
心膜炎	3	( 0.53)	1	( 0.18)
心膜炎	2	( 0.35)	1	( 0.18)
心嚢液貯留	1	( 0.18)	0	( 0.00)
感染症	10	( 1.77)	4	( 0.71)
上咽頭炎	2	( 0.35)	1	( 0.18)
肺炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)
尿路感染	1	( 0.18)	1	( 0.18)
細菌性肺炎	3	( 0.53)	1	( 0.18)
気管支炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)
帯状疱疹	1	( 0.18)	0	( 0.00)

重点調査項目	安全性解析対象症例			
	N=566			
	有害事象		副作用	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
インフルエンザ	1	( 0.18)	0	( 0.00)
上気道感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

重点調査項目 (調査票での記載順) →PT は副作用の列での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

**Table 3-12 投与中止に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況 (重点調査項目, PT 別) (安全性解析対象症例)**

重点調査項目	安全性解析対象症例			
	N=566			
	有害事象		副作用	
PT	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	107	( 18.90)	96	( 16.96)
肝機能障害	41	( 7.24)	40	( 7.07)
肝機能異常	20	( 3.53)	19	( 3.36)
肝障害	10	( 1.77)	10	( 1.77)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	( 0.88)	5	( 0.88)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	( 0.88)	5	( 0.88)
薬物性肝障害	2	( 0.35)	2	( 0.35)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	( 0.18)	1	( 0.18)
肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.18)
高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.18)
トランスアミナーゼ上昇	1	( 0.18)	1	( 0.18)
肝酵素上昇	1	( 0.18)	1	( 0.18)
QT 間隔延長	1	( 0.18)	1	( 0.18)
心電図 QT 延長	1	( 0.18)	1	( 0.18)
間質性肺疾患	8	( 1.41)	7	( 1.24)
間質性肺疾患	7	( 1.24)	6	( 1.06)
肺臓炎	1	( 0.18)	1	( 0.18)

重点調査項目 PT	安全性解析対象症例	
	N=566	
	有害事象	副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
高血糖 (糖尿病を含む)	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
高血糖	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
悪心・嘔吐・下痢	45 ( 7.95)	44 ( 7.77)
悪心	28 ( 4.95)	28 ( 4.95)
下痢	17 ( 3.00)	17 ( 3.00)
嘔吐	15 ( 2.65)	14 ( 2.47)
肺炎	3 ( 0.53)	3 ( 0.53)
肺炎	3 ( 0.53)	3 ( 0.53)
徐脈	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
心電図 QT 延長	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
心膜炎	2 ( 0.35)	2 ( 0.35)
心嚢液貯留	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
心膜炎	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
感染症	10 ( 1.77)	2 ( 0.35)
心内膜炎	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
細菌性髄膜炎	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
細菌性肺炎	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
上咽頭炎	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
肺炎	4 ( 0.71)	0 ( 0.00)
急性腎盂腎炎	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
敗血症	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

重点調査項目 (調査票での記載順) →PT は副作用の列での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

**Table 3-13 死亡に至った重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況（重点調査項目，PT 別）（安全性解析対象症例）**

重点調査項目 PT	安全性解析対象症例 N=566		
	有害事象	副作用	非副作用
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	10 ( 1.77)	3 ( 0.53)	7 ( 1.24)
肝機能障害	2 ( 0.35)	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
肝障害	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
肝機能異常	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.18)
QT 間隔延長	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.18)
心肺停止	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.18)
間質性肺疾患	2 ( 0.35)	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)
肺胞出血	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
間質性肺疾患	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.18)
高血糖（糖尿病を含む）	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)
悪心・嘔吐・下痢	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
悪心	1 ( 0.18)	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)
肺炎	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)
徐脈	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)
心膜炎	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)
感染症	5 ( 0.88)	1 ( 0.18)	4 ( 0.71)
肺炎	3 ( 0.53)	1 ( 0.18)	2 ( 0.35)
敗血症	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.18)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.18)

非副作用は因果関係が否定された有害事象を指す

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント（ただし，副作用・非副作用が混在する場合はそれぞれでカウント）

重点調査項目（調査票での記載順）→PT は副作用の列での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

**Table 3-14 重点調査項目（副作用）の初発及び回復／軽快までの日数（安全性解析対象症例）**

安全性解析対象例数 (N=566)

重点調査項目	発現症例数 (%)		発現率の 95% CI	発現までの日数*1(日)					回復又は軽快までの日数*2(日)							
				症例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	症例数(%)*3	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	
肝機能障害	164	(28.98)	(25.27, 32.90)	164	51.4	53.70	32.0	1	311	146	(89.02)	59.7	65.62	36.0	4	318
QT 間隔延長	9	(1.59)	(0.73, 3.00)	9	69.9	104.95	10.0	2	265	9	(100.00)	65.3	128.59	15.0	6	402
間質性肺炎患	10	(1.77)	(0.85, 3.23)	10	72.4	57.59	47.5	14	170	9	(90.00)	48.1	70.07	21.0	5	229
高血糖（糖尿病を含む）	7	(1.24)	(0.50, 2.53)	7	51.4	57.93	38.0	7	180	7	(100.00)	109.1	118.40	102.0	3	347
悪心・嘔吐・下痢	350	(61.84)	(57.69, 65.86)	345	10.8	20.06	4.0	1	209	312	(89.14)	51.4	73.65	23.0	1	373
膵炎	8	(1.41)	(0.61, 2.77)	8	26.3	46.91	10.5	5	142	8	(100.00)	16.8	18.07	11.0	6	60
徐脈	10	(1.77)	(0.85, 3.23)	10	63.7	100.86	10.0	2	265	10	(100.00)	60.6	122.15	16.5	6	402
心膜炎	3	(0.53)	(0.11, 1.54)	3	43.0	23.39	30.0	29	70	3	(100.00)	30.3	22.74	37.0	5	49
感染症	12	(2.12)	(1.10, 3.67)	12	81.3	67.56	67.5	9	220	9	(75.00)	16.8	16.31	12.0	5	58

\*1 本剤初回投与日から初回発現までの日数（発現日 - 本剤初回投与日 + 1）

\*2 初回発現の事象が回復又は軽快に至るまでの日数（回復又は軽快に至った転帰日 - 発現日 + 1）

\*3 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

**Table 3-15 重点調査項目の重篤な副作用の転帰（重点調査項目，PT別）（安全性解析対象症例）**

安全性解析対象例数 (N=566)

重点調査項目	発現症例数	転帰							
		回復 又は軽快	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明・未 記載	
PT		発現症例数 (%)							
合計	55	46 (83.64)	25 (45.45)	22 (40.00)	6 (10.91)	1 (1.82)	3 (5.45)	0 (0.00)	
肝機能障害	19	15 (78.95)	8 (42.11)	7 (36.84)	3 (15.79)	0 (0.00)	1 (5.26)	0 (0.00)	
肝機能異常	7	7 (100.00)	5 (71.43)	2 (28.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	3 (50.00)	3 (50.00)	0 (0.00)	3 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4 (100.00)	3 (75.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)	2 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
肝障害	2	1 (50.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	
肝壊死	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
高ビリルビン血症	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
肝酵素上昇	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
薬物性肝障害	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
QT 間隔延長	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
失神	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
間質性肺疾患	6	5 (83.33)	1 (16.67)	4 (66.67)	0 (0.00)	1 (16.67)	1 (16.67)	0 (0.00)	
間質性肺疾患	5	4 (80.00)	0 (0.00)	4 (80.00)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
肺臓炎	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

安全性解析対象例数 (N=566)

重点調査項目	発現症例数	転帰								
		回復 又は軽快	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明・未 記載		
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例 数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例 数 (%)		
PT										
肺胞出血	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)		
高血糖 (糖尿病を含む)	2	2 (100.00)	2 (100.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	2	2 (100.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心・嘔吐・下痢	19	17 (89.47)	9 (47.37)	8 (42.11)	1 (5.26)	0 (0.00)	1 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	14	12 (85.71)	6 (42.86)	6 (42.86)	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (7.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
下痢	8	8 (100.00)	4 (50.00)	4 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
嘔吐	5	5 (100.00)	3 (60.00)	2 (40.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
膵炎	3	3 (100.00)	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
膵炎	3	3 (100.00)	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
徐脈	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
失神	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心膜炎	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心膜炎	1	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症	6	3 (50.00)	1 (16.67)	2 (33.33)	2 (33.33)	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	3	2 (66.67)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心内膜炎	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

安全性解析対象例数 (N=566)

重点調査項目	発現症例数	転帰							
		回復 又は軽快	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明・未 記載	
PT		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例 数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例 数 (%)	
細菌性髄膜炎	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
腹膜膿瘍	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
尿路感染	1	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

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

重点調査項目 (調査票での記載順) → PT は発現症例数が多い順 → PT コード順に表示

割合の分母は各事象 (全体) の発現症例数とした

MedDRA/J version 24.0

重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない

### 3.5.8 患者要因別安全性解析

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に、以下の患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

#### 【患者背景要因】

性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、ECOG PS、肺癌ステージ分類（肺癌取扱い規約【改訂第7版】に従う）、脳転移の有無、本剤投与開始前に実施した治療ライン数、原疾患に対する本剤投与開始前の薬物療法、前治療薬（クリゾチニブ）、投与開始時合併症、併用薬（CYP3A 阻害剤）、併用薬（他の抗悪性腫瘍剤の有無）、併用薬（他の抗悪性腫瘍剤の内訳）

カテゴリ内のオッズ比の95%信頼区間に1を含まなかった項目は、ECOG PSのみであった。

オッズ比の基準とした ECOG PS 「0」での副作用発現割合は87.20%、「1」が88.72%、「2」が67.90%、「3」が69.23%、及び「4」が30.00%であった。ECOG PS 「2」～「4」では副作用発現割合が低く、オッズ比の95%信頼区間の上限が1を下回った。ECOG PS 「2」～「4」の全身状態がより悪い患者での副作用発現割合が低かった一因として、原疾患増悪や有害事象により本剤投与が早期に中止されて本剤使用期間が比較的短いこと等が推測されるが、特別注意を要する傾向は認めなかった。

**Table 3-16 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

要因	カテゴリ*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
			発現症例数 (%)			
安全性解析対象症例		566	467	(82.51)	--	--
性別	男*	257	213	(82.88)	--	--
	女	309	254	(82.20)	0.95	(0.62, 1.48)
本剤投与期間中の妊娠	無	309	254	(82.20)	--	--
	有	0	0	(-)	--	--
年齢	15歳未満	0	0	(-)	-	(NE, NE)
	15歳以上-65歳未満*	325	267	(82.15)	--	--
	65歳以上	241	200	(82.99)	1.06	(0.68, 1.65)
年齢 (小児/日本)	15歳未満	0	0	(-)	--	--
	15歳以上	566	467	(82.51)	--	--
年齢 (小児/EU)	18歳未満	0	0	(-)	--	--

要因	カテゴリ*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
			発現症例数 (%)			
	18 歳以上	566	467	( 82.51)	--	--
年齢 (高齢者 1)	65 歳未満	325	267	( 82.15)	--	--
	65 歳以上	241	200	( 82.99)	--	--
年齢 (高齢者 2)	75 歳未満	500	413	( 82.60)	--	--
	75 歳以上	66	54	( 81.82)	--	--
ECOG Performance Status (PS)	0*	164	143	( 87.20)	--	--
	1	257	228	( 88.72)	1.15	(0.63, 2.10)
	2	81	55	( 67.90)	0.31	(0.16, 0.60)
	3	52	36	( 69.23)	0.33	(0.16, 0.70)
	4	10	3	( 30.00)	0.06	(0.02, 0.26)
	不明・未記載	2	2	(100.00)	--	--
肺癌ステージ分類	IIIB*	29	27	( 93.10)	--	--
	IV	507	412	( 81.26)	0.32	(0.08, 1.37)
	その他	0	0	( -)	--	--
	不明・未記載	30	28	( 93.33)	--	--
脳転移の有無	無*	254	211	( 83.07)	--	--
	有	309	253	( 81.88)	0.92	(0.59, 1.43)
	不明・未記載	3	3	(100.00)	--	--
本剤投与開始前に実施した治療ライン数	0	3	2	( 66.67)	0.55	(0.04, 6.89)
	1*	37	29	( 78.38)	--	--
	2	110	90	( 81.82)	1.24	(0.49, 3.12)
	3	176	138	( 78.41)	1.00	(0.42, 2.37)
	4 以上	239	207	( 86.61)	1.78	(0.75, 4.25)
	不明・未記載	1	1	(100.00)	--	--
原疾患に対する本剤投与開始前の薬物療法 1	クリゾチニブ	483	401	( 83.02)	--	--
	アレクチニブ	523	436	( 83.37)	--	--
	白金系製剤を含む併用化学療法	400	334	( 83.50)	--	--
	がん免疫療法	33	25	( 75.76)	--	--
	その他の化学療法	135	118	( 87.41)	--	--

要因	カテゴリ*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
			発現症例数 (%)			
前治療薬：クリゾチニブ	無*	83	66	( 79.52)	--	--
	有	483	401	( 83.02)	1.26	(0.70, 2.26)
合併症：肝機能障害	無*	531	439	( 82.67)	--	--
	有	35	28	( 80.00)	0.84	(0.36, 1.98)
合併症：肝機能障害(合併症)の重症度	軽度*	26	19	( 73.08)	--	--
	中等度	3	3	(100.00)	>999.99	(<0.01, >999.99)
	重度	0	0	( - )	-	(NE, NE)
	不明・未記載	6	6	(100.00)	--	--
合併症：腎機能障害	無*	535	438	( 81.87)	--	--
	有	31	29	( 93.55)	3.21	(0.75, 13.66)
合併症：間質性肺疾患	無*	559	461	( 82.47)	--	--
	有	7	6	( 85.71)	1.28	(0.15, 10.71)
合併症：心疾患	無*	555	459	( 82.70)	--	--
	有	11	8	( 72.73)	0.56	(0.15, 2.14)
併用薬：CYP3A 阻害剤	無*	553	455	( 82.28)	--	--
	有	12	12	(100.00)	>999.99	(<0.01, >999.99)
	不明・未記載	1	0	( 0.00)	--	--
併用薬：他の抗悪性腫瘍剤	無*	533	437	( 81.99)	--	--
	有	32	30	( 93.75)	3.30	(0.77, 14.02)
	不明・未記載	1	0	( 0.00)	--	--
併用薬：他の抗悪性腫瘍剤の内訳	アレクチニブ	10	10	(100.00)	--	--
	ペメトレキセドナトリウム水和物	5	5	(100.00)	--	--
	クリゾチニブ	4	4	(100.00)	--	--
	ドセタキセル	4	3	( 75.00)	--	--
	ニボルマブ	4	3	( 75.00)	--	--
	カルボプラチン	3	3	(100.00)	--	--
	ベバシズマブ	3	3	(100.00)	--	--

要因	カテゴリ*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
			発現症例数 (%)			
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	2	2	(100.00)	--	--
	パクリタキセル	2	2	(100.00)	--	--
	ペムプロリズマブ	2	2	(100.00)	--	--
	ラムシルマブ	2	1	(50.00)	--	--
	シスプラチン	1	1	(100.00)	--	--
	メトトレキサート	1	1	(100.00)	--	--
	ロルラチニブ	1	1	(100.00)	--	--
	溶連菌抽出物注射用	1	1	(100.00)	--	--

\*1 オッズ比の基準には「\*」を付した

\*2 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした

--: 算出対象外

95% CI の算出には Wald の方法を用いた

NE : not estimable

### 3.5.9 特別な背景を有する患者

#### 3.5.9.1 小児

小児（15歳未満）及び欧州規制に基づく18歳未満の小児の投与例は報告されなかった。

#### 3.5.9.2 高齢者

65歳以上の高齢者及び75歳以上の後期高齢者の副作用の発現状況を算出した。なお、肺癌診療ガイドライン2020年版では75歳以上を高齢者として規定している。

##### 3.5.9.2.1 65歳以上の高齢者

65歳以上の高齢者は241例であった。

65歳以上の高齢者での副作用の発現割合は82.99%（200例）であった。発現した主な副作用（発現割合10%以上）は下痢39.00%（94例）、悪心31.54%（76例）、肝機能異常18.67%（45例）、嘔吐17.01%（41例）、食欲減退16.18%（39例）であった。

65歳以上の高齢者での重篤な副作用の発現割合は13.28%（32例）であった。2例以上に発現した重篤な副作用は、悪心2.90%（7例）、肝機能異常2.07%（5例）、食欲減退1.66%（4例）、非小細胞肺癌、下痢、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各1.24%（3例）、肺炎、高血糖、間質性肺疾患、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各0.83%（2例）であった。

非高齢者での副作用の発現割合は 82.15% (267 例) であった。発現した主な副作用 (発現割合 10%以上) は、下痢 47.08% (153 例), 悪心 36.62% (119 例), 嘔吐 20.00% (65 例), 肝機能異常 14.46% (47 例), 及び食欲減退 10.15% (33 例) であった。

非高齢者での重篤な副作用の発現割合は 14.15% (46 例) であった。2 例以上に発現した重篤な副作用は、悪心 2.15% (7 例), 下痢 1.54% (5 例), 非小細胞肺癌, 嘔吐, 及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1.23% (4 例), 食欲減退, 間質性肺疾患, 膵炎, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 0.92% (3 例), 肝機能異常 0.62% (2 例) であった。

高齢者と非高齢者で、副作用の種類及び発現割合に大きな違いは認められず、高齢者で特別注意を要する重篤な副作用は認められなかった。

**Table 3-17 年齢別 (65 歳未満/65 歳以上) の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC PT	年齢 (高齢者 1)							
	全体*1		65 歳未満		65 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=325	N=241	N=0	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	467	(82.51)	267	(82.15)	200	(82.99)	0	(-)
感染症および寄生虫症	12	(2.12)	5	(1.54)	7	(2.90)	0	(-)
肺炎	5	(0.88)	2	(0.62)	3	(1.24)	0	(-)
尿路感染	2	(0.35)	1	(0.31)	1	(0.41)	0	(-)
心内膜炎	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)
細菌性髄膜炎	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)
上咽頭炎	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)
外耳炎	1	(0.18)	0	(0.00)	1	(0.41)	0	(-)
腹膜膿瘍	1	(0.18)	0	(0.00)	1	(0.41)	0	(-)
細菌性肺炎	1	(0.18)	0	(0.00)	1	(0.41)	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)	19	(3.36)	13	(4.00)	6	(2.49)	0	(-)
非小細胞肺癌	16	(2.83)	10	(3.08)	6	(2.49)	0	(-)
リンパ腫	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)
副腎転移	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)
中枢神経系転移	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)
血液およびリンパ系障害	1	(0.18)	1	(0.31)	0	(0.00)	0	(-)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)							
	全体*1		65 歳未満		65 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=325	N=241	N=0	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
貧血	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
代謝および栄養障害	83	( 14.66)	38	( 11.69)	45	( 18.67)	0	( -)
食欲減退	72	( 12.72)	33	( 10.15)	39	( 16.18)	0	( -)
高血糖	5	( 0.88)	0	( 0.00)	5	( 2.07)	0	( -)
高尿酸血症	3	( 0.53)	2	( 0.62)	1	( 0.41)	0	( -)
低カリウム血症	3	( 0.53)	2	( 0.62)	1	( 0.41)	0	( -)
脱水	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
糖尿病	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
低アルブミン血症	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
低ナトリウム血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
高アミラーゼ血症	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
精神障害	2	( 0.35)	2	( 0.62)	0	( 0.00)	0	( -)
うつ病	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
不眠症	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
神経系障害	8	( 1.41)	3	( 0.92)	5	( 2.07)	0	( -)
浮動性めまい	3	( 0.53)	1	( 0.31)	2	( 0.83)	0	( -)
味覚障害	3	( 0.53)	1	( 0.31)	2	( 0.83)	0	( -)
脳梗塞	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
失神	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
眼障害	3	( 0.53)	0	( 0.00)	3	( 1.24)	0	( -)
角膜炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
網膜静脈閉塞	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
霧視	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
心臓障害	9	( 1.59)	5	( 1.54)	4	( 1.66)	0	( -)
徐脈	2	( 0.35)	1	( 0.31)	1	( 0.41)	0	( -)
心筋梗塞	2	( 0.35)	1	( 0.31)	1	( 0.41)	0	( -)
心膜炎	2	( 0.35)	2	( 0.62)	0	( 0.00)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)			
	全体*1	65 歳未満	65 歳以上	不明・未記載
	N=566 発現症例数 (%)	N=325 発現症例数 (%)	N=241 発現症例数 (%)	N=0 発現症例数 (%)
不整脈	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
心不全	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
心嚢液貯留	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
血管障害	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
血管炎	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14 (2.47)	9 (2.77)	5 (2.07)	0 (-)
間質性肺疾患	8 (1.41)	5 (1.54)	3 (1.24)	0 (-)
肺臓炎	2 (0.35)	1 (0.31)	1 (0.41)	0 (-)
咳嗽	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
しゃっくり	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
肺障害	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
胸膜炎	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
誤嚥性肺炎	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
肺胞出血	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
胃腸障害	359 (63.43)	211 (64.92)	148 (61.41)	0 (-)
下痢	247 (43.64)	153 (47.08)	94 (39.00)	0 (-)
悪心	195 (34.45)	119 (36.62)	76 (31.54)	0 (-)
嘔吐	106 (18.73)	65 (20.00)	41 (17.01)	0 (-)
腹痛	14 (2.47)	8 (2.46)	6 (2.49)	0 (-)
便秘	11 (1.94)	5 (1.54)	6 (2.49)	0 (-)
痔炎	4 (0.71)	3 (0.92)	1 (0.41)	0 (-)
上腹部痛	2 (0.35)	2 (0.62)	0 (0.00)	0 (-)
腹部不快感	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
下腹部痛	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
腸炎	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
胃食道逆流性疾患	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
胃腸出血	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
イレウス	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)			
	全体*1	65 歳未満	65 歳以上	不明・未記載
	N=566 発現症例数 (%)	N=325 発現症例数 (%)	N=241 発現症例数 (%)	N=0 発現症例数 (%)
腸管穿孔	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
流涎過多	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
口内炎	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
肝胆道系障害	126 (22.26)	65 (20.00)	61 (25.31)	0 (-)
肝機能異常	92 (16.25)	47 (14.46)	45 (18.67)	0 (-)
肝障害	27 (4.77)	14 (4.31)	13 (5.39)	0 (-)
薬物性肝障害	3 (0.53)	1 (0.31)	2 (0.83)	0 (-)
硬化性胆管炎	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
肝壊死	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
高ビリルビン血症	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
胆道障害	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
皮膚および皮下組織障害	29 (5.12)	17 (5.23)	12 (4.98)	0 (-)
発疹	17 (3.00)	10 (3.08)	7 (2.90)	0 (-)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.35)	1 (0.31)	1 (0.41)	0 (-)
薬疹	2 (0.35)	2 (0.62)	0 (0.00)	0 (-)
皮膚乾燥	2 (0.35)	1 (0.31)	1 (0.41)	0 (-)
紅斑	2 (0.35)	1 (0.31)	1 (0.41)	0 (-)
光線過敏性反応	2 (0.35)	1 (0.31)	1 (0.41)	0 (-)
そう痒症	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
皮膚障害	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
蕁麻疹	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.53)	3 (0.92)	0 (0.00)	0 (-)
関節痛	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
筋攣縮	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
筋肉痛	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
横紋筋融解症	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
腎および尿路障害	41 (7.24)	16 (4.92)	25 (10.37)	0 (-)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)			
	全体*1	65 歳未満	65 歳以上	不明・未記載
	N=566 発現症例数 (%)	N=325 発現症例数 (%)	N=241 発現症例数 (%)	N=0 発現症例数 (%)
腎機能障害	32 ( 5.65)	13 ( 4.00)	19 ( 7.88)	0 (-)
腎障害	8 ( 1.41)	2 ( 0.62)	6 ( 2.49)	0 (-)
蛋白尿	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.41)	0 (-)
急性腎障害	1 ( 0.18)	1 ( 0.31)	0 ( 0.00)	0 (-)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 ( 6.71)	18 ( 5.54)	20 ( 8.30)	0 (-)
倦怠感	23 ( 4.06)	9 ( 2.77)	14 ( 5.81)	0 (-)
発熱	9 ( 1.59)	7 ( 2.15)	2 ( 0.83)	0 (-)
顔面浮腫	2 ( 0.35)	0 ( 0.00)	2 ( 0.83)	0 (-)
疲労	2 ( 0.35)	1 ( 0.31)	1 ( 0.41)	0 (-)
浮腫	2 ( 0.35)	2 ( 0.62)	0 ( 0.00)	0 (-)
熱感	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.41)	0 (-)
肉芽腫	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.41)	0 (-)
全身健康状態悪化	1 ( 0.18)	0 ( 0.00)	1 ( 0.41)	0 (-)
臨床検査	92 ( 16.25)	45 ( 13.85)	47 ( 19.50)	0 (-)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 ( 5.48)	17 ( 5.23)	14 ( 5.81)	0 (-)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 ( 5.12)	12 ( 3.69)	17 ( 7.05)	0 (-)
血中クレアチニン増加	28 ( 4.95)	10 ( 3.08)	18 ( 7.47)	0 (-)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 ( 2.30)	4 ( 1.23)	9 ( 3.73)	0 (-)
C-反応性蛋白増加	9 ( 1.59)	2 ( 0.62)	7 ( 2.90)	0 (-)
心電図 QT 延長	8 ( 1.41)	6 ( 1.85)	2 ( 0.83)	0 (-)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 ( 1.24)	3 ( 0.92)	4 ( 1.66)	0 (-)
体重減少	5 ( 0.88)	3 ( 0.92)	2 ( 0.83)	0 (-)
肝酵素上昇	4 ( 0.71)	4 ( 1.23)	0 ( 0.00)	0 (-)
アミラーゼ増加	2 ( 0.35)	2 ( 0.62)	0 ( 0.00)	0 (-)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 ( 0.35)	0 ( 0.00)	2 ( 0.83)	0 (-)
好酸球数増加	2 ( 0.35)	1 ( 0.31)	1 ( 0.41)	0 (-)
リパーゼ増加	2 ( 0.35)	1 ( 0.31)	1 ( 0.41)	0 (-)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)			
	全体*1	65 歳未満	65 歳以上	不明・未記載
	N=566 発現症例数 (%)	N=325 発現症例数 (%)	N=241 発現症例数 (%)	N=0 発現症例数 (%)
血小板数減少	2 (0.35)	2 (0.62)	0 (0.00)	0 (-)
白血球数減少	2 (0.35)	2 (0.62)	0 (0.00)	0 (-)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.35)	1 (0.31)	1 (0.41)	0 (-)
血中ビリルビン増加	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
血中ブドウ糖増加	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
血中カリウム減少	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
好中球数減少	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
プロトロンビン時間比増加	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
甲状腺機能検査異常	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
外科および内科処置	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)
悪心・嘔吐の予防	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は全体での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

\*1 全体: 年齢 (高齢者 1) の区分問わずすべての副作用発現症例を対象とした

**Table 3-18 年齢別 (65 歳未満/65 歳以上) の重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別)  
(安全性解析対象症例)**

SOC PT	年齢 (高齢者 1)			
	全体*1	65 歳未満	65 歳以上	不明・未記載
	N=566 発現症例数 (%)	N=325 発現症例数 (%)	N=241 発現症例数 (%)	N=0 発現症例数 (%)
合計	78 (13.78)	46 (14.15)	32 (13.28)	0 (-)
感染症および寄生虫症	6 (1.06)	2 (0.62)	4 (1.66)	0 (-)
肺炎	3 (0.53)	1 (0.31)	2 (0.83)	0 (-)
心内膜炎	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
細菌性髄膜炎	1 (0.18)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (-)
腹膜膿瘍	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (0.41)	0 (-)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)							
	全体*1		65 歳未満		65 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=325	N=241	N=241	N=0	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
尿路感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	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)	9	( 1.59)	6	( 1.85)	3	( 1.24)	0	( -)
非小細胞肺癌	7	( 1.24)	4	( 1.23)	3	( 1.24)	0	( -)
リンパ腫	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
副腎転移	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
代謝および栄養障害	10	( 1.77)	3	( 0.92)	7	( 2.90)	0	( -)
食欲減退	7	( 1.24)	3	( 0.92)	4	( 1.66)	0	( -)
高血糖	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 0.83)	0	( -)
脱水	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
低カリウム血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
低ナトリウム血症	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症 候群	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
神経系障害	2	( 0.35)	1	( 0.31)	1	( 0.41)	0	( -)
脳梗塞	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
失神	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
眼障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
角膜炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
心臓障害	4	( 0.71)	2	( 0.62)	2	( 0.83)	0	( -)
心筋梗塞	2	( 0.35)	1	( 0.31)	1	( 0.41)	0	( -)
心不全	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
心膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8	( 1.41)	5	( 1.54)	3	( 1.24)	0	( -)
間質性肺疾患	5	( 0.88)	3	( 0.92)	2	( 0.83)	0	( -)
肺障害	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
誤嚥性肺炎	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
肺臓炎	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
肺胞出血	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)							
	全体*1		65 歳未満		65 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=325	N=241	N=241	N=0	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
胃腸障害	26	( 4.59)	17	( 5.23)	9	( 3.73)	0	( -)
悪心	14	( 2.47)	7	( 2.15)	7	( 2.90)	0	( -)
下痢	8	( 1.41)	5	( 1.54)	3	( 1.24)	0	( -)
嘔吐	5	( 0.88)	4	( 1.23)	1	( 0.41)	0	( -)
膵炎	3	( 0.53)	3	( 0.92)	0	( 0.00)	0	( -)
便秘	2	( 0.35)	1	( 0.31)	1	( 0.41)	0	( -)
腹痛	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
腸管穿孔	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
肝胆道系障害	12	( 2.12)	6	( 1.85)	6	( 2.49)	0	( -)
肝機能異常	7	( 1.24)	2	( 0.62)	5	( 2.07)	0	( -)
肝障害	2	( 0.35)	1	( 0.31)	1	( 0.41)	0	( -)
肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
薬物性肝障害	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
皮膚および皮下組織障害	2	( 0.35)	2	( 0.62)	0	( 0.00)	0	( -)
ざ瘡様皮膚炎	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
薬疹	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
筋骨格系および結合組織障害	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
横紋筋融解症	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
発熱	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
臨床検査	13	( 2.30)	9	( 2.77)	4	( 1.66)	0	( -)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	( 1.06)	3	( 0.92)	3	( 1.24)	0	( -)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	( 0.88)	4	( 1.23)	1	( 0.41)	0	( -)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	( 0.71)	3	( 0.92)	1	( 0.41)	0	( -)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	( 0.53)	1	( 0.31)	2	( 0.83)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 1)							
	全体*1		65 歳未満		65 歳以上		不明・未記載	
	N=566		N=325		N=241		N=0	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
C-反応性蛋白増加	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 0.41)	0	( -)
血小板数減少	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)
肝酵素上昇	1	( 0.18)	1	( 0.31)	0	( 0.00)	0	( -)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順、PT は全体での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

\*1 全体：年齢 (高齢者 1) の区分問わずすべての重篤な副作用発現症例を対象とした  
重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない

### 3.5.9.2.2 75 歳以上の後期高齢者

75 歳以上の後期高齢者は 66 例であった。

75 歳以上の後期高齢者の副作用発現割合は 81.82% (54 例) であった。発現した主な副作用 (発現割合 10%以上) は下痢 30.30% (20 例) , 悪心 24.24% (16 例) , 肝機能異常 22.73% (15 例) , 食欲減退 15.15% (10 例) , 及び嘔吐 12.12% (8 例) であった。

75 歳以上の後期高齢者の重篤な副作用の発現割合は 12.12% (8 例) であった。2 例以上に発現した重篤な副作用は、肺炎、高血糖、及び肝機能異常各 3.03% (2 例) であった。

75 歳以上の後期高齢者で特別注意を要する副作用は認められなかった。

**Table 3-19 年齢別 (75 歳未満/75 歳以上) の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566		N=500		N=66		N=0	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	467	( 82.51)	413	( 82.60)	54	( 81.82)	0	( -)
感染症および寄生虫症	12	( 2.12)	9	( 1.80)	3	( 4.55)	0	( -)
肺炎	5	( 0.88)	3	( 0.60)	2	( 3.03)	0	( -)
尿路感染	2	( 0.35)	1	( 0.20)	1	( 1.52)	0	( -)
心内膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
細菌性髄膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
上咽頭炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
外耳炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
腹膜膿瘍	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
細菌性肺炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	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)	19	( 3.36)	19	( 3.80)	0	( 0.00)	0	( -)
非小細胞肺癌	16	( 2.83)	16	( 3.20)	0	( 0.00)	0	( -)
リンパ腫	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
副腎転移	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
中枢神経系転移	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
血液およびリンパ系障害	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
貧血	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
代謝および栄養障害	83	( 14.66)	70	( 14.00)	13	( 19.70)	0	( -)
食欲減退	72	( 12.72)	62	( 12.40)	10	( 15.15)	0	( -)
高血糖	5	( 0.88)	2	( 0.40)	3	( 4.55)	0	( -)
高尿酸血症	3	( 0.53)	3	( 0.60)	0	( 0.00)	0	( -)
低カリウム血症	3	( 0.53)	3	( 0.60)	0	( 0.00)	0	( -)
脱水	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
糖尿病	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
低アルブミン血症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
低ナトリウム血症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
高アミラーゼ血症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症 候群	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
精神障害	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
うつ病	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
不眠症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
神経系障害	8	( 1.41)	7	( 1.40)	1	( 1.52)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 2)			
	全体*1	75 歳未満	75 歳以上	不明・未記載
	N=566 発現症例数 (%)	N=500 発現症例数 (%)	N=66 発現症例数 (%)	N=0 発現症例数 (%)
浮動性めまい	3 (0.53)	2 (0.40)	1 (1.52)	0 (-)
味覚障害	3 (0.53)	3 (0.60)	0 (0.00)	0 (-)
脳梗塞	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
失神	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
眼障害	3 (0.53)	1 (0.20)	2 (3.03)	0 (-)
角膜炎	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
網膜静脈閉塞	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (1.52)	0 (-)
霧視	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (1.52)	0 (-)
心臓障害	9 (1.59)	8 (1.60)	1 (1.52)	0 (-)
徐脈	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (-)
心筋梗塞	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (-)
心膜炎	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (-)
不整脈	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (1.52)	0 (-)
心不全	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
心嚢液貯留	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
血管障害	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
血管炎	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14 (2.47)	13 (2.60)	1 (1.52)	0 (-)
間質性肺疾患	8 (1.41)	8 (1.60)	0 (0.00)	0 (-)
肺臓炎	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (-)
咳嗽	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
しゃっくり	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
肺障害	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
胸膜炎	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
誤嚥性肺炎	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (1.52)	0 (-)
肺胞出血	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (-)
胃腸障害	359 (63.43)	325 (65.00)	34 (51.52)	0 (-)
下痢	247 (43.64)	227 (45.40)	20 (30.30)	0 (-)

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
悪心	195	( 34.45)	179	( 35.80)	16	( 24.24)	0	( -)
嘔吐	106	( 18.73)	98	( 19.60)	8	( 12.12)	0	( -)
腹痛	14	( 2.47)	13	( 2.60)	1	( 1.52)	0	( -)
便秘	11	( 1.94)	9	( 1.80)	2	( 3.03)	0	( -)
膵炎	4	( 0.71)	3	( 0.60)	1	( 1.52)	0	( -)
上腹部痛	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
腹部不快感	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
下腹部痛	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
腸炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
胃食道逆流性疾患	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
胃腸出血	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
イレウス	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
腸管穿孔	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
流涎過多	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
口内炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
肝胆道系障害	126	( 22.26)	107	( 21.40)	19	( 28.79)	0	( -)
肝機能異常	92	( 16.25)	77	( 15.40)	15	( 22.73)	0	( -)
肝障害	27	( 4.77)	24	( 4.80)	3	( 4.55)	0	( -)
薬物性肝障害	3	( 0.53)	3	( 0.60)	0	( 0.00)	0	( -)
硬化性胆管炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
肝壊死	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
高ビリルビン血症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
胆道障害	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
皮膚および皮下組織障害	29	( 5.12)	28	( 5.60)	1	( 1.52)	0	( -)
発疹	17	( 3.00)	16	( 3.20)	1	( 1.52)	0	( -)
ざ瘡様皮膚炎	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
薬疹	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
皮膚乾燥	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
紅斑	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
光線過敏性反応	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
そう痒症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
斑状丘疹状皮疹	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
皮膚障害	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
蕁麻疹	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
筋骨格系および結合組織障害	3	( 0.53)	3	( 0.60)	0	( 0.00)	0	( -)
関節痛	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
筋攣縮	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
筋肉痛	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
横紋筋融解症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
腎および尿路障害	41	( 7.24)	35	( 7.00)	6	( 9.09)	0	( -)
腎機能障害	32	( 5.65)	27	( 5.40)	5	( 7.58)	0	( -)
腎障害	8	( 1.41)	7	( 1.40)	1	( 1.52)	0	( -)
蛋白尿	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
急性腎障害	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	( 6.71)	34	( 6.80)	4	( 6.06)	0	( -)
倦怠感	23	( 4.06)	21	( 4.20)	2	( 3.03)	0	( -)
発熱	9	( 1.59)	7	( 1.40)	2	( 3.03)	0	( -)
顔面浮腫	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
疲労	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
浮腫	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
熱感	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
肉芽腫	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
全身健康状態悪化	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
臨床検査	92	( 16.25)	83	( 16.60)	9	( 13.64)	0	( -)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	( 5.48)	30	( 6.00)	1	( 1.52)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	( 5.12)	27	( 5.40)	2	( 3.03)	0	( -)
血中クレアチニン増加	28	( 4.95)	25	( 5.00)	3	( 4.55)	0	( -)
血中アルカリホスファターゼ増加	13	( 2.30)	13	( 2.60)	0	( 0.00)	0	( -)
C-反応性蛋白増加	9	( 1.59)	7	( 1.40)	2	( 3.03)	0	( -)
心電図 QT 延長	8	( 1.41)	7	( 1.40)	1	( 1.52)	0	( -)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	( 1.24)	7	( 1.40)	0	( 0.00)	0	( -)
体重減少	5	( 0.88)	4	( 0.80)	1	( 1.52)	0	( -)
肝酵素上昇	4	( 0.71)	4	( 0.80)	0	( 0.00)	0	( -)
アミラーゼ増加	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
好酸球数増加	2	( 0.35)	1	( 0.20)	1	( 1.52)	0	( -)
リパーゼ増加	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
血小板数減少	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
白血球数減少	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
トランスアミナーゼ上昇	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
血中ビリルビン増加	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
血中ブドウ糖増加	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
血中カリウム減少	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
好中球数減少	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
プロトロンビン時間比増加	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
甲状腺機能検査異常	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
外科および内科処置	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
悪心・嘔吐の予防	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は全体での発現率が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

\*1 全体: 年齢 (高齢者 2) の区分問わずすべての副作用発現症例を対象とした

**Table 3-20 年齢別（75歳未満／75歳以上）の重篤な副作用発現状況（SOC, PT別）  
（安全性解析対象症例）**

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75歳未満		75歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	78	( 13.78)	70	( 14.00)	8	( 12.12)	0	( -)
感染症および寄生虫症	6	( 1.06)	3	( 0.60)	3	( 4.55)	0	( -)
肺炎	3	( 0.53)	1	( 0.20)	2	( 3.03)	0	( -)
心内膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
細菌性髄膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
腹膜膿瘍	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
尿路感染	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	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）	9	( 1.59)	9	( 1.80)	0	( 0.00)	0	( -)
非小細胞肺癌	7	( 1.24)	7	( 1.40)	0	( 0.00)	0	( -)
リンパ腫	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
副腎転移	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
代謝および栄養障害	10	( 1.77)	7	( 1.40)	3	( 4.55)	0	( -)
食欲減退	7	( 1.24)	6	( 1.20)	1	( 1.52)	0	( -)
高血糖	2	( 0.35)	0	( 0.00)	2	( 3.03)	0	( -)
脱水	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
低カリウム血症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
低ナトリウム血症	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	( 0.18)	0	( 0.00)	1	( 1.52)	0	( -)
神経系障害	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)
脳梗塞	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
失神	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
眼障害	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
角膜炎	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
心臓障害	4	( 0.71)	4	( 0.80)	0	( 0.00)	0	( -)
心筋梗塞	2	( 0.35)	2	( 0.40)	0	( 0.00)	0	( -)

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
心不全	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
心膜炎	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8 (1.41)	7 (1.40)	1 (1.52)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
間質性肺疾患	5 (0.88)	5 (1.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肺障害	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
誤嚥性肺炎	1 (0.18)	0 (0.00)	1 (1.52)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肺臓炎	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肺胞出血	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
胃腸障害	26 (4.59)	26 (5.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
悪心	14 (2.47)	14 (2.80)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
下痢	8 (1.41)	8 (1.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
嘔吐	5 (0.88)	5 (1.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
膵炎	3 (0.53)	3 (0.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
便秘	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
腹痛	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
腸管穿孔	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肝胆道系障害	12 (2.12)	10 (2.00)	2 (3.03)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肝機能異常	7 (1.24)	5 (1.00)	2 (3.03)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肝障害	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
肝壊死	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
高ビリルビン血症	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
薬物性肝障害	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
皮膚および皮下組織障害	2 (0.35)	2 (0.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
薬疹	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	
横紋筋融解症	1 (0.18)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	

SOC PT	年齢 (高齢者 2)							
	全体*1		75 歳未満		75 歳以上		不明・未記載	
	N=566	N=500	N=500	N=66	N=66	N=0	N=0	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
発熱	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
臨床検査	13	( 2.30)	13	( 2.60)	0	( 0.00)	0	( -)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	( 1.06)	6	( 1.20)	0	( 0.00)	0	( -)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	( 0.88)	5	( 1.00)	0	( 0.00)	0	( -)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	( 0.71)	4	( 0.80)	0	( 0.00)	0	( -)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	( 0.53)	3	( 0.60)	0	( 0.00)	0	( -)
C-反応性蛋白増加	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
血小板数減少	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)
肝酵素上昇	1	( 0.18)	1	( 0.20)	0	( 0.00)	0	( -)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント  
SOC は国際合意順, PT は全体での発現率が高い順→PT コード順に表示  
MedDRA/J version 24.0

\*1 全体: 年齢 (高齢者 2) の区分問わずすべての重篤な副作用発現症例を対象とした  
重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない

### 3.5.9.3 妊産婦

妊産婦の投与例は報告されなかった。

### 3.5.9.4 腎機能障害を合併する患者

投与開始時に腎機能障害を合併する患者 31 例の副作用発現割合は 93.55% (29 例) であった。  
2 例以上で発現した副作用は、下痢 61.29% (19 例)、悪心 32.26% (10 例)、腎機能障害各 29.03%  
(9 例)、嘔吐 25.81% (8 例)、食欲減退及び肝機能異常各 16.13% (5 例)、血中クレアチニン  
増加 12.90% (4 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.68% (3 例)、肝障害、腎障害、  
及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 6.45% (2 例) であった。

重篤な副作用が 3 例に発現した。発現した重篤な副作用の内訳は悪心が 3 例及び下痢が 1 例で  
あった。

副作用の発現割合は、腎機能障害を合併していない患者（81.87%）と比べて、腎機能障害を合併する患者（93.55%）で高い傾向であった。また、SOC「腎および尿路障害」に分類される副作用発現状況は腎機能障害（腎機能障害を合併する患者 29.03%，腎機能障害を合併していない患者 4.30%，以下同順），腎障害（6.45%，1.12%），蛋白尿（0，0.19%），急性腎障害（0，0.19%）であり、腎機能障害を合併する患者において腎機能に関連する副作用の発現頻度が高い傾向であった。しかしながら、これらの腎機能に関連する副作用はいずれも非重篤と判断され、管理可能であったと判断できることから、特別注意を要する傾向は認められなかった。

### 3.5.9.5 肝機能障害を合併する患者

投与開始時に肝機能障害を合併する患者 35 例（軽度 26 例，中等度 3 例，不明・未記載 6 例）のうち，28 例（軽度 19 例，中等度 3 例，不明・未記載 6 例）で副作用が発現した。2 例以上で発現した副作用は，下痢 45.71%（16 例），悪心 40.00%（14 例），肝機能異常 17.14%（6 例），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，及び血中クレアチニン増加各 11.43%（4 例），食欲減退，間質性肺疾患，及び腎機能障害各 8.57%（3 例），嘔吐，便秘，発疹，及び倦怠感各 5.71%（2 例）であった。

重篤な副作用が 6 例に発現した。発現した重篤な副作用の内訳は，非小細胞肺癌，間質性肺疾患，悪心，下痢，便秘，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，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例であった。

副作用の発現割合は，肝機能障害を合併していない患者（82.67%）と比べて，肝機能障害を合併する患者（80.00%）と同様であり，特別注意を要する傾向は認められなかった。

### 3.5.9.6 間質性肺疾患を合併する患者

投与開始時に間質性肺疾患を合併する患者は 7 例であり，副作用として間質性肺疾患（重篤，転帰「後遺症」）及び肺胞出血（重篤，転帰「死亡」）が各 1 例（14.29%）で発現した（同一症例）。

投与開始時に間質性肺疾患を合併していない患者は 559 例であり，副作用として間質性肺疾患 7 例（1.25%），肺臓炎 2 例（0.36%）を認め，そのうち 5 例が重篤で，転帰はいずれも「回復」又は「軽快」であった。

なお，間質性肺疾患の既往歴を有する患者では，間質性肺疾患の副作用の発現は認められなかった。

間質性肺疾患を合併する患者では，肺胞出血により死亡した症例が 1 例認められたが，症例数が限定的であり，特別注意を要する傾向は認めなかった。

### 3.5.9.7 心疾患を合併する患者

投与開始時に心疾患を合併する患者は 11 例であり、このうち心疾患の副作用を発現した症例は 2 例で、心電図 QT 延長は認められなかったものの、不整脈及び徐脈を発現した症例が各 1 例であった。いずれも非重篤であり、不整脈の転帰は「未回復」、徐脈の転帰は「回復」であった。

投与開始時に心疾患を合併しない患者は 555 例であり、心疾患の副作用を発現した症例は 7 例で、心電図 QT 延長は認められなかったものの、心筋梗塞及び心膜炎を発現した症例が各 2 例、徐脈及び心嚢液貯留を発現した症例が各 1 例であった。心筋梗塞 2 例及び心膜炎 1 例は重篤であり、転帰は心筋梗塞 1 例が「未回復」、心筋梗塞 1 例が「軽快」、及び心膜炎 1 例が「回復」、それ以外は非重篤であり、転帰は「軽快」又は「回復」であった。

なお、心疾患の既往歴を有する患者では、心疾患の副作用の発現は認められなかった。

心疾患を合併する患者で、特別注意を要する傾向は認めなかった。

## 3.6 有効性

有効性の結果は最終報告書に記載する。

## 4 考察

### 4.1 調査結果の概要

2016 年 3 月 28 日（本邦での初回承認日）から 2021 年 4 月 28 日（データカットオフ日）までに、922 例の症例が登録され、そのうち 571 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例は 566 例、有効性解析対象症例は 449 例であった。

安全性解析対象例 566 例のうち、65 歳以上の高齢者は 42.58%（241 例）、75 歳以上の後期高齢者は 11.66%（66 例）であった。肺癌ステージ分類では、ステージ IV の患者が 89.58%（507 例）であり、54.59%（309 例）は脳転移を有していた。

#### 4.1.1 安全性

副作用発現割合は 82.51%（467 例）であった。発現した主な副作用（発現割合 10%以上）は、下痢 43.64%（247 例）、悪心 34.45%（195 例）、嘔吐 18.73%（106 例）、肝機能異常 16.25%（92 例）及び食欲減退 12.72%（72 例）であった。

Grade 3 以上の副作用の発現割合は 24.91%（141 例）であった。発現した主な Grade 3 以上の副作用（発現割合 1%以上）は下痢 4.95%（28 例）、肝機能異常 4.24%（24 例）、悪心 4.06%（23 例）、食欲減退 2.83%（16 例）、嘔吐 2.30%（13 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.59%（9 例）、肝障害 1.24%（7 例）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1.06%（6 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は 45.05% (255 例) , 重篤な副作用の発現割合は 13.78% (78 例) であった。発現した主な重篤な副作用 (発現割合 1%以上) は悪心 2.47% (14 例) , 下痢 1.41% (8 例) , 非小細胞肺癌, 食欲減退, 及び肝機能異常各 1.24% (7 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.06% (6 例) であった。

なお, 臨床試験における副作用の発現割合は, 初回承認時の主な評価対象試験であった X2101 試験, X1101 試験, A2201 試験, 及び A2203 試験の本剤 750 mg で投与された患者 525 例の併合解析では 96.57% (507 例) , 効能又は効果の一変承認時の主な評価対象試験であった化学療法未治療患者を対象とした A2301 試験では 97.4% (184 例) , 用法及び用量の一変承認時の評価対象試験であった海外第 I 相試験 (A2112 試験) にて本剤 750 mg が空腹時に投与された 90 例では 91.1% (82 例) であった。発現した主な副作用は, いずれも胃腸障害や肝機能障害であった。

本調査と臨床試験では, 患者背景や観察期間が異なるため一概に比較はできないものの, 本調査期間中に認められた副作用の発現割合 (82.51%) は, 主な臨床試験の副作用の発現割合より低かった。また, 副作用の種類に関しては, 本調査では胃腸障害及び肝胆道系障害が多く, 臨床試験と同様の傾向であった。

重点調査項目の副作用発現頻度は, 「肝機能障害」 28.98% (164 例) , 「QT 間隔延長」 1.59% (9 例) , 「間質性肺疾患」 1.77% (10 例) , 「高血糖 (糖尿病を含む)」 1.24% (7 例) , 「悪心・嘔吐・下痢」 61.84% (350 例) , 「睇炎」 1.41% (8 例) , 「徐脈」 1.77% (10 例) , 「心膜炎」 0.53% (3 例) , 「感染症」 2.12% (12 例) であった。主な重点調査項目 (5 例以上) の重篤な副作用発現頻度は, 「悪心・嘔吐・下痢」及び「肝機能障害」が各 3.36% (19 例) , 「間質性肺疾患」及び「感染症」が各 1.06% (6 例) であった。主な重点調査項目 (発現割合 2%以上) の Grade 3 以上の副作用発現頻度は, 「悪心・嘔吐・下痢」が 9.54% (54 例) 及び「肝機能障害」が 8.30% (47 例) であった。重点調査項目について, 臨床試験の結果と比べ特別注意すべき傾向は認めなかった。

特別な背景を有する症例 (高齢者, 腎機能障害/肝機能障害/間質性肺疾患/心疾患を合併する患者) 及び患者背景要因別安全性解析の結果に, 安全性上の懸念点を認めなかった。

全体として, 本調査では胃腸障害及び肝胆道系障害が多く, 承認時までの臨床試験と同様の傾向であった。患者要因別でオッズ比の 95%信頼区間に 1 を含まなかった項目は, ECOG PS のみであった。ECOG PS 「2」～「4」の全身状態がより悪い患者での副作用発現割合が低かった一因として, 原疾患増悪や有害事象により本剤投与が早期に中止されて本剤使用期間が比較的短いこと等が推測されるが, 特別注意を要する傾向は認めなかった。

本調査で得られた結果から, 承認時と比較し発現割合が特に高い副作用や, 新たに注目すべき副作用等はみられず, 特段対処すべき問題点は認められなかった。引き続き有害事象及び副作用の発現状況等を注意して観察し, 添付文書等を用いて医師及び医療機関へ注意喚起を実施していく。

#### **4.1.2 有効性**

有効性の結果は最終報告書に記載する。

### **5 結論**

安全性に関して、承認時と比較し発現割合が特に高い副作用や、新たに注目すべき副作用等は見られず、特段対処すべき問題点は認められなかった。