

えるものではないと考える。しかし、①本剤は「抗悪性腫瘍剤の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について（平成17年11月1日薬食審査発第1101001号）の適用以前に承認申請が行われ、「抗悪性腫瘍剤の臨床評価方法に関するガイドライン」について（平成3年2月4日薬新薬第9号）に基づき申請された品目であること、②直前に承認された塩酸ゲムシタピンの治療成績（機構注：塩酸ゲムシタピンの申請資料として提出された胆道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験の奏効割合は17.5%（7/40例、95%信頼区間：[7.3%, 32.8%]））に比して特段劣る結果ではないと考えられること、③胆道癌の標準的な治療薬として確立した抗悪性腫瘍剤が現時点ないことを考慮した場合、本剤の二つの国内第Ⅱ相試験で胆道癌に対して一定の奏効割合が認められていることから、本剤の一定の有効性は期待できると判断できること、④申請者は今後、生存期間についての検討を行う臨床試験を実施する予定であること（「6）製造販売後の検討事項について」の項参照）から、提出された臨床試験成績をもって、本剤を治療選択肢の一つとして承認することは可能と判断する。

## （2）安全性について

### ①既承認の癌腫との安全性の差異について

機構は、胆道癌患者を対象として実施された臨床試験で認められた有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）のプロファイルは、既承認の癌腫患者と比較して大きく変わるものではないと判断した。一方、有害事象の発現頻度について、提出された前期及び後期第Ⅱ相試験では、既承認の癌腫に対して本剤を用いた場合と比較して有害事象の発現率が高く、Grade 3以上の有害事象が認められた症例の割合は、胆道癌では61.0%（36/59例）、他の癌腫では40.1%（232/578例）であったことから、機構は、胆道癌と既承認の癌腫における本剤の安全性の差異について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

前期及び後期第Ⅱ相試験において、他の癌腫と比較して15%以上発現率が高かった有害事象及び胆道癌におけるGrade 3以上の発現率が5%以上高かった有害事象を下表に示す。

胆道癌では、肝胆道系の臨床検査値異常及び胃腸障害の有害事象発現率が他の癌腫より高かった。その原因として、胆道癌患者では腫瘍による胆管の閉塞によって黄疸、胆管炎が特有の症状として認められ、それに伴い肝胆道系検査値異常が発現することが考えられ、胆道癌の病状の進行は他癌腫と比べて病状の進行が早いためと考える。

また、今回提出した臨床試験ではNCI CTC ver2.0に基づいて評価している一方、既承認の癌腫578例（前治療が行われたタキサン無効乳癌症例の55例、膵癌の59例を除く）では日本癌治療学会薬物有害反応基準に基づいて評価しており、評価基準の差異がある。「疲労」については、胆道癌ではNCI CTC ver2.0に準拠して「疲労（嗜眠、倦怠感、無力）」で集計したのに対して、その他の癌腫では日本癌治療学会薬物有害反応基準を用いて「倦怠感」で集計したため、胆道癌と他の癌腫との差が生じたと考える。「リンパ球数減少」についても、胆道癌と他の癌腫では判定基準が異なるため、十分な比較は困難である。

胆道癌における発現率が他の癌腫より15%以上高かった有害事象 MedDRA/J (ver8.0)

	胆道癌 (59例)	胆道癌以外の既承認癌腫 (578例)
嘔吐	33.9% (20例)	13.5% (78例)
便秘	16.9% (10例)	1.7% (10例)
悪心	47.5% (28例)	28.7% (166例)
発熱	44.1% (26例)	25.6% (148例)
疲労	50.8% (30例)	0% (0例)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61.0% (36 例)	33.2% (192 例)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	49.2% (29 例)	29.8% (172 例)
血中ビリルビン増加	57.6% (34 例)	28.4% (164 例)
血中アルブミン減少	57.6% (34 例)	40.1% (232 例)
血中ブドウ糖増加	22.0% (13 例)	2.2% (13 例)
C-反応性蛋白増加	16.9% (10 例)	0.3% (2 例)
血小板数減少	32.2% (19 例)	15.4% (89 例)
リンパ球数減少	49.2% (29 例)	1.9% (11 例)
好中球数増加	23.7% (14 例)	8.1% (47 例)
尿中血陽性	15.3% (9 例)	0.2% (1 例)
尿中ブドウ糖陽性	30.5% (18 例)	10.6% (61 例)
尿中蛋白陽性	37.3% (22 例)	13.8% (80 例)
尿中ウロビリリン陽性	33.9% (20 例)	10.9% (63 例)
胆管炎	15.3% (9 例)	0% (0 例)
背部痛	16.9% (10 例)	1.7% (10 例)
色素沈着障害	44.1% (26 例)	21.6% (125 例)

胆道癌における Grade 3 以上の発現率が 5%以上高かった有害事象 MedDRA/J (ver8.0)

	胆道癌 (59 例)	胆道癌以外の既承認癌腫 (578 例)
悪心	5.1% (3 例)	0% (0 例)
疲労	13.6% (8 例)	0% (0 例)
発熱	6.8% (4 例)	0.2% (1 例)
胆管炎	6.8% (4 例)	0% (0 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8.5% (5 例)	0.5% (3 例)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8.5% (5 例)	0.2% (1 例)
血中ビリルビン増加	18.6% (11 例)	2.2% (13 例)
血中ナトリウム減少	6.8% (4 例)	0.5% (3 例)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8.5% (5 例)	0% (0 例)
リンパ球数減少	22.0% (13 例)	0% (0 例)
食欲不振	15.3% (9 例)	9.0% (52 例)

機構は、申請者の説明を概ね了承したが、癌腫間での有害事象の頻度の違いについて、以下のように考える。

胆道癌患者における本剤の薬物動態について、既承認の癌腫の患者と大きな違いは見出されていないと判断しており（「4.1 臨床薬物動態に関する資料」の項参照）、有害事象の頻度の違いの要因を薬物動態から説明することは困難であると考えられるものの、胆道癌の特徴として、胆管閉塞によるビリルビン上昇、肝機能障害、胆管炎等の合併が多く認められることがあり、これらの要因が有害事象の発現頻度に影響する可能性もあると考える。有害事象の発現頻度が既承認の癌腫より高くなった原因は、今回提出された本剤の胆道癌を対象とした臨床試験の症例数が比較的少ないこともあり、十分明らかにされたとは言えず、医療現場には臨床試験で得られた安全性情報を提供するとともに、製造販売後にも引き続き情報を収集する必要があると考える。

## ②減黄処置の施行について

機構は、胆道ドレナージ、胆管ステント施行等の減黄処置を本剤投与前に施行された症

例と施行されなかった症例で安全性に差異がないか申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

減黄処置の有無別のいずれかのサブグループで30%以上の発現率を示し、かつ発現率の差が20%以上の有害事象は、嘔吐、発熱、胆管炎、白血球数増加、血中ビリルビン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であった。有害事象発現率が、処置有の症例で高く、処置無の症例で低い有害事象は、嘔吐、発熱、胆管炎、白血球数増加であった。一方、有害事象発現率が処置有の症例で低く、処置無の症例で高い有害事象は、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

事象	減黄処置あり	減黄処置なし
嘔吐	52.6% (10/19 例)	25.0% (10/40 例)
発熱	57.9% (11/19 例)	37.5% (15/40 例)
胆管炎	31.6% (6/19 例)	7.5% (3/40 例)
白血球数増加	42.1% (8/19 例)	20.0% (8/40 例)
血中ビリルビン増加	42.1% (8/19 例)	65.0% (26/40 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42.1% (8/19 例)	70.0% (28/40 例)

この結果から、減黄処置の有無によって特徴的に発現する有害事象に違いが見られるものの、減黄処置の施行が原因で投与継続が困難となった症例はなく、投与の継続性に問題はなないと考えられる。

以上より、減黄処置の施行の有無によって安全性に差異はないと考えられるが、検討された症例数が少なかったため、使用成績調査にて減黄処置の有無を調査対象項目とすることによって、更に検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

### 3) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績より胆道癌について本剤の一定の有用性が期待できると考えられることから、当該領域での薬剤の選択肢が極めて限られている状況であることも考慮し、効能・効果を「胆道癌」とすることが妥当であると判断した。

また機構は、本剤を用いた胆道癌の術後補助化学療法の開発予定について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

胆道癌における術後補助化学療法の報告は数少なく、近年では Takada らの報告 (Cancer 2002 15: 1685-95) のみである。当該試験では、膵癌及び胆道癌患者 508 例を対象として、切除時に MMC を投与し、5-FU を 1 週後と 3 週後に 5 日間静脈内投与後、5-FU を経口投与する群 (MF 群) と手術単独群が比較検討されている。その結果、胆嚢癌 112 例において、MF 群 (69 例) の 5 年生存率は 26.0%、手術単独群 (43 例) で 14.4% であり、MF 群で有意に優れる結果であったが (p=0.0367, Log-Rank 検定)、胆管癌と乳頭部癌では群間に有意差は認められていない。当該試験成績から、5-FU に代謝される本剤を胆道癌の術後補助化学療法として使用した場合に有用である可能性が考えられる。しかしながら、製造販売後においては、前期及び後期第 II 相試験で示唆された胆道癌に対する本剤の有用性を検証するために、進行胆道癌治療における本剤の位置付けを明確にすることが重要と考え、進行胆道癌を対象とした臨床試験の実施を優先する予定である。

機構は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することを申請者は予定しており、胆道癌の術後補助療法については今後の検討課題であると理解し、申請者の回答を了承した。

4) 用法・用量について

機構は、今般の申請において、提出された臨床試験成績において胆道癌患者における一定の有効性が示されていること、及び胆道癌患者における本剤の薬物動態パラメーターが既承認の癌腫と比較して、個体間変動を超えるような違いは認められていないことから、前期及び後期第II相試験での設定を基本とした既承認（現行）の用法・用量を設定することが妥当と判断した。

機構は、胆道癌治療における本剤と他の抗悪性腫瘍薬や放射線療法との併用の今後の開発予定について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

国内において根治術不能の胆道癌に対する標準的治療は存在しないと考えられ、また本邦において放射線療法と化学療法の併用療法についての報告もなかった。単剤又は多剤併用化学療法についての報告も比較的小規模な試験が殆どであり、結果も様々である。海外でも同様の状況である。現在、胆道癌を対象とした国内臨床試験として、テガフル・ウラシル配合剤/DXR 併用療法の後期第II相試験が実施中であり、海外では9試験（単剤の第II相試験2試験、併用療法の第I/II相試験又は第II相試験が4試験（うちGEMとの併用療法が3試験）、第III相試験は第II/III相試験を含めて3試験が実施中である（<http://www.clinicaltrials.gov/ct/search?term=biliary+tract+cancer&submit=Search>）。また、膵癌を対象とした臨床研究で本剤とGEMを併用した場合に良好な抗腫瘍効果と生存期間が示されており、胆道癌を対象とした本剤とGEM併用に対する有用性の検討が行われる可能性が考えられる。

現在実施中の胆道癌を対象とした臨床試験の概略

regimen	例数	前治療 (化学療法、 放射線療法 の有無)	Phase	国内・ 海外	登録期間 (又は試験期間)	試験期間	PS	進捗度	癌種	評価項目
UFT + ADR	61	無	II 後期	国内	登録期間: 2005年1月～ 2006年3月	1年間	ECOG PS0-1	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌、 乳頭部癌	主要エンドポイント: 奏効率 副次エンドポイント: 全生存期間, TTP, 安全性
GEM + Pemetrexed 2Na	最大 55	無	I/II	海外 (米団)	2005年10月 Phase I 終了		ECOG PS0-2	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌、 乳頭部癌	エンドポイント: 最大副作用, 6ヶ月生存率, 奏効率, TTP, 全生存期間
Cape + GEM	19-44	無	II	海外 (米団)	試験期間: 3年間		XPS60-80	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌	主要エンドポイント: 症状緩和効果 副次エンドポイント: 全生存期間, TTP
GEM + LAP	31-78	無	II	海外 (米団)	登録期間: 10～2005年2月	2年間	ECOG PS0-2, KPS60-100	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 乳頭部癌	エンドポイント: 副作用小効果, 安全性, 毒性からの回復期間, TTP
Cape + L-OHP + Bevacizumab + RT	26	無	II	海外 (米団)	試験期間: 2004年12月～		ECOG PS0-2	局所進行	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌	主要エンドポイント: PFS, 1年生存率 副次エンドポイント: 安全性
Sorafenib	25-50	無	II	海外 (米団)	登録期間: 8.3～2005年7月	3年間	Zutrod PS0-2	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌	エンドポイント: 奏効率, 全生存期間, PFS, TTP, 副作用, 分子マーカー
Bonezomb	20-35	レゾメン まで可	II	海外 (米団)	登録期間: 12～2005年9月	1年間	ECOG PS0-2	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌	主要エンドポイント: 奏効率 副次エンドポイント: TTP, 全生存期間, 腫瘍と末梢血中プロテアソームの阻害 程度の関連性: 有効性と分子マーカーの関連性
3-FU + CDDP + RT GEM + L-OHP	170	無	II/III	海外 (米団)	試験期間: 2年間		WHO PS0-2	局所進行	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌	主要エンドポイント: (Phase II) 3ヶ月までの罹患率, (Phase III) 全生存期間 副次エンドポイント: (Phase II) 安全性, QOL, (Phase III) QOL
XL119	600	無	III	海外 (米団, EU)	試験期間: 2004年9月～		ECOG PS0-2	局所進行	胆嚢癌、 肝内胆管癌	主要エンドポイント: 生存期間 副次エンドポイント: TTP, 症状緩和効果, 安全性
GEM GEM + CDDP	400	無	III	海外 (UK)	試験期間: 2005年3月～	3年間	ECOG PS0-2	局所進行、 遠隔転移	胆嚢癌、 肝内胆管癌、 肝外胆管癌、 乳頭部癌	主要エンドポイント: 全生存期間 副次エンドポイント: PFS, 安全性, QOL

UFT: テガフル・ウラシル配合剤、GEM: 塩酸ゲムシタピン、L-OHP: オキサリプラチン、ADR: 塩酸ドキシソルピシン、CDDP: シスプラチン、Cape: カペシタピン、LV: ホリナートカルシウム、RT: 放射線療法

機構は、将来的に本剤とGEMが併用される可能性はあるものの、現時点においては併用投与の知見は十分得られていないことから、現時点での本剤の使用法は今回の臨床試験

で検討された単独投与が選択されるものと判断している（「5）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

#### 5) 製造販売後の検討事項について

機構は、今回の申請に際して提出された臨床試験は非対照デザインであり、生存期間に関する検討は十分に行われていないと考える。製造販売後に検討すべき課題について申請者に説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

胆道癌では、疾患の特性から胆道閉塞を伴う症例（ステント等による減黄処置例を含む）が存在するが、当該症例における本剤の安全性については、他癌腫における治験成績や使用成績調査のみでは十分に確認できていない。胆道癌患者での使用成績調査により、当該症例の安全性を確認できることになると考えており、その目標症例数は、発現率1%の副作用を捕捉できるように300例と設定した。更に、胆道癌患者を対象とした第Ⅱ相試験において3例のみであったKPS 80%の症例、第Ⅱ相試験では除外したKPS 80%未満や75歳以上の症例における本剤の安全性情報について収集する予定である。

また、製造販売後臨床試験については、現在海外で実施中の臨床試験（[http://www.clinicaltrials.gov/ct/search?term=biliary+tract+cancer&submit=Search.](http://www.clinicaltrials.gov/ct/search?term=biliary+tract+cancer&submit=Search)）の結果から仮の標準治療が設定され、新規治療法の位置付けが検証されていくと考えられる。これらの試験のうち特に、2005年5月から英国で実施中の「切除不能な局所進行又は転移巣を有する胆管癌又はその他の胆管癌を対象としたGEM/CDDP併用投与とGEM単独投与との第Ⅲ相比較試験」の結果を見定めた上で設定するのが妥当と考えられる。当該第Ⅲ相試験から選択された比較対照アームに応じて、適切な試験アーム（本剤の単独投与又は本剤を含む併用投与）、仮説及びエンドポイントを設定し、必要とされる目標症例数に応じて実施体制、医療機関数及び実施国等を検討する。現時点での計画では、生存期間又は1年生存率等を主要評価項目とし、副次的にTTP等を評価する予定であり、原発巣の腫瘍縮小が評価できない局所進行例や肝内胆管癌についても試験の対象患者に含める予定である。当該第Ⅲ相試験が2005年5月より開始され追跡期間が3年間であることを考慮し、本剤の比較試験は20年頃開始する予定である。

機構は、製造販売後調査に関する申請者の回答を了承し、また製造販売後臨床試験については、以下のように考える。

胆道癌に対する標準的な化学療法は現時点では存在しないものの、国内外の医療現場では5-FU、GEM等の抗悪性腫瘍薬が用いられている状況を考慮すると、対照群の設定にあたっては、現在検討されている海外臨床試験の状況、特に2005年5月から英国で実施中の「切除不能な局所進行又は転移巣を有する胆管癌又はその他の胆管癌を対象としたGEM/CDDP併用投与とGEM単独投与との第Ⅲ相比較試験」の状況を考慮する必要があるとする申請者の計画は受け入れ可能と判断した。ただし、胆道癌に対する第Ⅲ相試験が実施されずに長期間に渡り本剤の臨床的有用性が検証されないことは好ましくないと考えており、当該試験を可能な限り速やかに実施し、当該試験結果を速やかに公表する必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

#### 4.3 臨床試験において認められた有害事象等

##### 1) 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験 (19 例) における Grade 3 以上の有害事象発現割合 (%) (観察期間終了まで) MedDRA/J (Ver. 5.1)

有害事象	例数	割合 (%)	有害事象	例数	割合 (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	10.5	赤血球数減少	1	5.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	10.5	白血球数増加	1	5.3
C-反応性蛋白増加	1	5.3	血小板数減少	1	5.3
血中ビリルビン増加	6	31.6	尿量減少	1	5.3
血中コリンエステラーゼ減少	1	5.3	食欲不振	5	26.3
ヘモグロビン減少	1	5.3	脳梗塞	1	5.3
リンパ球数減少	5	26.3	呼吸困難	1	5.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	21.1	心房細動	1	5.3
血中アルブミン減少	2	10.5	洞性頻脈	1	5.3
血中クレアチニン増加	1	5.3	腹痛 NOS	1	5.3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.3	下痢 NOS	1	5.3
血中カリウム増加	1	5.3	悪心	1	5.3
血圧低下	1	5.3	口内炎	1	5.3
血中ナトリウム減少	1	5.3	疲労	4	21.1
血中尿素増加	1	5.3	発熱	1	5.3
血中ブドウ糖増加	1	5.3	大腿骨骨折	1	5.3
好中球数減少	1	5.3	機械的イレウス	1	5.3
好中球数増加	1	5.3	胆管炎 NOS	2	10.5

前期第Ⅱ相試験 (19 例) における治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象発現割合 (%) (観察期間終了まで) MedDRA/J (Ver. 5.1)

有害事象	例数	割合 (%)	有害事象	例数	割合 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	31.6	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	4	21.1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	31.6	尿潜血陽性	1	5.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	10.5	尿中蛋白陽性	1	5.3
ヘマトクリット減少	6	31.6	白血球数減少	8	42.1
ヘモグロビン減少	8	42.1	嗅覚錯誤	1	5.3
リンパ球数減少	3	15.8	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	5.3
血小板数減少	2	10.5	悪心	7	36.8
血清総蛋白減少	1	5.3	下痢 NOS	5	26.3
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	2	10.5	口内炎	4	21.1
血中アルブミン減少	2	10.5	色素沈着障害 NOS	3	15.8
血中コリンエステラーゼ減少	1	5.3	食欲不振	5	26.3
血中ナトリウム減少	2	10.5	発熱	1	5.3
血中ビリルビン増加	2	10.5	疲労	2	10.5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.3	発疹 NOS	1	5.3
血中塩化物減少	1	5.3	口唇炎	1	5.3
好中球数減少	7	36.8	腹部不快感	1	5.3
赤血球数減少	11	57.9	嘔吐 NOS	4	21.1

治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象のうち Grade 3 以上の臨床検査値異常は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ナトリウム減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、赤血球数減少各 1 例 (5.3%) であり、Grade 3 以上の所見は、疲労、食欲不振が各 2 例 (10.5%)、下痢 NOS、口内炎、発熱、悪心が各 1 例 (5.3%) であった。いずれも Grade 4 の事象はなかった。

## 2) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験(40例)における Grade 3 以上の有害事象発現割合(%) (4コースまで) MedDRA/J(Ver.8.0)

有害事象	例数	割合 (%)	有害事象	例数	割合 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	7.5	腸管閉塞	1	2.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	7.5	腹腔内出血	1	2.5
血中アルブミン減少	1	2.5	悪心	2	5.0
血中ビリルビン増加	5	12.5	嘔吐	2	5.0
血中カリウム減少	2	5.0	浮腫	1	2.5
血中ナトリウム減少	3	7.5	発熱	3	7.5
血中尿素増加	1	2.5	胆管炎	2	5.0
$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.5	肝膿瘍	1	2.5
ヘマトクリット減少	4	10.0	黄疸	2	5.0
ヘモグロビン減少	6	15.0	肝不全	1	2.5
リンパ球数減少	8	20.0	肺炎	1	2.5
好中球数減少	2	5.0	胸水	1	2.5
赤血球数減少	4	10.0	膿胸	1	2.5
白血球数減少	2	5.0	低酸素症	1	2.5
血中アルカリホスファターゼ増加	1	2.5	体重増加	1	2.5
播種性血管内凝固	2	5.0	食欲不振	4	10.0
高血糖	1	2.5	敗血症性ショック	1	2.5
上室性頻拍	1	2.5	尿路感染	1	2.5
食道穿孔	1	2.5	真菌感染	1	2.5
上部消化管出血	1	2.5	縫合断裂	1	2.5
血便排泄	2	5.0	脱水	1	2.5
胃腸出血	1	2.5	尿量減少	1	2.5
十二指腸潰瘍	1	2.5	疲労	4	10.0
便秘	1	2.5			

後期第Ⅱ相試験(40例)における治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象発現割合(%) (4コースまで) MedDRA/J(Ver.8.0)

有害事象	例数	割合 (%)	有害事象	例数	割合 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	40.0	腹部膨満	1	2.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10	25.0	腹痛	3	7.5
血中アルブミン減少	17	42.5	腹水	1	2.5
血中ビリルビン増加	18	45.0	口唇炎	5	12.5
血中クロール減少	5	12.5	下痢	8	20.0
血中クレアチン増加	3	7.5	消化不良	2	5.0
血中乳酸脱水素酵素増加	9	22.5	腸炎	2	5.0