タルセバ錠 25, 100 mg

（エルロチニブ塩酸塩）

［膵癌］

第2部（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英語名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase（= GPT）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	aspartate aminotransferase（= GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	CRF
CSR	clinical study report	総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR－チロシンキナーゼ阻害剤
GEM	gemcitabine	ゲムシタビン
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
INR	international normalized ratio	国際標準化比
KPS	Karnofsky performance status	–
MAH	Marketing Authorization Holder	販売承認所有者
MedDRA	Medical dictionary for Drug Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI CTC	US National Cancer Institute- common toxicity criteria	米国国立癌研究所共通毒性規準
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系抗炎症薬
NSCLC	non small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	progressive disease	病勢進行
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	基本語
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	stable disease	病勢安定（不変）
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
SOC	system organ class	器官別大分類
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症

目次

頁
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への暴露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 PA.3 試験 9
2.7.4.1.1.2 OSI-774-155 試験 9
2.7.4.1.1.3 JO20302/21097 試験 10
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 10
2.7.4.1.2.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 10
2.7.4.1.2.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 14
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.1.3.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 16
2.7.4.1.3.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 17
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 20
2.7.4.2.1.1.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 20
2.7.4.2.1.1.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 22
2.7.4.2.1.2 死亡 25
2.7.4.2.1.2.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 25
2.7.4.2.1.2.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 27
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 27
2.7.4.2.1.3.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 27
2.7.4.2.1.3.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 28
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 29
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 29
2.7.4.2.1.4.2 休薬・減量に至った有害事象 31
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.7.4.2.1.5.1 皮膚および皮下組織障害 34
2.7.4.2.1.5.2 胃腸障害 35
2.7.4.2.1.5.3 呼吸器，胸郭および縦隔障害 37
2.7.4.2.1.5.4 眼障害 49
2.7.4.2.1.5.5 感染症および寄生虫症 50
2.7.4.2.1.5.6 肝胆道系障害 51
2.7.4.2.1.5.7 神経系障害 51
2.7.4.2.1.5.8 出血性事象 52

2.7.4.2.1.5.9 その他の器官系 53
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 54
2.7.4.3 臨床検査値の評価 54
2.7.4.3.1 血液学的パラメータ 54
2.7.4.3.1.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 54
2.7.4.3.1.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 55
2.7.4.3.2 生化学的パラメータ 55
2.7.4.3.2.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 55
2.7.4.3.2.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 56
2.7.4.3.3 凝固パラメータ 56
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.4.1 海外臨床試験（PA.3 試験及び OSI-774-155 試験） 57
2.7.4.4.2 国内臨床試験（JO20302/21097 試験） 58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 58
2.7.4.5.1 内因性要因 58
2.7.4.5.1.1 性別，人種，年齢，全身状態 58
2.7.4.5.1.2 肝障害 60
2.7.4.5.1.3 腎機能不全 61
2.7.4.5.2 外因性要因 61
2.7.4.5.2.1 喫煙 61
2.7.4.5.3 薬物相互作用 61
2.7.4.5.3.1 抗凝固薬との相互作用 61
2.7.4.5.3.2 CYP3A4 阻害剤との相互作用 61
2.7.4.5.3.3 プロトンポンプ阻害剤との相互作用 62
2.7.4.5.3.4 H_2受容体拮抗剤との相互作用 62
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.5.5 過量投与 62
2.7.4.5.6 薬物乱用 63
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 63
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 63
2.7.4.6 市販後データ 63
2.7.4.6.1 安全性定期報告（第 3 回，調査単位期間：2008 年 5 月 18 日～2008 年 11 月 17 日） 64
2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査 64
2.7.4.6.1.2 製造販売後臨床試験 64
2.7.4.6.1.2.1 継続投与試験（JO18682 試験） 64
2.7.4.6.1.2.2 非小細胞肺癌を対象としたタルセバ錠投与例の ILD 発現予測因子検討試験（JO21661 試験） 65

2.7.4.6.1.2.3 国内で集積された副作用・感染症例報告からの検討 65
2.7.4.6.1.2.4 ILD 様事象に関する検討 65
2.7.4.6.2 定期的安全性最新報告（PSUR） 65
2.7.4.6.2.1 定期的安全性最新報告の概要（No.1030826） 65
2.7.4.6.2.1.1 間質性肺疾患 67
2.7.4.6.2.1.2 Drug Safety Report（DSR） 67
2.7.4.6.2.1.3 その他安全性情報 69
2.7.4.6.2.2 定期的安全性最新報告の概要（No.1032211） 70
2.7.4.6.2.2.1 Drug Safety Report 71
2.7.4.6.3 市販後データの結論 71
2.7.4.7 付録 73

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本項では，海外第 III 相試験（PA.3試験）に加え，海外第 Ib 相用量漸増試験（OSI-774-155試験）及び国内第 II 相試験（JO20302/21097試験；JO20302試験の継続投与試験である JO21097試験を併合）をゲムシタビン（以下，GEM）とタルセバ錠（以下，本剤）併用時の安全性評価の根拠となる試験を記述した（表 2.7.4.1.1-1）。海外の2試験では合計308例の患者が本剤1日100 mg 又は150 mg を，国内臨床試験では106例の患者が本剤1日100 mg を投与された。海外PA.3試験と OSI-774-155試験をそれぞれ2.7.4.1.1.1項及び2.7.4.1.1.2項に，国内 JO20302/21097試験を2.7.4.1.1.3項に詳述した。

また，海外臨床試験と国内臨床試験に分けて安全性の結果を示したが，海外臨床試験については PA.3試験の結果を中心に示し，OSI-774-155試験は膵癌以外の固形癌患者を含む小規模な試験であるため PA.3試験との安全性データベースの統合は行わず，要点のみを示した。これら海外臨床試験の GEM は，海外の承認用法・用量（1サイクル目は週1回7週連続投与1週休薬，以降は週1回3週連続投与1週休薬）で本剤100 mg 若しくは150 mg と併用したときの安全性を評価した。一方，JO20302/21097試験の GEM は，国内の承認用法・用量（週1回3週連続投与1週休薬）で本剤100 mg と併用したときの安全性を評価した。

本剤150 mg の投与例数は PA.3試験の本剤群で282例中23例，OSI-774-155試験で26例中14例の合計37例と少なく，これら2試験とも用量間での安全性の直接比較が可能な用量設定試験としてデザインされたものではなかった。また，PA.3試験で本剤150 mg を投与した症例は少なかったため，この用量での本剤の安全性及び有効性に関して明確な結論を導くことはできなかった。

以上のことから，本項では申請用量である本剤100 mg を GEM と併用した際の安全性評価を主体とし，PA.3試験の100 mg コホート及び JO20302/21097試験の安全性を中心に示すこととした。本文中の PA.3試験の要約表は適宜100 mg コホート及び150 mg コホートについて示し，併合コホート（100 mg コホート＋150 mg コホート）の要約表は付録（2.7.4.7項）に示した。

膵癌を対象とした進行中の臨床試験の概要は2.7.6項に示した。関連情報が膵癌患者での GEM と本剤の併用療法の安全性の評価に影響すると思われる場合を除き，本項には示さなかった。

評価の対象となる有害事象は，試験下で発現した事象（海外2試験では，治験薬投与中及び治験薬の最終投与から30日以内に発現した事象，JO20302/21097試験では，治験薬投与中及び最終投与4週以内又は後治療開始時までに発現した事象），ベースライン時にも認められたが試験期間中に重症度が悪化した事象，発現日が不明又はベースライン時からの重症度の悪化は認められないが治験薬との因果関係がありと判定された事象等としたが，試験間で評価に影響を及ぼす違いはないと考えられた。

PA.3試験では，あらかじめ CRF（以下，CRF）の有害事象ページに11の有害事象用語（食欲不振，下痢，眼乾燥，疲労，頭痛，角膜炎，悪心，発疹，疼痛，体重減少，嘔吐）が印字されており，該当の有害事象が発現した場合に選択する形式が，他の事象については空白の欄に米国国立癌研究所共通毒性基準（NCI CTC）の用語を自由記入する形式が採られた。なお，「疼痛」については詳細を追記するための記入場所が設けられていた。OSI-774-155試験及び JO20302/21097試験の CRF では，治験責任／分担医師，治験協力者記入用の空白欄のみが提供された。

PA.3試験の安全性解析で示した有害事象は MedDRA v6.1を用いてコード化し，OSI-774-155試験では MedDRA v5.0を用いてコード化した。また，JO20302/21097試験は MedDRA v10.0を用いてコード化した。重篤な有害事象は ICH E2A ガイドラインの定義を用いた。PA.3試験及び OSI-774-155試験については重症度を NCI CTC v2.0に基づき評価し，JO20302/21097試験では CTCAE v3.0を用いて評価した。因果関係評価について，PA.3試験では unrelated，unlikely，possible，probable，definite の5段階で，OSI-774-155試験では unrelated，remote，possible，probable，related の5段階で評価された。これら2試験では possible，probable，definite あるいは related と判定された事象を治験薬との「関連がある」事象とした。一方，JO20302/21097試験では4段階で評価され，「関連なし」以外の，「わずかにあり」，「可能性あり」，「多分あり」と判定された事象を治験薬との「因果関係が否定できない」事象とした。PA.3試験及び OSI-774-155試験では，これら因果関係評価は本剤（PA.3試験では本剤若しくはプラセボ）と GEM のそれぞれについて行われたが，JO20302/21097試験では本剤と GEM を合わせた治験薬との因果関係として評価された。

また，本剤の特徴的有害事象の1つである間質性肺疾患（以下，ILD）様事象について，本項では JO20302/21097試験の効果安全性評価委員会で本剤による薬剤性の ILD と判定された事象は ILD と表記し，それ以外の海外臨床試験，国内製造販売後調査では，ILD を疑う肺疾患を広く含めた MedDRA PT で検索・集計を行い，ILD 様事象と表記した。なお，JO20302/21097試験で薬剤性と判定された“ILD”と区別するため，MedDRA PT としての間質性肺炎は略語を用いずに記載した。

表 2.7.4.1.1-1　GEM 併用時の安全性評価に用いた試験一覧

試験名 開発の相 国名	試験目的	試験デザイン	用法・用量	1回以上投与された患者数	対象	登録症例数 (F: 女性／M: 男性) 及び 年齢中央値（範囲）
PA.3試験 第 III 相 カナダ他	有効性，安全性及び母集団 PK の検討	無作為化 プラセボ対照 二重盲検試験	本剤／プラセボ100 mg 若しくは150 mg (po), 1日1回連日 GEM 1000 mg/m^2 (iv) ・ｻｲｸﾙ1: 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43日目/8週 ・ｻｲｸﾙ2以降: 1, 8, 15日目/4週ｻｲｸﾙ	本剤： 100 mg: 259 150 mg: 23 プラセボ： 100 mg: 256 150 mg: 24	切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者	本剤*： 149F/136M 63 (37 – 84) プラセボ*： 122F/162M 64 (36 – 92)
OSI-774-155 試験 第 Ib 相 米国	安全性（MTD, DLT）及び PK の検討	用量漸増非盲検試験	本剤100 mg 若しくは150 mg (po), ｻｲｸﾙ1の3日目より1日1回連日 GEM 1000 mg/m^2 (iv) ・ｻｲｸﾙ1: 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43日目/8週 ・ｻｲｸﾙ2以降: 1, 8, 15日目/4週ｻｲｸﾙ	本剤： 100 mg: 12 150 mg: 14	膵癌若しくはその他の固形癌患者	本剤*： 13F/13M 63 (29 – 82)
JO20302試験 第 II 相 日本	安全性（忍容性），有効性及び PK の検討	非盲検試験	本剤100 mg (po)，連日（ｽﾃｯﾌﾟ1はｻｲｸﾙ1の3日目より，ｽﾃｯﾌﾟ2はｻｲｸﾙ1の1日目より1日1回連日） GEM 1000 mg/m^2 (iv) 1, 8, 15日目/4週ｻｲｸﾙ	本剤： 100 mg: 106	切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者	本剤： 50F/56M 62 (36 – 78)
JO21097試験 第 II 相 日本	安全性及び有効性（JO20302 試験の継続投与試験）	非盲検試験	本剤100 mg (po)，1日1回連日 GEM 1000 mg/m^2 (iv) 1, 8, 15日目/4週ｻｲｸﾙ	本剤： 100 mg: 13	切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者	本剤： 7F/6M 64 (45 – 75)

* 併合コホート，ITT 集団

2.7.4.1.1.1　PA.3試験

PA.3試験は，切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象とした本剤と GEM の併用療法に関する無作為化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験であり，患者は1：1の比で本剤群（100 mg 若しくは150 mg）又はプラセボ群（100 mg 若しくは150 mg）のいずれかに無作為化された。本剤／プラセボは連日経口投与され，併用する GEM は1000 mg/m^{2}の用量で，1サイクル目は週1回7週連続投与1週休薬，以降は週1回3週連続投与1週休薬のスケジュールで静脈内投与された。

PA.3試験開始時には本剤と GEM 併用療法に関する利用可能な安全性データはなかった。したがって，試験初期には GEM と併用する本剤の用量を100 mg と150 mg のどちらにするか決定するために，カナダの一部実施医療機関に限定してデータ・安全性モニタリング委員会の監視下で安全性評価が実施された。

本剤又はプラセボ1日100 mg を GEM との併用で4週以上投与した患者について，盲検下で安全性の解析を行い，用量制限毒性（DLT）が8例中1例も認められない，又は16例中1例以下の場合，忍容性が確認されたこととして150 mg コホートに移行し，100 mg コホートと同様の方法で忍容性の確認を行うこととした。その結果，本剤又はプラセボ 100 mg を4週以上投与された16例中3例でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／アラニン・アミノトランスフェラーゼ（AST/ALT）の増加がみられたため，100 mg コホートを更に50例まで登録拡大することとした（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。これら AST/ALT 増加が認められた3例のうち1例については明らかに DLT であると判定されたが，残り2例について明確な判定を行うことができなかった。

また，この時期に100 mg コホートの患者登録をカナダ以外の実施医療機関へ拡大した。その後，100 mg コホートでの50例の安全性評価に基づき，この用量は忍容されるとの結論に達したので，100 mg コホートの登録を継続しながら，カナダの一部の実施医療機関に限定して登録された16例の患者に対し，本剤150 mg と GEM 併用の忍容性を同様に評価した。4週間以上投与した16例の安全性評価に基づき，本剤150 mg は忍容であると判定された。しかし，この時点ですでに多くの患者の登録が進んでおり（405例），全体の目標症例数（450例）に到達目前であったので，150 mg コホートの登録は引き続きカナダの一部医療機関のみとした。このためカナダ以外の実施医療機関では100 mg コホートしか登録されず，150 mg コホートに登録された症例数は48例に留まった。

全登録患者は病勢進行（PD）が認められるまで，若しくは忍容し難い有害事象が発現するまで，投与を継続することを可とした。忍容し難い有害事象が認められた場合は，本剤（若しくはプラセボ）及び GEM の休薬・減量を可とした。同一患者での増量は本剤（若しくはプラセボ）では不可とし，GEM では可とした。試験期間中の安全性は4週間ごとに評価した。

2.7.4.1.1.2　OSI-774-155試験

OSI-774-155試験は，GEM 未治療の手術不能な再発又は局所進行，転移性の膵癌患者又は GEM による奏効が期待される固形癌患者を対象とした非盲検の3施設共同第 Ib 相漸増用量コホート試験である。GEM（1000 mg/m^2 30分間静脈内投与を1サイクル目は週1回7週連続投与1週休薬，以降は週1回3週連続投与1週休薬）と併用した本剤1日1回（100 mg 又は150 mg）経口投与の安全性，忍容性，薬物動態学的相互作用及び最大耐量（MTD）の評価を主要目的としてデザインされた。

サイクル1の終了時に，病勢安定（SD）又は腫瘍縮小効果（CR 若しくは PR）を認めた患者は GEM と本剤の併用療法の継続を可とした。1つの用量コホートあたり最低3例，最高6例で MTD の評価を行い，GEM と併用した本剤150 mg/日の最高用量に達したとき，又はいずれかの用量で1／3を超える患者に DLT が観察されたときに用量の漸増を終了した。忍容と判断された最高用量のコホートには最大18例までを登録可能とした。

コホート1で2レジメン以上の化学療法歴を有する固形癌患者に DLT が認められたため治験実施計画書を改訂し，Karnofsky performance status（KPS）80%以上の未治療患者又は最低限の

治療歴（1レジメン以下の化学療法歴）の患者に登録を限定し，コホート2及びコホート3を実施した。評価した用量コホート［GEM（mg/m^2）/本剤（mg/日）］は，コホート1 = 1000/100（n = 9），コホート2 = 1000/100（n = 3），コホート3 = 1000/150（n = 14）であった。

患者の大半は膵癌であり（15例，58%），他に乳癌2例（8%），非小細胞肺癌（NSCLC）2例（8%），膀胱，結腸，胃，前立腺，腎細胞，甲状腺及び胆管癌が各1例（各4%）含まれた。

2.7.4.1.1.3 JO20302/21097試験

JO20302試験は，組織学的又は細胞学的に膵癌であることが確認された切除不能な局所進行又は転移性の患者を対象に，本剤（100 mg/日の連日投与）と GEM（1000 mg/m^2/週の3週連続投与1週休薬）併用療法の安全性（忍容性）を確認することを主目的として実施した国内第 II 相試験である。なお，JO20302試験で抗腫瘍効果が継続している患者は，9サイクル以降の継続投与試験である JO21097試験への移行を可能とした。

JO20302試験での目標症例数は，本剤の安全性を評価するのに必要な最低限の例数として100例に設定された。本目標症例数は真の発現率が3.0%以上である有害事象を95.2%の確率で1例以上に確認でき，PA.3試験に外挿すると，259例中7例以上発現した62事象（発疹，下痢，角膜炎等を含む）が本試験にて検出できる例数であり，ILD が7例以上発現した場合，国内における真の発現率が2.5%（PA.3試験における重篤な ILD 様事象の発現率）より高いことが統計学的に示唆される例数であった。

国内では膵癌患者への本剤と GEM の併用の使用経験がなかったため，JO20302試験は2つのステップに分けて実施した。ステップ1は DLT を設定し初期の安全性と忍容性を確認する目的で，3つの実施医療機関に限定して少数例で行い，併せて本剤及び GEM の薬物動態も検討した。ステップ1では6例の患者が登録され，1例に DLT に該当する Grade 3の下痢が発現したが，その他初期安全性に問題がないことを確認したため，効果安全性評価委員会の了承を得た後，ステップ2に移行し，すべての実施医療機関で登録が開始された。その結果，全体で107例の患者が登録され，本剤100 mg が106例に投与された。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験における患者の内訳を用量コホート別に集計し，本剤又はプラセボが1回も投与されなかった患者数，投与中止例の発生数及び中止理由及びデータカットオフ時に投与継続中の患者数を表 2.7.4.1.2.1-1に示した。

併合コホート及び100 mg コホートでは，試験中止の例数に投与群間で差は認められなかった。しかし，100 mg コホートの両群（本剤群8例［3%］，プラセボ群4例［2%］）及び150 mg コホートの本剤群（2例［8%］）ではデータカットオフ時に治療継続中の患者が存在したのに対し，150 mg コホートのプラセボ群では全患者が治療を中止しており，投与群間で差が認められた。

両投与群ともコホート間で投与中止理由に注目すべき相違は認められず，投与中止理由の大半は PD 又は症状の進行であった。併合コホートの本剤群では PD を理由とした投与中止例の割合がプラセボ群より低かった（本剤群47%，プラセボ群57%）。100 mg 及び150 mg コホートを別々に解析したときにも，同様の結果が得られた。併合コホートの本剤群の9%，プラセボ群の8%で死亡により投与中止となった。死亡例は主として PD 又は疾患に関連した合併症が原因であった。治験薬の最終投与から30日以内の死亡については，2.7.4.2.1.2.1項に詳述した。併合コホートの本剤群では患者の10%が治験実施計画書に基づく治験薬投与と関連のある毒性（Toxicity to Protocol Therapy）によって中止したのに対し，プラセボ群では6%であった。有害事象に伴う試験中止例の詳細は，2.7.4.2.1.4.1項に示した。

表 2.7.4.1.2.1-1　PA.3試験　中止状況

	Dose Level	Gemcitabine + Erlotinib N	n	(%)	Gemcitabine + Placebo N	n	(%)
Patients Never Treated	All	285	3	(1)	284	4	(1)
	100 mg	261	2	(<1)	260	4	(2)
	150 mg	24	1	(4)	24	0	(0)
Patients Off Erlotinib	All	285	272	(95)	284	276	(97)
	100 mg	261	251	(96)	260	252	(97)
	150 mg	24	21	(88)	24	24	(100)
Reasons Off Erlotinib							
Progressive Disease	All	285	133	(47)	284	163	(57)
	100 mg	261	121	(46)	260	149	(57)
	150 mg	24	12	(50)	24	14	(58)
Symptomatic Progression	All	285	42	(15)	284	38	(13)
	100 mg	261	41	(16)	260	36	(14)
	150 mg	24	1	(4)	24	2	(8)
Intercurrent Illness	All	285	12	(4)	284	10	(4)
	100 mg	261	10	(4)	260	10	(4)
	150 mg	24	2	(8)	24	0	(0)
Toxicity to Protocol Therapy	All	285	29	(10)	284	16	(6)
	100 mg	261	27	(10)	260	13	(5)
	150 mg	24	2	(8)	24	3	(13)
Patient Refusal	All	285	24	(8)	284	17	(6)
	100 mg	261	21	(8)	260	15	(6)
	150 mg	24	3	(13)	24	2	(8)
Death	All	285	26	(9)	284	23	(8)
	100 mg	261	25	(10)	260	21	(8)
	150 mg	24	1	(4)	24	2	(8)
Other	All	285	6	(2)	284	9	(3)
	100 mg	261	6	(2)	260	8	(3)
	150 mg	24	0	(0)	24	1	(4)
Not Off Erlotinib	All	285	10	(4)	284	4	(1)
	100 mg	261	8	(3)	260	4	(2)
	150 mg	24	2	(8)	24	0	(0)

[5.3.5.1-1 Table 10-4再掲]

100 mg コホート及び150 mg コホートにおける本剤／プラセボの投与期間を表 2.7.4.1.2.1-2に示した。また，併合コホートについては表 2.7.4.7-1に示した。

本剤投与群の投与期間の中央値はいずれの用量コホートでもプラセボ群より長く，100 mg コホートでは本剤群15.7週間及びプラセボ群12.3週間，150 mg コホートでは本剤群14.0週間及びプラセボ群10.7週間であった。同様に，本剤群では投与期間が24週間を超えた割合がいずれの用量コホートでもプラセボ群より高く，100 mg コホートでは本剤群27%及びプラセボ群22%，150 mg コホートでは本剤群26%及びプラセボ群21%であった。なお，本剤／プラセボの投与期間は100 mg コホートと150 mg コホートで大きな差はみられなかった。

GEM 投与期間の中央値も本剤群でプラセボ群よりわずかに長く，100 mg コホートでは本剤群15.1週間及びプラセボ群13.3週間，150 mg コホートでは本剤群14.1週間及びプラセボ群12.0週間であった（表 2.7.4.1.2.1-3）。本剤群では GEM 投与期間24週間を超えた割合がいずれの用量コホートでもプラセボ群より高かった（100 mg コホートの本剤群26%及びプラセボ群19%，150 mg コホートの本剤群30%及びプラセボ群25%，表 2.7.4.1.2.1-3）。

表 2.7.4.1.2.1-2　PA.3試験　本剤／プラセボの投与期間

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)		Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)		Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)	
Cumulative Calendar Weeks	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
≤8	79	(31)	105	(41)	7	(30)	9	(38)
>8–12	29	(11)	21	(8)	4	(17)	3	(13)
>12–16	38	(15)	29	(11)	4	(17)	2	(8)
>16–20	28	(11)	24	(9)	0	(0)	1	(4)
>20–24	16	(6)	20	(8)	2	(9)	4	(17)
>24	69	(27)	57	(22)	6	(26)	5	(21)
Mean	18.5		15.9		18.7		16.2	
Median	15.7		12.3		14.0		10.7	
Range	0.4–77.3		0.1–77.0		1.3–55.6		1.0–48.7	

[5.3.5.1-1 Table 12-9, Table 12-10, Table 12-11, Table 12-12引用]

表 2.7.4.1.2.1-3　PA.3試験　GEM の投与期間

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)		Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)		Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)	
Cumulative Calendar Weeks	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
≤8	91	(35)	115	(45)	8	(35)	11	(46)
>8–12	17	(7)	11	(4)	2	(9)	1	(4)
>12–16	43	(17)	36	(14)	4	(17)	1	(4)
>16–20	20	(8)	19	(7)	1	(4)	2	(8)
>20–24	21	(8)	27	(11)	1	(4)	3	(13)
>24	67	(26)	48	(19)	7	(30)	6	(25)
Mean	18.2		15.6		19.7		16.5	
Median	15.1		13.3		14.1		12.0	
Range	1.1–68.3		1.1–76.1		2.0–54.7		1.1–75.3	

[5.3.5.1-1 Table 12-13, Table 12-14, Table 12-15, Table 12-16引用]

100 mg コホート及び150 mg コホートにおける本剤／プラセボの用量強度を表 2.7.4.1.2.1-4に，相対用量強度を表 2.7.4.1.2.1-5に示した。併合コホートについての同様の集計は表 2.7.4.7-2及び表 2.7.4.7-3に示した。

100 mg コホートにおける本剤／プラセボの用量強度の中央値及び相対用量強度は，両群で近い値を示した（用量強度中央値：本剤群99 mg/日，プラセボ群100 mg/日，相対用量強度90%超の割合：本剤群77%，プラセボ群88%）。150 mg コホートでは100 mg コホートと異なり，本剤群での用量強度中央値（129 mg/日）はプラセボ群（150 mg/日）に比べて低く，相対用量強度90%超の割合は本剤群48%，プラセボ群92%であった。

減量を要した患者の割合は，150 mg コホートの本剤群（48%）では100 mg コホートの本剤群（13%）より多く，連続7日超の休薬を要した割合についても同様の結果が得られた（表 2.7.4.2.1.4.2-1）。これらの結果より，治療期間を通して本剤150 mg/日の全量を標準用量のGEM と併用した場合，膵癌患者での忍容性は100 mg/日より低いことが示唆された。

一方，100 mg コホートの本剤群及びプラセボ群の GEM 用量強度及び相対用量強度の中央値は近い値であり（用量強度：本剤群685 mg/m^2/週，プラセボ群688 mg/m^2/週，相対用量強度：本剤群85%，プラセボ群86%［5.3.5.1-1 Table 12-5］），本剤100 mg 併用による GEM 用量強度の変化はみられなかった。なお，150 mg コホートの GEM の相対用量強度は本剤群で90%，プラセボ群で68%であった（5.3.5.1-1 Table 12-6）。

表 2.7.4.1.2.1-4　PA.3試験　本剤／プラセボの用量強度

		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)	Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)	Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)
Dose intensity (mg/day)	Median	99	100	129	150
	Range	22–101	44–108	53–150	72–150
Relative Dose intensity (%)	Median	99	100	86	100
	Range	22–101	44–108	35–100	48–100

[5.3.5.1-1 Table 12-1, Table 12-2引用]

表 2.7.4.1.2.1-5　PA.3試験　本剤／プラセボの相対用量強度

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)		Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)		Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>90%	200	(77)	226	(88)	11	(48)	22	(92)
80–90%	23	(9)	15	(6)	3	(13)	1	(4)
<80%	36	(14)	15	(6)	9	(39)	1	(4)

[5.3.5.1-1 Table 12-3, Table 12-4引用]

OSI-774-155試験では，最初の9例がコホート1に登録された後，治験実施計画書の改訂を行い，KPS 80%以上の前化学療法が未治療若しくは1レジメンの患者に限定し，コホート2で3例及びコホート3で14例が登録された。

対象患者の19例（73%）に対し1サイクル目の8週間，又はそれ以上の期間にわたって本剤及び GEM が投与された。本剤の投与期間の中央値はコホート1で44日，コホート2で140日，コホート3で113日であった（5.3.5.2-4 Table 12-5）。

コホート別に集計した本剤の累積投与量を表 2.7.4.1.2.1-6に示した。累積投与量中央値はコホート1で4.4 g，コホート2で14.0 g，コホート3で17.0 g であった。全コホートを通じての累積投与量中央値は9.3 g であった。累積投与量の範囲は0.2 g から49.1 g であり，最少量と最多量のいずれもコホート3の患者であった。

本剤の減量を要した患者は1例（150 mg から100 mg に減量）のみであったのに対し，GEM の減量を要した患者は11例であった（5.3.5.2-4 Table 12-2）。

表 2.7.4.1.2.1-6　OSI-774-155試験　コホート別本剤累積投与量

Cumulative Dose (g)	Cohort 1 (N = 9)	Cohort 2 (N = 3)	Cohort 3 (N = 14)	Total (N = 26)
≤3.15	4	0	2	6
>3.15–6.3	4	1	1	6
>6.3–12.6	0	0	2	2
>12.6–24.1	1	1	5	7
>24.1–48.2	0	1	3	4
>48.2	0	0	1	1
Median	4.4	14.0	17.0	9.3
Range	0.6–16.1	4.9–32.7	0.2–49.1	0.2–49.1

[5.3.5.2-4 Table 12-3, Table 12-4引用]

2.7.4.1.2.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験における投与中止例の理由とその割合を表 2.7.4.1.2.2-1に示した。また，項目名を JO20302/21097試験と揃えた PA.3試験（100 mg コホート本剤群）の結果も併せて示した。

JO20302/21097試験に登録された107例の内，1例は全身状態が登録後に悪化したため治験薬投与前に試験を中止したが，残りの106例には治験薬が投与された。中止理由は，効果不十分が70例（65.4%）と最も多く，次いで有害事象が30例（28.0%）であり，その他の理由はすべて4%以下であった。

JO20302/21097試験，PA.3試験いずれも最も多かった中止理由は効果不十分（PD）であり，次いで有害事象であった。JO20302/21097試験では PA.3試験に比べ，PD による中止が多く，死亡による中止が少なかった。PA.3試験では，死亡による中止例25例の内14例は PD による死亡例であったため，このことを考慮すると両試験間で投与中止の理由に大きな違いはないと考えられた。有害事象に伴う試験中止例の詳細は2.7.4.2.1.4.1項に示した。

本剤の投与状況を表 2.7.4.1.2.2-2に，GEM の投与状況を表 2.7.4.1.2.2-3に，PA.3試験の100 mg コホート本剤群の結果と併せて示した。また，本剤及び GEM の用量強度及び相対用量強度は PA.3試験と同一の定義（本剤は最終投与日までの期間，GEM は最終サイクルが完了したと仮定した日までの期間から算出）とした。

本剤の用量強度の中央値は100.0 mg/日，相対用量強度の中央値は100.0%で，大部分（83例，78.3%）の患者の相対用量強度が90%を超えていた。なお，投与期間は102.5日（中央値），累積投与量は9850.0 mg（中央値）であった。本剤の用量強度及び相対用量強度は PA.3試験の100 mg コホート本剤群とほぼ同様であった。

GEM の用量強度は688.0 mg/m^2/週（中央値），相対用量強度は91.7%（中央値）で，68例（64.8%）の患者の相対用量強度が80%以上であった。なお，投与サイクル数の中央値は4.0で，累積投与量は14940.0 mg（中央値）であった。GEM の用量強度及び相対用量強度は，PA.3試験の100 mg コホート本剤群とほぼ同様であった。

表 2.7.4.1.2.2-1　JO20302/21097試験　中止状況（PA.3試験との比較）

	JO20302／21097試験 N = 107		PA.3試験 本剤100 mg N = 261	
中止理由	n	(%)	n	(%)
効果不十分（PD）*	70	(65.4)	121	(46)
有害事象**	30	(28.0)	78	(30)
治療拒否/協力を得られず/同意の撤回	4	(3.7)	21	(8)
死亡	2	(1.9)	25	(10)
投与前中止	1	(0.9)	2	(<1)

*　PA.3試験では「Progressive Disease」

**　PA.3試験については「Symptomatic Progression」，「Intercurrent illness」及び「Toxicity to Protocol Therapy」の合計

[5.3.5.2-3 表 10.1-1, 表 2.7.4.1.2.1-1, 5.3.5.1-1 Table 10-4引用]

表 2.7.4.1.2.2-2　JO20302/21097試験　本剤の投与状況（PA.3試験との比較）

		JO20302／21097試験		PA.3試験	
		N = 106		本剤100 mg N = 259	
Dose intensity (mg/day)	Median	100.0		99	
	Range	44–104		22–101	
Relative Dose intensity (%)		n	(%)	n	(%)
	>90%	83	(78.3)	200	(77)
	80–90%	5	(4.7)	23	(9)
	<80%	18	(17.0)	36	(14)
	Median	100.0		99	
	Range	44–104		22–101	

[5.3.5.2-3 表 11.3-1, 表 2.7.4.1.2.1-4, 表 2.7.4.1.2.1-5, 5.3.5.1-1 Table 12-1, Table 12-3引用]

表 2.7.4.1.2.2-3　JO20302/21097試験　GEM の投与状況（PA.3試験との比較）

		JO20302／21097試験		PA.3試験	
		N = 105		本剤100 mg N = 259	
Dose intensity (mg/day)	Median	688.0		685	
	Range	242–755		124–976	
Relative Dose intensity (%)		n	(%)	n	(%)
	>90%	54	(51.4)	100	(39)
	80–90%	14	(13.3)	54	(21)
	<80%	37	(35.2)	105	(41)
	Median	91.7		85	
	Range	32–101		14–120	

[5.3.5.2-3 表 11.3-2, 5.3.5.1-1 Table 12-5, Table 12-7引用]

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験における100 mg コホートの人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.1-1に示した。また，150 mg コホート及び併合コホートについては表 2.7.4.7-4及び表 2.7.4.7-5に示した。PA.3試験のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は2つの投与群でよく一致していたが，本剤群では女性の割合がプラセボ群よりわずかに高かった（本剤群51%，プラセボ群44%）。年齢中央値は両投与群でほとんど差はなく（本剤群64歳，プラセボ群63歳），90%近くは白人であった。アジア人（Oriental）は全体の7%程度であった。同様の結果は併合コホートでも認められた。

表 2.7.4.1.3.1-1　PA.3試験　患者背景 – 100 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 261)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 260)	
Characteristics	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Gender				
Female	134	(51)	114	(44)
Male	127	(49)	146	(56)
Age (Years)				
30–39	1	(<1)	4	(2)
40–64	135	(52)	134	(52)
≥65	125	(48)	122	(47)
Median	64		63	
Range	37–84		36–92	
Race				
White	225	(86)	231	(89)
Black	8	(3)	5	(2)
Oriental	20	(8)	14	(5)
Indian subcontinent	1	(<1)	2	(<1)
Other	7	(3)	8	(3)
ECOG Performance Status				
0	82	(31)	83	(32)
1	134	(51)	132	(51)
2	44	(17)	45	(17)
Unknown	1	(<1)	0	(0)
Disease Status at Baseline				
Locally Advanced	61	(23)	63	(24)
Distant Metastasis	200	(77)	197	(76)

Note: Unknown includes responses of 'Unknown' and missing.

[5.3.5.1-1 Table 11-3, Table 11-4, Table 11-13引用]

OSI-774-155試験では合計26例が登録され，全例に治験薬が投与された。男性13例，女性13例であり，年齢中央値は63歳（範囲29～82歳）であった（5.3.5.2-4 Table 11-1及び Table 11-2）。2例を除き全例とも白人であった（5.3.5.2-4 Table 11-1）。試験登録時の患者の KPS は7例（27%）が100%，8例（31%）が90%，11例（42%）が80%であった（5.3.5.2-4 Table 11-4）。一次診断では患者の大半は膵癌であり（26例中15例，58%），他に乳癌2例，NSCLC 2例，膀胱，結腸，胃，前立腺，腎細胞，甲状腺及び胆管癌が各1例含まれた。9例には化学療法歴があり，前治療が1レジメンのみの患者は5例，2，3，4及び8レジメンの患者が各1例であった。5例には放射線療法の既往があった。9例は前治療歴（生検を除く）がなかった。

2.7.4.1.3.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.2-1に PA.3試験の100 mg コホート本剤群の結果と併せて示した。男性56例（52.8%），女性50例（47.2%）と男女の割合はほぼ同じであり，年齢の中央値は62.0歳（範囲：36～78歳）であった。これらは PA.3試験の100 mg コホート本剤群と類似したものであった。

ECOG PS について，JO20302/21097試験に PS 2の患者は登録されず，PS 0が80例（75.5%），PS 1が26例（24.5%）登録された。一方，PA.3試験では PS 0は31%，PS 2は17%の患者が登録されており，JO20302/21097試験では PA.3試験と比較して一般状態が良好な患者が多かった。

病期分類については Stage IVa が16例（15.1%），Stage IVb が90例（84.9%）であった。国内外で病期分類法には若干の相違があるものの，これらをそれぞれ局所進行及び遠隔転移として PA.3試験と比較した場合，いずれの試験でも遠隔転移の割合が約80%であった。

喫煙歴を有する患者は67例（63.2%）であった。PA.3試験では喫煙状況に関する情報は収集されなかった。

表 2.7.4.1.3.2-1　JO20302/21097試験　患者背景（PA.3試験との比較）

	JO20302/21097試験		PA.3試験	
	N = 106		本剤100 mg N = 261	
	n	(%)	n	(%)
性別				
女性	50	(47.2)	134	(51)
男性	56	(52.8)	127	(49)
年齢 (歳)				
20–39	1	(0.9)	1	(<1)
40–64	64	(60.4)	135	(52)
≥65	41	(38.7)	125	(48)
Median	62.0		64	
Range	36–78		37–84	
ECOG Performance Status				
0	80	(75.5)	82	(31)
1	26	(24.5)	134	(51)
2	0	(0)	44	(17)
Unknown	0	(0)	1	(<1)
疾患の進行度				
局所進行*	16	(15.1)	61	(23)
遠隔転移**	90	(84.9)	200	(77)
喫煙の状況***				
無あるいはほとんど無	39	(36.8)	–	–
過去に有	37	(34.9)	–	–
現在有	30	(28.3)	–	–

*　JO20302/21097試験は Stage IVa
**　JO20302/21097試験は Stage IVb（局所再発例2例を含む）
***　PA.3試験では集計されていない

[5.3.5.2-1 表 16.2.4-2, 5.3.5.2-3 表 11.2-1, 表 11.2-2, 5.3.5.1-1 Table 11-3, Table 11-4, Table 11-13より作成]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項に示した本文中の有害事象の表には，PA.3試験における100 mg コホートの結果とJO20302/21097試験の結果を示した。これら本文中の表では本剤群での発現率が特定の値を超えた有害事象（PA.3試験ではプラセボ群より3%以上高い，JO20302/21097試験では10%以上発現した事象）を，MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で分類して示した。なお，PA.3試験の100 mg コホート，150 mg コホート及び併合コホートにおける全有害事象を SOC 及び PT 別に集計した表は付録2.7.4.7項に示した。すべての有害事象の解析は，治験薬が少なくとも1回投与された患者の集団を用いて実施した。なお，海外臨床試験における重症度グレード別集計では，Grade 5の有害事象は Grade 4に含めた。

PA.3試験の100 mg コホートで，プラセボ群より本剤群に頻度差3%以上で発現した有害事象を本剤群での頻度順に表 2.7.4.2.1-1に示した。また，併合コホートでも同様に集計し，表 2.7.4.7-6に示した。更にこれら有害事象については因果関係の有無で分類し，重症度及び重篤性ごとに示した（2.7.4.2.1.1～2.7.4.2.1.4項）。また，本剤投与群で多く発現した事象に重点を置いて関連情報を SOC 別に要約した（2.7.4.2.1.5項）。なお，2.7.4.1.1項に記載したようにPA.3試験では因果関係評価は本剤／プラセボと GEM のそれぞれについて行われたが，「GEMと関連がある有害事象」の集計は行われていないため，本項では「本剤／プラセボと関連がある有害事象」を記載対象とした。

全有害事象の発現率及び Grade 3以上の有害事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であったが，発疹はプラセボ群より本剤群に高頻度で発現した（本剤群69%，プラセボ群30%，表 2.7.4.2.1-1）。発疹は GEM 単独投与でも報告されている副作用であり[1),2)]，プラセボ群でも発疹の発現頻度が高かったのはこれによるものと考えられた。皮膚および皮下組織障害の詳細は2.7.4.2.1.5.1項に示した。

本剤群ではプラセボ群に比べ，下痢の発現率が高かった（本剤群48%，プラセボ群36%）。発疹同様，下痢も本剤単独投与で報告されている副作用であり，過去の結果と合致するものであった。胃腸障害の詳細は2.7.4.2.1.5.2項に示した。

発疹や下痢以外では，発現率の差及び比の比較から，本剤群でプラセボ群より高頻度で発現した有害事象として，体重減少（本剤群39%，プラセボ群29%），口内炎（22%，12%），皮膚乾燥（9%，3%），鼻出血（7%，1%未満），味覚異常（6%，3%）が挙げられた（表 2.7.4.2.1-1）。

100 mg コホートにおいて，本剤群での発現頻度がプラセボ群に比べて3%以上高かった，ニューロパシー，胸痛，味覚異常については，併合コホートでは，いずれも本剤群とプラセボ群との頻度差が3%未満となった（ニューロパシー［本剤群13%，プラセボ群11%］，胸痛［6%，4%］，味覚異常［6%，4%］）。また，併合コホートでは筋痛（22%，19%），脱毛症（15%，11%）が本剤群でプラセボ群より高頻度で発現した。これらは，100 mg コホートでは頻度差が3%未満であったものであり，用量の影響も否定はできないものと考えられた。

表 2.7.4.2.1-1　発現率がプラセボ群より3%以上高い有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		3		4		Any		3		4	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total patients with any AE	256	(99)	124	(48)	56	(22)	248	(97)	123	(48)	40	(16)
Fatigue	188	(73)	35	(14)	5	(2)	178	(70)	34	(13)	6	(2)
Rash	180	(69)	12	(5)	0	(0)	76	(30)	3	(1)	0	(0)
Diarrhoea	125	(48)	14	(5)	1	(<1)	91	(36)	5	(2)	0	(0)
Weight decreased	101	(39)	5	(2)	0	(0)	74	(29)	2	(<1)	0	(0)
Pyrexia	93	(36)	7	(3)	0	(0)	78	(30)	9	(4)	0	(0)
Infection	80	(31)	9	(3)	1	(<1)	62	(24)	15	(6)	2	(<1)
Stomatitis	56	(22)	1	(<1)	0	(0)	31	(12)	0	(0)	0	(0)
Depression	50	(19)	5	(2)	0	(0)	37	(14)	2	(<1)	0	(0)
Dyspepsia	43	(17)	2	(<1)	0	(0)	34	(13)	1	(<1)	0	(0)
Cough	42	(16)	0	(0)	0	(0)	29	(11)	0	(0)	0	(0)
Headache	39	(15)	2	(<1)	0	(0)	26	(10)	0	(0)	0	(0)
Neuropathy	34	(13)	3	(1)	1	(<1)	25	(10)	1	(<1)	0	(0)
Flatulence	33	(13)	0	(0)	0	(0)	22	(9)	2	(<1)	0	(0)
Rigors	31	(12)	0	(0)	0	(0)	22	(9)	0	(0)	0	(0)
Dry skin	24	(9)	0	(0)	0	(0)	7	(3)	0	(0)	0	(0)
Epistaxis	18	(7)	0	(0)	0	(0)	2	(<1)	0	(0)	0	(0)
Chest pain	17	(7)	2	(<1)	0	(0)	9	(4)	1	(<1)	0	(0)
Dysgeusia	16	(6)	0	(0)	0	(0)	8	(3)	0	(0)	0	(0)

（併合コホートについては表 2.7.4.7-6参照）

[5.3.5.3-2 Table 17再掲]

JO20302/21097試験では安全性評価例106例中，有害事象は106例（100.0%）に発現し，本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象は105例（99.1%）に発現した。その内，Grade 3の有害事象は65例（61.3%）に，Grade 4の有害事象は24例（22.6%）に，Grade 5の有害事象は3例（2.8%）に，重篤な有害事象は59例（55.7%）に認められた。本剤の投与中止は30例（28.3%），GEM の投与中止例は27例（25.5%）であった。投与期間中若しくは最終投与28日以内の死亡例は3例（2.8%）であった。

発現率が30%以上の有害事象は，白血球数減少（80.2%），食欲不振（76.4%），発疹（73.6%），血小板数減少（72.6%），ヘモグロビン減少（71.7%），ヘマトクリット減少及び好中球数減少（各68.9%），赤血球数減少（67.9%），ALT 増加（66.0%），AST 増加及び体重減少（各64.2%），悪心（57.5%），疲労（56.6%），下痢及び癌疼痛（各54.7%），そう痒症（53.8%），血中アルブミン減少（49.1%），皮膚乾燥（47.2%），リンパ球数減少（45.3%），γ-GTP 増加（44.3%），便秘（42.5%），血中アルカリホスファターゼ増加（41.5%），C－反応性蛋白増加（39.6%），発熱（37.7%），口内炎（36.8%），血中乳酸脱水素酵素増加（35.8%），嘔吐（34.9%）であった。

発現率が30%以上の本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象は，白血球数減少（80.2%），発疹（73.6%），血小板数減少（72.6%），ヘモグロビン減少（71.7%），食欲不振（70.8%），ヘマトクリット減少及び好中球数減少（各68.9%），赤血球数減少（67.9%），ALT 増加（55.7%），AST 増加及びそう痒症（各53.8%），悪心及び疲労（各52.8%），体重減少（50.0%），下痢（49.1%），皮膚乾燥（46.2%），リンパ球数減少（43.4%），口内炎（35.8%），血中アルブミン減少及びγ-GTP 増加（各33.0%），発熱（30.2%）であった。

Grade 3以上の有害事象の発現率は86.8%であった。その内，発現率が5%以上であった有害事

象は，好中球数減少（34.9%），白血球数減少（29.2%），γ-GTP 増加（17.9%），食欲不振（17.0%），血中アミラーゼ増加及びリンパ球数減少（各15.1%），ヘモグロビン減少（14.2%），ALT 増加（13.2%），AST 増加（9.4%），血小板数減少，悪心及び貧血（各8.5%），ヘマトクリット減少及び赤血球数減少（各7.5%），胆管炎，十二指腸狭窄及び胆汁うっ滞性黄疸（各6.6%），血中ナトリウム減少及び血中ビリルビン増加（各5.7%）であった。

Grade 3以上の本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象の発現率は83.0%であった。その内，発現率が5%以上であった本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象は，好中球数減少（34.9%），白血球数減少（29.2%），ヘモグロビン減少及び食欲不振（各14.2%），リンパ球数減少（13.2%），γ-GTP 増加（12.3%），ALT 増加及び血中アミラーゼ増加（各9.4%），血小板数減少（8.5%），ヘマトクリット減少，赤血球数減少及び貧血（各7.5%），悪心（5.7%）であった。

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験で100 mg コホートの本剤群に10%以上の頻度で発現した有害事象を各 SOC 内での頻度順及び NCI CTC Grade 別に表 2.7.4.2.1.1.1-1に示した。なお，全有害事象の頻度は表 2.7.4.7-9（100 mg コホート），表 2.7.4.7-10（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-11（併合コホート）に示した。また，本剤／プラセボとの関連ありと判定された有害事象を表 2.7.4.7-12，表 2.7.4.7-13及び表 2.7.4.7-14に示した。本申請の本剤推奨用量は100 mg であるため，本項では100 mg コホートで観察された結果を中心に示した。

なお，海外で実施された試験では，臨床検査値（血液学的・生化学的検査値）の異常は2.7.4.3項に示したように検査値そのものの評価は行われたものの，有害事象として報告されたものは一部のみであった。

全般的に，100 mg コホートでの有害事象の発現率には，本剤群とプラセボ群の群間の偏りはなかった（本剤群99%，プラセボ群97%）。本剤群の発現率が50%を超えた有害事象は疲労（本剤群73%，プラセボ群70%），発疹（69%，30%），悪心（60%，58%），食欲不振（各群52%）であった。

本剤／プラセボとの関連ありと判定した本剤群での発現率が30%以上の有害事象は，発疹（本剤群65%，プラセボ群26%），疲労（40%，38%），悪心（36%，34%），下痢（32%，20%）であった。

本剤群で3例以上発現した Grade 3以上の有害事象を表 2.7.4.7-15（100 mg コホート），表 2.7.4.7-16（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-17（併合コホート）に示した。100 mg コホートで Grade 3以上の有害事象は本剤群で69%，プラセボ群で64%に発現し，Grade 3の有害事象は両群の約半数に，Grade 4の事象は本剤群で22%，プラセボ群で16%に発現した。よくみられた事象は，疾患と関連した症状として，疲労（本剤群：Grade 3が14%，Grade 4が2%，プラセボ群：Grade 3が13%，Grade 4が2%），腹痛（本剤群：Grade 3が9%，Grade 4が1%未満，プラセボ群：Grade 3が12%，Grade 4が1%未満）等，GEM 又は本剤で知られている事象として，悪心（各群とも Grade 3が7%，Grade 4なし），嘔吐（本剤群：Grade 3が7%，Grade 4が1%未満，プラセボ群：Grade 3が4%，Grade 4が1%未満）等であった。

本剤／プラセボと関連のある Grade 3の有害事象は本剤群の26%，プラセボ群の19%に発現し，その中では，疲労（本剤群6%，プラセボ群5%）等の疾患に関連する症状，並びに発疹（5%，1%未満）及び下痢（4%，1%）等の EGFR-TKI で知られている事象の頻度が高かった。また，Grade 4の事象は本剤群の5%，プラセボ群の3%に発現したが，本剤／プラセボと関連のある Grade 4の発疹又は下痢が発現した患者はいなかった（表 2.7.4.7-12）。

表 2.7.4.2.1.1.1-1　発現率10%以上の有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	256	(99)	(3)	(26)	(48)	(22)	248	(97)	(7)	(26)	(48)	(16)
Gastrointestinal disorders	229	(88)	(22)	(38)	(24)	(4)	226	(88)	(27)	(36)	(22)	(3)
Nausea	155	(60)	(32)	(22)	(7)	(0)	148	(58)	(34)	(16)	(7)	(0)
Diarrhoea	125	(48)	(27)	(15)	(5)	(<1)	91	(36)	(23)	(11)	(2)	(0)
Abdominal pain	118	(46)	(18)	(17)	(9)	(<1)	115	(45)	(16)	(16)	(12)	(<1)
Vomiting	110	(42)	(19)	(17)	(7)	(<1)	104	(41)	(21)	(14)	(4)	(<1)
Constipation	80	(31)	(16)	(10)	(3)	(1)	86	(34)	(17)	(11)	(5)	(1)
Stomatitis	56	(22)	(15)	(6)	(<1)	(0)	31	(12)	(9)	(3)	(0)	(0)
Dyspepsia	43	(17)	(12)	(4)	(<1)	(0)	34	(13)	(12)	(1)	(<1)	(0)
Flatulence	33	(13)	(9)	(3)	(0)	(0)	22	(9)	(5)	(3)	(<1)	(0)
General disorders and administration site conditions	226	(87)	(24)	(42)	(19)	(2)	211	(82)	(25)	(38)	(16)	(3)
Fatigue	188	(73)	(21)	(36)	(14)	(2)	178	(70)	(23)	(31)	(13)	(2)
Oedema	95	(37)	(17)	(15)	(3)	(<1)	93	(36)	(18)	(17)	(2)	(<1)
Pyrexia	93	(36)	(25)	(8)	(3)	(0)	78	(30)	(19)	(8)	(4)	(0)
Rigors	31	(12)	(10)	(2)	(0)	(0)	22	(9)	(8)	(<1)	(0)	(0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	193	(75)	(36)	(34)	(5)	(0)	113	(44)	(30)	(13)	(1)	(0)
Rash	180	(69)	(35)	(30)	(5)	(0)	76	(30)	(20)	(9)	(1)	(0)
Alopecia	37	(14)	(12)	(3)	(0)	(0)	29	(11)	(11)	(<1)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	151	(58)	(25)	(20)	(10)	(3)	148	(58)	(25)	(17)	(13)	(3)
Anorexia	134	(52)	(27)	(19)	(6)	(<1)	132	(52)	(26)	(20)	(5)	(<1)
Investigations	125	(48)	(23)	(17)	(7)	(1)	98	(38)	(19)	(12)	(6)	(1)
Weight decreased	101	(39)	(23)	(14)	(2)	(0)	74	(29)	(19)	(9)	(<1)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	118	(46)	(12)	(23)	(7)	(4)	101	(39)	(9)	(24)	(5)	(2)
Dyspnoea	62	(24)	(0)	(18)	(5)	(<1)	60	(23)	(0)	(19)	(5)	(0)
Cough	42	(16)	(13)	(3)	(0)	(0)	29	(11)	(9)	(2)	(0)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	112	(43)	(22)	(14)	(7)	(<1)	106	(41)	(21)	(16)	(4)	(0)
Bone pain	65	(25)	(12)	(9)	(4)	(<1)	60	(23)	(13)	(9)	(2)	(0)
Myalgia	54	(21)	(14)	(5)	(1)	(0)	50	(20)	(13)	(6)	(<1)	(0)
Infections and infestations	102	(39)	(8)	(16)	(13)	(3)	77	(30)	(8)	(11)	(9)	(2)
Infection	80	(31)	(10)	(17)	(3)	(<1)	62	(24)	(7)	(10)	(6)	(<1)
Nervous system disorders	100	(39)	(20)	(11)	(5)	(2)	74	(29)	(18)	(8)	(2)	(<1)
Dizziness	39	(15)	(13)	(2)	(<1)	(0)	34	(13)	(10)	(3)	(0)	(<1)
Headache	39	(15)	(10)	(4)	(<1)	(0)	26	(10)	(8)	(2)	(0)	(0)
Neuropathy	34	(13)	(6)	(5)	(1)	(<1)	25	(10)	(7)	(3)	(<1)	(0)
Psychiatric disorders	92	(36)	(17)	(13)	(5)	(<1)	84	(33)	(16)	(13)	(4)	(0)
Depression	50	(19)	(9)	(8)	(2)	(0)	37	(14)	(7)	(6)	(<1)	(0)
Insomnia	38	(15)	(9)	(5)	(<1)	(0)	41	(16)	(9)	(6)	(<1)	(0)
Anxiety	34	(13)	(9)	(3)	(1)	(0)	29	(11)	(7)	(3)	(<1)	(0)

Note: Excludes Progressive Disease

[5.3.5.1-1 Table 12-37再掲]

OSI-774-155試験の用量コホート別の有害事象の要約表を SOC 及び PT 別に表 2.7.4.7-40に示した。安全性解析対象集団に組み込まれた26例の全例で，1件以上の有害事象が認められた。全例に Grade 3以上の有害事象が発現し，Grade 3の有害事象は73%，Grade 4の有害事象は27%に発現した。全コホートを併せて頻度が高かった非血液毒性（発現率30%超）は疲労（21例，81%），発疹（18例，69%），下痢及び悪心（各16例，62%），皮膚乾燥（14例，54%），末

梢性浮腫（13例，50%），発熱及び嘔吐（各11例，42%），便秘（10例，38%），食欲不振（9例，35%），腹痛及び疼痛（各8例，31%）であった。この結果は PA.3試験の結果とほぼ一致した。血液学的検査及び生化学的検査異常は2.7.4.3項に示した。

血液学的・生化学的検査値の変動として，ALT 増加（12例，46%）及び AST 増加（11例，42%）が頻度の高い有害事象として報告された。3例が Grade 3の ALT 増加を認め，2例はコホート1，1例はコホート3であった。また，3例が Grade 3の AST 増加を認め，2例はコホート1，1例はコホート3であった。なお，KPS 80%以上で化学療法歴が1レジメン以下の患者に本剤を100 mg 投与したコホート2では，Grade 3の AST／ALT 増加は認められなかった。その他，頻度の高い有害事象として報告された血液学的検査に関連する事象は貧血（16例，62%），好中球減少症（14例，54%），白血球減少症（6例，23%）であった。有害事象として報告された Grade 3の血液毒性は11例（42%）に発現しており，この内9例は好中球減少症であった。Grade 4の血液毒性は2例（8%）に発現しており，いずれも好中球減少症であった。

本剤と関連のある有害事象を表 2.7.4.7-41に示した。26例中25例で本剤と関連のある有害事象を1件以上発現したが，急性呼吸窮迫症候群（ARDS）で死亡した1例を除いて Grade 4以上の事象はなかった。また，1例を除き，ALT 及び AST 増加は本剤と関連ありと判定され，大部分は GEM との関連もありと判定された。発現した血液毒性は一般的に GEM のみと関連ありと判定されたが，本剤との関連もあると考えられる事象として貧血（7例，27%），好中球減少症（4例，15%），白血球減少症（2例，8%），血小板減少症（2例，8%）等があった。

本剤と関連ありと判定され，頻度が高かった有害事象は発疹（18例，69%），下痢及び疲労（各14例，54%），皮膚乾燥（13例，50%），悪心（11例，42%），嘔吐（8例，31%）であった。発疹及び皮膚乾燥以外は，GEM との関連も同程度の割合で認められた。

2.7.4.2.1.1.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験で発現した頻度10%以上の有害事象を SOC ごとに表 2.7.4.2.1.1.2-1に示した。また，これらに対応する PA.3試験の100 mg コホート本剤群の有害事象を併せて示した。なお，Grade 別の全有害事象の頻度は表 2.7.4.7-44に，本剤／GEM との因果関係が否定できないと判定された有害事象は表 2.7.4.7-45に示した。

JO20302/21097試験では臨床検査値の異常変動は大部分が有害事象として報告されたのに対し，先に記述したように PA.3試験では一部しか有害事象として報告されなかった。したがって，臨床検査値異常に関する PA.3試験との比較については2.7.4.3項で行うこととし，本項（2.7.4.2項）では臨床検査（SOC）に属する有害事象の PA.3試験との比較に関しては記述しなかった。ただし，体重減少については PA.3試験の CRF の有害事象ページにあらかじめ記載された有害事象用語に含まれていたため，本項での記述対象とした。

血液学的・生化学的検査値異常以外で，発現率が50%以上の有害事象は，食欲不振81例（76.4%），発疹78例（73.6%），体重減少68例（64.2%），悪心61例（57.5%），疲労60例（56.6%），下痢及び癌疼痛各58例（各54.7%），そう痒症57例（53.8%）であった。これらの内，食欲不振，発疹，悪心及び疲労は PA.3試験においても発現率が50%以上であった有害事象であり，また，下痢についても発現率は48%と50%近くであり，これら有害事象の発現傾向については国内外で大きな違いはないものと考えられた。一方，体重減少及びそう痒症については，PA.3試験ではそれぞれ39%及び9%と JO20302/21097試験に比べて発現率は低かった。なお，体重減少及びそう痒症は Grade 3以上の発現率では国内外で大きな差は認められなかった。

また，発現率が30%以上の本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象は，発疹78例（73.6%），食欲不振75例（70.8%），そう痒症57例（53.8%），悪心及び疲労各56例（各52.8%），体重減少53例（50.0%），下痢52例（49.1%），皮膚乾燥49例（46.2%），口内炎38例（35.8%），発熱32例（30.2%）であった。

Grade 3以上の有害事象の発現率は86.8%であり，Grade 3は61.3%，Grade 4は22.6%，Grade 5は2.8%であった。血液学的・生化学的検査値異常以外で，頻度の高かった有害事象は，食欲不振18例（17.0%），悪心及び貧血各9例（各8.5%）等であった。なお，悪心については PA.3試験の発現率（7%）とほぼ同様であった。一方，食欲不振及び貧血については，PA.3試験の発現率（それぞれ6%及び1%未満）に比べて JO20302/21097試験の発現率が高かった。PA.3試験で高い発現率を示した疲労，腹痛，嘔吐については JO20302/21097試験の方が発現率は低かった。

また，Grade 3以上の本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象は88例（83.0%）に認められた。これらの内，血液学的・生化学的検査値異常以外で，発現率5%以上であった有害事象は，食欲不振15例（14.2%），貧血8例（7.5%）及び悪心6例（5.7%）であり，大部分は GEM の骨髄抑制作用によるものと考えられる検査値異常（白血球数減少，好中球数減少等）であった。また，Grade 4以上の発疹又は下痢が発現した患者はいなかった。
血液学的・生化学的検査値異常は2.7.4.3項に示した。

なお，JO20302試験で発現はみられなかったが，JO21097試験への移行後（サイクル9以降）に初回発現がみられた有害事象で2例以上に発現したものはなかった。また，JO21097試験への移行後に，体重減少，癌疼痛，血中アルブミン減少，鼻咽頭炎，血中カリウム減少，胆汁うっ滞性黄疸及び背部痛が2例以上に発現したが，これら有害事象の発現例数を JO20302試験と JO20302/JO21097試験で比較した場合，体重減少はそれぞれ66例（62.3%）及び68例（64.2%），癌疼痛は52例（49.1%）及び58例（54.7%），血中アルブミン減少は50例（47.2%）及び52例（49.1%），鼻咽頭炎は10例（9.4%）及び13例（12.3%），血中カリウム減少は8例（7.5%）及び10例（9.4%），胆汁うっ滞性黄疸は8例（7.5%）及び10例（9.4%），背部痛は3例（2.8%）及び5例（4.7%）であり，サイクル9以降での有害事象の発現は全体の発現率に大きな影響を与えなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2-1　JO20302/21097試験　発現率10%以上の有害事象（PA.3試験との比較）

	JO20302/21097試験 100 mg (N = 106) MedDRA v10.0 CTCAE v3.0					PA.3試験 本剤100 mg (N = 259) MedDRA v6.1 NCI CTC v2.0			
MedDRA System Organ Class Total	**Any**		**3**	**4**	**5**	**Any**		**3**	**4***
Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	106	100.0	61.3	22.6	2.8	256	99	48	22
臨床検査	106	100.0	56.6	18.9	0.0	125	48	7	1
白血球数減少	85	80.2	29.2	0.0	0.0	0	0	0	0
血小板数減少	77	72.6	8.5	0.0	0.0	5	2	2	0
ヘモグロビン減少	76	71.7	12.3	1.9	0.0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	73	68.9	7.5	0.0	0.0	0	0	0	0
好中球数減少	73	68.9	30.2	4.7	0.0	2	<1	<1	0
赤血球数減少	72	67.9	7.5	0.0	0.0	0	0	0	0
ALT 増加	70	66.0	12.3	0.9	0.0	4	2	<1	<1
AST 増加	68	64.2	7.5	1.9	0.0	3	1	<1	<1
体重減少	68	64.2	3.8	0.0	0.0	101	39	2	0
血中アルブミン減少	52	49.1	3.8	0.0	0.0	0	0	0	0
リンパ球数減少	48	45.3	15.1	0.0	0.0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	47	44.3	15.1	2.8	0.0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	44	41.5	4.7	0.0	0.0	4	2	1	<1
C－反応性蛋白増加	42	39.6	0.9	0.0	0.0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	38	35.8	1.9	0.0	0.0	0	0	0	0
総蛋白減少	29	27.4	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	26	24.5	4.7	0.9	0.0	21	8	2	0
血小板数増加	24	22.6	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	24	22.6	8.5	6.6	0.0	0	0	0	0
白血球数増加	21	19.8	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	20	18.9	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
尿中血陽性	19	17.9	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	17	16.0	1.9	0.0	0.0	0	0	0	0
好中球数増加	17	16.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
単球数減少	17	16.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
血中尿素増加	16	15.1	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
血中カリウム増加	11	10.4	0.9	0.9	0.0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	11	10.4	0.0	0.0	0.0	1	<1	0	0
胃腸障害	102	96.2	19.8	0.0	1.9	229	88	24	4
悪心	61	57.5	8.5	0.0	0.0	155	60	7	0
下痢	58	54.7	3.8	0.0	0.0	125	48	5	<1
便秘	45	42.5	0.9	0.0	0.0	80	31	3	1
口内炎	39	36.8	0.0	0.0	0.0	56	22	<1	0
嘔吐	37	34.9	3.8	0.0	0.0	110	42	7	<1
腹部膨満	12	11.3	0.0	0.0	0.0	1	<1	0	0
皮膚および皮下組織障害	102	96.2	6.6	0.0	0.0	193	75	5	0
発疹	78	73.6	2.8	0.0	0.0	180	69	5	0
そう痒症	57	53.8	0.9	0.0	0.0	24	9	0	0
皮膚乾燥	50	47.2	0.0	0.0	0.0	24	9	0	0
脱毛症	27	25.5	0.0	0.0	0.0	37	14	0	0
ざ瘡様皮膚炎	25	23.6	2.8	0.0	0.0	1	<1	0	0
剥脱性発疹	11	10.4	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	89	84.0	10.4	0.0	0.9	226	87	19	2
疲労	60	56.6	3.8	0.0	0.0	188	73	14	2
発熱	40	37.7	0.9	0.0	0.0	93	36	3	0

	JO20302/21097試験					PA.3試験			
	100 mg (N = 106) MedDRA v10.0 CTCAE v3.0					本剤100 mg (N = 259) MedDRA v6.1 NCI CTC v2.0			
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	Any		3	4	5	Any		3	4*
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)
倦怠感	17	16.0	3.8	0.0	0.0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	84	79.2	19.8	0.0	0.0	151	58	10	3
食欲不振	81	76.4	17.0	0.0	0.0	134	52	6	<1
良性，悪性および詳細不明の新生物	59	55.7	3.8	0.9	0.0	2	<1	<1	0
癌疼痛	58	54.7	3.8	0.0	0.0	2	<1	<1	0
感染症および寄生虫症	43	40.6	10.4	1.9	0.0	102	39	13	3
爪囲炎	18	17.0	1.9	0.0	0.0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	13	12.3	0.9	0.0	0.0	0	0	0	0
神経系障害	40	37.7	2.8	0.0	0.0	100	39	5	2
味覚異常**	25	23.6	0.0	0.0	0.0	16	6	0	0
肝胆道系障害	33	31.1	17.0	2.8	0.0	13	5	2	<1
胆管炎	14	13.2	5.7	0.9	0.0	5	2	1	<1
精神障害	30	28.3	1.9	0.0	0.0	92	36	5	<1
不眠症	22	20.8	0.0	0.0	0.0	38	15	<1	0
血液およびリンパ系障害	16	15.1	7.5	4.7	0.0	8	3	2	<1
貧血	11	10.4	4.7	3.8	0.0	2	<1	<1	<1

*　PA.3試験は Grade 4に死亡を含む

**　MedDRA v6.1 (PA.3試験) では胃腸障害 SOC

[5.3.5.2-3 表15.3.1-1, 表15.3.1-5, 表15.3.1-15, 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.8引用]

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

海外臨床試験における投与中又は投与中止から30日以内に発現した PD 以外の理由による全死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-56に示した。また，PD 以外の理由による各死亡例の叙述は，5.3.5.1-1 14.3.3項及び5.3.5.2-4 14.3.3項に示した。

PA.3試験の治験薬の最終投与から30日以内に死亡した患者の頻度と原因を表 2.7.4.2.1.2.1-1に示した。100 mg コホートでは本剤群（31%）とプラセボ群（27%）でほぼ同じであり，150 mg コホートでは本剤群（3例，13%）はプラセボ群（5例，21%）に比べ少なかった。

大部分の患者は，最終投与から30日以内の死亡の主な原因は原疾患の進行と判定され，100 mg コホート，150 mg コホートともに本剤群とプラセボ群の間で死亡の割合に違いはみられなかった（100 mg コホート：本剤群25%，プラセボ群23%，150 mg コホート：本剤群2例［9%］，プラセボ群3例［13%］）。150 mg コホートのプラセボ群の2例（8%）に加え，100 mg コホートの本剤群の3%及びプラセボ群の4%が，「その他の原因（Other condition or circumstance）」により死亡した。「その他の原因」は致死的な併発性疾患とその他の個別事象に大別され，致死的な併発性疾患の内訳は，心停止，心筋虚血，血栓症，突然死を含む心血管障害（本剤群2例，プラセボ群6例），感染／肺炎及び敗血症（本剤群4例，プラセボ群2例），胃腸出血及び十二指腸潰瘍（本剤群2例，プラセボ群なし）であった。また，その他の個別事象には腎不全（本剤群1例），交通事故（プラセボ群1例），誤嚥（プラセボ群1例）及び致死的な事象が不明確な1例が含まれた。

5例（2%）が治療合併症（Combination pancreatic cancer and protocol treatment complication 又は Toxicity from protocol treatment）のため最終投与から30日以内に死亡しており，全例とも100 mg コホートの本剤群であった。この5例に関する情報を表 2.7.4.2.1.2.1-2にまとめた。5例の内訳は，肺臓炎が2例，好中球減少性敗血症及び敗血症が各1例，脳出血が1例であった。な

お，好中球減少性敗血症及び敗血症による死亡例については GEM に関連したものであり，本剤との因果関係は否定されている。

表 2.7.4.2.1.2.1-1　最終投与後30日*以内の死亡の頻度と原因（PA.3試験）

		Gemcitabine + Erlotinib			Gemcitabine + Placebo		
	Dose Level	N	n	(%)	N	n	(%)
Number of patients who died within 30 days of last treatment	100 mg	259	81	(31)	256	69	(27)
	150 mg	23	3	(13)	24	5	(21)
Cause of Death							
Pancreatic cancer	100 mg	259	66	(25)	256	60	(23)
	150 mg	23	2	(9)	24	3	(13)
Other condition or circumstance	100 mg	259	9	(3)	256	9	(4)
	150 mg	23	0	(0)	24	2	(8)
Combination pancreatic cancer and protocol treatment complication	100 mg	259	3	(1)	256	0	(0)
Toxicity from protocol treatment	100 mg	259	2	(<1)	256	0	(0)
Other primary malignancy	100 mg	259	1**	(<1)	256	0	(0)
Combination pancreatic cancer and non-protocol treatment complication	150 mg	23	1	(4)	24	0	(0)

*　最終投与日を含む
**　死亡日誤入力のためデータベース上は30日以内とされなかった症例（　*B-1　）

[5.3.5.1-1 Table 12-41より作成]

表 2.7.4.2.1.2.1-2　治療合併症による死亡症例（PA.3試験）

Treatment Arm	Patient	Days on Study	Date of Last Dose	Date of Death	Days Post Last Dose*	Cause of Death	AE Resulting in Death
Gemcitabine + Erlotinib (N = 282)	*B-2	166	15MAR2003	29MAR2003	15	Combination pancreatic cancer and protocol treatment complication	Neutropenic sepsis
	*B-3	48	11DEC2002	12DEC2002	2	Toxicity from protocol treatment	Pneumonitis
	*B-4	8	29NOV2002	09DEC2002	11	Combination pancreatic cancer and protocol treatment complication	Cerebral haemorrhage
	*B-5	36	07FEB2003	20FEB2003	14	Toxicity from protocol treatment	Sepsis
	*B-6	54	24MAR2003	30MAR2003	7	Combination pancreatic cancer and protocol treatment complication	Pneumonitis

* 最終投与日を含む

[5.3.5.1-1 Table 12-42再掲]

OSI-774-155試験では5例が本剤の最終投与から30日以内に死亡しており，関連する情報を表2.7.4.2.1.2.1-3にまとめた。死亡例の全例で原疾患である悪性腫瘍の病勢進行が関与しており，3例は他の事象も含まれた。詳細な叙述は5.3.5.2-4 14.3.3.1項に示した。150 mg コホートの本剤群の1例が，ARDS（鑑別診断は ARDS，両側性肺炎及び輸血関連急性肺障害）を伴う，本剤及び GEM との関連が否定できない肺の合併症によりサイクル5の期間中に死亡した。なお，発現時期がサイクル1の後であったため，DLT とはみなされなかった。

表 2.7.4.2.1.2.1-3　最終投与後30日以内の死亡例（OSI-774-155試験）

Patient	Cohort	Days On Study	Date of Last Erlotinib Dose	Date of Death	Days Post Last Dose*	Cause of Death	Relationship To Erlotinib
*C-1	1	54	14SEP2001	12OCT2001	29	Gastric cancer, spinal cord compression from PD	Unrelated
*C-4	1	8	19SEP2001	26SEP2001	8	Disease progression: possible gemcitabine toxicity super-imposed pulmonary infection.	Remote
*C-10	2	51	11JUL2002	05AUG2002	26	Liver cancer	Unrelated
*C-11	3	151	26DEC2002	08JAN2003	14	Adult respiratory distress syndrome: progressive metastatic pancreatic cancer	Possible
*C-25	3	52	10OCT2002	31OCT2002	22	Progressive disease: metastatic pancreatic cancer	Unrelated

Gemcitabine (mg/m^2)/Erlotinib (mg/day): Cohort 1 = 1000/100, Cohort 2 = 1000/100, Cohort 3 = 1000/150
* 最終投与日を含む

[5.3.5.2-4 Table 12-10引用]

2.7.4.2.1.2.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO21097試験では死亡例はいなかった。

JO20302試験で最終投与から28日以内に死亡した症例を表 2.7.4.2.1.2.2-1に示した。なお，各死亡例の叙述はJO20302試験 5.3.5.2-1 15.3.3項に示した。死亡例は3例で，この内，多臓器不全及び出血性ショックの2例は原疾患の進行によるものと考えられ，本剤との因果関係が否定された。本剤との因果関係が否定されなかった胃腸出血（報告された疾患名：消化管出血）は，本剤投与開始73日目より黒色便が認められ，輸血による処置を行っていたが，85日目に吐血が認められ，翌日死亡した。治験責任医師は，膵癌患者にはときにみられる腫瘍の浸潤による動脈の破綻と考えられ，原疾患によるものと思われるが，治験薬投与中の事象であり，治験薬との因果関係を完全には否定できないと考えた。

表 2.7.4.2.1.2.2-1　最終投与後28日以内の死亡例（JO20302試験）

症例番号	投与開始から発症日までの日数	治験薬最終投与日	死亡日	最終投与日を含む死亡までの日数	死亡理由	治験薬との因果関係
[redacted]	118	2007/10/9	2007/11/4	27	多臓器不全	関連なし
[redacted]	73	2007/12/7	2007/12/8	2	消化管出血	わずかにあり
[redacted]	29	2007/10/15	2007/10/16	2	出血性ショック	関連なし

[5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-1より作成]

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験の100 mg コホートの本剤群での発現率が2%以上の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-1に示した。また，すべての重篤な有害事象を表 2.7.4.7-18（100 mg コホート）及び表 2.7.4.7-19（150 mg コホート）に示し，併合コホートについては表 2.7.4.7-20に示した。

100 mg コホートにおける重篤な有害事象の発現率は，本剤群でプラセボ群より高かった（本剤群51%，プラセボ群39%）。個別の事象として本剤群の発現率が5%以上であったのは発熱（本剤群8%，プラセボ群7%）のみであった（表 2.7.4.2.1.3.1-1）。

表 2.7.4.7-21に示すように，本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象も，100 mg コホート本剤群でプラセボ群に比べて高率に発現した（本剤群16%，プラセボ群10%）。本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象で，個別の事象として本剤群の発現率が2%以上であったのは嘔吐（各群2%），発熱（2%，1%）であった。150 mg コホート及び併合コホートにおける本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象を表 2.7.4.7-22（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-23（併合コホート）に示した。

表 2.7.4.2.1.3.1-1　発現率2%以上の重篤な有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total patients with any SAE	131	(51)	(2)	(5)	(28)	(17)	99	(39)	(<1)	(3)	(24)	(11)
Infections and infestations	41	(16)	(0)	(2)	(11)	(3)	29	(11)	(0)	(1)	(8)	(2)
Sepsis	11	(4)	(0)	(0)	(3)	(<1)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)
Pneumonia	10	(4)	(0)	(0)	(3)	(1)	7	(3)	(0)	(<1)	(2)	(<1)
Cellulitis	6	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	37	(14)	(<1)	(2)	(8)	(3)	35	(14)	(0)	(2)	(9)	(2)
Vomiting	9	(3)	(0)	(2)	(2)	(0)	11	(4)	(0)	(<1)	(4)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	8	(3)	(0)	(0)	(3)	(<1)	7	(3)	(<1)	(0)	(2)	(<1)
General disorders and administration site conditions	33	(13)	(4)	(4)	(3)	(<1)	25	(10)	(3)	(4)	(3)	(<1)
Pyrexia	21	(8)	(4)	(3)	(<1)	(0)	18	(7)	(3)	(2)	(2)	(0)
Fatigue	8	(3)	(0)	(<1)	(2)	(<1)	7	(3)	(<1)	(<1)	(<1)	(<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17	(7)	(<1)	(<1)	(3)	(3)	11	(4)	(0)	(<1)	(2)	(2)
Pulmonary embolism	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	5	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
Vascular disorders	16	(6)	(0)	(0)	(6)	(0)	14	(5)	(<1)	(<1)	(3)	(2)
Deep vein thrombosis	7	(3)	(0)	(0)	(3)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Thrombosis	6	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)

Note: Excludes Progressive Disease

[5.3.5.1-1 Table 12-43再掲]

OSI-774-155試験の発現率5%以上の重篤な有害事象を用量コホート別に表 2.7.4.7-42に，本剤と関連のある重篤な有害事象を表 2.7.4.7-43に示した。15例（58%）が1件以上の重篤な有害事象を発現しており，コホート1では2例（22%），コホート2では3例（100%），コホート3では10例（71%）であった。重篤な有害事象の発現に特定の傾向は認められず，2件以上報告された重篤な有害事象は脱水（3件），疼痛，呼吸困難，深部静脈血栓症，低血圧（各2件）であった。本剤と関連があると判断された重篤な有害事象は，3例（コホート3）4件（ARDS，脱水及び低血圧，胃腸出血）であった。

2.7.4.2.1.3.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験で発現率が2%以上の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2-1に示した。また，比較のためこれらに対応する PA.3試験の100 mg コホート本剤群の有害事象を併せて示した。なお，すべての重篤な有害事象を表 2.7.4.7-47に示した。

重篤な有害事象の発現率は55.7%であり，PA.3試験（51%）とほぼ同じであった。個別の事象として発現率が5%以上であったのは胆汁うっ滞性黄疸（9.4%），胆管炎及び間質性肺疾患（各7.5%）であった（表 2.7.4.2.1.3.2-1）。これらの内，胆管炎については PA.3試験でも2%の患者に認められたが，その他の2つについては認められなかった。なお，PA.3試験で間質性肺疾患として集計された重篤な有害事象はなかったが，肺浸潤，肺臓炎等が重篤な有害事象として報告された。これらについては ILD 様事象として集計し，2.7.4.2.1.5.3項に詳細に示した。また，PA.3試験で発現率が最も高かった発熱については JO20302/21097試験の方が発現率は低かった。

本剤／GEM との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は24.5%であった。個別の事象として発現率が2%以上であったのは間質性肺疾患（7.5%）及び食欲不振（3.8%）であった（表 2.7.4.7-48）。

表 2.7.4.2.1.3.2-1　JO20302/21097試験 発現率2%以上の重篤な有害事象
（PA.3試験との比較）

	JO20302/21097試験		PA.3試験	
	100 mg (N = 106) MedDRA v10.0 CTCAE v3.0		本剤100 mg (N = 259) MedDRA v6.1 NCI CTC v2.0	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	n	(%)	n	(%)
Total patients with any SAE	59	55.7	131	51
肝胆道系障害	27	25.5	10	4
胆汁うっ滞性黄疸	10	9.4	0	0
胆管炎	8	7.5	5	2
肝機能異常	3	2.8	2	<1
急性胆管炎	3	2.8	0	0
胆管狭窄	3	2.8	1	<1
胃腸障害	20	18.9	37	14
十二指腸狭窄	5	4.7	0	0
嘔吐	4	3.8	9	3
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10	9.4	17	7
間質性肺疾患	8	7.5	0	0
全身障害および投与局所様態	7	6.6	33	13
発熱	4	3.8	21	8
代謝および栄養障害	4	3.8	15	6
食欲不振	4	3.8	5	2

[表 2.7.4.7-47, 表 2.7.4.2.1.3.1-1, 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3引用]

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

(1)　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験の100 mg コホートの本剤群で2例以上発現した，本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4.1-1に示した。なお，本剤／プラセボの投与中止に至ったすべての有害事象を表 2.7.4.7-24（100 mg コホート），表 2.7.4.7-25（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-26（併合コホート）に示した。

100 mg コホートの本剤群では，有害事象により本剤／プラセボの投与を中止した症例数が，プラセボ群より高く（本剤群37例［14%］，プラセボ群23例［9%］），150 mg コホートでも同様であった（本剤群4例［17%］，プラセボ群3例［13%］）。また，100 mg コホートでは，本剤／プラセボ若しくは GEM と関連する有害事象（Toxicity to protocol therapy）のため試験を中止した患者はプラセボ群（13例［5%］）に比べ本剤群（27例［10%］）の方が多く，150 mg コホートでは逆の結果であった（本剤群：2例［9%］，プラセボ群：3例［13%］）。この中で高頻度（100 mg コホートの本剤群で3例以上）に認められた事象は ALT 増加，AST 増加，疲労，肺浸潤，血小板数減少及び発疹であった。更に，本剤群の2例及びプラセボ群の1例が，肺臓炎のため試験を中止した。なお，本剤群で下痢を理由として試験を中止した患者は2例と少なかった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1　本剤群で2例以上発現した，本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)	
	n	(%)	n	(%)
Number (%) patients off study due to AE*	37	(14)	23	(9)
Toxicity to protocol therapy	27	(10)	13	(5)
Alanine aminotransferase increased	4	(2)	1	(<1)
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	1	(<1)
Fatigue	3	(1)	3	(1)
Lung infiltration	3	(1)	1	(<1)
Platelet count decreased	3	(1)	0	(0)
Rash	3	(1)	1	(<1)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	0	(0)
Diarrhoea	2	(<1)	0	(0)
Nausea	2	(<1)	4	(2)
Oedema	2	(<1)	0	(0)
Pneumonitis	2	(<1)	1	(<1)
Vomiting	2	(<1)	3	(1)
Intercurrent illness	10	(4)	10	(4)
Gastrointestinal haemorrhage	2	(<1)	0	(0)
No event reported	2	(<1)	2	(<1)
Pneumonia	2	(<1)	0	(0)

Note: Patients could discontinue treatment due to more than 1 event.
* 「Symptomatic Progression」は含まれていない

[5.3.5.1-1 Table 12-48再掲]

OSI-774-155試験では，4例（コホート1及びコホート3で各2例）が有害事象を理由として試験を中止した。コホート1の1例は1サイクル目の29日目に Grade 3の ALT 及び AST 増加を発現し，この事象は DLT であり本剤及び GEM との関連ありと判定された。コホート1の別の1例は試験の早期（2日目，本剤療法開始前）に Grade 3の咳嗽及び Grade 4の呼吸困難を発現し，本剤との関連はなし（因果関係：remote），GEM との関連はありと判定された。また，コホート3の1例が試験の早期（3～4日目）に Grade 2の悪心及び嘔吐を発現し，本剤及び GEM との関連ありと判定された。更に，コホート3の別の1例が Grade 3の胃腸出血のため2サイクル目に治験を中止しており，本剤及び GEM との関連はありと判定された。

(2)　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験で2例以上発現した，本剤の投与中止の原因となった有害事象を表2.7.4.2.1.4.1-2に示した。また，これらに対応する PA.3試験の100 mg コホート本剤群における有害事象を併せて示した。なお，本剤の投与中止の原因となったすべての有害事象は表2.7.4.7-49に示した。PA.3試験の投与中止理由の1つである「Symptomatic Progression」には原疾患に付随すると思われる肝機能上昇例等が含まれており，JO20302/21097試験ではこのような症例を有害事象による中止として扱ったので，両試験の比較に際しては，「Symptomatic Progression」を有害事象による中止として扱った。

有害事象により本剤の投与中止に至った症例は30例（28.3%）で，2例以上認められた事象は，間質性肺疾患（4.7%），食欲不振（2.8%），ALT 増加及び γ-GTP 増加（各1.9%）であった。これらの内，ALT 増加については PA.3試験でも同様の頻度（2%）であったが，その他の事象で投与中止に至った症例はいなかった。

PA.3試験での有害事象による中止の割合は30%とほぼ JO20302/21097試験と同様であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-2　2例以上発現した，本剤の投与中止に至った有害事象
（JO20302/21097試験，PA.3試験の100 mg コホート本剤群）

	JO20302/21097試験		PA.3試験 本剤100 mg	
	N = 106		N = 259	
有害事象	n	(%)	n	(%)
総計*	30	(28.3)	78	(30)
間質性肺疾患	5	(4.7)	0	(0)
ALT 増加	2	(1.9)	4	(2)
γ-GTP 増加	2	(1.9)	0	(0)
食欲不振	3	(2.8)	0	(0)

* PA.3試験については「Symptomatic Progression」，「Intercurrent illness」及び「Toxicity to Protocol Therapy」の合計

[5.3.5.2 -3 表15.3.1-25, 5.3.5.1-1 Table 10-4, Table 12-48引用]

2.7.4.2.1.4.2　休薬・減量に至った有害事象

PA.3試験及び JO20302/21097試験での本剤／プラセボ及び GEM の休薬・減量（GEM 用量の増量を含む）の頻度を用量コホート及び投与群別に表 2.7.4.2.1.4.2-1に示した。なお，PA.3試験では休薬・減量の理由はあらかじめ CRF に示された13種類のコードを用いて集計されており，「下痢」，「発疹」，「血液毒性」，「過敏反応」，「併発疾患（薬剤との関連なし）」以外の有害事象はすべて「その他」に含まれている。

PA.3試験で本剤の休薬（連続7日超）を要した患者は，100 mg コホートでは本剤群77例（30%），プラセボ群56例（22%），150 mg コホートでは本剤群17例（74%），プラセボ群5例（21%）であった。高頻度に認められた本剤／プラセボの休薬（連続7日超）理由は，100 mg コホートでは，「その他」（本剤群13%，プラセボ群7%）及び併発疾患（10%，8%）で，発疹（4%，1%），下痢（2%，<1%）は少なかった（5.3.5.1-1 Table 12-20）。150 mg コホートでは発疹（30%，0%）に比べて，下痢を理由とした休薬は両群ともになかった（5.3.5.1-1 Table 12-21）。

また，PA.3試験で本剤／プラセボの減量を要した患者は100 mg コホートでは本剤群13%（プラセボ群4%）であったのに対し，150 mg コホートでは本剤群48%（プラセボ群8%）であり，150 mg コホートの本剤群では約半数が減量を要した。
本剤／プラセボの減量理由として高頻度であったのは，100 mg コホートでは「その他」（本剤群4%，プラセボ群2%）であった。発疹（2%，0%），下痢（2%，<1%）を理由とした減量の頻度は低かった（5.3.5.1-1 Table 12-18）。一方，150 mg コホートの本剤群では発疹（26%）及び下痢（9%）を理由とした減量の頻度が高かった（5.3.5.1-1 Table 12-19）。

PA.3試験で GEM の休薬を要した患者は，100 mg コホートでは本剤群57%，プラセボ群48%で，高頻度に認められた休薬理由は「その他」（本剤群25%，プラセボ群14%），血液毒性（20%，25%）や併発疾患（13%，14%）であった（5.3.5.1-1 Table 12-28）。また，GEM の減量を要した患者は，100 mg コホートでは本剤群51%，プラセボ群52%と群間差はなく，最も高頻度に認められた減量理由は血液毒性（本剤群42%，プラセボ群46%）であった（5.3.5.1-1 Table 12-26）。

JO20302/21097試験で本剤の休薬（連続7日超）を要した割合は34.9%であった。連続7日超の休薬の原因となった事象で高頻度であったのは，胆管炎，ALT 増加及び γ-GTP 増加（各3.8%），胆汁うっ滞性黄疸，AST 増加，発熱及び食欲不振（各2.8%）であり，発疹及びざ瘡様皮膚炎そして下痢を理由とした休薬の頻度（各0.9%）は PA.3試験と同様に低かった。なお，

有害事象により本剤の休薬を要した割合は61.3%であった。また，PA.3試験では集計されていないが，休薬期間とは関係なく休薬の原因となった事象で高頻度であったのは，ALT 増加（8.5%），胆管炎（5.7%），AST 増加，胆汁うっ滞性黄疸，発熱及び間質性肺疾患（各4.7%）であった。

連続14日超の休薬についても同様の傾向が認められた。

JO20302/21097試験で本剤の減量を要した割合は16.0%であり，PA.3試験の100 mg コホートの本剤群（13%）とほぼ同じであった。2例以上でみられた減量の原因となった事象は，ALT 増加（5例，4.7%），AST 増加及び食欲不振（各2例，1.9%）であり，発疹（1例，0.9%）及び下痢（0例）を理由とした減量の頻度は PA.3試験と同様に低かった。

なお，JO20302/21097試験で GEM の休薬を要した割合は54.7%であり，PA.3試験の100 mg コホートの本剤群（57%）とほぼ同じであった。高頻度に認められた休薬理由は血小板数減少（19.8%），白血球数減少（18.9%），好中球数減少（10.4%）であり，PA.3試験同様に血液毒性によるものであった。また，GEM の減量を要した割合は12.3%と PA.3試験の100 mg コホートの本剤群（51%）に比べて少なかった。GEM 減量の原因となった有害事象は食欲不振及び悪心各3例（2.8%）等であり，PA.3試験に比べ血液毒性を理由として減量した症例は少なかった。

表 2.7.4.2.1.4.2-1　休薬・減量（GEM 増量を含む）の頻度
（PA.3試験及び JO20302/21097試験）

		PA.3試験						JO20302/21097 試験	
		プラセボ群			本剤群			N = 106	
		N	n	(%)	N	n	(%)	n	(%)
本剤/プラセボの休薬（7日超）	総計	280	61	(22)	282	94	(33)	—	—
	100 mg	256	56	(22)	259	77	(30)	37	(34.9)
	150 mg	24	5	(21)	23	17	(74)	—	—
本剤/プラセボの休薬（14日超）	総計	280	33	(12)	282	46	(16)	—	—
	100 mg	256	30	(12)	259	38	(15)	17	(16.0)
	150 mg	24	3	(13)	23	8	(35)	—	—
本剤/プラセボの減量	総計	280	13	(5)	282	44	(16)	—	—
	100 mg	256	11	(4)	259	33	(13)	17	(16.0)
	150 mg	24	2	(8)	23	11	(48)	—	—
GEM の休薬	総計	280	136	(49)	282	161	(57)	—	—
	100 mg	256	123	(48)	259	147	(57)	58	(54.7)
	150 mg	24	13	(54)	23	14	(61)	—	—
GEM の減量	総計	280	147	(53)	282	139	(49)	—	—
	100 mg	256	133	(52)	259	132	(51)	13	(12.3)
	150 mg	24	14	(58)	23	7	(30)	—	—
GEM の増量*	総計	280	10	(4)	282	5	(2)	—	—
	100 mg	256	9	(4)	259	5	(2)	0	(0.0)
	150 mg	24	1	(4)	23	0	(0)	—	—

* JO20302/21097試験では GEM の増量は認められていない。

[5.3.5.1-1 Table 12-17, 5.3.5.2-3 表 11.3-3引用]

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

PA.3試験の100 mg コホート及び JO20302/21097試験における有害事象を MedDRA SOC 別に集計し，表 2.7.4.2.1.5-1に示した。なお，PA.3試験の150 mg コホート及び併合コホートの SOC 別有害事象はそれぞれ表 2.7.4.7-7及び表 2.7.4.7-8に示した。

PA.3試験の100 mg コホートで本剤群の有害事象発現率がプラセボ群より高かった（頻度差5%超）SOC は，皮膚および皮下組織障害（本剤群75%，プラセボ群44%），臨床検査（48%，

38%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（46%，39%），感染症および寄生虫症（39%，30%），神経系障害（39%，29%）であった。なお，胃腸障害又は眼障害の発現率には，100 mg コホートの投与群間で差は認められなかった（胃腸障害：各群88%，眼障害：各群10%）。

また，JO20302/21097試験で発現率が50%以上の SOC は，臨床検査（100.0%），胃腸障害，皮膚および皮下組織障害（各96.2%），全身障害および投与局所様態（84.0%），代謝および栄養障害（79.2%），良性，悪性および詳細不明の新生物（55.7%）であった。

PA.3試験の100 mg コホート本剤群に比べて JO20302/21097試験の発現率が20%以上高かった SOC は，皮膚および皮下組織障害，代謝および栄養障害，臨床検査，肝胆道系障害及び良性，悪性および詳細不明の新生物であった。

特に注目すべき事象が属する SOC について，以下の項で詳述した。なお，特に記載のない限り，PA.3 試験と JO20302/21097 試験の比較は，PA.3 試験の 100 mg コホート本剤群と JO20302/21097試験の比較を意味する。

表 2.7.4.2.1.5-1　器官別大分類ごとの有害事象
（PA.3試験の100 mg コホート，JO20302/21097試験）

	PA.3試験				JO20302/21097 試験	
	プラセボ群 100 mg コホート N = 256		本剤群 100 mg コホート N = 259		N = 106	
MedDRA System Organ Class Total	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	248	(97)	256	(99)	106	(100.0)
Gastrointestinal disorders	226	(88)	229	(88)	102	(96.2)
General disorders and administration site conditions	211	(82)	226	(87)	89	(84.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	113	(44)	193	(75)	102	(96.2)
Metabolism and nutrition disorders	148	(58)	151	(58)	84	(79.2)
Investigations	98	(38)	125	(48)	106	(100.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	101	(39)	118	(46)	33	(31.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	106	(41)	112	(43)	17	(16.0)
Infections and infestations	77	(30)	102	(39)	43	(40.6)
Nervous system disorders	74	(29)	100	(39)	40	(37.7)
Psychiatric disorders	84	(33)	92	(36)	30	(28.3)
Vascular disorders	52	(20)	64	(25)	4	(3.8)
Renal and urinary disorders	22	(9)	33	(13)	4	(3.8)
Eye disorders	26	(10)	27	(10)	16	(15.1)
Cardiac disorders	14	(5)	24	(9)	4	(3.8)
Injury, poisoning and procedural complications	9	(4)	19	(7)	9	(8.5)
Ear and labyrinth disorders	4	(2)	14	(5)	2	(1.9)
Hepatobiliary disorders	14	(5)	13	(5)	33	(31.1)
Blood and lymphatic system disorders	2	(<1)	8	(3)	16	(15.1)
Reproductive system and breast disorders	4	(2)	7	(3)	2	(1.9)
Endocrine disorders	2	(<1)	4	(2)	1	(0.9)
Immune system disorders	2	(<1)	2	(<1)	4	(3.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0)	2	(<1)	59	(55.7)
Uncodeable	4	(2)	2	(<1)	0	(0.0)
Surgical and medical procedures	1	(<1)	0	(0)	0	(0.0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.8, 表 2.7.4.7-44引用]

2.7.4.2.1.5.1 皮膚および皮下組織障害

PA.3試験で最も高頻度に発現した皮膚および皮下組織障害は発疹であり，PA.3試験の100 mg コホートでの発疹の発現率は，本剤群（69%）ではプラセボ群（30%）の約2倍であった。また，本剤群での発疹の発現率を用量コホートで比較すると，150 mg コホート（87%）の方が100 mg コホート（69%）より高かった。なお，OSI-774-155試験での発疹の発現率は69%であった。しかし，OSI-774-155試験では報告者が使用した用語（verbatim term）で記録されたため，この試験の併合コホートにおける，治験薬投与と関連のある皮膚および皮下組織障害（SOC）の全体発現率88%には，その他の形態的な症状（例：ざ瘡様皮膚炎，紅斑性皮疹，斑状皮疹，丘疹，斑状丘疹上皮疹）も含まれている。

なお，PA.3試験及び OSI-774-155試験での発疹の集計結果は MedDRA PT を集計した結果であり，初回申請時の BR.21試験等で用いた発疹全般を包括的に表現する「RASH」という用語では集計されなかった。

また，NSCLC 患者に本剤をシスプラチン及び GEM と併用した第 III 相試験（BO16411試験，1.13.1-3 初回申請資料）において，発疹の異なる症状を網羅する統合的な用語として用いた「RASH」の本剤群での発現率は66%であった。

発疹の重症度は，大部分が軽度から中等度であった。PA.3試験における Grade 3の発疹の発現率は100 mg コホートの本剤群で5%，プラセボ群で1%，150 mg コホートでは本剤群17%，プラセボ群0%であり，Grade 4は両群ともになかった。発疹の重症度は100 mg コホートに比べて高用量である150 mg コホートで悪化した。OSI-774-155試験では発疹を含め Grade 3以上の皮膚および皮下組織障害（SOC）は発現しなかった。

PA.3試験で重篤な有害事象として報告された発疹は少なく，発現頻度は100 mg コホートの本剤群の1%，プラセボ群の1%未満であった。また，150 mg コホートでは重篤な有害事象はなかった。なお，これらはすべて本剤／プラセボとの関連のある重篤な有害事象であった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1に示したように，発疹を理由として本剤の投与を中止した例は少なかったものの，150 mg コホートでは発疹を理由として，高頻度に本剤の減量が行われた。すなわち，150 mg コホートの本剤群で26%が減量されたのに対し，100 mg コホートの本剤群では2%であった。なお，プラセボ群ではいずれの用量コホートにおいても発疹を理由とした減量は行われなかった（5.3.5.1-1 Table 12-18, Table 12-19）。

PA.3試験の100 mg コホートにおける発疹の初回発現までの期間の中央値（要約統計量）は両群とも10日であった。しかし150 mg コホートでは，この中央値は本剤群5日，プラセボ群9日であった（5.3.5.1-1 12.2.3.1項）。

PA.3試験では「発疹」の用語が CRF にあらかじめ印字されていたため，いずれの用量コホートにおいても「発疹」以外の症状の記載は限られたもので，該当する事象としては色素沈着障害，紅斑性皮疹，ざ瘡様皮膚炎等が報告された。これらの100 mg コホートの発現頻度は，本剤群及びプラセボ群ともに1%以下であった。また，150 mg コホートでは本剤群の1例のみ（4%）の患者に色素沈着障害が報告され，プラセボ群では報告されなかった。

また，100 mg コホートにおける皮膚乾燥の発現率は本剤群9%，プラセボ群3%であり，150 mg コホートではこれより高く本剤群39%，プラセボ群13%であった。100 mg コホートにおけるそう痒症の発現率は両群とも9%であったが，150 mg コホートではこれより低く両群とも4%であった。

なお，試験期間中は，皮膚障害の治療に皮膚用ミノサイクリン等の抗生物質（本剤群11%，プラセボ群3%），抗ヒスタミン薬（31%，24%）等が使用された（5.3.5.1-1 12.1.4項）。

JO20302/21097試験では，皮膚および皮下組織障害の発現率は96.2%であり，最も頻度が高い有害事象は発疹（73.6%）で，ざ瘡様皮膚炎（23.6%），剥脱性発疹（10.4%）等の発現率も高かった。本剤でみられる発疹，ざ瘡様皮膚炎等の事象を網羅的に検討するために，発疹，ざ瘡，剥脱性発疹，ざ瘡様皮膚炎，紅斑，湿疹，皮膚炎及び膿疱性皮疹（以上，PT）を RASH として集計した。

その結果，JO20302/21097試験における発疹の発現率（73.6%）は PA.3試験での発現率（69%）とほぼ同じであったが，JO20302/21097試験の RASH の発現率は93.4%となり，PA.3試験の発疹の発現率に比べ高かった。また，全例因果関係は否定されなかった。これらは Grade 1（30.2%）及び Grade 2（57.5%）が大部分であり，Grade 3の発現率は5.7%であった。また，重篤な有害事象はなく，RASH が原因となった投与中止例は本剤，GEM ともになかった。発疹が原因となった休薬は，本剤，GEM ともに各1例（0.9%）であり，発疹が原因となった減量も，本剤，GEM ともに各1例（0.9%）であった。2例以上みられた RASH の個々の内訳は，発疹78例（73.6%），ざ瘡様皮膚炎25例（23.6%），剥脱性発疹11例（10.4%），ざ瘡4例（3.8%）であった。RASH の治療には主に外皮用薬（ジフェンヒドラミン等）が用いられた。RASH は発現率が高いものの，対症療法又は本剤の休薬・減量等の適切な処置によりコントロール可能であった。

RASH の初回発現までの期間の中央値は，JO20302/21097試験（Kaplan-Meier 曲線）では7.0日（95% CI 5.0～8.0日）であったのに対し，PA.3試験（記述統計量）では10日であった。算出方法が異なるため単純には比較できないが，JO20302/21097試験では PA.3試験に比べやや早期に発現する傾向がみられたものの大きな違いはみられなかった。また，RASH を発現した症例のほとんどが投与開始から20日までに発現していた。

なお，RASH 以外の有害事象で発現頻度の高かったそう痒症（53.8%），皮膚乾燥（47.2%）及び脱毛症（25.5%）で Grade 3以上であったのは，そう痒症の1例のみであり，重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5.2 胃腸障害

PA.3試験の100 mg コホートでの胃腸障害は両群の88%に報告された。これに対して150 mg コホートでの発現率は本剤群96%，プラセボ群88%であった。100 mg コホートに比べ，150 mg コホートの本剤群で胃腸障害の発現率が高くなった主な理由は下痢の増加によるものであった（100 mg コホート48%；150 mg コホート83%）。OSI-774-155試験での胃腸障害の頻度は，全コホートを合わせて96%であったが，下痢の発現頻度は100 mg 群で50%，150 mg 群で71%と，PA.3試験と同様に150 mg 投与群で下痢の発現率が高くなる傾向が認められた。BO16411試験では，本剤群の胃腸障害の発現率は75%，下痢は40%と同様の傾向が認められた。

PA.3試験の本剤群ではプラセボ群より下痢の発現頻度が高かった（100 mg コホート：本剤群48%，プラセボ群36%，150 mg コホート：本剤群83%，プラセボ群46%）。下痢の大部分は軽度から中等度の重症度であった。100 mg コホートの本剤群の1例に Grade 4の下痢が発現した。発症日は45日目であり，致死的な胃腸出血と同時に発現した。この下痢及び出血について，本剤及び GEM との関連はなし（因果関係：いずれも unlikely）と判定された。

PA.3試験と OSI-774-155試験で本剤投与時に観察された下痢は，100 mg に比べて高用量である150 mg で頻度が増加した。

重篤な有害事象として報告された下痢は，PA.3試験の100 mg コホートの両群とも2%であった。150 mg コホートではこの報告例はなかった。

発疹同様，下痢を理由として本剤の投与を中止した割合は少なかった（表 2.7.4.2.1.4.1-1）ものの，PA.3試験の150 mg コホートでは減量を要する頻度が高くなった。すなわち，150 mg コ

ホートでは下痢を理由とした減量例が本剤群の9%の患者にみられたが，100 mg コホートでは2%であった。

100 mg コホートにおける下痢の初回発現までの期間の中央値は本剤群15日，プラセボ群26日であった。一方，150 mg コホートでの発現までの期間は，プラセボ群の36日に対して本剤群では5日と短かった。

Grade 2以上の下痢に対しては，ロペラミド等の止瀉薬による治療介入が許可されており，PA.3試験の100 mg コホートでは本剤群の24%，プラセボ群の16%の患者に，150 mg コホートでは本剤群の26%，プラセボ群の21%の患者に止瀉薬が使用された。本剤群での下痢の発現率は100 mg コホート（48%）に比べ150 mg コホート（83%）で高かったにもかかわらず，止瀉薬の投与頻度に明らかな差は認められなかった。この原因は150 mg コホートでは減量された割合が高いことが一因と考えられた。

悪心の発現率は，PA.3試験の100 mg コホートでは本剤群（60%）とプラセボ群（58%）でほとんど違いはなかったが，150 mg コホートの本剤群（70%）ではプラセボ群（58%）に比べ，わずかに高かった。一方，OSI-774-155試験のコホート間では明瞭な用量相関は認められなかった。また，PA.3試験又は OSI-774-155試験で Grade 4の悪心は報告されなかった。嘔吐の発現率も PA.3試験の100 mg コホートの投与群間で違いはなく（本剤群42%，プラセボ群41%），150 mg コホートのプラセボ群でやや高い発現率を示した（本剤群35%，プラセボ群54%）。Grade 4の嘔吐は100 mg コホートの両群で発現率1%未満であり，150 mg コホート及び OSI-774-155試験では発現例がなかった。悪心及び嘔吐は，本剤と GEM の両者で既に報告されている有害事象である。下痢及び嘔吐のいずれも，治療しない場合は脱水を引き起こす可能性があるが，100 mg コホートの脱水の発現率は本剤群8%，プラセボ群9%，150 mg コホートでの発現率は本剤群4%，プラセボ群21%と本剤群で脱水の発現率の増加は認められなかった。

腹痛の発現率は100 mg コホート（本剤群46%，プラセボ群45%），150 mg コホート（本剤群39%，プラセボ群38%）とも本剤群とプラセボ群で差はみられなかった。また，Grade 4の腹痛の発現率は100 mg コホートでは両群とも1%未満であった。

口内炎の発現率は100 mg コホートの本剤群で22%，プラセボ群で12%，150 mg コホートでは本剤群39%，プラセボ群33%であった。本剤単独投与でも口内炎の発現例が報告されており，口内炎の発現率がプラセボ群に比べ本剤群で高くなることは予測されたものであった。

JO20302/21097試験での胃腸障害の発現率は96.2%であり，悪心（57.5%），下痢（54.7%），便秘（42.5%），口内炎（36.8%）及び嘔吐（34.9%）の発現頻度が高かった。

下痢の本剤／GEM との因果関係が否定できない事象の発現率は49.1%であった。下痢の最高時重症度の多くは Grade 1，2の軽度から中等度のものであり，Grade 3の有害事象は4例（3.8%）であった。重篤な有害事象は1例（0.9%）であった。下痢が原因となった投与中止例はなかった。また，下痢による休薬は本剤2例（1.9%）のみで，減量は本剤及び GEM ともになく，塩酸ロペラミド等の止瀉薬や，整腸剤による治療で管理が可能であった。

下痢の初回発現までの期間の中央値は56.0日（95% CI 35.0～推定不能）であり，PA.3試験（15日）に比べ遅れて発現する傾向がみられた。下痢の初回発現までの期間は100日頃まで認められたが，それ以降に新たに発現する症例はほとんどいなかった。

嘔吐の本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象の発現率は28.3%であった。嘔吐の最高時重症度は Grade 1及び Grade 2と軽度から中等度のものが多く，Grade 3は4例（3.8%）であった。重篤な有害事象は4例（3.8%）で，この内本剤／GEM との因果関係が否定されなかったのは2例であった。嘔吐が原因となった投与中止例は本剤が1例（0.9%）で，GEM が2例（1.9%）であった。嘔吐が原因となった休薬は，本剤が2例（1.9%），GEM が1例（0.9%）で

あった。嘔吐が原因となった減量は，本剤，GEM ともになかった。

下痢，嘔吐以外で有害事象の発現率が高かった悪心（57.5%）及び便秘（42.5%）については Grade 3以上の事象はそれぞれ8.5%及び0.9%であった。悪心の1例を除き，これらに重篤な有害事象はみられなかった。

また，口内炎の有害事象発現率（36.8%）は PA.3試験（22%）に比べ高かったが，Grade 3以上の事象はなく，また，重篤な有害事象もみられなかった。本剤／GEM との因果関係が否定できない口内炎の発現率は35.8%であった。

2.7.4.2.1.5.3 呼吸器，胸郭および縦隔障害

PA.3試験での呼吸器，胸郭および縦隔障害の発現率は，100 mg コホートでは本剤群46%，プラセボ群39%であり，150 mg コホートでは本剤群57%，プラセボ群54%であった。最も高頻度の事象は呼吸困難であり，投与群間に偏りはなかった（100 mg コホート：本剤群24%，プラセボ群23%，150 mg コホート：本剤群35%，プラセボ群46%）。また，咳嗽（100 mg コホート：本剤群16%，プラセボ群11%，150 mg コホート：本剤群17%，プラセボ群13%）及び鼻出血（100 mg コホート：本剤群7%，プラセボ群1%未満，150 mg コホート：本剤群26%，プラセボ群4%）の有害事象が多く発現した。

PA.3試験の100 mg コホートでは，本剤群の7%，プラセボ群の4%に重篤な有害事象が発現した。該当する事象には，肺浸潤，肺臓炎等の ILD 様事象に加え，肺塞栓症（各群2%）が含まれた。

OSI-774-155試験での呼吸器障害の発現率は65%であり，最も高頻度に発現した事象は PA.3試験と同様に呼吸困難で，その発現率は27%であった。

BO16411試験の本剤群ではプラセボ群に比べて呼吸器，胸郭および縦隔障害の発現率が低かった（本剤群44%，プラセボ群48%）。最も高頻度の事象は呼吸困難であり，発現率は本剤群17%，プラセボ群21%であった。鼻出血は本剤群でわずかに頻度が高く（本剤群8%，プラセボ群6%），プラセボ群での発現率が高かった喀血（本剤群6%，プラセボ群9%）を除く他の全事象で発現率に偏りはなかった。

JO20302/21097試験では呼吸器，胸郭および縦隔障害の発現率は31.1%であり，咳嗽（10例，9.4%），鼻出血（9例，8.5%）及び間質性肺疾患（8例，7.5%）の発現頻度が高かった。なお，海外試験で高頻度にみられた呼吸困難の JO20302/21097試験での発現率は0.9%であった。重篤な有害事象は10例（9.4%）に発現し，間質性肺疾患（8例，7.5%）の他に，ARDS 及び原因不明の器質化性肺炎が各1例（0.9%）に発現した。この内，ARDS の1例については腫瘍の進行による肝膿瘍から発症したものであり，治験薬との因果関係が否定された。したがって，間質性肺疾患8例と原因不明の器質化性肺炎1例を合わせた合計9例（8.5%）が ILD として集計された。

ILD による死亡例は認められなかった。また，ILD が原因で投与中止となった症例は6例（5.7%）であった。中止理由とならなかった3例中2例は投与終了後に ILD が発現し，1例は PD 判定で中止され同日の検査結果で ILD と診断された症例であった。

国内外で発現した ILD については以下に詳細を検討した。

(1) 海外で発現した ILD 様事象の検討

ILD は診断が難しく，病理所見が得られずに臨床診断がなされることが少なくない。また，ILD にはパターンの異なる炎症及び線維症に起因する肺実質の損傷によって生じるさまざまな非新生物性障害が含まれるため，報告に使用される診断名や X 線検査用語も異なる可能性がある[3)]。

以上のことを踏まえ，PA.3試験では ILD 様事象を網羅するため，MedDRA から ILD 様事象を示す以下の24個の PT を選択し，安全性の解析を行った。

「間質性肺疾患，間質性肺炎，肺浸潤，悪性肺浸潤，肺障害，肺臓炎，化学性肺炎，クリプトコッカス性肺炎，フューム吸入による肺臓炎，トキソプラズマ性肺炎，間質性肺気腫症候群，放射線による肺損傷，放射線性肺臓炎，アレルギー性胞隔炎，線維化性胞隔炎，胞隔炎，放射線肺胞炎，肺線維症，放射線肺線維症，急性呼吸窮迫症候群，原因不明の器質化性肺炎，閉塞性細気管支炎，肺毒性，胸部 X 線 NOS 異常」

PA.3試験の併合コホートにおいて，ILD 様事象の発現率は本剤群で3.5%（282例中10例），プラセボ群で0.4%（280例中1例）であり，重篤な ILD 様事象の発現率は，本剤群で2.5%（282例中7例），プラセボ群で0.4%（280例中1例）であった。重篤な ILD 様事象には，肺臓炎6例（100 mg コホート：本剤群4例及びプラセボ群1例，150 mg コホート：本剤群1例），肺浸潤1例（100 mg コホート：本剤群），ARDS1例（100 mg コホート：本剤群）が含まれた。なお，ARDS を発症した1例については肺炎の随伴症状と考えられたため治験責任医師は ARDS を重篤な有害事象と判断しなかった（データベース上では肺炎が重篤な有害事象として記録された）。重篤な ILD 様事象を発現した本剤群の7例中 ARDS の症例を含む3例が死亡し，残る4例は回復した。GEM 同様[4),5)]，本剤にも[6)]放射線増感作用があるとの報告もあるが，ILD が疑われたときの前後に放射線療法が施行された例はなく，放射線リコールの鑑別診断が含まれた例もなかった。

OSI-774-155試験では，1例が本剤及び GEM と関連のある肺の合併症により5サイクル目の投与期間中に死亡した。鑑別診断では ARDS，両側性肺炎，若しくは輸血関連急性肺障害と診断され，治験責任医師により ARDS が最終的な有害事象として記録された。

PA.3試験及び OSI-774-155試験で認められた ILD 様事象及び重篤な ILD 様事象をまとめ，それぞれ表 2.7.4.2.1.5.3-1及び表 2.7.4.2.1.5.3-3に示した。また，参考として NSCLC を対象とした海外第 III 相試験（BR.21試験，BO16411試験及び OSI2298g 試験）で認められた ILD 様事象及び重篤な ILD 様事象を表 2.7.4.2.1.5.3-2及び表 2.7.4.2.1.5.3-4に示した。

表 2.7.4.2.1.5.3-1　PA.3試験及び OSI-774-155試験において認められた ILD 様事象の発現頻度

	PA.3試験				OSI-774-155試験	
	Erlotinib		Placebo		Erlotinib	
	N = 282		N = 280		N = 26	
MedDRA Preferred Term	n	%	n	%	n	%
Total patients with Any ILD	10	3.5	1	<1	1	3.8
Lung infiltration	5	1.8	1	<1	0	0
Pneumonitis	5*	1.8	1	<1	0	0
Acute respiratory distress syndrome	3	1.1	0	0	1*	3.8

* 150 mg 投与の1例を含む

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6, Listing 16.2.7.9, 5.3.5.2-4 Table 14-3から算出]

表 2.7.4.2.1.5.3-2　NSCLC を対象とした海外第 III 相試験において認められた ILD 様事象の発現頻度

	BR.21試験				BO16411試験				OSI2298g 試験			
Indication/phase	NSCLC/PIII				NSCLC/PIII				NSCLC/PIII			
	Erlotinib N = 485		Placebo N = 242		Erlotinib N = 580		Chemo N = 579		Erlotinib N = 526		Chemo N = 533	
MedDRA Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total patients with Any ILD	13	2.7	3	1.2	5	<1	7	1.2	6	1.1	4	<1
Lung infiltration	10	2.1	3	1.2	1	<1	2	<1	1	<1	3	<1
Pneumonitis	2	<1	1	<1	3	<1	0	0	0	0	0	0
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<1	0	0
Pulmonary fibrosis	3	<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lung disorder	1	<1	0	0	0	0	2	<1	0	0	0	0
Respiratory distress*	0	0	0	0	0	0	0	0	3	<1	1	<1
Alveolitis	0	0	0	0	1	<1	1	<1	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	2	<1	0	0	0	0
Cryptogenic organising pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<1	0	0

Chemo: gemcitabine + cisplatin + placebo (BO16411), paclitaxel + carboplatin + placebo (OSI2298g)
* Defined as an ILD-like event in OSI2298g

[1.13.1-3 初回申請資料 表2.7.4.2.1.5.3-1引用]

表 2.7.4.2.1.5.3-3　PA.3試験及び OSI-774-155試験において認められた重篤な ILD 様事象の発現頻度

	PA.3試験				OSI-774-155試験	
	Erlotinib N = 282		Placebo N = 280		Erlotinib N = 26	
MedDRA Preferred Term	n	%	n	%	n	%
Total patients with Any ILD	7	2.5	1	<1	1	3.8
Pneumonitis	5*	1.8	1	<1	0	0
Lung infiltration	1	<1	0	0	0	0
Acute respiratory distress syndrome	1**	<1	0	0	1*	3.8

*　150 mg 投与の1例を含む
**　It was not considered serious by the Investigator since it was secondary to pneumonia.

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3, Listing 16.2.7.9, 5.3.5.2-4 Table 14-5, 5.3.5.3-2 Table 80から算出]

表 2.7.4.2.1.5.3-4　NSCLC を対象とした海外第 III 相試験において認められた重篤な ILD 様事象の発現頻度

	BR.21試験				BO16411試験				OSI2298g 試験			
Indication / phase	NSCLC/PIII				NSCLC/PIII				NSCLC/PIII			
	Erlotinib N = 485		Placebo N = 242		Erlotinib N = 580		Chemo N = 579		Erlotinib N = 526		Chemo N = 533	
MedDRA Preferred Term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total patients with Any ILD	4	0.8	2	0.8	1	0.2	1	0.2	2	0.4	0	0
Lung infiltration	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	2	0.4	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.2	0	0
Lung disorder	0	0	0	0	0	0	1	0.2	0	0	0	0
Cryptogenic organising pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.2	0	0

Chemo: gemcitabine + cisplatin + placebo (BO16411), paclitaxel + carboplatin + placebo (OSI2298g)

[1.13.1-3 初回申請資料 表 2.7.4.2.1.5.3-2引用]

NSCLC 患者を対象とした本剤150 mg 単剤投与試験である BR.21試験では，重篤な ILD 様事象の発現率に本剤群とプラセボ群で差はみられなかった（各群0.8%）。また，NSCLC 患者を対象とした本剤と化学療法剤の併用試験である OSI2298g 試験及び BO16411試験でも重篤な ILD 様事象の発現率にほとんど差はみられなかった（OSI2298g 試験：本剤群0.4%，プラセボ群0%，BO16411試験：各群0.2%）。このように，ILD 様事象の発現率の偏りは PA.3試験でのみ確認されており，GEM の用量及び投与スケジュールと対象の患者集団は異なるものの，GEM 及びシスプラチンを本剤と併用した BO16411試験では本剤と GEM を併用することによる相加的な肺毒性を示唆するような結果は得られなかった。本申請の根拠とした PA.3試験での GEM の投与スケジュール（1サイクル目は週1回7週連続投与1週休薬，以降は週1回3週連続投与1週休薬）は，BO16411試験での3週1サイクルとしたスケジュール（週1回2週連続投与1週休薬）より用量強度が高く，これが相違の一因となった可能性も否定できない。また，BO16411試験終了後から PA.3試験実施の間にも肺毒性への関心は高まり続けており，このことが ILD 様事象の報告数の増加に寄与している可能性も考えられる。GEM 800～1250 mg/m^{2}を3週連続投与1週休薬する GEM 単剤による22の臨床試験に関する総説では，WHO Grade 3又は4の肺毒性の発現率は肺癌患者の1.4%，非肺癌患者の0.6%と報告されており[7)]，この結果は PA.3試験のデータとほぼ一致した。

また，2008年11月時点において，癌腫や併用療法の有無を問わず，すべての臨床試験で本剤が投与された約32000例での ILD 様事象の発現率は約1.1%であり，国外の製造販売後調査等での発現率は約0.6%であった。

更に，膵癌患者での重篤な ILD 様事象の発現状況を確認するため，本剤の Roche 社グローバル安全性データベースを検索した（カットオフ日：2009年5月12日）。本検索は，MedDRA ver. 13.1での ILD に関する以下に示す28個の PT により実施した。

「肺胞蛋白症，胞隔炎，アレルギー性胞隔炎，線維化性胞隔炎，細気管支炎，好酸球増加・筋痛症候群，好酸球性肺炎，間質性肺疾患，肺浸潤，閉塞性細気管支炎，肺臓炎，進行性塊状線維症，肺線維症，肺血管炎，放射線胞隔炎，放射線肺線維症，放射線性肺臓炎，アレルギー性肉芽腫性血管炎，壊死性胞隔炎，輸血関連急性肺障害，急性好酸球性肺炎，慢性好酸球性肺炎，肺壊死，びまん性肺胞障害，放射線による肺損傷，肺毒性，急性間質性肺臓炎，壊死性細気管支炎」

この結果，国外では39例41件が重篤な ILD 様事象と識別され，その内7例（17.9%）が死亡した（5.3.7.3-6）。39例中男性は25例と女性（14例）の2倍に近く，年齢が確認された36例の中央値は63.5歳（範囲47～80歳）であった。ILD 様事象発現までの期間が報告されている29件の中央値は63日（範囲8～183日）であった。また，臨床試験から報告された16例全例が他の抗悪性腫瘍薬との併用療法であり，GEM 併用が10例，GEM + アバスチン併用5例，ドセタキセル併用が1例であった。

市販後及び進行中の臨床試験での状況を考慮すると，新たに確認された症例は全体発現率の推定値に影響しないと考えられ，初回申請時の報告以来，世界全体での発現率に変化はみられていない。

先に述べたように，ILD 様事象は様々な病因によるものであり，決定的な原因は同定できないことが多く，感染又は癌腫症が原因と思われる症例も一部存在する。しかし，ILD 様事象の一部は薬剤誘発性の肺毒性と認識されなかったこともあり得るため，特に本剤の開発初期には過少報告の可能性もある。

肺癌も含めた国内臨床試験及び海外第 III 相試験の ILD 様事象について，28日ごとの発症時期別の症例数の分布を表 2.7.4.2.1.5.3-5に示す。ここで示した国内外の臨床試験において，ILD 様事象発現までの期間に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2.1.5.3-5　国内臨床試験・海外第 III 相試験における ILD 及び ILD 様事象発症時期の分布

	安全性評価対象例	合計	Day 1–28	Day 29–56	Day 57–84	Day 85 以降
JO16564/16565/18396試験	Erlotinib（N = 123）	6	3	1	0	2
JO20302/21097試験	Erlotinib（N = 106）	9	2	1	2	4
BR.21試験	Erlotinib（N = 485）	13†	2	1	2	7
	Placebo（N = 242）	3	1	0	1	1
BO16411試験	Erlotinib（N = 580）	5	0	0	0	5
	Placebo（N = 579）	7	1	1	0	5
OSI2298g 試験* Intensive Safety Population（AE）	Erlotinib（N = 209）	2	0	1	0	1
	Placebo（N = 208）	4	0	0	1	3
OSI2298g 試験* Safety Population（SAE）	Erlotinib（N = 526）	5	2	1	0	2
	Placebo（N = 533）	1	0	0	1	0
PA.3試験	Erlotinib（N = 282）	10	0	6	2	2
	Placebo（N = 280）	1	0	1	0	0

* OSI2298g 試験では，Intensive Safety Population については Grade 評価を含めた全有害事象について CRF に記載されたが，その他の症例については重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のみしかデータを収集していない。このため，本表では，Intensive Safety Population については有害事象データを，本剤の投与を受けた全例（Safety Population）については，重篤な有害事象としてのデータを示す。なお，本表では OSI2298g 試験のみ，Genentech 社が試験内で ILD 様事象と定義している呼吸窮迫を追加集計している。

† 1例は発現日不明。

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-9, 1.13.1-3 初回申請資料 表 2.7.4.2.1.5.3-3引用]

(2)　国内で発現した ILD の検討

国内で実施した NSCLC 患者を検討した臨床試験（JO16564試験，JO16565試験，JO18396試験）では最高時重症度の高い症例が多かったが，膵癌患者を検討した JO20302/21097試験では Grade 2以下の症例が9例中7例であり，ILD 発現の重症度は膵癌では低く，全例回復・軽快した（表 2.7.4.2.1.5.3-6）。

表 2.7.4.2.1.5.3-6　国内臨床試験における癌腫別 ILD 症例の重症度と転帰

項目		膵癌（JO20302/21097試験）		NSCLC（JO16564[注] /16565/18396試験）	
		n	（ % ）	n	（ % ）
最高時重症度	1	4	（ 44.4 ）	1	（ 16.7 ）
	2	3	（ 33.3 ）	0	（ 0.0 ）
	3	2	（ 22.2 ）	2	（ 33.3 ）
	4	0	（ 0.0 ）	0	（ 0.0 ）
	5	0	（ 0.0 ）	3	（ 50.0 ）
転帰	回復・軽快	9	（ 100.0 ）	3	（ 50.0 ）
	死亡	0	（ 0.0 ）	3	（ 50.0 ）
合計		9	（ 100.0 ）	6	（ 100.0 ）

注）NSCLC 以外の固形癌を含む

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-9, 1.13.1-3 初回申請資料5.3.7.3-6, 5.3.7.3-12, 1.13.7より作成]

JO20302/21097試験において，薬剤との因果関係が否定できないと判断された ILD 症例の一覧を表 2.7.4.2.1.5.3-7に示した。なお，JO21097試験で ILD はみられなかった。

ILD 症例9例の ILD を疑ったきっかけは，7例は発熱，咳嗽，呼吸困難，呼吸器症状等の臨床症状及び徴候であり，2例は治験実施計画書で規定された定期の X 線検査及び CT 検査であった。ILD 最高時重症度は Grade 3が2例，Grade 2が3例 Grade 1が4例であった。ステロイド療法を実施した症例は5例であり，この内3例はステロイドパルス療法が行なわれた。残りの4例は無治療であった。なお，ILD による死亡例はなく全例が軽快又は回復した。

表 2.7.4.2.1.5.3-7　JO20302/21097試験　ILD 症例一覧

症例番号	性別	発現時年齢	喫煙歴	報告事象名	発現までの日数	ILD を疑った所見*	最高時 Grade	転帰*	治験薬との因果関係（主治医評価）	ステロイド治療
*A-1	男	62	過去あり	リンパ球性間質性肺炎	82	発熱	1	軽快	多分あり	なし
*A-2	男	42	あり	間質性肺炎	50	発熱	3	回復	多分あり	あり
*A-3	男	60	過去あり	器質化肺炎	183	呼吸器症状	2	軽快	可能性あり	なし
*A-4	女	62	過去あり	間質性肺炎	113	咳嗽	2	回復	多分あり	あり
*A-5	女	74	過去あり	間質性肺炎	111	咳嗽，呼吸困難	3	軽快	多分あり	あり
*A-6	男	60	あり	間質性肺炎	25	発熱	1	回復	多分あり	あり
*A-7	男	77	過去あり	間質性肺炎	7	X 線	1	回復	可能性あり	なし
*A-8	男	55	過去あり	間質性肺炎	187	CT	1	回復	わずかにあり	なし
*A-9	女	60	あり	間質性肺炎	76	咳嗽	2	回復	多分あり	あり

* 重篤な有害事象報告書の情報を基に作成した

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-9再掲]

なお，JO20302/21097試験における9例の ILD 症例について，CRF，及び重篤な有害事象に関する報告書をもとに，以下に症例経過を示した。

症例番号 *A-1 ：62歳男性腺癌患者で，本剤との因果関係は多分ありと判定された。本剤投与開始82日目に3日前より夜間38°C 以上の発熱が継続しているとの連絡あり，来院の上，胸部 CT を実施したところ，両側肺野すりガラス状濃度上昇を認めたため，83日目より本剤を休薬した。特に呼吸器症状は認めなかった。85日目に検査入院し，86日目に実施した気管支肺胞洗浄検査では「総細胞数，リンパ球分画の著増と末梢血好酸球分画の上昇より薬剤性が疑わしい」と判断され，間質性肺炎の診断が確定し本試験は中止となった。特に対症療法なく経過観察され，92日目の胸部 CT 結果で発現していたモザイク状濃度上昇が改善され，呼吸機能検査で拡散能の改善を認めたことから軽快と判断された。

症例番号 *A-2 ：42歳男性腺癌患者で，本剤との因果関係は多分ありと判定された。本剤投与開始49日目の夜に発熱（38.5°C），及び50日目の胸部 CT で間質影を認めたため，51日目より本剤を休薬し，外来で経過観察となった。57日目の胸部 CT でも間質性肺炎の所見を確認したため，間質性肺炎と診断され本試験は中止となった。同日に緊急入院の上，ステロイドパルス療法を開始した。60日目の胸部 CT で改善傾向のため，ステロイド内服へ治療変更し，減量しながら106日目に服用を終了した。113日目の X 線で回復と判断された。

症例番号 *A-3 ：60歳男性腺癌患者で，本剤との因果関係は可能性ありと判定された。本剤投与開始204日目の胸部 CT で浸潤影増大，呼吸器症状の訴えがあり，205日目より本剤を休薬し，外来で経過観察となった。225日目の胸部 CT により，器質化肺炎と判断され，本試験は中止となった。原因精査のため235日目に入院し，236日に心エコー，243日目に経気管支的肺生検を実施し，心不全，及び感染症は考えにくく，薬剤性の器質化肺炎の可能性が高いとの所見であった。特に対症療法の実施はなく経過観察され，244日目の CT で軽快が確認された。

症例番号 *A-4 ：62歳女性腺癌患者で，本剤との因果関係は多分ありと判定された。本剤投与開始106日目の病変観察で PD と判定され，本試験は中止となった。109日目に咳嗽が出現し，113日目実施の CT で両肺野に淡いびまん性のスリガラス変化を認め，間質性肺炎と判断された。同113日目よりプレドニンの内服を開始し，外来で経過観察となった。その後，プレドニンを継続し，302日目の胸部 CT で間質性肺炎の再燃がないことが確認され，303日目にプレドニンの内服は終了となったため，304日目に回復と判断された。

症例番号 *A-5 ：74歳女性腺癌患者で，本剤との因果関係は多分ありと判定された。本剤投与開始106日目の病変観察で PD と判定され，本試験は中止となった。115日目に呼吸困難，咳，38.4°C の体温上昇，胸部 X 線で下肺野の陰影増強，及び胸部 CT で左肺全体にスリガラス様変化を認めたことより，間質性肺炎と診断された。同115日目に緊急入院となり，ステロイドパルス療法を開始した。118日目に胸部 X 線で改善が確認され，ステロイド内服へ変更となった。その後，間質性肺炎の再燃を認めず，軽快の転帰となった。

症例番号 *A-6 ：60歳男性腺癌患者で，本剤との因果関係は多分ありと判定された。本剤投与開始24日目夜より38°C 台の発熱を認め，25日目実施の胸部 CT で，左肺下葉優位に淡い間質性変化が両肺に散見されるとの所見より間質性肺炎を疑い，当日より本剤を休薬し，抗生物質やステロイドパルス療法を開始した。26日目には解熱し，呼吸苦も認めなかった。28日目までパルス療法を施行し，29日目実施の胸部 CT で改善を認めたことより，間質性肺炎と診断され治験中止となった。36日目の胸部 CT で，陰影が消失している事が確認され，回復と判断された。

症例番号 *A-7 ：77歳男性腺癌患者で，本剤との因果関係は可能性ありと判定された。本剤投与開始7日目の胸部 X 線で右中下肺野優位に間質性陰影増強を認め，間質性肺炎を疑い翌日より本剤休薬となった。8日目に胸部 CT 実施し，右下葉に淡いすりガラス濃度を認め，間質性肺炎と診断され，本試験は中止となった。呼吸器症状等は認めず，外来で経過観察の予定であったが，希望があり43日目に長期療養型病院へ転院となった。特に対症療法の施行はなかった。107日目に転院先で胸部 CT が実施され，陰影消失の所見を治験責任医師が転院先へ確認し，回復の転帰となった。

症例番号 *A-8 ：55歳男性腺癌患者で，本剤との因果関係はわずかにありと判定された。本剤投与開始187日目の CT で間質性肺炎を疑う所見を認めた。194日目に消化管閉塞（小腸）を認めたことから，原疾患の悪化と判断し本試験は中止となった。精査の結果，間質性肺炎発現日は187日目と判断された。間質性肺炎に対する対症療法はなく，呼吸器症状も認めず，236日目の胸部 CT で回復が確認された。

症例番号 *A-9 ：60歳女性腺癌患者で，本剤との因果関係は多分ありと判定された。本剤投与開始76日目に咳嗽を認め，78日目の胸部 CT で両肺野に肺炎様の陰影を認めた。80日目にも咳嗽を認めたため，翌81日目より本剤を休薬とし，クラリス内服を開始した。85日目の胸部 CT でも両肺野の肺炎様陰影の増悪を確認したため，間質性肺炎と診断され，本試験は中止となった。同日よりプレドニンを内服開始した。121日目の胸部 CT で，すりガラス陰影の消失が確認され，プレドニンの内服は終了，本事象は回復と判断された。

JO20302/21097試験の ILD 発現有無別の患者背景を表 2.7.4.2.1.5.3-8に示した。
男性と女性の割合は非発現群ではほぼ同じであったが，発現群では9例の内，男性が6例と女性3例に比べ多かった。年齢は発現群で64歳以下が77.8%と65歳以上の22.2%に比べ高かった。また，他の年齢区分では差は認められなかった。ECOG PS で非発現群と発現群とで大きな違いはみられなかった。喫煙の状況は，発現群では9例全例が喫煙歴のある患者（過去に有，現在有）であったことから，喫煙歴がある患者で発症割合が高く，ILD 発現には喫煙歴がリスク因子となる可能性が示唆された。
初発時診断日から初回投与日までの期間の中央値は非発現群の22.0日に比べ発現群では35.0日と長かった。また，病期分類について Stage IVa，Stage IVb の割合は両群で差はみられなかった。
膵癌に対する化学療法の有無は，非発現群，発現群とも，なしの割合がほぼ100%であり，両群で差はなかった。
肺感染症の合併・既往歴は非発現群，発現群ともになかった。肺感染症を除く肺疾患の合併・既往歴は，ありの割合が非発現群の2.1%に比べ，発現群で11.1%と高かった。心血管系合併症は，ありの割合が非発現群で18.6%，発現群で22.2%であり，両群で大きな差はみられなかった。肝胆道系障害の合併・既往歴は，ありの割合が非発現群で16.5%，発現群で11.1%であり，両群で大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.2.1.5.3-8　ILD 発現有無別の患者背景（JO20302/21097試験）

			ILD 非発現（N＝97）	ILD 発現（N＝9）
性別	男性		50 (51.5%)	6 (66.7%)
	女性		47 (48.5%)	3 (33.3%)
年齢（歳）	Median		63.0	60.0
	Min – Max		36 – 78	42 – 77
	64歳以下		58 (59.8%)	7 (77.8%)
	65歳以上		39 (40.2%)	2 (22.2%)
	詳細区分	30 – 39	1 (1.0%)	0 (0.0%)
		40 – 49	8 (8.2%)	1 (11.1%)
		50 – 59	24 (24.7%)	2 (22.2%)
		60 – 69	44 (45.4%)	4 (44.4%)
		70 –	20 (20.6%)	2 (22.2%)
ECOG PS	0		73 (75.3%)	7 (77.8%)
	1		24 (24.7%)	2 (22.2%)
喫煙の状況	無あるいはほとんど無		39 (40.2%)	0 (0.0%)
	過去に有		31 (32.0%)	6 (66.7%)
	現在有		27 (27.8%)	3 (33.3%)
初発時診断日から初回投与日までの期間	Median		22.0	35.0
	Min – Max		2 – 1079	5 – 539
病期分類	Stage IVa		15 (15.5%)	1 (11.1%)
	Stage IVb		82 (84.5%)	8 (88.9%)
膵癌に対する化学療法の有無	あり		5 (5.2%)	0 (0.0%)
	なし		92 (94.8%)	9 (100.0%)
肺感染症の合併・既往歴	なし		97 (100.0%)	9 (100.0%)
肺感染症を除く肺疾患の合併・既往歴	あり		2 (2.1%)	1 (11.1%)
	なし		95 (97.9%)	8 (88.9%)
心血管系合併症	あり		18 (18.6%)	2 (22.2%)
	なし		79 (81.4%)	7 (77.8%)
肝胆道系障害の合併・既往歴	あり		16 (16.5%)	1 (11.1%)
	なし		81 (83.5%)	8 (88.9%)

[5.3.5.2-1 表 12.3.1.3-10, 表 12.3.1.3-11, 表 12.3.1.3-12, 表 12.3.1.3-13引用]

国内臨床試験における癌腫別 ILD 症例の患者背景について検討した（表 2.7.4.2.1.5.3-9）。

膵癌と NSCLC の患者背景での相違は，年齢，ECOG PS 及び喫煙歴であった。

年齢は膵癌で65歳未満の症例が多かったのに対して，NSCLC では65歳以上の症例の割合が多かった。ECOG PS は両癌腫とも PS 2以上の症例はいなかったが，NSCLC では PS 1の割合が多かった。また，喫煙歴では膵癌では全例喫煙歴を有しており，NSCLC と背景が異なっていた。

表 2.7.4.2.1.5.3-9　国内臨床試験における癌腫別 ILD 症例の患者背景

		膵癌（JO20302/21097試験）計9例		NSCLC（JO16564[注]/16565/18396試験）計6例	
		n	（ % ）	n	（ % ）
性別	男性	6	（ 66.7 ）	5	（ 83.3 ）
	女性	3	（ 33.3 ）	1	（ 16.7 ）
年齢	65歳未満	7	（ 77.8 ）	2	（ 33.3 ）
	65歳以上	2	（ 22.2 ）	4	（ 66.7 ）
ECOG PS	0	7	（ 77.8 ）	1	（ 16.7 ）
	1	2	（ 22.2 ）	5	（ 83.3 ）
	2	0	（ 0.0 ）	0	（ 0.0 ）
喫煙歴	無あるいはほとんど無	0	（ 0.0 ）	2	（ 33.3 ）
	過去に有又は現在有	9	（ 100.0 ）	4	（ 66.7 ）

注）NSCLC 以外の固形癌を含む

[1.13.1-3 初回申請資料 表 2.7.4.2.1.5.3-5, 表 2.7.4.2.1.5.3-8引用]

表 2.7.4.2.1.5.3-10に ILD 発現有無別のベースライン時の臨床検査値一覧を示した。

ILD 発現例では ILD 非発現例に比べ，ベースライン時に血小板数の高値，補正カルシウム値の低値，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）の低値，動脈血酸素分圧（PaO_2）の低値が有意に認められた。その他には有意な相違が認められた検査値はなかった。ILD の発現の有無で肺機能の指標の1つである SpO_2及び PaO_2の分布に違いがみられ，ともに ILD 発現例の方が低値であり，これらが ILD 発現のリスク因子である可能性が示唆された。

表 2.7.4.2.1.5.3-10　ILD 発現有無別のベースライン時臨床検査値一覧（J020302/21097試験）

		ILD 非発現例			ILD 発現例				
		N	Median	(Min–Max)	N	Median	(Min–Max)	T-test	Wilcoxon
赤血球数	(10^{12}/L)	97	3.930	(2.63–5.00)	9	3.930	(3.60–4.89)	0.9191	0.9729
ヘモグロビン	(g/L)	97	119.0	(89–158)	9	121.0	(104–145)	0.9551	0.9729
ヘマトクリット	fraction	97	0.359	(0.27–0.46)	9	0.365	(0.32–0.44)	0.8413	0.8605
血小板数	(10^9/L)	97	213.0	(98–465)	9	275.0	(178–340)	0.0302	0.0106
白血球数	(10^9/L)	97	5.62	(3.0–12.8)	9	6.60	(5.1–13.0)	0.0616	0.0554
好中球数	(10^9/L)	97	3.756	(1.48–9.17)	9	4.422	(3.14–11.33)	0.0977	0.1274
リンパ球数	(10^9/L)	97	1.300	(0.38–2.56)	9	1.487	(0.66–2.32)	0.2670	0.2188
単球数	(10^9/L)	97	0.347	(0.12–1.23)	9	0.330	(0.15–1.12)	0.3803	0.8829
好酸球数	(10^9/L)	97	0.151	(0.02–1.42)	9	0.153	(0.03–0.67)	0.8540	0.5368
好塩基球数	(10^9/L)	97	0.022	(0.00–0.12)	9	0.032	(0.01–0.13)	0.0467	0.1453
プロトロンビン時間	(seconds)	70	11.3	(10–14)	7	12.3	(10–13)	0.1669	0.1829
INR	ratio	97	1.080	(0.90–1.34)	9	1.110	(0.98–1.27)	0.2300	0.3945
総蛋白	(g/L)	97	68.0	(57–78)	9	66.0	(63–72)	0.7694	0.6453
血清アルブミン	(g/L)	97	39.00	(31.0–46.0)	9	38.00	(28.0–45.0)	0.3587	0.5963
総ビリルビン	(μmol/L)	97	10.26	(3.4–34.2)	9	6.84	(5.1–17.1)	0.3536	0.2671
AST	(U/L)	97	22.0	(11–386)	9	21.0	(14–56)	0.8033	0.8738
ALT	(U/L)	97	21.0	(7–300)	9	26.0	(13–110)	0.7349	0.4749
ALP	(U/L)	97	307.0	(154–2699)	9	320.0	(199–645)	0.7037	0.7381
γ-GTP	(U/L)	97	44.0	(8–527)	9	47.0	(19–195)	0.8048	0.5981
LDH	(U/L)	97	178.0	(113–469)	9	167.0	(119–235)	0.4152	0.4578
総コレステロール	(mmol/L)	97	4.448	(2.56–6.59)	9	4.707	(2.84–5.38)	0.8326	0.5405
Na	(mmol/L)	97	140.0	(129–145)	9	141.0	(138–142)	0.6763	0.7360
K	(mmol/L)	97	4.20	(3.4–5.8)	9	4.20	(3.5–4.5)	0.1905	0.2325
Cl	(mmol/L)	97	104.0	(95–110)	9	104.0	(101–108)	0.5184	0.6647
Ca（補正）	(mmol/L)	97	2.300	(2.15–2.85)	9	2.200	(2.13–2.35)	0.0196	0.0116
BUN	(mmol/L)	97	4.64	(1.8–11.1)	9	5.26	(3.6–6.8)	0.4200	0.2539
血清クレアチニン	(μmol/L)	97	58.3	(35–110)	9	61.9	(35–80)	0.8561	0.9455
血糖	(mmol/L)	97	6.828	(3.66–19.54)	9	8.715	(4.05–11.49)	0.5502	0.3325
CRP	(mg/dL)	85	0.300	(0.02–8.32)	8	0.395	(0.08–18.20)	0.0869	0.5280
血清アミラーゼ	(U/L)	97	57.0	(23–271)	9	66.0	(36–100)	0.6106	0.7380
KL-6	(U/mL)	97	250.0	(102–2710)	9	251.0	(148–1740)	0.5799	0.5146
SP-D	(ng/mL)	78	31.20	(17.3–94.2)	7	41.10	(23.7–71.0)	0.4479	0.1845
SpO_2	fraction	97	0.980	(0.94–1.00)	9	0.960	(0.95–0.98)	0.0298	0.0188
PaO_2	(kPa)	97	11.73	(9.3–18.8)	9	10.93	(10.1–12.4)	0.0607	0.0230

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-8引用]

ILD 様事象発現のリスク因子を探索することを目的に，JO20302/21097試験終了後に画像評価検討会（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開催）を実施し，本剤を投与された106例全例のスクリーニング時での既存肺の CT 画像所見を評価した。

ILD 発現の有無別に集計した結果を表 2.7.4.2.1.5.3-11に示した。

ILD 発現の有無で結果の分布に違いがみられた項目は，肺気腫の有無であった。ILD を発現しなかった患者で肺気腫が観察された割合は18.6%（18例）であるのに対し，ILD を発現した患者では66.7%（6例）と，ILD を発現した患者では肺気腫が有と判定された患者の割合が大きかった。その他の項目では，ILD の発現の有無で肺機能の指標の1つである SpO_2及び PaO_2の分布に違いがみられた。

なお，本検討会において1例にスクリーニング時の CT で中等度の間質性肺炎例が確認された。本症例は55歳男性患者（喫煙の状況：現在有）で，本剤を59日間及び GEM を43日間投与後に PD と判定され，2サイクル目で試験を中止した。その間に間質性肺炎を疑う臨床症状はみられず，投与開始258日後に死亡（腫瘍死）が確認された。

表 2.7.4.2.1.5.3-11　ILD 発現の有無別の画像評価検討会結果

	ILD 様事象 非発現 N = 97	ILD 様事象 発現 N = 9	Total N = 106
正常肺占有率 (%)			
N	97	9	106
Median	100	90	90
Q1–Q3	90.0–100.0	90.0–90.0	90.0–100.0
Min–Max	40–100	50–100	40–100
100	50 (51.5%)	2 (22.2%)	52 (49.1%)
90 – <100	33 (34.0%)	5 (55.6%)	38 (35.8%)
80 – < 90	6 (6.2%)	0 (0.0%)	6 (5.7%)
70 – < 80	5 (5.2%)	1 (11.1%)	6 (5.7%)
60 – < 70	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
50 – < 60	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (0.9%)
40 – < 50	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)
間質性肺炎の程度			
無	96 (99.0%)	9 (100.0%)	105 (99.1%)
有	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
程度			
軽度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中等度	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
判定不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺気腫			
無	79 (81.4%)	3 (33.3%)	82 (77.4%)
有	18 (18.6%)	6 (66.7%)	24 (22.6%)
軽度	9 (9.3%)	4 (44.4%)	13 (12.3%)
中等度	6 (6.2%)	1 (11.1%)	7 (6.6%)
高度	3 (3.1%)	1 (11.1%)	4 (3.8%)
判定不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[5.3.5.2-2 表 3.1-2引用]

その他の部分集団解析結果より得られた ILD 発現の有無で分布に違いがみられた因子を同時

に考慮した解析として多変量ロジスティック回帰を行った。検討に用いた因子は以下の内容を考慮の上，決定した。

(1) ゲフィチニブのコホート内ケースコントロールスタディ[8]において喫煙歴，既存の間質性肺炎，年齢，PS 等が ILD 発症のリスク因子として挙げられている。また，本剤の NSCLC 患者に対する全例調査の中間解析の結果[9]では PS（2以上），喫煙歴（有），肺疾患（肺気腫，COPD，癌性リンパ管症，間質性肺疾患，肺感染症）の合併又は既往歴（有），肝障害の合併（有）等が ILD 様事象の発現症例で多い傾向が認められている。

1) JO20302/21097試験で ILD を発現した患者はすべて喫煙歴あり（「喫煙の状況」が「過去に有」又は「現在有」）であった。しかし，一般に肺気腫は喫煙が病因となる場合が多く，患者背景を盲検化して行った画像評価の結果でも喫煙歴の有無により肺気腫の有無の分布が大きく異なった（表 2.7.4.2.1.5.3-12）。これら関連する2因子のうち肺気腫のみを検討する因子に入れることとし，喫煙歴の有無は検討する因子に含めなかった。

表 2.7.4.2.1.5.3-12　喫煙の状況別の画像評価検討会結果（肺気腫）

	喫煙の状況			
	過去に有/現在有 N = 67		無あるいはほとんど無 N = 39	
肺気腫				
無	43	(64.2%)	39	(100.0%)
有	24	(35.8%)	0	(0.0%)
軽度	13	(19.4%)	0	(0.0%)
中等度	7	(10.4%)	0	(0.0%)
高度	4	(6.0%)	0	(0.0%)
判定不能	0	(0.0%)	0	(0.0%)

[5.3.5.2-2 表 3.1-3引用]

2) JO20302/21097試験では「肺感染症の有無」が有であった患者は登録されず，「肺感染症を除く肺疾患の合併・既往歴」が有であった患者が非常に少なかった（3例，2.8%）ため，検討する因子に含めなかった。

3) JO20302/21097試験に登録された患者のベースライン時 PS は0又は1のみであるため，PS は検討する因子に含めなかった。

(2) ILD 発現の有無で分布に違いがみられた因子又は ILD 発現のマーカーとして知られている臨床検査項目を考慮し，ベースライン時の LDH，KL-6，SP-D，PaO_2及び肺転移の有無を検討する因子に含めた。なお，SpO_2と PaO_2はともに動脈血酸素飽和度（SaO_2）の推定が可能な臨床検査値であるが，SaO_2を推定する臨床検査値として SpO_2より PaO_2の方が直接的な値であるため，本解析では PaO_2のみを検討因子に含めた。

多変量ロジスティック回帰の結果を表 2.7.4.2.1.5.3-13に示した。

複数の因子を考慮しても，ベースライン時の PaO_2及び肺気腫の有無の P 値はそれぞれ0.0794，0.0491と小さく，これらの因子が ILD の発現に影響を与えていることが示唆された。オッズ比の方向より，以下のことが明らかとなった。

- ベースライン時の PaO_2が低くなるごとに ILD 発現のリスクが高まった。
- ベースライン時の画像評価にて肺気腫が無であった患者に比べ，肺気腫が有であった患者の方が ILD 発現のリスクが高かった。

以上，画像評価検討会の結果から示唆された ILD 発現のリスク因子は，PaO_2（低値）及び肺気腫（有）であり，肺気腫の合併及び動脈血酸素飽和度の低値が ILD 様事象発現のリスク因子として示唆された。

表 2.7.4.2.1.5.3-13　ILD 様事象発現率に対する多変量ロジスティック回帰

smlogild_S001 Multivariate Logistic Regression for Incidence of ILD-like Events
Protocol(s):JO21097
Analysis:SAFETY POPULATION

Effect/ Covariate included in the Model	Odds Ratio	95% CI for Odds Ratio	p-Value
First trial medication	.		.
Sex (FEMALE vs. MALE)	0.59	[0.09;4.02]	0.5876
Age (<65 vs. >=65)	0.34	[0.04;2.73]	0.3115
LDH at Baseline [U/L]	1.00	[0.98;1.01]	0.5993
KL-6 at Baseline [U/mL]	1.00	[1.00;1.00]	0.5235
SP-D at Baseline [ng/mL]	1.02	[0.98;1.06]	0.4046
PaO2 at Baseline [kPa]	0.49	[0.22;1.09]	0.0794
Lung Metastasis (No vs. Yes)	0.41	[0.03;5.12]	0.4880
Concomitant Cardiovascular Disease (No vs. Yes)	1.60	[0.17;14.88]	0.6776
Previous or Concomitant Hepatobiliary disorders (No vs. Yes)	0.41	[0.03;5.36]	0.4965
Extent of Normal Lung [10%]	1.02	[0.94;1.10]	0.6537
Emphysema (No vs. Yes)	12.13	[1.01;145.72]	0.0491

Onset of AE (0=censored, 1 = event) (CSEVENT)
The ratio for right level compared to left level is presented.

Program : $PROD/cdp11715/jo21097/smlogild.sas / Output : $PROD/cdp11715/jo21097/reports/smlogild_S001.lst
22MAY2009 16:01　Page 1 of 1

[5.3.5.2-2 表 3.2-1再掲]

以上，国内で発現した ILD の検討において，ILD 発現別に患者背景，ベースライン時の臨床検査値及びスクリーニング時既存肺の CT 画像を基に総合的に検討した結果，喫煙歴（有），肺気腫（有），動脈血酸素飽和度（低値）が ILD 発現のリスク因子である可能性が示唆された。

また，ILD は国内 NSCLC の全例調査での中間解析の結果[8)]から，PS 2以上，喫煙歴あり，ILD，肺気腫又は COPD の既往・合併等を持つ患者集団で発現率が高い傾向が認められたが，その内，JO20302/21097試験の成績から推測される因子として共通の因子は喫煙歴，肺気腫の合併であった。

2.7.4.2.1.5.4　眼障害

PA.3試験での眼障害の発現率は100 mg コホートでは両群とも10%であったのに対し，150 mg コホートでは本剤群39%，プラセボ群25%であった。最も高頻度で発現した事象は乾性角結膜炎であった（100 mg コホート：本剤群7%，プラセボ群5%，150 mg コホート：本剤群22%，プラセボ群13%）。他の事象として角膜炎，結膜炎，霧視等が発現した。角膜炎は100 mg コホートでは各群とも2%，150 mg コホートでは本剤群4%（1例）のみであった。結膜炎は100 mg コホートでは本剤群2%，プラセボ群1%未満，150 mg コホートでは本剤群4%（1例）のみであった。また，霧視は100 mg コホートでは本剤群2%，プラセボ群3%，150 mg コホートではプラセボ群13%（3例）のみであった。重篤な有害事象及び，投与中止又は減量に至った有害事象はなく，Grade 3の霧視を発現した100 mg コホート本剤群の1例を除き，すべて Grade 1又は2であった。また，Grade 3の霧視の患者は脳虚血も発現していた。

OSI-774-155試験では9例（35%）に眼障害が発現した（7例はコホート3）。コホート3で Grade 3の霧視が1例認められた以外は，すべて Grade 2以下であった。

BO16411試験での眼障害の発現率は本剤群9%，プラセボ群5%であった。

JO20302/21097試験での眼障害の発現率は15.1%であり，最も高頻度に発現した事象は結膜炎（3例，2.8%）であった。他に2例以上発現した事象は角膜炎，眼脂，眼瞼炎及び網膜出血（各2例，1.9%）であった。Grade 3以上の有害事象として後嚢部混濁が1例報告されたが，重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5.5 感染症および寄生虫症

感染症および寄生虫症は PA.3試験の両コホートの本剤群でわずかに高率で発現しており，発現率は100 mg コホートの本剤群39%，プラセボ群30%，150 mg コホートの本剤群57%，プラセボ群46%であった。大部分の事象は「感染」と報告され（100 mg 群：本剤群31%，プラセボ群24%，150 mg コホート：本剤群52%，プラセボ群33%），重篤な有害事象として報告されない限り，大部分の症例では具体的な感染部位は特定されなかった。Grade 3の感染症および寄生虫症の発現率は100 mg コホートの本剤群で13%，プラセボ群で9%，150 mg コホートでは本剤群13%，プラセボ群38%であり，併合コホートでは本剤群13%，プラセボ群12%であった。試験期間中に報告された Grade 4の感染症および寄生虫症はわずかであり，100 mg コホートの本剤群で3%，プラセボ群で2%，150 mg コホートでは両群とも4%であった。併合コホートでの発現率は本剤群3%，プラセボ群2%であった。

重篤な有害事象として報告された感染症および寄生虫症の発現率は100 mg コホートの本剤群で16%，プラセボ群で11%，150 mg コホートでは本剤群13%，プラセボ群33%であり，併合コホートでは本剤群16%，プラセボ群13%であった。本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象の発現率は，100 mg コホートの本剤群で1%，プラセボ群で2%，150 mg コホートでは本剤群9%，プラセボ群8%であった。また，2.7.4.3.1.1項に示したように Grade 3及び4の好中球減少も，各投与群及び用量コホートで同程度であった。

頻度の高い重篤な有害事象は敗血症及び肺炎であり，いずれも本剤群でわずかに多く発現した。100 mg コホートでの敗血症の発現率は本剤群4%，プラセボ2%であったのに対し，150 mg コホートでは本剤群には発現はなく，プラセボ群は13%であった。併合コホートでの発現率は本剤群4%（11例）に対してプラセボ群3%（8例）であった。同様の性質を持った重篤な有害事象として菌血症及び尿路性敗血症（各2例），胆道性敗血症及び好中球減少性敗血症（各1例）が報告されたが，いずれも100 mg コホートの本剤群であった。蜂巣炎も100 mg コホートの本剤群（2%）で多く，プラセボ群では150 mg コホートで1例みられたのみであった。蜂巣炎の症例で発疹への重複感染に起因すると考えられたものはなかった。肺炎は100 mg コホートと150 mg コホートのいずれでも本剤群の4%に発現した。一方，100 mg コホートのプラセボ群では3%に発現し，150 mg のプラセボ群に発現例はなかった。100 mg コホートのプラセボ群では感染が5%発現し，本剤群では2%であった。150 mg コホートでの発現率は本剤群9%，プラセボ群8%と両群でほぼ同じであった。
全身用抗生物質の投与は本剤群で多かった（100 mg コホートの本剤群62%，プラセボ群43%，150 mg コホートの本剤群70%，プラセボ群42%）。この理由は，治験実施計画書に発疹の管理として規定されたミノサイクリンの使用が，本剤群で多かったためと推察された。

OSI-774-155試験での感染症および寄生虫症の発現率は58%であり，3例以上に発現したのは尿路感染のみであった（5例，19%）。また，BO16411試験での感染症および寄生虫症の発現率は本剤群24%，プラセボ群26%であった。

JO20302/21097試験では感染症および寄生虫症の発現率は40.6%であり，頻度の高い有害事象として爪囲炎が17%に発現した。爪囲炎の重症度は2例を除きすべて Grade 1又は2であったが，

Grade 3であった1例は試験中止に至った。重篤な有害事象として報告された感染症および寄生虫症の発現率は5.7%であり，肝膿瘍，菌血症，細菌性肺炎，縦隔炎，胆道感染及び肺炎が各1例（0.9%）みられた。これらは菌血症の1例を除きすべて因果関係が否定された。

2.7.4.2.1.5.6 肝胆道系障害

PA.3試験の用量評価段階では，GEM 単独投与からの予測を上回る肝毒性の発現に対し注意を払った。最初の100 mg コホートの検討では16例中3例で AST／ALT 値の増加が認められた。治験薬投与に明らかに起因するとされたのは1例のみであり，残る2例は肝転移による影響が疑われたが，明確な判定を行うことができなかった。開鍵後，3例すべてが本剤投与と確認された。150 mg コホートの検討では16例中1例が Grade 2／3の AST／ALT 増加による DLT を発現した。本患者はプラセボ投与と確認されたが，本剤100 mg 及び150 mg の用量はいずれも忍容できると考えられた（5.3.5.1-1 16.1.14項，16.1.15項）。2.7.4.3.2項に示したように，Grade 3の ALT 増加がプラセボ群に比べ本剤群で多く認められた。

OSI-774-155試験では3例が DLT を発現した。全例ともコホート1（GEM 1000 mg/m^2，本剤100 mg/日）であり，また全例とも総ビリルビン増加を伴わない AST／ALT 増加によるものであった。また，DLT を発現した患者は，すべて高度の治療歴（2種類以上の前治療歴若しくは2レジメン以上の前化学療法歴）を有していた。高度の治療歴を有する患者集団は肝疾患を有する頻度が高く，肝毒性の評価に影響するとの懸念から，治験実施計画書を改訂し，コホート1の後に実施した2つのコホートでは1レジメン以下の治療歴を有する患者のみを組み入れることとした。これらのコホートでは，DLT が発現することはなかった。

PA.3試験での重篤な肝胆道系障害の頻度はそれほど高くはなかったが，100 mg コホートにおける本剤群で肝胆道系の重篤な有害事象を発現した患者（10例，4%）はプラセボ群（5例，2%）より多かった。また，胆管炎が100 mg コホートの本剤群の5例，プラセボ群の1例に発現し，150 mg コホートでは各群1例に発現した。

JO20302/21097試験では肝胆道系障害の発現率は31.1%であり，PA.3試験（5%）に比べて高かった。頻度の高かった有害事象は胆管炎（13.2%）及び胆汁うっ滞性黄疸（9.4%）であった。また，重篤な有害事象の発現率（25.5%）も PA.3試験（4%）に比べて高く，その内訳は，胆汁うっ滞性黄疸10例（9.4%），胆管炎8例（7.5%），肝機能異常，急性胆管炎及び胆管狭窄各3例（2.8%），肝不全，急性胆嚢炎及び胆嚢炎各1例（0.9%）であった。更に肝機能と関わる臨床検査値（ALT，AST 及び血中ビリルビン増加）については，Grade 3以上は，ALT 増加14例（13.2%），AST 増加 10例（9.4%），血中ビリルビン増加6例（5.7%）であった。

重篤な有害事象の多くは原疾患に由来するものと評価されたが，肝機能異常2例（1.9%）と AST 増加1例（0.9%）については本剤／GEM との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.2.1.5.7 神経系障害

PA.3試験における神経系障害の発現率は，100 mg コホートの本剤群（39%）でプラセボ群（29%）より高かったが，150 mg コホートでは本剤群48%，プラセボ群54%であった。併合コホートでは本剤群39%，プラセボ群31%であり，本剤群で発現率は高かった。100 mg コホートの本剤群でプラセボ群に比べて1%以上発現率が高かった事象は，頭痛（本剤群15%，プラセボ群10%），浮動性めまい（本剤群15%，プラセボ群13%），ニューロパシー（本剤群13%，プラセボ群10%），神経障害性疼痛及び脳虚血（両事象とも本剤群2%，プラセボ群0%）であった。なお，BO16411試験での本剤群の神経系障害の発現率はプラセボ群と同様の値であった（本剤群37%，プラセボ群38%）。

PA.3試験の100 mg コホートでは，神経系障害の SOC に属する重篤な有害事象が本剤群の11例（4%）に発現したのに対し，プラセボ投与群での発現は1例（1%未満）であった。150 mg

コホートでは本剤群の2例，プラセボ群の1例に神経系障害の SOC に属する重篤な有害事象が発現した。大部分の患者にはこの事象の素因となる基礎疾患があった。

本剤群でみられた重篤な有害事象13例の内訳は脳虚血5例（すべて脳血管発作として報告，100 mg コホート4例，150 mg コホート1例），ニューロパシー3例（すべて100 mg コホート），意識レベルの低下1例（150 mg コホート）に加え，脳出血，痙攣，浮動性めまい及び失神各1例（すべて100 mg コホート）であった。100 mg コホートの本剤群で発現した脳虚血及び脳出血5例中3例は，本剤との関連ありと判定された。

JO20302/21097試験では神経系障害の発現率は37.7%であり，頻度の高い有害事象として味覚異常が23.6%に発現したが，Grade 3以上の症例はなく，また，重篤な症例もなかった。重篤な有害事象として，肝性脳症及び頭痛が各1例みられ，頭痛については因果関係が否定できないと判定された。

2.7.4.2.1.5.8 出血性事象

PA.3試験の本剤群では鼻出血等，主に Grade 1の出血性事象が多く発現した。様々な SOC にまたがる他の臨床的な出血エピソードの発現率を評価するため，MedDRA の特別検索カテゴリー（SSC）「出血（Haemorrhage）」を選択し解析を行った（表 2.7.4.7-31，表 2.7.4.7-32，表 2.7.4.7-33）。

100 mg コホートの本剤群の18%，プラセボ群の7%の患者に何らかの出血性事象が発現した。大半は Grade 1又は2の事象であったが，本剤群の5%及びプラセボ群の3%に Grade 3の出血性事象が発現した。Grade 4の出血性事象は両群とも1%未満であった。同様に，150 mg コホートでは本剤群の35%，プラセボ群の13%の患者に何らかの出血性事象が発現し，1例（4%，プラセボ群）が Grade 3であった。

併合コホートにおいて，胃腸障害に分類される Grade 3の出血性事象（胃腸出血，血便，吐血）が本剤群の4%，プラセボ群の3%の患者に発現したが，Grade 4は両群とも1%未満であった。他の Grade 3又は4の出血性事象として，本剤群に出血，血尿，硬膜下血腫，脳出血が，プラセボ群に出血がそれぞれ各1例発現した。これら出血性事象のうち，本剤群の胃腸出血の1例及び脳出血の1例が死亡した。併合コホートにおける胃腸障害に分類される出血性事象には，両群とも NSAIDs（COX-2阻害薬を含む）の併用が関与する患者が含まれた。また，併合コホートの本剤群の3例，プラセボ群の2例はワルファリン投与中であり，2例（本剤群1例，プラセボ群1例）では INR が顕著に上昇していた（それぞれ6.38及び4.5）。Grade 3の血小板減少症が出血性事象と同時に認められたのは本剤群の1例（非重篤な Grade 3のメレナ／胃腸出血，血小板数 44×10^9 /L），プラセボ群の1例（重篤な Grade 3のメレナ／胃腸出血，血小板数 48×10^9 /L）のみであった。

JO20302/21097試験では，出血性事象として MedDRA PT に基づき，鼻出血，喀血，メレナ，胃出血，歯肉出血，胃腸出血，肛門出血，網膜出血，播種性血管内凝固，カテーテル留置部位出血，出血性ショック，皮下血腫，膣出血，注射部位内出血，皮膚出血及び腫瘍出血を集計した（表 2.7.4.7-53）。

JO20302/21097試験の出血性事象の発現率は20.8%であり，PA.3試験（18%）とほぼ同じであった。出血性事象のほとんど（15.1%）が Grade 1であり，PA.3試験と同様に軽度のものが大部分であったが，Grade 4及び Grade 5も各2例（1.9%）みられた。2例以上みられた個々の出血性事象は鼻出血9例（8.5%），メレナ，胃出血，歯肉出血，網膜出血及び播種性血管内凝固各2例（1.9%）であった。

重篤な有害事象は4例（3.8%）に5件発現し，個々の事象は胃腸出血，出血性ショック，胃出

血，腫瘍出血及び播種性血管内凝固が各1例であった。出血性事象が原因となった本剤の投与中止は3例（2.8%），GEM の投与中止は2例（1.9%）であった。

重篤な有害事象 Grade 5の2例の内，1例（胃出血）は内視鏡検査の結果，原疾患によるものと主治医が判断し因果関係が否定されており，他の1例（胃腸出血）についても薬剤との因果関係は否定できないものの原疾患の可能性も示唆された。本剤との因果関係が否定されなかった胃腸出血は，本剤投与開始73日目より黒色便が認められ，輸血による処置を行っていたが，85日目に吐血が認められ，翌日死亡した。治験責任医師は，膵癌患者にはときにみられる腫瘍の浸潤による動脈の破綻と考えられ，原疾患によるものと思われるが，治験薬投与中の事象であり，治験薬との因果関係を完全には否定できないと判断した。

2.7.4.2.1.5.9 その他の器官系

ここまでに示していない PA.3試験の所見の中で，プラセボ群に比べて5%以上発現が高かった SOC は，100 mg コホート本剤群では臨床検査のみであり，有害事象の発現率は本剤群48%，プラセボ群38%であった。投与群間で差が生じた原因は，本剤群で体重減少を発現した割合（39%）がプラセボ群（29%）に比べ高かったためであった。

なお，PA.3試験の150 mg コホートに限定したとき，本剤群での有害事象の頻度がプラセボ群より高いその他の SOC が複数確認された。該当する SOC は筋骨格系および結合組織障害（本剤群65%，プラセボ群50%）及び腎および尿路障害（本剤群26%，プラセボ群13%）であった。

150 mg コホートで筋骨格系および結合組織障害の有害事象の発現率の差が生じた原因は筋痛であった（本剤群39%，プラセボ群13%）。OSI-774-155試験においても，筋痛は26例中5例（19%）に発現したが，4例はコホート3（本剤150 mg）であった。なお，BO16411試験においては，筋痛の発現率は本剤群2%に対してプラセボ群では3%と差はみられていない。

また，150 mg コホートで腎および尿路障害の有害事象の発現率の差が生じた原因は，頻尿であった（本剤群13%，プラセボ群4%）。

腎および尿路障害の重篤な有害事象については，100 mg コホートの本剤群で6例（2%）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。これらは主に腎機能不全（3例）であった。150 mg コホートで腎および尿路障害の SOC に属する重篤な有害事象を発現したのは1例のみであった（本剤群，Grade 3の腎結石症）。

JO20302/21097試験での臨床検査に分類される有害事象の発現率は100.0%であり，PA.3試験（48%）に比べて高かった。この違いは，JO20302/21097試験では臨床検査値の変動は大部分が有害事象として報告されたのに対し，PA.3試験では一部しか有害事象として報告されなかったことが原因と考えた。

JO20302/21097試験で認められた臨床検査に分類される有害事象で特に頻度が高かった（発現率50%以上）のは，白血球数減少85例（80.2%），血小板数減少77例（72.6%），ヘモグロビン減少76例（71.7%），ヘマトクリット減少及び好中球数減少各73例（68.9%），赤血球数減少72例（67.9%），ALT 増加70例（66.0%），AST 増加及び体重減少68例（64.2%）であった。骨髄抑制に関連すると考えられる事象は，いずれも本剤及び GEM との因果関係が否定できないとされ，血小板数減少は GEM の休薬理由で一番多かった。

良性，悪性および詳細不明の新生物に分類される有害事象の発現率は55.7%と PA.3試験（1%未満）に比べて高かった。これは主に癌疼痛（54.7%）によるものであったが，Grade 3以上の癌疼痛の発現率は3.8%であった。JO20302/21097試験での癌疼痛の発現率が PA.3試験に比べ高かった原因は明らかではないが，膵癌患者の臨床症状として腹痛が多くみられる[10)]ことから，腹部の癌疼痛が JO20302/21097試験では癌疼痛として，PA.3試験においては腹痛としてそれぞれ別に集計された可能性が考えられた。なお，PA.3試験の100 mg コホート本剤群での腹痛の発現率（46%）は JO20302/21097試験（5.7%）に比べ高かった。

また，代謝および栄養障害に分類される有害事象のうち，食欲不振の発現率は PA.3試験でも高かった（52%）ものの，JO20302/21097試験では76.4%と更に高頻度に認められた。また，Grade 3以上の発現率は17.0%と PA.3試験の発現率（6%）と比較して約3倍であったが，重篤な有害事象は JO20302/21097 試験で4例（3.8%），PA.3 試験で5例（2%）であった。JO20302/21097試験での食欲不振による本剤の休薬は4例（3.8%），減量は2例（1.9%），中止は3例（2.8%）で，GEM の休薬は1例（0.9%），減量は3例（2.8%），中止は3例（2.8%）であった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

PD 以外の理由のため死亡した患者，本剤との因果関係のある（若しくは否定できない）重篤な有害事象を発現した患者，治験薬投与中止に至った有害事象を発現した患者，特に注目すべき他の事象（ILD 様事象等）を発現した患者の詳細な叙述は，PA.3試験，OSI-774-155試験，JO20302試験及び21097試験の CSR（それぞれ，5.3.5.1-1 14.3.3項，5.3.5.2-4 14.3.3項，5.3.5.2-1 15.3.3項及び5.3.5.2-3 12.3.2項）に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的パラメータ

2.7.4.3.1.1　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験の Grade 3又は4の血液毒性の発現率は両群間に違いはなかったことから，この毒性は GEM の投与に関係するものであり，本剤には血液毒性に対する影響はないと考えられた。

100 mg コホートでは，サイクル1と全サイクルの間で血液毒性の重大な相違は認められなかった。150 mg コホートにおいても同様の観察結果が得られた。

100 mg コホートにおける白血球，好中球，血小板，ヘモグロビンの投与群別での NCI CTC Grade（全サイクル中の最高値）を表 2.7.4.3.1.1-1に示した。150 mg コホート及び併合コホートについての同様の集計を表 2.7.4.7-34（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-35（併合コホート）に示した。

表 2.7.4.3.1.1-1　特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液学検査（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)							Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)						
	Any		0	1	2	3	4	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
WBC	256	(99)	(29)	(23)	(27)	(19)	(<1)	254	(99)	(33)	(20)	(29)	(15)	(2)
Neutrophils	232	(90)	(34)	(10)	(21)	(19)	(5)	226	(88)	(35)	(13)	(14)	(20)	(7)
Platelet Count	255	(98)	(24)	(49)	(14)	(11)	(0)	254	(99)	(22)	(46)	(19)	(11)	(<1)
Hemoglobin	256	(99)	(<1)	(32)	(54)	(11)	(2)	254	(99)	(3)	(38)	(46)	(9)	(3)

[5.3.5.1-1 Table 12-53再掲]

OSI-774-155試験では，26例中の5例で NCI CTC Grade 2のヘモグロビンのベースラインからの変化が認められた。ベースライン時に血小板が Grade 0であった患者3例が試験中に Grade 2の血小板減少症を発現し，1例は Grade 3の血小板減少症を発現した。白血球は全例ともベースライン時には Grade 0であったが，試験中に9例が Grade 2の白血球数減少，2例は Grade 3の白血球数減少を発現した。また，8例は試験中に Grade 3の好中球減少症を発現し，2例は最高重症度として Grade 4の好中球減少症を発現した。

2.7.4.3.1.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験では血液毒性として，白血球数減少85例（80.2%），血小板数減少77例（72.6%），ヘモグロビン減少76例（71.7%），ヘマトクリット減少及び好中球数減少各73例（68.9%），赤血球数減少72例（67.9%）が認められた。骨髄抑制に関連すると考えられる事象は，因果関係が否定できないとされ，血小板数減少はGEMの休薬理由で一番多かった。

また，白血球，好中球，血小板，ヘモグロビンのCTCAE Grade（全サイクル中の最高値）を表 2.7.4.3.1.2-1に示した。PA.3試験の100 mgコホートの本剤群に比べ，Grade 3以上の白血球数減少，好中球数減少及びヘモグロビン減少が多く認められた。

表 2.7.4.3.1.2-1　特定の臨床検査における CTCAE Grade 別症例割合：血液学検査（JO20302/21097試験）

	Gemcitabine + Erlotinib (N = 106)						
	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
WBC	106	(100)	(16)	(16)	(39)	(29)	(0)
Neutrophils	106	(100)	(28)	(5)	(31)	(31)	(5)
Platelet Count	106	(100)	(23)	(50)	(19)	(8)	(0)
Hemoglobin	106	(100)	(3)	(23)	(52)	(17)	(6)

[5.3.5.2-3 表 12.4.2.1-1から算出]

2.7.4.3.2　生化学的パラメータ

2.7.4.3.2.1　海外臨床試験（PA.3試験及びOSI-774-155試験）

PA.3試験の100 mgコホートにおける生化学的検査値のうち，総ビリルビン，ALT，AST及び血清クレアチニンについて，表 2.7.4.3.2.1-1に投与群別での NCI CTC Grade（全サイクル中の最高値）を示した。150 mg コホート及び併合コホートについての同様の集計を表 2.7.4.7-36（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-37（併合コホート）に示した。

血清クレアチニンに対する影響はごくわずかで投与群間で違いはなく，両薬剤の安全性プロファイルから予測されたとおりであった。Grade 3の肝機能検査値異常は150 mg コホートの本剤群（総ビリルビン及び ALT：それぞれ17%，4例）でプラセボ群（それぞれ8%，2例）よりわずかに高頻度であり，また150 mg コホートでは100 mg コホートに比べてわずかに重症度が高かった。

表 2.7.4.3.2.1-1　特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液生化学（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)							Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)						
	Any		0	1	2	3	4	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total Bilirubin	255	(98)	(50)	(21)	(17)	(10)	(<1)	249	(97)	(61)	(13)	(11)	(10)	(3)
ALT/SGPT	250	(97)	(19)	(33)	(31)	(13)	(<1)	246	(96)	(23)	(42)	(22)	(9)	(0)
AST/SGOT	250	(97)	(16)	(45)	(24)	(10)	(<1)	243	(95)	(23)	(44)	(19)	(9)	(0)
Serum Creatinine	226	(87)	(75)	(9)	(3)	(<1)	(0)	214	(84)	(75)	(7)	(2)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 12-61再掲]

OSI-774-155試験における，試験開始時の ALT は3例が Grade 1であり，残りは Grade 0であった。8例は試験中に ALT が Grade 0から Grade 2に重症度が悪化し，2例には Grade 3への悪化が認められた。Grade 3の ALT 上昇がみられた1例はベースライン時に Grade 1の症例であった。試験開始時の総ビリルビン値は全例とも Grade 0であったが，試験中に総ビリルビン値の Grade 2への上昇が3例，Grade 3への上昇が2例に認められた。

2.7.4.3.2.2　国内臨床試験（JO20302/21097試験）

JO20302/21097試験では，Grade 0から Grade 4への AST 増加が5例，ALT 増加が2例，総ビリルビン増加が1例認められた。また，Grade 0から Grade 3への AST 増加が6例，ALT 増加が12例，総ビリルビン増加が11例，Grade 1から Grade 4への ALT 増加が1例認められた。血清クレアチニンについては Grade 3以上の事象は認められなかった。

また，生化学的検査値のうち，総ビリルビン，ALT，AST 及び血清クレアチニンについて，表 2.7.4.3.2.2-1に CTCAE Grade（全サイクル中の最高値）の割合を示した。PA.3試験の100 mg コホートの本剤群に比べ，Grade 3以上の ALT 増加，AST 増加が多く認められた。

表 2.7.4.3.2.2-1　特定の臨床検査における CTCAE Grade 別症例割合：血液生化学（JO20302/21097試験）

	Gemcitabine + Erlotinib (N = 106)						
	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total Bilirubin	106	(100)	(58)	(19)	(12)	(10)	(1)
ALT/SGPT	106	(100)	(16)	(42)	(19)	(20)	(3)
AST/SGOT	106	(100)	(20)	(48)	(15)	(12)	(5)
Serum Creatinine	106	(100)	(79)	(16)	(5)	(0)	(0)

[5.3.5.2-3 表 12.4.2.1-1から算出]

2.7.4.3.3　凝固パラメータ

本剤とワルファリンとの相互作用の可能性があったため，PA.3試験ではワルファリン投与中の患者に対して INR の検査を行った。なお，JO20302/21097試験ではワルファリンが投与された患者はなく，OSI-774-155試験では治験実施計画書に規定されていなかったため，ワルファリン併用による INR の変化が記録されたのは PA.3試験のみであった。PA.3試験での試験中の INR は100 mg コホートの本剤群53例，プラセボ群48例，150 mg コホートの本剤群9例，プラセボ群12例から得られた。なお，JO20302/21097試験では11例について INR が評価されたが，特に臨床的に問題は認められなかった。

PA.3試験の100 mg コホートにおける INR のベースラインから試験中の最高カテゴリーまでの変化について，投与群別に表 2.7.4.3.3-1に示した。150 mg コホート及び併合コホートについては表 2.7.4.7-38（150 mg コホート）及び表 2.7.4.7-39（併合コホート）に示した。INR は4未満の場合を「治療域」，4～6の場合を「高い」，6を超える場合を「顕著に高い」と定義した。

ワルファリン投与中の患者では，INR が「治療域」から逸脱することがあった。重大な出血の危険性のある値（INR 4以上）への変化は，試験中に100 mg コホートの両群の5%に認められた。本剤群の11例，プラセボ群の7例が試験中に INR 6超（出血発症の危険度が最大となる値）となった。これらの患者で2例（100 mg コホート本剤群1例，プラセボ群1例）には Grade 3の出血性事象が発現した。本剤群の1例は INR 6.38が確認された7日後に Grade 3の血尿を発現した（事象発現日の値はない）。プラセボ群の1例は INR 4.5が確認された当日に Grade 3のメレナを発現した。150 mg コホートでは，試験中の INR 4以上への変化が，各群の13%に認められた。また，本剤群の2例及びプラセボ群の1例は試験中に INR 6超を示した。しかし，これらの患者で Grade 3又は Grade 4の出血性事象はみられなかった。

なお，ワルファリン投与の有無を問わず，出血性事象の報告頻度は本剤群で高く，100 mg コホートでの頻度は本剤群18%，プラセボ群7%であった（2.7.4.2.1.5.8項）。

表 2.7.4.3.3-1　PA.3試験　INR シフトテーブル（ベースラインからの変化）– 100 mg コホート

		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)				Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)			
		On Study				On Study			
Laboratory Analyte	Baseline	Unk	<4	4–6	>6	Unk	<4	4–6	>6
International Normalized Ratio	Unk	184	16	2	6	187	13	4	4
	<4	22	22	1	4	21	23	1	2
	4–6	0	0	1	0	0	0	0	1
	>6	0	0	0	1	0	0	0	0

[5.3.5.1-1 Table 12-57再掲]

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）

PA.3試験ではバイタルサインの収集又は記録は実施していないため特記すべき事項はないが，臨床的に重大な異常は有害事象として報告した。

PA.3試験の100 mg コホートにおいて，ベースライン時に心電図（ECG）の測定が実施されなかった患者は本剤群の10例（4%），プラセボ群の11例（4%）のみであり，150 mg コホートにおいては全例にベースライン時の ECG が実施された。試験中には，臨床的に必要と判断された場合にのみ ECG の測定を行った。ベースライン時 ECG 正常から試験中に異常へと変化した患者の割合は100 mg コホートの本剤群でわずかに高く，本剤群8例（3%），プラセボ群2例（1%未満）であった。150 mg コホートでは，プラセボ群の1例がベースライン時正常から異常へと変化した。更に，100 mg コホートでは，本剤群の13例（5%），プラセボ群の11例（4%）がベースライン時に ECG 異常があり，これは試験期間を通じて継続的に異常と報告された（150 mg コホートでは両群とも0例）。これらの事象は臨床的に重大なものではなかった（例：上室性期外収縮，心房細動，左脚ブロック，第一度房室ブロック）。また，QT 延長の報告はなかった。

上記の所見は，有害事象として報告された心臓障害の発現率とほぼ一致した。すなわち，100 mg コホートで試験中の ECG 異常は本剤群21例（8%），プラセボ群13例（5%）に認められ，心臓障害は本剤群24例（9%），プラセボ群14例（5%）で認められた。頻度が高かった事象は心筋虚血（本剤群6例，プラセボ群3例），洞性頻脈（5例，3例），動悸（3例，1例），不整脈（2例，4例），心房細動（2例，1例），心嚢液貯留（2例，0例），心室障害（1例，5例）であった。100 mg コホートにおいて，本剤／プラセボとの関連ありと判定された心臓障害で2例以上発現したものは心筋虚血（本剤群の2例）及び洞性頻脈（プラセボ群の2例及び本剤群の1例）であった。本剤／プラセボと関連のある，他の有害事象は本剤群又はプラセボ群で各1例みられた（本剤群：大動脈弁又は僧帽弁閉鎖不全症，洞性徐脈，心室機能不全，プラセボ群：不整脈，心室障害）。

OSI-774-155試験では，各サイクルの開始前（+サイクル1の5週目）及び試験終了時に体重及びバイタルサインの測定を実施した。ベースライン時に患者の体重は45.0～102.2 kg であった。有害事象として体重減少が5例，体重増加が1例報告されたが，治験薬投与と関連ありと判定された事象はなかった。

全般的に，脈拍数又は血圧測定値の持続的な上昇／低下は認められなかった。ベースライン値からの変動幅20%以上の体温，脈拍数，血圧の個体内変動が試験中に間欠的に散見された。しかし，通常これらの変動は各患者の臨床状態に合致したものであり，臨床的に重要とはみなされなかった。

スクリーニング時に ECG が実施され，試験中には，臨床的に必要と判断される場合に再び

実施された。14例にベースライン時の異常所見が認められた。これらの所見について治験責任医師は臨床的に重要ではないと判定した。

2.7.4.4.2 国内臨床試験（JO20302/21097試験）

有害事象として体重減少68例（64.2%），発熱40例（37.7%）が発現したが，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び ECOG PS で投与後の大きな変動は認められなかった。PA.3試験における体重減少の発現率（39%）に比べ JO20302/21097試験における体重減少の発現率は高かったが，2.7.4.2.1.5.9項に記述したように JO20302/21097試験では PA.3試験に比べて食欲不振が高頻度に認められており，これが一因となった可能性が考えられた。

ECOG PS が0又は1から2以上に悪化した症例は，PS 2が19例（17.9%），PS 3が5例（4.7%），PS 4が3例（2.8%）であった。また，PS のシフトが2段階であったものは14例（13.2%），3段階であったものは6例（5.7%），4段階であったものは2例（1.9%）であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別，人種，年齢，全身状態

PA.3試験の100 mg コホート本剤群の安全性解析対象集団を用い，内因性要因の解析を実施した。患者の5%以上に発現した有害事象の発現率を性別，人種別（白人，アジア人），年齢別（65歳未満，65歳以上）及び全身状態（ECOG PS）別（0/1，2）に分析し，それぞれ表 2.7.4.7-27，表 2.7.4.7-28，表 2.7.4.7-29及び表 2.7.4.7-30に示した。また，JO20302/21097試験では，患者の5%以上に発現した有害事象の発現率を性別，年齢別（65歳未満，65歳以上）及び ECOG PS 別（0，1）に分析し，それぞれ表 2.7.4.7-50，表 2.7.4.7-51及び表 2.7.4.7-52に示した。

(1) 性別

1) PA.3試験

有害事象の全体発現率に男女間の差はなく（表 2.7.4.7-27），全体的な有害事象プロファイルに著しい差異はなかった。

感染性疾患の発現率は本剤投与群の女性（46%）では男性（32%）に比べて高かった。しかし，この性差を説明できるような個別の有害事象は認められなかった。

本剤群において，男性での呼吸器疾患の発現率（51%）は女性（40%）より高かったが，同様の差はプラセボ群でも認められた（男性45%，女性32%）。この差は主に，本剤群の男性での呼吸困難の発現率（32%）が女性（16%）より高いことによるものであった。

本剤群の女性では口内炎，発熱，脱毛症の発現率が男性より高く報告された。口内炎の発現率は女性30%，男性13%であり，発熱の発現率は女性42%，男性30%であった。また，脱毛症の発現率は女性19%，男性9%であり，プラセボ群でも同様に女性での発現率が高かった（女性14%，男性9%）。

本剤群における発疹の発現率には男女間の差はなかった（男性69%，女性70%）。下痢の発現率には，男女間にわずかな差がみられた（男性51%，女性45%）。

2) JO20302/21097試験

女性での発現率が男性に比べ10%以上高かった有害事象は，食欲不振（84.0% vs. 69.6%），体重減少（74.0% vs. 55.4%），皮膚乾燥（62.0% vs. 33.9%），発熱（46.0% vs. 30.4%），脱毛症（32.0% vs. 19.6%），味覚異常（30.0% vs. 17.9%），血中ビリルビン増加（30.0% vs. 19.6%），血中カリウム減少（16.0% vs. 3.6%），咳嗽（16.0% vs. 3.6%），頭痛（12.0% vs. 1.8%）及び血中尿素減少（10.0% vs. 0.0%）であった。

男性での発現率が女性に比べ10%以上高かった有害事象は，血小板数減少（80.4% vs. 64.0%），ヘマトクリット減少（76.8% vs. 60.0%），ALT 増加（71.4% vs. 60.0%），AST 増加（69.6% vs. 58.0%），癌疼痛（60.7% vs. 48.0%），γ-GTP 増加（57.1% vs. 30.0%），リンパ球数減少（51.8% vs. 38.0%），血中アルカリホスファターゼ増加（50.0% vs. 32.0%），総蛋白減少（32.1% vs. 22.0%），血中尿素増加（21.4% vs. 8.0%）及び血中コレステロール減少（14.3% vs. 4.0%）であった（表 2.7.4.7-50）。

(2)　人種

人種についての比較は PA.3試験での白人とアジア人の間で実施した。

JO20302/21097試験で高頻度に認められ，PA.3試験に比べて発現頻度が高かった有害事象（血液学的・生化学的検査異常を除く）は，RASH（PA.3試験では「発疹」が該当），食欲不振，体重減少，そう痒症，皮膚乾燥，口内炎等であった。したがって，これらの有害事象の PA.3試験の100 mg コホート本剤群での発現頻度を白人とアジア人で比較した。その結果，白人では発疹68%，食欲不振50%，体重減少36%，口内炎21%，そう痒症9%，皮膚乾燥9%であったのに対し，アジア人ではそれぞれ85%，55%，55%，40%，10%及び20%と概ねアジア人で頻度が高かった（表 2.7.4.7-28）。

なお，PA.3試験に登録されたアジア人の症例数の制約から（本剤群の8%），人種に影響される薬理学的作用の差異を検出するための追加解析は実施しなかった。

(3)　年齢

1)　PA.3試験

有害事象の発現率に年齢65歳未満の患者と65歳以上の患者との間の顕著な差はなく，2つの年齢群の間で全体的な有害事象プロファイルに著しい差異はなかった（表 2.7.4.7-29）。

本剤群における悪心及び嘔吐の発現率は，年齢65歳未満の患者（悪心66%，嘔吐47%）で，65歳以上の患者（悪心53%，嘔吐37%）よりわずかに高く，発疹（65歳未満74%，65歳以上65%），筋痛（65歳未満27%，65歳以上15%）も同様であった。

感染性疾患の発現率は65歳以上の患者（44%）で年齢65歳未満の患者（35%）よりわずかに高く，この差が生じた原因は高齢側の患者集団で肺炎の発現率が高いためと考えられた（65歳以上9%，65歳未満1%未満）。年齢群間の目立った違いは他に認められなかった。

2)　JO20302/21097試験

65歳未満に比べて65歳以上で有害事象の発現率が高いものが多かった（表 2.7.4.7-51）。

65歳未満に比べて65歳以上での発現率が10%以上高かった有害事象は，体重減少（75.6% vs. 56.9%），AST 増加（70.7% vs. 60.0%），便秘（48.8% vs. 38.5%），口内炎（43.9% vs. 32.3%），味覚異常（36.6% vs. 15.4%），血小板数増加（29.3% vs. 18.5%），白血球数増加（26.8% vs. 15.4%），胆管炎（19.5% vs. 9.2%），貧血（17.1% vs. 6.2%）及び剥脱性皮疹（17.1% vs. 6.2%）であった。

一方，65歳以上に比べて65歳未満での発現率が10%以上高かった有害事象は，そう痒症（61.5% vs. 41.5%），下痢（60.0% vs. 46.3%），ざ瘡様皮膚炎（27.7% vs. 17.1%），鼻咽頭炎（16.9% vs. 4.9%）及びであった。

(4)　ECOG PS

1)　PA.3試験

ECOG PS 0/1の患者での有害事象の発現率と PS 2の患者での発現率の比較を表 2.7.4.7-30に示した。なお，ベースライン時の値が欠測又は誤っていた患者は除外した。

本剤群における皮膚障害の発現率は PS 0/1の患者（79%）で PS 2の患者（55%）より高かった。この差異が生じた原因は，PS 0/1の患者での発疹，脱毛症，そう痒症の発現率（発疹73%，

脱毛症17%，そう痒症11%）が PS 2の患者（それぞれ50%，0%，0%）より高いことによるものであった。その他に PS 0/1の患者で頻度の高かった有害事象として腹痛，疲労が挙げられ，腹痛の発現率は PS 0/1の患者群の48%に対し PS 2の患者群では34%であり，疲労の発現率は PS 0/1の患者群の75%に対し PS 2の患者群では61%であった。

2)　JO20302/21097試験

JO20302/21097試験では ECOG PS 2の患者は登録されなかったため，PS 0と PS 1の患者で有害事象の発現率を比較した（表 2.7.4.7-52）。PS 0での発現率が PS 1に比べ10%以上高かった有害事象は，好中球数減少（72.5% vs. 57.7%），そう痒症（57.5% vs. 42.3%），皮膚乾燥（52.5% vs. 30.8%），口内炎（42.5% vs. 19.2%），C－反応性蛋白増加（42.5% vs. 30.8%），総蛋白減少（30.0% vs. 19.2%）及び血中アミラーゼ増加（26.3% vs. 11.5%），血圧上昇（10.0% vs. 0.0%）であった。

一方，PS 1での発現率が PS 0に比べ10%以上高かった有害事象は，食欲不振（84.6% vs. 73.8%），AST 増加及び体重減少（各73.1% vs. 61.3%），悪心（65.4% vs. 55.0%），下痢及び癌疼痛（各65.4% vs. 51.3%），血中アルカリホスファターゼ増加（61.5% vs. 35.0%），嘔吐（53.8% vs. 28.8%），血小板数増加（30.8% vs. 20.0%），末梢性浮腫（19.2% vs 5.0%）及び十二指腸狭窄（15.4% vs 3.8%）であった。

2.7.4.5.1.2　肝障害

OSI-774-104試験（5.3.3.3-1）では，中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類で7～9）を有する癌患者（以下，肝障害患者）15例と十分な肝機能を有する癌患者（以下，正常肝機能患者）21例での本剤の薬物動態及び安全性の検討が行われた。

2.7.2.2.2.1.2項に示したように，肝障害患者での暴露量増加を示唆するような結果は認められず，薬物動態の面からは肝障害患者における減量の必要性はないと考えられた。

一方，肝障害患者では正常肝機能患者に比べ，より重度の有害事象，より重篤な有害事象が高頻度に発現しており，本剤投与中若しくは最終投与後30日以内の死亡は正常肝機能患者では1例も認められなかったのに対し，肝障害患者では10例認められた。これらの内，8例は病勢進行，1例は肝腎症候群，1例は肝不全の悪化によるものであり，すべての死亡例は本剤投与と関連がないと判断された。

また，両群で7例が有害事象により投与中止に至ったが，5例は肝障害患者であった。有害事象による投与中止例のうち，本剤と関連のある有害事象によるものは2例で，1例は下痢（正常肝機能患者），1例は肝不全（肝障害患者）であった。

Grade 3以上の有害事象については，肝障害患者で87%，正常肝機能患者で48%と肝障害患者で高頻度に発現したが，本剤と関連する Grade 3以上の有害事象の発現頻度は両群間で同程度であった（肝障害患者：20%，正常肝機能患者：19%）。

重篤な有害事象についても，肝障害患者で73%，正常肝機能患者で33%と肝機能患者で高頻度に発現したが，本剤と関連する重篤な有害事象は肝障害患者で1例に2件（貧血及び肝不全）認められたのみであった。

また，Grade 3と Grade 4の血液学的・生化学的検査値異常が肝障害患者群に7例（47%）認められたが，ベースライン時からのものであり，本剤投与による変化は認められなかった。一方，正常肝機能患者群で Grade 3や Grade 4の血液学的・生化学的検査値異常は認められなかった。

以上，肝障害患者では正常肝機能患者と比較して，より重度の有害事象，より重篤な有害事象が高頻度に発現したものの，本剤投与と関連のある有害事象の発現率には違いが認められなかったことから，これらの相違はベースラインでの全身状態の相違に起因するものと考えられ

た。

これらのことから，薬物動態の面からは肝障害患者における減量の必要性はないと考えるが，肝障害患者では一般的に全身状態も悪く，忍容性が低いことから，肝機能障害を有する患者に対しては本剤を慎重に投与すべきと考える。

2.7.4.5.1.3 腎機能不全

本剤及びその代謝物については，腎を介した排泄の寄与はわずかであるため（1.13.1-3 初回申請資料2.7.2.3.2.4.4項），腎機能が低下した患者での臨床試験は実施しておらず，計画もない。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 喫煙

喫煙による CYP1A2誘導により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。健康成人における検討では，喫煙により本剤の血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）の平均値が64.1%低下した（1.13.1-3 初回申請資料 5.3.3.4-3）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

OSI-774-155試験により，GEM 併用による本剤の薬物動態に対する大きな影響はなく，また，GEM の薬物動態に対する本剤の大きな影響もないことが明らかとなった（5.3.5.2-4 16.1.13項）。更に，国内の JO20302試験においても同様の結論が得られた。

NSCLC 患者を対象とした BO16411試験の薬物動態解析においても，本剤単独投与時の薬物動態データと，シスプラチン及び GEM 併用時の薬物動態データの間に差は認められなかった（1.13.1-3 初回申請資料 2.7.2.2.3.6項）。また，化学療法後に本剤を単独で継続的に連日投与したときの本剤の薬物動態は，化学療法未施行例での本剤単独投与の薬物動態と同様であった。

2.7.4.5.3.1 抗凝固薬との相互作用

本剤単独投与時，若しくは他の化学療法剤との併用時において，更にワルファリンを含むクマリン誘導体系抗凝固薬を併用した患者において，INR の変化及び出血が報告されている。

PA.3試験における INR の変化については2.7.4.3.3項に示した。

2.7.4.5.3.2 CYP3A4阻害剤との相互作用

本剤は，肝チトクローム P450（主に CYP3A4，CYP1A2）によって代謝される。したがって，本剤を強力な CYP3A4阻害剤／誘導剤とともに投与すると，薬物－薬物相互作用を起こすおそれがある。

PA.3試験の期間中に患者が使用した CYP3A4阻害剤を下記に示した。

シメチジン	アミオダロン
クラリスロマイシン	シプロフロキサシン
ジルチアゼム	ロキシスロマイシン
フルコナゾール	エリスロマイシン
ノルフロキサシン	ケトコナゾール

全例とも CYP3A4阻害剤の投与開始日は一貫して判明していたものの，投与終了日及び用量はしばしば不完全であるか，又は欠落していた。したがって，この解析の結果の解釈には注意を要する。

CYP3A4阻害剤投与に関連する有害事象を理由に投与量が減量された，又は投与が中止された症例の頻度を表 2.7.4.5.3.2-1に示した。減量又は投与中止の頻度に，CYP3A4阻害剤投与例と非投与例で大きな差はみられなかった。

本剤の血漿中濃度は個体間の変動が大きく，また，上記のように投与量減量又は投与中止の頻度が CYP3A4阻害剤の投与例と非投与例との間で大きな差はなかったことから，本剤と併用して CYP3A4阻害剤が投与されたとしても，安全性面への影響はわずかであると考えられた。

なお，本剤と CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール及び CYP3A4誘導剤であるリファンピシンとの相互作用については，初回申請時（1.13.1-3 初回申請資料 5.3.3.4-1及び5.3.3.4-2）と結論に相違はない。

表 2.7.4.5.3.2-1　CYP3A4阻害剤投与に関連した有害事象による減量，投与中止の頻度（PA.3試験，本剤群）

	100 mg Erlotinib (N = 259)		150 mg Erlotinib (N = 23)		Total Erlotinib (N = 282)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total Patients with any CYP3A4 Inhibitor	77	(100)	5	(100)	82	(100)
Dose reduction	6	(8)	1	(20)	7	(9)
Discontinued due to AE	13	(17)	1	(20)	14	(17)
Dose reduction or discontinuation due to AE	18	(23)	1	(20)	19	(23)
Within 28 days	2	(3)	0	(0)	2	(2)
Total Patients without any CYP3A4 Inhibitor	182	(100)	18	(100)	200	(100)
Dose reduction	10	(5)	2	(11)	12	(6)
Discontinued due to AE	14	(8)	1	(6)	15	(8)
Dose reduction or discontinuation due to AE	23	(13)	3	(17)	26	(13)

Note: Adverse event start date within 28 days of CYP3A4 inhibitor administration

[5.3.5.3-2 Table 30引用]

2.7.4.5.3.3　プロトンポンプ阻害剤との相互作用

オメプラゾールと本剤を併用すると，本剤の AUC（幾何平均値）が46%低下することが報告されており，プロトンポンプ阻害剤による持続的な胃内 pH の上昇により，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。

2.7.4.5.3.4　H_2受容体拮抗剤との相互作用

ラニチジンと本剤を併用すると，本剤の AUC（幾何平均値）が33%低下することが報告されており，H_2受容体拮抗剤による持続的な胃内 pH の上昇により，本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。なお，本剤をラニチジン150 mg 1日2回投与の2時間前若しくは10時間後にずらして投与した場合，AUC の減少は15%であった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤服用中の妊娠女性を対象にした適切かつ十分な比較試験はなく，本剤の臨床試験中に妊娠した女性はいない。本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

なお，初回申請後に新たに報告された重要な情報は得られていない。

2.7.4.5.5　過量投与

健康成人に対する1000 mg までの本剤単回投与（248-001試験），及び癌患者に対する1600 mg までの週1回反復投与（248-005試験）の忍容性が示された。健康成人における200 mg 1日2回反復投与では，わずか数日（4–5日）の投与で忍容性は不良となった（248-002試験）。PA.3試験において評価した本剤の最高用量は150 mg であった。

以上，本剤の推奨用量を上回る用量を投与する場合は，重度の下痢，発疹，AST／ALT 増加等が発現するおそれがある。過量投与が疑われる場合には本剤を休薬し，必要に応じて適切な処置をすべきと考えられる。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の属する薬剤クラス，及び向精神作用がないことを考えると，薬物乱用のおそれはないと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤はいずれの用量でも，離脱症状やリバウンド作用を示す徴候は認められず，離脱症状及びリバウンド現象に対する懸念はないものと考えられる。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤は，自動車を運転する能力又は機械を操作する能力に悪影響を及ぼす可能性は想定されず，精神機能の障害とも関連しないと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は，2004年11月に初めて米国で「少なくとも1レジメンの化学療法に無効となった局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌」に対する治療薬として承認を取得した後，2009年6月現在，NSCLC に対する適応にてスイス，EU 等90以上の国と地域で承認を取得している。また，膵癌についても，米国では，GEM との併用で「局所進行・切除不能又は転移性膵癌」に対する一次治療薬として2005年11月に承認されており，EU では「転移性膵癌」に対する治療薬として2007年1月に承認されている。2009年6月現在，膵癌に対する適応にて，70以上の国と地域で承認を取得している。

本邦では，切除不能な再発・進行性で，がん化学療法施行後に増悪した NSCLC の適応にて2007年10月に製造販売承認を取得し，2009年7月現在，特定使用成績調査（全例調査：ML21590）を実施している。また，承認後に開始した2つの製造販売後臨床試験（JO18682試験，JO21661試験）の内，JO18682試験は終了し，JO21661試験は実施中である。

本剤においては，ILD が最も懸念される副作用であると考えている。現時点では ILD 発症を事前に予測することが困難であることから，ILD を早期に発見・診断し，適切な処置を実施できる体制を整えることで，ILD による死亡リスクを最小限に抑えることが重要である。

現在，国内の NSCLC の適応における製造販売後安全対策として，以下の安全対策を講じている。

- 胸部 X 線・CT 検査及び SpO_2等の肺機能検査が実施可能で，ILD に対するステロイド治療等の適切な処置が可能であり，状況に応じて入院治療するなど緊急対応が可能である医療機関においてのみ使用して頂くこと。
- がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとでのみ使用して頂くこと。
- 医師に対して，事前に本剤の適正使用情報について十分な説明を行い安全対策への協力を依頼すること，処方医師を通じて患者に本剤の安全性情報が伝達されること。
- 本剤を調剤する薬局に対しても十分な情報を提供することで，薬剤師から患者への服薬指導を行って頂くこと。
- ILD の初期症状がみられた場合，直ちに処方医師に連絡が取れるよう，初期症状や処方医師の連絡先などが記載された「治療確認シート」を患者に携帯して頂くこと。
- 外部専門医から構成される適正使用検討委員会で，適切に関連情報を評価した上で，ILD 発症の危険因子に関する情報も含め，速やかに処方医師や調剤薬剤師等に提供することにより，安全対策の向上を図っていくこと。

2.7.4.6.1　安全性定期報告（第3回，調査単位期間：2008年5月18日～2008年11月17日）

2.7.4.6.1.1　特定使用成績調査

承認条件に基づき，特定使用成績調査（全例調査）を実施しており，当該調査単位期間終了までの契約施設数は883施設，登録症例数は5667例であった。当該調査単位期間終了までに回収した調査票のうち，本剤が非投与であった症例を除いた3074例を安全性解析対象として安全性に関する集計・解析を行った。

安全性解析対象症例における，副作用発現症例率は78.46%（2412／3074例），発現件数は4813件であり，主な副作用（5%以上）は発疹42.29%（1300／3074例），下痢21.96%（675／3074例），口内炎6.93%（213／3074例），ざ瘡様皮膚炎6.77%（208／3074例），皮膚乾燥5.47%（168／3074例）であった。

重点調査項目である，ILD 様事象，皮膚障害，肝炎・肝不全・肝機能障害，下痢，眼障害，出血について集計・解析を行った結果は以下のとおりである。

- ILD 様事象156例156件の転帰は，回復22例，軽快62例，未回復31例，後遺症1例，死亡37例，不明3例であった。
- ILD 様事象の発現時期は，投与開始から4週間以内（28日以内）が113例であり，4週間超の症例も43例認められた。
- 本剤投与開始から28日以内に発現した ILD 様事象（以下，28日 ILD 様事象）の患者背景としては，性別（男性），喫煙歴（有），ECOG PS（2以上），ゲフィチニブ治療歴（無），肺疾患（肺気腫，COPD，癌性リンパ管症，間質性肺疾患，肺感染症）の合併又は既往歴（有），肝障害の合併（有）などが多い傾向が認められた。
- ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）を行った結果，28日 ILD 様事象発現症例率に影響を与える因子として，「ECOG PS」（0，1／2–4），「喫煙歴」（無／有），「肺感染症」，「肺気腫又は COPD」の合併又は既往歴（無／有），「肝障害」の合併（無／有）が抽出された。本結果は，ゲフィチニブのプロスペクティブ特別調査における，急性肺障害・間質性肺炎発現に関する解析結果[11)]と同様の傾向であると考えられた。
- 皮膚障害，肝炎・肝不全・肝機能障害，下痢，眼障害について，発現時期，Grade，転帰等を集計・検討した結果，国内臨床試験と大きく異なる結果は認められていない。
- 出血に対する検討として，本剤のワルファリン併用による影響を検討した。安全性解析対象症例3074例において，ワルファリン併用症例は87例であり，この内投与前，投与後ともに INR の値が存在する症例49例については，本剤投与前と比べて，本剤投与2週，4週の時点で有意な INR の増加は認められなかった。この内 INR が投与前と比べて1以上増加している症例は20例で認められたが，INR 増加については，本剤以外の要因として肝機能障害等の影響も考えられ，現時点ではワルファリン併用症例における本剤の INR に与える影響については明確でなかった。現行の添付文書の相互作用の項には，抗凝血薬（ワルファリン等）の併用による INR 増加，胃腸出血等について記載しており，引き続き注意喚起を行っていく。

2.7.4.6.1.2　製造販売後臨床試験

2.7.4.6.1.2.1　継続投与試験（JO18682試験）

当該調査単位期間終了迄の試験実施症例数は3例であり，治験薬に関連した重篤な有害事象は報告されていない。

2.7.4.6.1.2.2　非小細胞肺癌を対象としたタルセバ錠投与例の ILD 発現予測因子検討試験（JO21661試験）

当該調査単位期間終了迄の契約施設数は25施設，仮登録症例数は200例であった。本試験の目的は，ILD 様事象発症の予測因子を探索的に確認することであり，投与中の安全性情報は特定使用成績調査にて収集するため，本試験では収集しない。

2.7.4.6.1.2.3　国内で集積された副作用・感染症例報告からの検討

当該調査単位期間中に医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例は369例467件であった。

主な内訳は，間質性肺疾患135件，下痢37件，発疹30件，肝機能異常22件，食欲不振14件，発熱12件，肝障害，ざ瘡様皮膚炎各10件，口内炎9件，爪囲炎，食欲減退，肺臓炎，高ビリルビン血症各7件，肺線維症，嘔吐各6件，貧血5件であった。

また，本剤との関連性が否定できない死亡例は47例49件であった。その内訳は，間質性肺疾患39件，下痢，肝障害，肝不全，ショック，気胸，肺障害，喀血，心筋梗塞，小脳出血，溺死各1件であった。

2.7.4.6.1.2.4　ILD 様事象に関する検討

使用上の注意から予測できる副作用のうち，特に ILD 様事象に関しては，当該調査単位期間よりも新しい情報であるが，2010年11月17日までに収集した全例調査（使用予定連絡による全例登録後の副作用含む）における ILD 様事象543例549件について，集計，検討を行った。ILD 様事象543例549件の内訳は間質性肺疾患481件，肺臓炎24件，肺線維症8件，急性呼吸窮迫症候群，肺障害，放射線性肺臓炎各7件，器質化肺炎，肺浸潤各4件，肺胞出血3件，びまん性肺胞障害，好酸球性肺炎，閉塞性細気管支炎，細気管支炎各1件であった。ILD 様事象に関する検討結果を以下に示す。

- 2010年11月17日までに収集した全例調査における ILD 様事象の患者背景では，登録症例全体の患者背景と比べると，性別（男性），喫煙歴（有），ECOG PS（2以上），合併又は既往歴／肺感染症（有），合併又は既往歴／間質性肺疾患（有）等の割合が多い傾向が認められ，全例調査の目標症例数3000例の最終解析における安全性解析対象症例3488例における ILD 様事象の危険因子と同様の傾向であった。
- 投与開始から4週間以内に ILD 様事象が発現している症例が多く320例であり，4週超の症例も214例認められている。
- ILD 様事象の最終転帰は，回復108例，軽快191例，未回復51例，後遺症4例，死亡174例，情報不十分7例，不明8例であった
- 2010年11月17日時点の ILD 様事象の発現率は3.7%（543／14825例），死亡率は1.2%（174／14825例）であり，2009年1月14日時点の発現率4.2%（276／6540例），死亡率1.1%（74／6540例）と比べて大きな変化は認められず，非小細胞肺癌申請時の国内臨床試験における発現率4.9%（6／123例），死亡率2.4%（3／123例）と比べると，現時点では発現率，死亡率共に高くなる傾向は認められない。

2.7.4.6.2　定期的安全性最新報告（PSUR）

本項は，Roche 社により作成された直近の2つの定期的安全性最新報告書（PSUR；Periodic Safety Update Report，No.1030826及び No.1032211）の概要を示す。

2.7.4.6.2.1　定期的安全性最新報告の概要（No.1030826）

PSUR No.1030826は，2007年11月18日から2008年11月17日までの期間を報告対象としている。本 PSUR の報告期間中，日常診療及び臨床試験において2008年11月17日までに本剤の推定使

用例数は103,895例で，前回の PSUR 対象期間より16,920例多い。この増加は，多くが米国及び日本における使用例数の増加によるものである。

今回の報告期間中，推定103,895例の投与例から1,992例4,612件の医学的に確認された有害事象の症例報告を入手した。この内，重篤な有害事象は2,653件であった。これら1,992例の医学的に確認された症例報告数は，既知の非重篤有害事象の自発報告（760例1,107件）を除外した件数である点が，過去の PSUR と異なる。最も報告頻度の高かった有害事象は，SOC 別に皮膚および皮下組織障害（901件；19.5%）で，次いで胃腸障害（846件；18.3%），全身障害および投与局所様態（674件；14.6%）であった。また，最も報告頻度の高かった重篤な有害事象は，SOC 別に全身障害および投与局所様態（499件；18.8%）で，次いで胃腸障害（448件；16.9%）及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（448件；16.9%）であった。今回の報告期間中に報告された SOC 別有害事象分布は，全体として前回の PSUR 対象期間（報告期間：2006年11月18日～2007年11月17日）と差がなかった。

報告頻度の高かった有害事象は発疹（n = 412），下痢（n = 307）及び間質性肺疾患（n = 220）であった。また，報告頻度の高かった重篤な有害事象は間質性肺疾患（n = 212），疾患進行（n = 181）及び下痢（n = 143）であった。間質性肺疾患とされた重篤な有害事象は前回の PSUR 対象期間から大幅に増加したが，その多くは今回の報告対象期間開始直前（20[redacted]年[redacted]月）に本剤が承認された日本からの報告（n = 178）であった。なお，日本では ILD 確定診断のための情報が必ずしも十分ではない症例でも，疑われた場合には ILD 様事象として報告されている。

販売承認所有者（MAH）は今回の報告期間中，549例の死亡症例報告を入手した。報告頻度の高い致死的有害事象は，疾患進行（n = 180），死亡（n = 129）及び間質性肺疾患（n = 74）であった。前回 PSUR の評価報告書において，MAH は致死的有害事象の累積的要約表を提示するよう指示を受けた。この要求に答えて，また致死的有害事象の解析を促進するため，MAH は今回の報告期間中及び本剤の最初の販売承認後，累積的に入手した全致死的事象を一覧表（5.3.6-1 Appendix 7 Line Listing of Fatal Events）にまとめた。

MAH は，今回の報告期間中に5例の医学的に確認された妊娠症例報告を入手した。この内3例は本剤の母体投与，2例は父親への投与に関する報告であった。

今回の報告期間中，本剤の小児及び思春期患者への使用に関する症例報告をそれぞれ1例入手した。これらはいずれも，現在本剤の適応未承認である星細胞腫に使用した症例であった。

Roche 社は本剤発売以降，累計で20,793例37,568件の有害事象についての症例報告を入手しており，この内7,548例15,193件が医学的に確認されている。なお，これは既知の非重篤有害事象の自発報告を含めた件数であり，これを除外した場合，Roche 社の入手件数は5,481例12,328件となる。

前回の PSUR の評価報告書において，MAH は報告された有害事象を適応症別に提示するよう指示を受けた。これを受けて，MAH は現時点での有害事象データを肺癌，膵癌及びその他適応症（適応症不明を含む）の3群に層別化した。この相対的な患者投与数に関するデータ解析では，本剤の承認済み適応症に関する新たな安全性の問題は認められなかった。

Medline 及び EmBase Drug File データベースの文献検索では，当社の治験報告書や公表文書に未記載の本剤に関する新規の重要な安全性情報は認められなかった。

今回の報告期間開始時に有効な安全性参照情報資料は本剤・企業中核データシート（CDS）version [redacted].0（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）であったが，これは今回の報告期間中に2回更新された［version [redacted].0（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）及び[redacted].0（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）］。この CDS 更新の内容は，肝障害患者における薬物動態データ，喫煙患者への本剤投与に関する薬物動態データ及びラニチジンとの相互作用に関する薬物動態データの追加であった。肝障害の患者，喫煙者への本剤の投与については，既に国内の添付文書に記載し注意喚起を行っている。

2.7.4.6.2.1.1 間質性肺疾患

ILD は EGFR-TKI 投与による安全性の問題として知られており，MAH は報告された間質性肺疾患について緊密なモニタリングを継続している。今回の報告期間中，間質性肺疾患は計220件認められ，この内74件が致死的有害事象であった。これら症例報告の多くは，今回の報告期間開始直前に本剤が承認された日本から入手したものである。これら症例の多くは ILD 確定診断のための情報が不十分であったか，あるいは他の原因及び（又は）交絡因子により，本剤との因果関係を確立できなかった。なお，今回の報告で入手した間質性肺疾患の報告件数は，日本からの報告を除外すると前回の PSUR 報告期間から13件増加したにとどまる。MAH は，次回（20[redacted]年[redacted]月カットオフ）の PSUR 提出前に ILD 症例に関する全面的なレビューを終了する予定である。

2.7.4.6.2.1.2 Drug Safety Report（DSR）

今回の報告期間中，MAH は薬剤誘発性肝不全，血管炎・皮膚壊死，角膜穿孔，血栓性微小血管症，消化管穿孔，重篤な皮膚疾患の6つの DSR を作成した。

角膜穿孔，消化管穿孔及び重篤な皮膚疾患に関する DSR では，本剤投与によるこれら事象のリスク増加が示唆され，本剤 CDS の更新が必要であると結論され，20[redacted]年[redacted]月に CDS が改訂された（version [redacted].0）。血管炎，皮膚壊死及び血栓性微小血管症については，DSR の結論に基づき，CDS の変更は不要とされた。

(1) 薬剤誘発性肝不全

本検討は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の肝障害に関する DSR の更新として実施され，薬剤性肝損傷及び肝不全等の肝毒性と本剤との全体的なリスクが検討された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，Roche 社安全性データベースで肝損傷を示唆する以下の MedDRA PT での症例検索を実施し，64例が認められた。

hepatitis cholestatic, acute hepatic failure, hepatic failure, hepatorenal failure, hepatorenal syndrome, cytolytic hepatitis, hepatic necrosis, hepatic steatosis, hepatitis, hepatitis acute, hepatitis fulminant, hepatitis toxic, hepatotoxicity, hepatocellular injury, hepatopulmonary syndrome

また，広義の検索として MedDRA High Level Group Terms の hepatic and hepatobiliary disorders, hepatobiliary investigations で検索を行った結果，426例が認められ，内26例について更なる検討が実施された。主に交絡が考えられた患者状態は，悪性新生物関連の肝損傷，既存の肝疾患及び全身性感染症の合併であった。これら狭義の検索で認められた64例と広義で認められた26例（計90例）の患者の内，転帰死亡が49例に認められた。

症例報告，第 III 相試験，疫学的データ及び文献等をレビューした結果，過去の検討に比べて，新たに本剤が肝損傷の重症度の増悪に関連するとのエビデンスは認められなかった。

以上の結果，肝転移患者及び（又は）肝疾患のある患者における肝損傷のリスクに関する CDS の記述は適切であると結論された。

(2) 血管炎，皮膚壊死

本検討は，前回の PSUR の後，欧州医薬品庁（EMEA）が Eudravigilance データベースを評価し，血管炎・白血球破砕性血管炎又は皮膚壊死と本剤との検討を実施するようにとの要請を受け実施された。

因果関係にかかわらず，臨床試験の重篤な有害事象及び製販後から報告された血管炎の全症例を集積評価した（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。計20例が検出され，14例は自発報告，6例は臨床試験からの報告であった。なお，7例は情報が不足していた。検討に十分なデータのある13例で，報告された血管炎事象と本剤との因果関係は明らかではなかった。これはその他の原因や交絡因子による可能性がより高いと考えられたためであった。皮膚壊死の2例

の内，1例は併用薬アロプリノールの影響が考えられ，1例は因果関係評価に十分な情報はなかった。文献検索で，本剤療法と血管炎又は皮膚壊死に関する報告はなかった。

包括的なレビューの結果，血管炎及び皮膚壊死と本剤との関連は明らかではなく，新たな安全性上の問題は認められなかった。Roche 社は今後も継続して情報収集を実施する予定である。現時点での CDS の改訂は不要と判断された。

(3) 角膜穿孔

本検討は，通常の症例検討での角膜穿孔に対する注意，及び Roche 社社内シグナル検出の結果から実施された。角膜潰瘍は以下のシグナル検出の基準から詳細な検討が必要と考えられた：症例数 ≥ 3（6），$\chi^2 \geq 4$（20），PRR（proportional reporting ratio）≥ 2（11.92）。本剤の CDS version [redacted].0に，角膜穿孔に関する記載はない。

本検討では，本剤投与患者における角膜損傷／角膜障害及び睫毛の変化等が角膜穿孔に至る可能性のある特定されたリスク集団であると確認された。文献のレビューでは，EGFR 阻害剤は主に結膜炎，眼球乾燥及び眼瞼炎等の眼毒性と関連していたが，角膜穿孔の報告は認められなかった。疫学的データでは，2004年から2006年にかけてのフランス PMSI データベースでの調査での肺癌患者の角膜穿孔の発現率は，0.0603／1000人・年であった。

企業主導の臨床試験からのデータでは，本剤投与群での結膜炎及び角膜炎等の眼毒性の発現が認められた。Roche 社安全性データベースで2つの調査が実施され，「角膜障害」に関する調査では計35例，「眼瞼，睫毛及び涙器構造障害」に関する調査では計40例の報告が認められた。データベース検索では，角膜炎17例，角膜潰瘍形成7例，乾性角結膜炎5例が認められ，角膜穿孔は6例であった。角膜潰瘍形成，乾性角結膜炎，角膜炎は CDS に記載されており，これら事象の発現率や重症度の増悪は認められなかった。10例に角膜刺激／損傷に至る眼瞼，睫毛，流涙変化が認められ，この内6例は，角膜損傷の原因（の可能性）となった睫毛の増加／成長異常と関連していた。角膜損傷／刺激又はその他の眼障害に至る睫毛眉毛脱落症が3例認められた。

データを検討した結果，本剤使用による角膜穿孔のリスク増加が明らかとなった。また，データベース検索で抽出された症例では，前述のとおり睫毛の成長異常，潰瘍性角膜炎及び過去の眼手術等のリスク因子が認められた。以上の結果を CDS へ反映することが決定された。

(4) 血栓性微小血管症

本検討は，本剤投与中に発現した7例の血栓性微小血管症による安全性シグナルの結果，実施された。本検討は，Roche 社安全性データベース及び6つの企業主導第 III 相試験のデータに対して実施され，計17例が認められた。この内，8例は血栓性微小血管症の診断を支持する十分な所見が欠落していた。17例中10例に，血栓性微小血管症と関連することが知られている転移性疾患が認められた。また14例が，血栓性微小血管症，溶血性貧血又は血栓塞栓症と関連することが知られている併用薬を使用しており，最も多く併用されたのは GEM（11例，8例の膵癌患者を含む）であった。なお，これら17例の内，3例（本剤群3例，プラセボ群0例）が PA.3 試験での発現例であった。

本剤の市販後の売上及び臨床試験から導かれた推定使用例数に基づけば，17例での発現頻度は0.005%にあたる。文献では，GEM 関連の溶血性尿毒症症候群は自発報告で0.008%，臨床試験で0.078%であった。比較試験では，血栓性微小血管症事象の発現率は本剤（±化学療法）投与群で0.3%とプラセボ（±化学療法）投与群の0.05%を上回ったが，本剤の単剤投与を受けた918例に，血栓性微小血管症の発症は認められなかった。膵癌患者を対象とした PA.3試験と BO17706試験では，本剤 + GEM 群とプラセボ + GEM 群で不均衡（0.8%と0%）が認められたが，プラセボ + GEM 群の投与期間が非常に短かったことで解釈できるかもしれない（294日と112日）。血栓性微小血管症の PRR はシグナルとはならなかった。非臨床試験においても，血栓性微小血管症のエビデンスはない。

血栓性微小血管症は本剤以外の，転移性疾患や GEM 等の併用薬等による可能性が高く，本剤との関連を示唆する根拠は乏しかった。このため CDS の改訂は行わないが，更なる調査を実施する予定である。

(5) 消化管穿孔

5つの NSCLC 及び膵癌を対象とした第 III 相試験（BR.21試験，BO16411試験，OSI2298g 試験，PA.3試験，BO18192試験）の結果を用いて，本剤投与群と対照群の全体の穿孔の発現率を比較した結果，それぞれ15件（0.65%）及び5件（0.24%）とその差は3倍であった。Roche 社安全性データベースに登録された主な消化管穿孔の症例は臨床試験からの報告で，消化管穿孔は様々な癌腫（NSCLC，膵癌，腎臓癌，口腔咽頭癌，卵巣癌及び結腸直腸癌等）で認められた。多くの症例（70%以上）にアバスチン（ベバシズマブ），NSAIDs，ステロイド，タキサン等の併用薬，消化性潰瘍，憩室炎，炎症性腸疾患，腹部への転移，最近の外科手術等の既往といった交絡因子が認められた。これら得られているデータをレビューした結果，本剤使用による消化管穿孔のリスク増加が示唆されたため，CDS が改訂された。

(6) 重篤な皮膚疾患

本検討は，通常の症例検討でのスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）に対する注意から実施された。本剤の CDS version [redacted].0では，NSCLC 患者の記述として全身性の剥脱性／潰瘍性／水疱性皮膚炎を示唆する Grade 4の発疹は記載されていたが，水疱性皮膚疾患に対する記述はなかった。その他に，CDS には口内炎，結膜炎，角膜潰瘍形成が記載されている。

本検討では，最も重篤な疾患である SJS，TEN をはじめ，致死的転帰に至った皮膚疾患について検討を行った。文献のレビューでは，EGFR 阻害剤による多形紅斑，SJS，TEN 等の皮膚毒性及び真菌症が示唆された。疫学的データでは，2004年から2006年にかけてのフランス PMSI データベースでの調査では，原発肺癌患者では SJS や TEN は認められなかった。

本剤の臨床試験では，最大80%の患者で軽度から中等度の皮膚毒性が認められた。より重篤な皮膚毒性（SJS 及び Grade 3-4の発疹）が本剤の全世界での開発プログラムの中から報告されている。その他，水疱性皮膚疾患も同様に重篤な有害事象として報告されている。

Roche 社の安全性データベースを検索した結果，軽度の水疱から多形紅斑，SJS，TEN に至る様々な水疱性皮膚疾患が認められた。多くの患者が，SJS や TEN との関連が知られる薬剤を併用していたが，併用薬のない症例も報告された。本剤用量が100 mg/日以下の膵癌患者では，SJS／TEN やこれらが疑われる重度の水疱性皮膚疾患の報告はなかった。SJS／TEN と報告された8例中4例がアジア（日本及び台湾）からの報告であり，アジア人集団との関連が示唆された。転帰死亡に至った皮膚疾患をレビューした結果，6例中4例に明らかな水疱性皮膚疾患が認められた。残りの発疹の2例では，二次感染に至り1例が死亡した。以上より，重度の水疱性皮膚疾患を CDS へ反映された。

2.7.4.6.2.1.3　その他安全性情報

今回の報告期間中，米国では本剤に関する Dear Healthcare Professional（DHCP）レターが発出され，肝障害患者における本剤投与に関する安全性情報及び本剤投与中の肝毒性発現について通知された。その通知内容は，OSI-774-104試験で，正常肝機能患者と中等度肝機能患者の2つのコホート間で死亡率に不均衡が認められたことに関するものであった（2.7.4.5.1.2項）。Roche 社と試験依頼者である OSI 社はレビューの結果，死亡率と本剤の間に因果関係は認められず，死亡率は基礎疾患の急速な進行に関連していると結論した。レビュー後，この試験の結論を反映して本剤 CDS を更新した（CDS version [redacted].0）。

今回の報告書のレビュー期間後の20[redacted]年[redacted]月，Roche 社が委託した BO20571治験（NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験）の中間解析において，ベバシズマブ + 化学療法併用群と比較した本剤 + ベバシズマブ併用群の推定ハザード比が治験計画書に事前に設定された基準値を

上回っていたことが示された。このデータに基づき，治験データの追加評価を実施するまで治験参加者の登録を中止するよう勧告された。これに従い，サブグループ・データが詳細に評価されるまで治験参加者の登録は中止し，再開しない。解析時点では，この治験から本剤に関する新たな安全性シグナルは報告されなかった。

20[redacted]年[redacted]月，MAH は本剤とスタチン系薬剤の相互作用による横紋筋融解事象に関する症例を検討するよう EMEA より指示を受けた。今回の PSUR 集積期間中，本剤とスタチン系薬剤の併用による横紋筋融解の症例を1例入手した。Roche 社は安全性データベース内にある本剤とスタチン系薬剤の併用症例をレビューし，次回の PSUR にその分析結果を記載する予定である。

前回の PSUR の評価報告書において，Roche 社は腫瘍出血，ブドウ膜炎，胸水，喀血及び呼吸不全，間質性肺疾患，ヘモグロビン減少及び血小板数減少，fluindione との相互作用及び父親に本剤を投与した場合の妊娠の転帰について緊密に監視するよう指示を受けた。本報告によると，今回報告された症例について分析したが，これら事象に関する新たな安全性情報は確認されなかった。MAH は，ILD 様事象，胃腸障害による体液喪失（下痢，嘔吐，脱水等）及びクマリン誘導体抗凝血薬との相互作用に関する安全性の問題及び今回の報告期間中に作成された6件の Drug Safety Report の対象事象に加え，これら事象の緊密なモニタリングを継続する。また，現時点で上記以外の対策を取る必要はなく，本剤のリスク・ベネフィットに問題はないと考える。

2.7.4.6.2.2 定期的安全性最新報告の概要（No.1032211）

PSUR No.1032211は定期的に作成される PSUR の補遺として作成され，2008年11月18日から2009年5月17日までを報告対象としている。

本 PSUR 補遺の報告期間中（2008年11月18日～2009年5月17日）を含む本剤の推定使用例数は，作成予定の次回の PSUR に示される予定である。本剤発売以降，Roche 社は累積的に有害事象46,590件からなる症例報告25,059件を入手した。この内10,033件は計21,172件の医学的に確認された有害事象からなる症例であったが，非重篤で既知の有害事象に関する自発報告も含んでいる。Roche 社はこのような症例報告を除き，17,380件の有害事象を含む7,348件の症例報告を入手した。

本報告期間中に，1,851例から4,726件の医学的に確認された有害事象（この内2,277件は重篤）に関する症例報告計1,862件を入手した。また，915件の有害事象からなる非重篤で既知の事象に関する自発報告617件を入手した。最も高頻度に報告された有害事象は，SOC 別に皮膚および皮下組織障害（1,161件；24.6%）で，次いで全身障害および投与局所様態（921件；19.5%），胃腸障害（862件；18.2%）であった。最も高頻度に報告された SOC 別の重篤な有害事象は，全身障害および投与局所様態（745件；32.7%）で，次いで胃腸障害（320件；14.1%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（295件；13.0%）であった。今回の報告期間中の SOC 別有害事象分布は，前回の PSUR（No.1030826）と類似している。

本報告期間中，756例の死亡症例報告を入手した。最も高頻度に報告された致死事象は，疾患進行（n = 568），次いで間質性肺疾患（n = 35），死亡（n = 23），悪性新生物進行（n = 22）であった。

本報告期間中に4例の医学的に確認された妊娠症例報告を入手，その内訳は3例が母体投与，1例が父親への薬剤投与に関するものであった。また，医学的に確認されていない母体投与に関する妊娠症例報告が1件あった。

本報告期間中，小児患者に関する症例報告は入手しなかった。今回の症例報告1,862件の内，843件は高齢者に関する報告であった。

本報告期間中，DHCP レターが米国及びその他諸国で配布された。これは PSUR No.1030826 で検討された消化管穿孔及びスティーブンス・ジョンソン症候群を示唆する非常に稀な症例を含む水疱性と剥脱性の皮膚疾患，及び角膜穿孔と角膜潰瘍形成に関する最新の安全性情報を通知するものであった。なお，本調査期間直後の20[redacted]年[redacted]月に EU において予定されていた DHCP レターの配布前に，欧州ヒト用医薬品委員会（CHMP）でも審査を行っている。

本 PSUR 補遺の報告期間開始時に有効であった安全性参照情報は，本剤の CDS version [redacted].0（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）である。本報告期間中，本剤の CDS が1度更新された（version [redacted].0，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）。更新された安全性参照情報では，Warnings and Precautions 及び Undesirable effects の項目に消化管穿孔，水疱性と剥脱性の皮膚疾患，及び眼障害が記載された。

本報告期間中，MAH は1件の Drug Safety Report（DSR）を作成した（2.7.4.6.2.2.1項）。この DSR は，本剤投与に伴う皮膚光線過敏症に関するものであり，検討の結果，本剤の CDS の更新が必要であるとの結論に至った。この更新は本剤の CDS version [redacted].0に盛り込まれた。

本 PSUR 補遺に示す症例報告の分析については，次回予定されている本剤の PSUR に提示される予定である。MAH は，現段階では上述以外の措置は必要ではなく，本剤のリスク・ベネフィットは依然として良好であるとの見解を示している。

2.7.4.6.2.2.1　Drug Safety Report

今回の報告期間中，MAH は1つの DSR（No.[redacted]）を作成した。これは皮膚光線過敏症に関するもので，検討の結果，本剤の CDS が変更された（version [redacted].0参照）。

本報告は，通常の症例レビューの結果，EGFR 阻害剤であるセツキシマブ，パニツムマブ等での皮膚光線過敏症のリスクに関する報告，及び発疹発現後に日光暴露を避けるようにとの本剤を使用する患者への教育資料作成に従って作成された。

本剤の CDS version [redacted].0には皮膚光線過敏症のリスクに関する注意喚起は含まれていなかった。

サンバーンや放射線皮膚損傷を含む皮膚光線過敏症は，他の EGFR 阻害剤でも報告されている。本剤の非臨床での *in vivo* 試験では，ラットでわずかに局所的な光毒性作用が，モルモットの皮膚で軽度の感作効果が認められた。5つのプラセボを対照とした第 III 相試験（BR.21試験，BO16411試験，OSI2298g 試験，PA.3試験，BO18192試験）の結果，本剤投与群とプラセボ群間で皮膚光線過敏症（羞明を除く）が認められた症例の不均衡が認められた（本剤投与群で計21例，プラセボ群で4例）。これらの症例の多くが軽度（NCI-CTC Grade1-2）であった。Roche 社安全性データベースを光線過敏症について検索した結果，計33件が認められ，眼の光線過敏症に関する6件が除外された。残りの27件は太陽紫外線等への光線過敏症（n = 13），色素沈着（n = 11），太陽紫外線による本剤誘発性発疹の増悪（n = 1），放射線療法による皮膚光毒性の誘導（n = 1），及び臨床試験からの放射線性皮膚炎（n = 1）であった。

また，FDA データベースを検索し，詳細調査の必要がある可能性の事象として本剤に関しては「サンバーン」，「色素沈着障害」について，次段階の検索として EGFR 阻害剤（セツキシマブ，ゲフィチニブ及びパニツムマブ）に関連する皮膚光線過敏症を特定した。

本レビューに関するデータから，皮膚光線過敏症は本剤使用と関連するとのエビデンスが確認され，その症状は太陽紫外線暴露領域や放射線照射領域に発生しやすいことが明らかとなった。

本剤により誘発される皮膚光線過敏症の管理に関するガイダンスでは，サンスクリーンの使用，日光への暴露を可能な限り最小化又は避けることなどが推奨されており，これらは CDS version [redacted].0でも推奨している。

2.7.4.6.3　市販後データの結論

当該調査単位期間終了までの製造販売後調査等の集計・解析結果，国内，海外の安全性情報をもとに検討した結果，現時点では使用上の注意の改訂等の更なる安全対策は不要と考えられた。ただし，海外の安全性情報のうち，重篤な皮膚障害，消化管穿孔，角膜穿孔，皮膚光線過

敏症については CDS へ追記されたため，厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（2009年5月29日付）及び自主改訂により，2009年6月1日に使用上の注意へ反映した。

2.7.4.7　付録

表一覧

表 2.7.4.1.1-1 GEM 併用時の安全性評価に用いた試験一覧
表 2.7.4.1.2.1-1 PA.3試験　中止状況
表 2.7.4.1.2.1-2 PA.3試験　本剤／プラセボの投与期間
表 2.7.4.1.2.1-3 PA.3試験　GEM の投与期間
表 2.7.4.1.2.1-4 PA.3試験　本剤／プラセボの用量強度
表 2.7.4.1.2.1-5 PA.3試験　本剤／プラセボの相対用量強度
表 2.7.4.1.2.1-6 OSI-774-155試験　コホート別本剤累積投与量
表 2.7.4.1.2.2-1 JO20302/21097試験　中止状況（PA.3試験との比較）
表 2.7.4.1.2.2-2 JO20302/21097試験　本剤の投与状況（PA.3試験との比較）
表 2.7.4.1.2.2-3 JO20302/21097試験　GEM の投与状況（PA.3試験との比較）
表 2.7.4.1.3.1-1 PA.3試験　患者背景 – 100 mg コホート
表 2.7.4.1.3.2-1 JO20302/21097試験　患者背景（PA.3試験との比較）
表 2.7.4.2.1-1 発現率がプラセボ群より3%以上高い有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.2.1.1.1-1 発現率10%以上の有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.2.1.1.2-1 JO20302/21097試験　発現率10%以上の有害事象（PA.3試験との比較）
表 2.7.4.2.1.2.1-1 最終投与後30日*以内の死亡の頻度と原因（PA.3試験）
表 2.7.4.2.1.2.1-2 治療合併症による死亡症例（PA.3試験）
表 2.7.4.2.1.2.1-3 最終投与後30日以内の死亡例（OSI-774-155試験）
表 2.7.4.2.1.2.2-1 最終投与後28日以内の死亡例（JO20302試験）
表 2.7.4.2.1.3.1-1 発現率2%以上の重篤な有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.2.1.3.2-1 JO20302/21097試験 発現率2%以上の重篤な有害事象 （PA.3試験との比較）
表 2.7.4.2.1.4.1-1 本剤群で2例以上発現した，本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.2.1.4.1-2 2例以上発現した，本剤の投与中止に至った有害事象 （JO20302/21097試験，PA.3試験の100 mg コホート本剤群）
表 2.7.4.2.1.4.2-1 休薬・減量（GEM 増量を含む）の頻度 （PA.3試験及び JO20302/21097試験）
表 2.7.4.2.1.5-1 器官別大分類ごとの有害事象 （PA.3試験の100 mg コホート，JO20302/21097試験）
表 2.7.4.2.1.5.3-1 PA.3試験及び OSI-774-155試験において認められた ILD 様事象の発現頻度
表 2.7.4.2.1.5.3-2 NSCLC を対象とした海外第 III 相試験において認められた ILD 様事象の発現頻度
表 2.7.4.2.1.5.3-3 PA.3試験及び OSI-774-155試験において認められた 重篤な ILD 様事象の発現頻度
表 2.7.4.2.1.5.3-4 NSCLC を対象とした海外第 III 相試験において認められた 重篤な ILD 様事象の発現頻度
表 2.7.4.2.1.5.3-5 国内臨床試験・海外第 III 相試験における ILD 及び ILD 様事象発症時期の分布
表 2.7.4.2.1.5.3-6 国内臨床試験における癌腫別 ILD 症例の重症度と転帰
表 2.7.4.2.1.5.3-7 JO20302/21097試験　ILD 症例一覧
表 2.7.4.2.1.5.3-8 ILD 発現有無別の患者背景（JO20302/21097試験）
表 2.7.4.2.1.5.3-9 国内臨床試験における癌腫別 ILD 症例の患者背景
表 2.7.4.2.1.5.3-10 ILD 発現有無別のベースライン時臨床検査値一覧（JO20302/21097試験）
表 2.7.4.2.1.5.3-11 ILD 発現の有無別の画像評価検討会結果

表 2.7.4.2.1.5.3-12 喫煙の状況別の画像評価検討会結果（肺気腫）
表 2.7.4.2.1.5.3-13 ILD 様事象発現率に対する多変量ロジスティック回帰
表 2.7.4.3.1.1-1 特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液学検査 （PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.3.1.2-1 特定の臨床検査における CTCAE Grade 別症例割合：血液学検査（JO20302/21097試験）
表 2.7.4.3.2.1-1 特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液生化学 （PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.3.2.2-1 特定の臨床検査における CTCAE Grade 別症例割合：血液生化学（JO20302/21097試験）
表 2.7.4.3.3-1 PA.3試験 INR シフトテーブル（ベースラインからの変化）– 100 mg コホート
表 2.7.4.5.3.2-1 CYP3A4阻害剤投与に関連した有害事象による減量，投与中止の頻度 （PA.3試験，本剤群）
表 2.7.4.7-1 PA.3試験 本剤／プラセボの投与期間 – 併合コホート
表 2.7.4.7-2 PA.3試験 本剤／プラセボの用量強度 – 併合コホート
表 2.7.4.7-3 PA.3試験 本剤／プラセボの相対用量強度 – 併合コホート
表 2.7.4.7-4 PA.3試験 患者背景 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-5 PA.3試験 患者背景 – 併合コホート
表 2.7.4.7-6 発現率がプラセボ群より3%以上高い有害事象（PA.3試験，併合コホート）
表 2.7.4.7-7 PA.3試験 器官別大分類ごとの有害事象 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-8 PA.3試験 器官別大分類ごとの有害事象 – 併合コホート
表 2.7.4.7-9 PA.3試験で発現した全有害事象 – 100 mg コホート
表 2.7.4.7-10 PA.3試験で発現した全有害事象 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-11 PA.3試験で発現した全有害事象 – 併合コホート
表 2.7.4.7-12 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある有害事象 – 100 mg コホート
表 2.7.4.7-13 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある有害事象 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-14 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある有害事象 – 併合コホート
表 2.7.4.7-15 本剤群で3例以上発現した Grade 3以上の有害事象 – 100 mg コホート
表 2.7.4.7-16 本剤群で3例以上発現した Grade 3以上の有害事象 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-17 本剤群で3例以上発現した Grade 3以上の有害事象 – 併合コホート
表 2.7.4.7-18 PA.3試験 重篤な有害事象の発現頻度 – 100 mg コホート
表 2.7.4.7-19 PA.3試験 重篤な有害事象の発現頻度 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-20 PA.3試験 重篤な有害事象の発現頻度 – 併合コホート
表 2.7.4.7-21 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象 – 100 mg コホート
表 2.7.4.7-22 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-23 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象 – 併合コホート
表 2.7.4.7-24 本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.7-25 本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験，150 mg コホート）
表 2.7.4.7-26 本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験，併合コホート）
表 2.7.4.7-27 本剤群で5%以上発現した有害事象：性別ごとの発現率（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.7-28 本剤群で5%以上発現した有害事象：人種別（白人，アジア人）の発現率（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.7-29 本剤群で5%以上発現した有害事象：年齢別の発現率（PA.3試験，100 mg コホート）
表 2.7.4.7-30 本剤群で5%以上発現した有害事象：ECOG PS 別の発現率（PA.3試験，100 mg

コホート）
表 2.7.4.7-31 PA.3試験　出血性事象の発現率 – 100 mg コホート
表 2.7.4.7-32 PA.3試験　出血性事象の発現率 – 150 mg コホート
表 2.7.4.7-33 PA.3試験　出血性事象の発現率 – 併合コホート
表 2.7.4.7-34 特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液学検査 （PA.3試験, 150 mg コホート）
表 2.7.4.7-35 特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液学検査 （PA.3試験, 併合コホート）
表 2.7.4.7-36 特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液生化学 （PA.3試験, 150 mg コホート）
表 2.7.4.7-37 特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液生化学 （PA.3試験, 併合コホート）
表 2.7.4.7-38 PA.3試験　INR シフトテーブル（ベースラインからの変化）– 150 mg コホート
表 2.7.4.7-39 PA.3試験　INR シフトテーブル（ベースラインからの変化）– 併合コホート
表 2.7.4.7-40 OSI-774-155試験　有害事象一覧
表 2.7.4.7-41 OSI-774-155試験　本剤と関連のある有害事象一覧
表 2.7.4.7-42 OSI-774-155試験　発現率5%以上の重篤な有害事象
表 2.7.4.7-43 OSI-774-155試験　本剤と関連のある重篤な有害事象
表 2.7.4.7-44 JO20302/21097試験で発現した全有害事象
表 2.7.4.7-45 JO20302/21097試験　本剤／GEM との因果関係が否定できない有害事象
表 2.7.4.7-46 JO20302/21097試験　Grade 3以上の有害事象
表 2.7.4.7-47 JO20302/21097試験　重篤な有害事象
表 2.7.4.7-48 JO20302/21097試験　本剤／GEM との因果関係が否定できない重篤な有害事象
表 2.7.4.7-49 JO20302/21097試験　本剤の投与中止に至った有害事象
表 2.7.4.7-50 JO20302/21097試験　5%以上発現した有害事象：性別ごとの発現率
表 2.7.4.7-51 JO20302/21097試験　5%以上発現した有害事象：年齢別の発現率
表 2.7.4.7-52 JO20302/21097試験　5%以上発現した有害事象：ECOG PS 別の発現率
表 2.7.4.7-53 JO20302/21097試験　出血性事象の発現率
表 2.7.4.7-54 JO20302/21097試験　ILD 様事象の発現率
表 2.7.4.7-55 JO20302/21097試験　RASH の発現率
表 2.7.4.7-56 海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）における死亡例一覧（試験中及び最終投与後30日以内）

表 2.7.4.7-1 PA.3試験 本剤／プラセボの投与期間 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)		Gemcitabine + Placebo All (N = 280)	
Cumulative Calendar Weeks	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
≤8	86	(30)	114	(41)
>8–12	33	(12)	24	(9)
>12–16	42	(15)	31	(11)
>16–20	28	(10)	25	(9)
>20–24	18	(6)	24	(9)
>24	75	(27)	62	(22)
Mean	18.5		15.9	
Median	15.7		12.3	
Range	0.4–77.3		0.1–77.0	

[5.3.5.1-1 Table 14.3.5.5, Table 14.3.5.6引用]

表 2.7.4.7-2 PA.3試験 本剤／プラセボの用量強度 – 併合コホート

		Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)	Gemcitabine + Placebo All (N = 280)
Dose intensity (mg/day)	Median	100	100
	Range	22–150	44–150
Relative Dose intensity (%)	Median	99	100
	Range	22–101	44–108

[5.3.5.1-1 Table 14.3.5.1再掲]

表 2.7.4.7-3 PA.3試験 本剤／プラセボの相対用量強度 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)		Gemcitabine + Placebo All (N = 280)	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
>90%	211	(75)	248	(89)
80–90%	26	(9)	16	(6)
<80%	45	(16)	16	(6)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.5.2再掲]

表 2.7.4.7-4 PA.3試験 患者背景 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 24)		Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)	
Characteristics	**n**	**(%)**	**N**	**(%)**
Gender				
Female	15	(63)	8	(33)
Male	9	(38)	16	(67)
Age (Years)				
40–64	18	(75)	9	(38)
≥65	6	(25)	15	(63)
Median	58		66	
Range	40–74		42–79	
Race				
White	22	(92)	22	(92)
Oriental	1	(4)	2	(8)
Unknown	1	(4)	0	(0)
ECOG Performance Status				
0	3	(13)	2	(8)
1	11	(46)	15	(63)
2	10	(42)	7	(29)
Disease Status at Baseline				
Locally Advanced	6	(25)	8	(33)
Distant Metastasis	18	(75)	16	(67)

Note: Unknown includes responses of 'Unknown' and missing.

[5.3.5.1-1 Table 14.1.5, Table 14.1.6, Table 14.2.7引用]

表 2.7.4.7-5 PA.3試験 患者背景 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 285)		Gemcitabine + Placebo All (N = 284)	
Characteristics	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Gender				
Female	149	(52)	122	(43)
Male	136	(48)	162	(57)
Age (Years)				
18–39	1	(<1)	4	(1)
40–64	153	(54)	143	(50)
≥65	131	(46)	137	(48)
Median	63		64	
Range	37–84		36–92	
Race				
White	247	(87)	253	(89)
Black	8	(3)	5	(2)
Oriental	21	(7)	16	(6)
Indian subcontinent	1	(<1)	2	(<1)
Unknown	1	(<1)	0	(0)
Other	7	(2)	8	(3)
ECOG Performance Status				
0	85	(30)	85	(30)
1	145	(51)	147	(52)
2	54	(19)	52	(18)
Unknown	1	(<1)	0	(0)
Disease Status at Baseline				
Locally Advanced	67	(24)	71	(25)
Distant Metastasis	218	(76)	213	(75)

Note: Unknown includes responses of 'Unknown' and missing.

[5.3.5.1-1 Table 11-1, Table 11-2, Table 11-11引用]

表 2.7.4.7-6 発現率がプラセボ群より3%以上高い有害事象（PA.3試験，併合コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		3		4		Any		3		4	
MedDRA Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	279	(99)	135	(48)	64	(23)	272	(97)	135	(48)	46	(16)
Fatigue	207	(73)	39	(14)	8	(3)	197	(70)	38	(14)	7	(3)
Rash	200	(71)	16	(6)	0	(0)	79	(28)	3	(1)	0	(0)
Diarrhoea	144	(51)	16	(6)	1	(<1)	102	(36)	6	(2)	0	(0)
Weight decreased	113	(40)	7	(2)	0	(0)	84	(30)	2	(<1)	0	(0)
Pyrexia	102	(36)	7	(2)	0	(0)	89	(32)	9	(3)	0	(0)
Infection	92	(33)	12	(4)	1	(<1)	70	(25)	19	(7)	3	(1)
Stomatitis	65	(23)	1	(<1)	0	(0)	39	(14)	0	(0)	0	(0)
Myalgia	63	(22)	5	(2)	0	(0)	53	(19)	3	(1)	0	(0)
Depression	52	(18)	6	(2)	0	(0)	43	(15)	2	(<1)	0	(0)
Dyspepsia	47	(17)	2	(<1)	0	(0)	38	(14)	1	(<1)	0	(0)
Cough	46	(16)	0	(0)	0	(0)	32	(11)	0	(0)	0	(0)
Headache	45	(16)	2	(<1)	0	(0)	34	(12)	1	(<1)	0	(0)
Alopecia	41	(15)	0	(0)	0	(0)	30	(11)	0	(0)	0	(0)
Flatulence	36	(13)	0	(0)	0	(0)	24	(9)	2	(<1)	0	(0)
Rigors	35	(12)	0	(0)	0	(0)	25	(9)	0	(0)	0	(0)
Dry skin	33	(12)	0	(0)	0	(0)	10	(4)	0	(0)	0	(0)
Epistaxis	24	(9)	0	(0)	0	(0)	3	(1)	0	(0)	0	(0)

[5.3.5.3-2 Table 39再掲]

表 2.7.4.7-7 PA.3試験 器官別大分類ごとの有害事象 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)		Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)	
MedDRA System Organ Class Total	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	23	(100)	24	(100)
Gastrointestinal disorders	22	(96)	21	(88)
General disorders and administration site conditions	21	(91)	21	(88)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21	(91)	11	(46)
Metabolism and nutrition disorders	16	(70)	16	(67)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15	(65)	12	(50)
Infections and infestations	13	(57)	11	(46)
Investigations	13	(57)	11	(46)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13	(57)	13	(54)
Nervous system disorders	11	(48)	13	(54)
Eye disorders	9	(39)	6	(25)
Psychiatric disorders	9	(39)	12	(50)
Renal and urinary disorders	6	(26)	3	(13)
Vascular disorders	6	(26)	12	(50)
Ear and labyrinth disorders	2	(9)	1	(4)
Endocrine disorders	1	(4)	0	(0)
Hepatobiliary disorders	1	(4)	1	(4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(4)	0	(0)
Reproductive system and breast disorders	1	(4)	0	(0)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0)	1	(4)
Cardiac disorders	0	(0)	3	(13)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.9引用]

表 2.7.4.7-8 PA.3試験 器官別大分類ごとの有害事象 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)		Gemcitabine + Placebo All (N = 280)	
MedDRA System Organ Class Total	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	279	(99)	272	(97)
Gastrointestinal disorders	251	(89)	247	(88)
General disorders and administration site conditions	247	(88)	232	(83)
Skin and subcutaneous tissue disorders	214	(76)	124	(44)
Metabolism and nutrition disorders	167	(59)	164	(59)
Investigations	138	(49)	109	(39)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	131	(46)	114	(41)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	127	(45)	118	(42)
Infections and infestations	115	(41)	88	(31)
Nervous system disorders	111	(39)	87	(31)
Psychiatric disorders	101	(36)	96	(34)
Vascular disorders	70	(25)	64	(23)
Renal and urinary disorders	39	(14)	25	(9)
Eye disorders	36	(13)	32	(11)
Cardiac disorders	24	(9)	17	(6)
Injury, poisoning and procedural complications	19	(7)	9	(3)
Ear and labyrinth disorders	16	(6)	5	(2)
Hepatobiliary disorders	14	(5)	15	(5)
Blood and lymphatic system disorders	8	(3)	3	(1)
Reproductive system and breast disorders	8	(3)	4	(1)
Endocrine disorders	5	(2)	2	(<1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(1)	0	(0)
Immune system disorders	2	(<1)	2	(<1)
Uncodeable	2	(<1)	4	(1)
Surgical and medical procedures	0	(0)	1	(<1)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6引用]

表 2.7.4.7-9 PA.3試験で発現した全有害事象 – 100 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	256	(99)	(3)	(26)	(48)	(22)	248	(97)	(7)	(26)	(48)	(16)
Gastrointestinal disorders	229	(88)	(22)	(38)	(24)	(4)	226	(88)	(27)	(36)	(22)	(3)
Nausea	155	(60)	(32)	(22)	(7)	(0)	148	(58)	(34)	(16)	(7)	(0)
Diarrhoea	125	(48)	(27)	(15)	(5)	(<1)	91	(36)	(23)	(11)	(2)	(0)
Abdominal pain	118	(46)	(18)	(17)	(9)	(<1)	115	(45)	(16)	(16)	(12)	(<1)
Vomiting	110	(42)	(19)	(17)	(7)	(<1)	104	(41)	(21)	(14)	(4)	(<1)
Constipation	80	(31)	(16)	(10)	(3)	(1)	86	(34)	(17)	(11)	(5)	(1)
Stomatitis	56	(22)	(15)	(6)	(<1)	(0)	31	(12)	(9)	(3)	(0)	(0)
Dyspepsia	43	(17)	(12)	(4)	(<1)	(0)	34	(13)	(12)	(1)	(<1)	(0)
Flatulence	33	(13)	(9)	(3)	(0)	(0)	22	(9)	(5)	(3)	(<1)	(0)
Dry mouth	17	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	24	(9)	(8)	(2)	(0)	(0)
Dysgeusia	16	(6)	(6)	(0)	(0)	(0)	8	(3)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Odynophagia	14	(5)	(4)	(<1)	(<1)	(<1)	9	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	13	(5)	(2)	(0)	(3)	(<1)	10	(4)	(1)	(0)	(2)	(<1)
Proctitis	8	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Haematochezia	6	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Ileus	5	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pancreatitis	5	(2)	(<1)	(0)	(2)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Gastritis	4	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Proctalgia	4	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Colitis	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Haematemesis	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Abdominal pain upper	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Ascites	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)
Gastric ulcer	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Abdominal distension	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Anal fistula	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aptyalism	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Duodenal ulcer	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal perforation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Inguinal hernia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Malabsorption	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Salivary gland disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Faeces pale	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Flank pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Gastric stenosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Toothace	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Toothache	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	226	(87)	(24)	(42)	(19)	(2)	211	(82)	(25)	(38)	(16)	(3)
Fatigue	188	(73)	(21)	(36)	(14)	(2)	178	(70)	(23)	(31)	(13)	(2)
Oedema	95	(37)	(17)	(15)	(3)	(<1)	93	(36)	(18)	(17)	(2)	(<1)
Pyrexia	93	(36)	(25)	(8)	(3)	(0)	78	(30)	(19)	(8)	(4)	(0)
Rigors	31	(12)	(10)	(2)	(0)	(0)	22	(9)	(8)	(<1)	(0)	(0)
Chest pain	17	(7)	(4)	(2)	(<1)	(0)	9	(4)	(2)	(1)	(<1)	(0)
Injection site reaction	13	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)	16	(6)	(5)	(<1)	(0)	(0)
Influenza like illness	7	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	8	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)
Oedema peripheral	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Catheter site pain	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Asthenia	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pain	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Breath odour	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Catheter related complication	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hernia pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	193	(75)	(36)	(34)	(5)	(0)	113	(44)	(30)	(13)	(1)	(0)
Rash	180	(69)	(35)	(30)	(5)	(0)	76	(30)	(20)	(9)	(1)	(0)
Alopecia	37	(14)	(12)	(3)	(0)	(0)	29	(11)	(11)	(<1)	(0)	(0)
Dry skin	24	(9)	(8)	(<1)	(0)	(0)	7	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Pruritus	24	(9)	(7)	(3)	(0)	(0)	22	(9)	(6)	(3)	(0)	(0)
Hyperhidrosis	10	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)	18	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Contusion	7	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	7	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nail disorder	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pigmentation disorder	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Dermal cyst	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dermatitis acneiform	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Folliculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Night sweats	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Photosensitivity reaction	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pruritis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Stevens Johnson syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subcutaneous nodule	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Erythematous rash	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Skin ulcer	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Urticaria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	151	(58)	(25)	(20)	(10)	(3)	148	(58)	(25)	(17)	(13)	(3)
Anorexia	134	(52)	(27)	(19)	(6)	(<1)	132	(52)	(26)	(20)	(5)	(<1)
Dehydration	20	(8)	(<1)	(4)	(3)	(<1)	22	(9)	(0)	(4)	(4)	(<1)
Hypokalaemia	11	(4)	(2)	(0)	(2)	(<1)	13	(5)	(4)	(0)	(1)	(<1)
Hyperglycaemia	8	(3)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)	10	(4)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)
Hypoglycaemia	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	5	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hypomagnesaemia	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hyponatraemia	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(<1)	(0)	(<1)	(1)
Hyperkalaemia	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(<1)	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Acidosis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Facial wasting	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypercalcaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypocalcaemia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hypophosphataemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Investigations	125	(48)	(23)	(17)	(7)	(1)	98	(38)	(19)	(12)	(6)	(1)
Weight decreased	101	(39)	(23)	(14)	(2)	(0)	74	(29)	(19)	(9)	(<1)	(0)
Blood bilirubin increased	21	(8)	(4)	(2)	(2)	(0)	16	(6)	(1)	(2)	(2)	(<1)
Platelet count decreased	5	(2)	(<1)	(0)	(2)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Alanine aminotransferase increased	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemoglobin abnormal	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Weight increased	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(0)
Blood creatinine increased	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Temperature elevation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Troponin I	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
White blood cell disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood urea increased	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	118	(46)	(12)	(23)	(7)	(4)	101	(39)	(9)	(24)	(5)	(2)
Dyspnoea	62	(24)	(0)	(18)	(5)	(<1)	60	(23)	(0)	(19)	(5)	(0)
Cough	42	(16)	(13)	(3)	(0)	(0)	29	(11)	(9)	(2)	(0)	(0)
Rhinitis allergic	20	(8)	(6)	(2)	(0)	(0)	24	(9)	(6)	(3)	(0)	(0)
Epistaxis	18	(7)	(7)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hiccups	12	(5)	(3)	(1)	(0)	(0)	10	(4)	(2)	(2)	(0)	(0)
Pleural effusion	8	(3)	(<1)	(2)	(<1)	(0)	4	(2)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Pulmonary embolism	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	5	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
Haemoptysis	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hoarseness	5	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Lung infiltration	4	(2)	(<1)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pneumonitis	4	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Acute respiratory distress syndrome	3	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pleuritic pain	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypoxia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Nasal passage irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pharyngolaryngeal pain	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumothorax	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspnoea exertional	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	112	(43)	(22)	(14)	(7)	(<1)	106	(41)	(21)	(16)	(4)	(0)
Bone pain	65	(25)	(12)	(9)	(4)	(<1)	60	(23)	(13)	(9)	(2)	(0)
Myalgia	54	(21)	(14)	(5)	(1)	(0)	50	(20)	(13)	(6)	(<1)	(0)
Arthralgia	21	(8)	(6)	(2)	(<1)	(0)	16	(6)	(4)	(2)	(<1)	(0)
Back pain	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)
Muscular weakness	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	8	(3)	(2)	(<1)	(1)	(0)
Arthritis	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Aseptic necrosis bone	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Chest wall pain	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pain in extremity	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Muscle cramp	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Infections and infestations	102	(39)	(8)	(16)	(13)	(3)	77	(30)	(8)	(11)	(9)	(2)
Infection	80	(31)	(10)	(17)	(3)	(<1)	62	(24)	(7)	(10)	(6)	(<1)
Pneumonia	12	(5)	(0)	(<1)	(3)	(1)	7	(3)	(0)	(<1)	(2)	(<1)
Sepsis	12	(5)	(0)	(0)	(4)	(<1)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)
Cellulitis	7	(3)	(0)	(2)	(1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Wound infection	6	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Urinary tract infection	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Bacteraemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urosepsis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vaginitis	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Biliary sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Catheter related infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Catheter site infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cholecystitis infective	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hordeolum	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Influenza	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lower respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neutropenic sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nose infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peritonitis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Salmonellosis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Upper respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vaginal infection	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Bronchopneumonia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Infected sebaceous cyst	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Oral candidiasis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Pneumonia aspergillus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Tooth abscess	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Nervous system disorders	100	(39)	(20)	(11)	(5)	(2)	74	(29)	(18)	(8)	(2)	(<1)
Dizziness	39	(15)	(13)	(2)	(<1)	(0)	34	(13)	(10)	(3)	(0)	(<1)
Headache	39	(15)	(10)	(4)	(<1)	(0)	26	(10)	(8)	(2)	(0)	(0)
Neuropathy	34	(13)	(6)	(5)	(1)	(<1)	25	(10)	(7)	(3)	(<1)	(0)
Depressed level of consciousness	6	(2)	(2)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(<1)	(<1)	(0)	(<1)
Neuropathic pain	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral ischaemia	5	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tremor	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Syncope	4	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Amnesia	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Extrapyramidal disorder	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Hypoaesthesia	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Syncope vasovagal	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Balance disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Convulsion	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Coordination abnormal	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	92	(36)	(17)	(13)	(5)	(<1)	84	(33)	(16)	(13)	(4)	(0)
Depression	50	(19)	(9)	(8)	(2)	(0)	37	(14)	(7)	(6)	(<1)	(0)
Insomnia	38	(15)	(9)	(5)	(<1)	(0)	41	(16)	(9)	(6)	(<1)	(0)
Anxiety	34	(13)	(9)	(3)	(1)	(0)	29	(11)	(7)	(3)	(<1)	(0)
Confusional state	11	(4)	(3)	(1)	(<1)	(0)	12	(5)	(2)	(2)	(<1)	(0)
Hallucination	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	6	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)
Delusion	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Irritability	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Mood altered	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Stress symptoms	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vascular disorders	64	(25)	(6)	(7)	(11)	(<1)	52	(20)	(2)	(6)	(10)	(2)
Thrombosis	21	(8)	(0)	(1)	(6)	(<1)	21	(8)	(0)	(1)	(5)	(2)
Hypertension	10	(4)	(1)	(2)	(1)	(0)	10	(4)	(0)	(2)	(2)	(0)
Hypotension	9	(3)	(2)	(<1)	(1)	(0)	10	(4)	(1)	(1)	(<1)	(<1)
Phlebitis superficial	9	(3)	(0)	(3)	(0)	(0)	4	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)
Deep vein thrombosis	7	(3)	(0)	(0)	(3)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Petechiae	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Flushing	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hot flush	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Lymphoedema	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hyperaemia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Intermittent claudication	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral coldness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Varicose vein	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vasculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vein pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Renal and urinary disorders	33	(13)	(8)	(3)	(1)	(<1)	22	(9)	(5)	(3)	(<1)	(0)
Dysuria	11	(4)	(2)	(2)	(0)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Pollakiuria	8	(3)	(3)	(<1)	(0)	(0)	10	(4)	(3)	(<1)	(<1)	(0)
Urine discolouration	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urinary retention	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Haematuria	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hydronephrosis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Incontinence	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	5	(2)	(<1)	(2)	(0)	(0)
Nephritis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye disorders	27	(10)	(6)	(4)	(<1)	(0)	26	(10)	(4)	(6)	(0)	(0)
Keratoconjunctivitis sicca	17	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	12	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)
Keratitis	6	(2)	(<1)	(2)	(0)	(0)	4	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Conjunctivitis	5	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vision blurred	4	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)	8	(3)	(0)	(3)	(0)	(0)
Lacrimation increased	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Diplopia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Ectropion	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eyelid irritation	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Abnormal sensation in eye	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Eye pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vitreous floaters	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Cardiac disorders	24	(9)	(2)	(2)	(3)	(2)	14	(5)	(1)	(2)	(1)	(2)
Myocardial ischaemia	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Sinus tachycardia	5	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Palpitations	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Arrhythmia	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	4	(2)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Atrial fibrillation	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pericardial effusion	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aortic valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac failure	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	5	(2)	(<1)	(0)	(<1)	(<1)
Cyanosis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Mitral valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tachycardia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ventricular dysfunction	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ventricular arrhythmia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	19	(7)	(3)	(2)	(2)	(0)	9	(4)	(2)	(1)	(0)	(<1)
Wound	10	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)
Stent occlusion	6	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Facial bones fracture	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Incision site complication	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subdural haematoma	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sunburn	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anthopod bite	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Medical device complication	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Road traffic accident	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Ear and labyrinth disorders	14	(5)	(4)	(1)	(<1)	(0)	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Ear disorder	10	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Ear pain	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vertigo	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tinnitus	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	13	(5)	(<1)	(1)	(2)	(<1)	14	(5)	(1)	(2)	(2)	(<1)
Cholangitis	5	(2)	(<1)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Jaundice	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Bile duct obstruction	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hepatic pain	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hepatorenal syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyperbilirubinaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatomegaly	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatorenal failure	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Hypoalbuminaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	8	(3)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemolytic anaemia	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Thrombocythaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombocytopenia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lymphopenia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	7	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Benign prostatic hyperplasia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Erectile dysfunction	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gynaecomastia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vulvovaginal dryness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Menstruation irregular	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pelvic pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Endocrine disorders	4	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Cushingoid	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Adrenal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypothyroidism	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Immune system disorders	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Hypersensitivity	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cancer pain	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Uncodeable	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Uncodeable	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Surgical and medical procedures	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pancreaticoduodenectomy	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.8再掲]

表 2.7.4.7-10 PA.3試験で発現した全有害事象 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	23	(100)	(0)	(17)	(48)	(35)	24	(100)	(8)	(17)	(50)	(25)
Gastrointestinal disorders	22	(96)	(26)	(39)	(26)	(4)	21	(88)	(17)	(42)	(25)	(4)
Diarrhoea	19	(83)	(52)	(22)	(9)	(0)	11	(46)	(25)	(17)	(4)	(0)
Nausea	16	(70)	(35)	(26)	(9)	(0)	14	(58)	(25)	(29)	(4)	(0)
Abdominal pain	9	(39)	(0)	(22)	(17)	(0)	9	(38)	(17)	(13)	(8)	(0)
Stomatitis	9	(39)	(30)	(9)	(0)	(0)	8	(33)	(33)	(0)	(0)	(0)
Constipation	8	(35)	(17)	(9)	(9)	(0)	11	(46)	(17)	(21)	(8)	(0)
Vomiting	8	(35)	(9)	(17)	(9)	(0)	13	(54)	(29)	(17)	(8)	(0)
Dry mouth	6	(26)	(26)	(0)	(0)	(0)	4	(17)	(8)	(8)	(0)	(0)
Dyspepsia	4	(17)	(9)	(9)	(0)	(0)	4	(17)	(13)	(4)	(0)	(0)
Flatulence	3	(13)	(9)	(4)	(0)	(0)	2	(8)	(4)	(4)	(0)	(0)
Dysgeusia	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Gastric ulcer	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematochezia	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Odynophagia	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Proctitis	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ascites	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(4)	(0)	(8)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Ileus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
General disorders and administration site conditions	21	(91)	(13)	(39)	(26)	(13)	21	(88)	(13)	(46)	(21)	(8)
Fatigue	19	(83)	(9)	(43)	(17)	(13)	19	(79)	(8)	(50)	(17)	(4)
Oedema	10	(43)	(13)	(22)	(9)	(0)	10	(42)	(13)	(25)	(4)	(0)
Pyrexia	9	(39)	(35)	(4)	(0)	(0)	11	(46)	(29)	(13)	(0)	(0)
Influenza like illness	4	(17)	(17)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Rigors	4	(17)	(17)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)
Injection site reaction	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Chest pain	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21	(91)	(30)	(43)	(17)	(0)	11	(46)	(38)	(4)	(4)	(0)
Rash	20	(87)	(26)	(43)	(17)	(0)	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)
Dry skin	9	(39)	(39)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)
Alopecia	4	(17)	(17)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)
Hyperhidrosis	3	(13)	(9)	(4)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Contusion	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Nail disorder	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pigmentation disorder	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pruritus	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Urticaria	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(4)	(0)	(4)	(0)
Skin disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Skin ulcer	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	16	(70)	(26)	(35)	(9)	(0)	16	(67)	(17)	(29)	(21)	(0)
Anorexia	14	(61)	(26)	(26)	(9)	(0)	12	(50)	(21)	(17)	(13)	(0)
Hypokalaemia	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Dehydration	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	5	(21)	(4)	(4)	(13)	(0)
Hyperglycaemia	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Hyperkalaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(8)	(0)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15	(65)	(17)	(26)	(22)	(0)	12	(50)	(25)	(8)	(17)	(0)
Bone pain	9	(39)	(9)	(17)	(13)	(0)	10	(42)	(17)	(13)	(13)	(0)
Myalgia	9	(39)	(22)	(9)	(9)	(0)	3	(13)	(8)	(0)	(4)	(0)
Neck mass	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Arthralgia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Infections and infestations	13	(57)	(22)	(17)	(13)	(4)	11	(46)	(0)	(4)	(38)	(4)
Infection	12	(52)	(22)	(17)	(13)	(0)	8	(33)	(8)	(4)	(17)	(4)
Pneumonia	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Bacteraemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cellulitis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Sepsis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(0)	(0)	(8)	(4)
Wound infection	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Investigations	13	(57)	(22)	(13)	(22)	(0)	11	(46)	(25)	(17)	(0)	(4)
Weight decreased	12	(52)	(30)	(13)	(9)	(0)	10	(42)	(25)	(17)	(0)	(0)
Blood bilirubin increased	3	(13)	(0)	(4)	(9)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)
Haemoglobin abnormal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13	(57)	(22)	(13)	(13)	(9)	13	(54)	(8)	(21)	(17)	(8)
Dyspnoea	8	(35)	(0)	(17)	(13)	(4)	11	(46)	(0)	(25)	(13)	(8)
Epistaxis	6	(26)	(26)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Cough	4	(17)	(17)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(8)	(4)	(0)	(0)
Rhinitis allergic	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Hiccups	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypoxia	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lung infiltration	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumonitis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Nervous system disorders	11	(48)	(22)	(17)	(4)	(4)	13	(54)	(38)	(8)	(8)	(0)
Headache	6	(26)	(22)	(4)	(0)	(0)	8	(33)	(21)	(8)	(4)	(0)
Neuropathy	4	(17)	(13)	(4)	(0)	(0)	5	(21)	(17)	(4)	(0)	(0)
Dizziness	3	(13)	(4)	(9)	(0)	(0)	4	(17)	(17)	(0)	(0)	(0)
Cerebral ischaemia	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Extrapyramidal disorder	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Eye disorders	9	(39)	(30)	(9)	(0)	(0)	6	(25)	(8)	(17)	(0)	(0)
Keratoconjunctivitis sicca	5	(22)	(17)	(4)	(0)	(0)	3	(13)	(8)	(4)	(0)	(0)
Conjunctivitis	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Diplopia	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye pain	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Keratitis	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lacrimation increased	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Vision blurred	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(0)	(13)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	9	(39)	(17)	(9)	(13)	(0)	12	(50)	(21)	(21)	(8)	(0)
Anxiety	5	(22)	(9)	(9)	(4)	(0)	3	(13)	(4)	(4)	(4)	(0)
Insomnia	5	(22)	(17)	(0)	(4)	(0)	6	(25)	(17)	(8)	(0)	(0)
Depression	2	(9)	(0)	(4)	(4)	(0)	6	(25)	(8)	(17)	(0)	(0)
Hallucination	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Confusional state	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal and urinary disorders	6	(26)	(22)	(0)	(4)	(0)	3	(13)	(8)	(0)	(4)	(0)
Pollakiuria	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Dysuria	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Haematuria	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nephrolithiasis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urinary retention	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Vascular disorders	6	(26)	(9)	(4)	(13)	(0)	12	(50)	(25)	(4)	(17)	(4)
Phlebitis superficial	2	(9)	(0)	(9)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombosis	2	(9)	(0)	(0)	(9)	(0)	3	(13)	(0)	(0)	(13)	(0)
Haemorrhage	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hot flush	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Hypertension	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	3	(13)	(4)	(4)	(4)	(0)
Flushing	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Hypotension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(8)	(0)	(4)	(0)
Petechiae	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Ear and labyrinth disorders	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Ear disorder	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Endocrine disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypothyroidism	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cholangitis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cancer pain	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Reproductive system and breast disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Disseminated Intravascular coagulation	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cardiac disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(0)	(0)	(13)	(0)
Atrial fibrillation	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Sinus tachycardia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.9再掲]

表 2.7.4.7-11 PA.3試験で発現した全有害事象 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	279	(99)	(3)	(25)	(48)	(23)	272	(97)	(7)	(25)	(48)	(16)
Gastrointestinal disorders	251	(89)	(23)	(38)	(24)	(4)	247	(88)	(26)	(36)	(23)	(3)
Nausea	171	(61)	(32)	(22)	(7)	(0)	162	(58)	(34)	(18)	(7)	(0)
Diarrhoea	144	(51)	(29)	(16)	(6)	(<1)	102	(36)	(23)	(11)	(2)	(0)
Abdominal pain	127	(45)	(17)	(18)	(10)	(<1)	124	(44)	(16)	(16)	(12)	(<1)
Vomiting	118	(42)	(18)	(17)	(7)	(<1)	117	(42)	(22)	(15)	(5)	(<1)
Constipation	88	(31)	(16)	(10)	(4)	(1)	97	(35)	(17)	(11)	(5)	(1)
Stomatitis	65	(23)	(17)	(6)	(<1)	(0)	39	(14)	(11)	(3)	(0)	(0)
Dyspepsia	47	(17)	(12)	(4)	(<1)	(0)	38	(14)	(12)	(1)	(<1)	(0)
Flatulence	36	(13)	(9)	(4)	(0)	(0)	24	(9)	(5)	(3)	(<1)	(0)
Dry mouth	23	(8)	(6)	(2)	(0)	(0)	28	(10)	(8)	(2)	(0)	(0)
Dysgeusia	17	(6)	(6)	(0)	(0)	(0)	10	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Odynophagia	15	(5)	(4)	(<1)	(<1)	(<1)	10	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	13	(5)	(1)	(0)	(3)	(<1)	11	(4)	(1)	(0)	(3)	(<1)
Proctitis	9	(3)	(2)	(1)	(0)	(0)	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Haematochezia	7	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Ileus	5	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Pancreatitis	5	(2)	(<1)	(0)	(1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Gastritis	4	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Proctalgia	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Colitis	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Gastric ulcer	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematemesis	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Abdominal pain upper	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Ascites	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	8	(3)	(1)	(1)	(<1)	(0)
Abdominal distension	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Anal fistula	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aptyalism	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Duodenal ulcer	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal perforation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Inguinal hernia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Malabsorption	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Salivary gland disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Faeces pale	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Flank pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Gastric stenosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Toothace	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Toothache	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	247	(88)	(23)	(41)	(20)	(3)	232	(83)	(24)	(39)	(17)	(3)
Fatigue	207	(73)	(20)	(37)	(14)	(3)	197	(70)	(22)	(33)	(14)	(3)
Oedema	105	(37)	(17)	(16)	(4)	(<1)	103	(37)	(17)	(18)	(2)	(<1)
Pyrexia	102	(36)	(26)	(8)	(2)	(0)	89	(32)	(20)	(9)	(3)	(0)
Rigors	35	(12)	(11)	(2)	(0)	(0)	25	(9)	(8)	(<1)	(0)	(0)
Chest pain	18	(6)	(4)	(2)	(1)	(0)	10	(4)	(2)	(1)	(<1)	(0)
Injection site reaction	15	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)	17	(6)	(5)	(<1)	(0)	(0)
Influenza like illness	11	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	8	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)
Oedema peripheral	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Catheter site pain	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Asthenia	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pain	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Breath odour	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Catheter related complication	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hernia pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	214	(76)	(35)	(35)	(6)	(0)	124	(44)	(30)	(13)	(1)	(0)
Rash	200	(71)	(34)	(31)	(6)	(0)	79	(28)	(19)	(8)	(1)	(0)
Alopecia	41	(15)	(12)	(2)	(0)	(0)	30	(11)	(10)	(1)	(0)	(0)
Dry skin	33	(12)	(11)	(<1)	(0)	(0)	10	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Pruritus	25	(9)	(6)	(2)	(0)	(0)	23	(8)	(6)	(3)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Hyperhidrosis	13	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)	20	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)
Contusion	8	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	8	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)
Nail disorder	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Pigmentation disorder	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Dermal cyst	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dermatitis acneiform	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Folliculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Night sweats	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Photosensitivity reaction	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pruritis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Stevens Johnson syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subcutaneous nodule	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urticaria	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Erythematous rash	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Skin disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Skin ulcer	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	167	(59)	(26)	(21)	(10)	(3)	164	(59)	(25)	(18)	(13)	(3)
Anorexia	148	(52)	(27)	(19)	(6)	(<1)	144	(51)	(26)	(19)	(6)	(<1)
Dehydration	21	(7)	(<1)	(4)	(2)	(<1)	27	(10)	(<1)	(4)	(5)	(<1)
Hypokalaemia	13	(5)	(3)	(0)	(1)	(<1)	14	(5)	(4)	(0)	(1)	(<1)
Hyperglycaemia	9	(3)	(<1)	(1)	(1)	(<1)	11	(4)	(1)	(<1)	(2)	(<1)
Hypoglycaemia	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	5	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hypomagnesaemia	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hyponatraemia	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(<1)	(0)	(<1)	(1)
Hyperkalaemia	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(<1)	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)
Acidosis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Facial wasting	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypercalcaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypocalcaemia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hypophosphataemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Investigations	138	(49)	(23)	(17)	(8)	(1)	109	(39)	(20)	(13)	(5)	(1)
Weight decreased	113	(40)	(24)	(14)	(2)	(0)	84	(30)	(20)	(10)	(<1)	(0)
Blood bilirubin increased	24	(9)	(4)	(2)	(2)	(0)	16	(6)	(1)	(2)	(2)	(<1)
Blood alkaline phosphatase increased	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	4	(1)	(0)	(1)	(<1)	(0)
Platelet count decreased	5	(2)	(<1)	(0)	(1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Alanine aminotransferase increased	4	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemoglobin abnormal	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Weight increased	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(0)
Blood creatinine increased	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Temperature elevation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Troponin I	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
White blood cell disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood urea increased	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	131	(46)	(13)	(22)	(7)	(4)	114	(41)	(9)	(24)	(6)	(3)
Dyspnoea	70	(25)	(0)	(18)	(6)	(1)	71	(25)	(0)	(19)	(5)	(<1)
Cough	46	(16)	(13)	(3)	(0)	(0)	32	(11)	(9)	(3)	(0)	(0)
Epistaxis	24	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Rhinitis allergic	23	(8)	(7)	(1)	(0)	(0)	25	(9)	(6)	(3)	(0)	(0)
Hiccups	13	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)	10	(4)	(2)	(1)	(0)	(0)
Pleural effusion	8	(3)	(<1)	(2)	(<1)	(0)	4	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Pulmonary embolism	7	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)
Haemoptysis	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hoarseness	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Lung infiltration	5	(2)	(<1)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pneumonitis	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Acute respiratory distress syndrome	3	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypoxia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pleuritic pain	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nasal passage irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pharyngolaryngeal pain	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumothorax	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspnoea exertional	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	127	(45)	(22)	(15)	(8)	(<1)	118	(42)	(22)	(15)	(5)	(0)
Bone pain	74	(26)	(12)	(10)	(5)	(<1)	70	(25)	(13)	(9)	(3)	(0)
Myalgia	63	(22)	(15)	(6)	(2)	(0)	53	(19)	(12)	(6)	(1)	(0)
Arthralgia	21	(7)	(5)	(1)	(<1)	(0)	18	(6)	(4)	(2)	(<1)	(0)
Back pain	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)
Muscular weakness	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	8	(3)	(1)	(<1)	(1)	(0)
Arthritis	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Aseptic necrosis bone	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Chest wall pain	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Neck mass	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pain in extremity	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Muscle cramp	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Infections and infestations	115	(41)	(9)	(16)	(13)	(3)	88	(31)	(7)	(10)	(12)	(2)
Infection	92	(33)	(11)	(17)	(4)	(<1)	70	(25)	(8)	(10)	(7)	(1)
Pneumonia	13	(5)	(0)	(<1)	(2)	(1)	7	(3)	(0)	(<1)	(1)	(<1)
Sepsis	12	(4)	(0)	(0)	(4)	(<1)	8	(3)	(0)	(0)	(2)	(1)
Cellulitis	7	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Wound infection	6	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Urinary tract infection	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Bacteraemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Urosepsis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vaginitis	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Biliary sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Catheter related infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Catheter site infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cholecystitis infective	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hordeolum	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Influenza	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lower respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neutropenic sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nose infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peritonitis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Salmonellosis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Upper respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vaginal infection	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Bronchopneumonia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Infected sebaceous cyst	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Oral candidiasis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Pneumonia aspergillus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Tooth abscess	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Nervous system disorders	111	(39)	(21)	(11)	(5)	(2)	87	(31)	(20)	(8)	(2)	(<1)
Headache	45	(16)	(11)	(4)	(<1)	(0)	34	(12)	(9)	(3)	(<1)	(0)
Dizziness	42	(15)	(12)	(2)	(<1)	(0)	38	(14)	(11)	(3)	(0)	(<1)
Neuropathy	38	(13)	(7)	(5)	(1)	(<1)	30	(11)	(8)	(3)	(<1)	(0)
Depressed level of consciousness	7	(2)	(1)	(0)	(1)	(0)	6	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(<1)
Cerebral ischaemia	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neuropathic pain	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tremor	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Syncope	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Extrapyramidal disorder	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Amnesia	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Hypoaesthesia	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Syncope vasovagal	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Balance disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Convulsion	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Coordination abnormal	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	101	(36)	(17)	(13)	(5)	(<1)	96	(34)	(16)	(14)	(4)	(0)
Depression	52	(18)	(9)	(8)	(2)	(0)	43	(15)	(8)	(7)	(<1)	(0)
Insomnia	43	(15)	(10)	(4)	(1)	(0)	47	(17)	(10)	(6)	(<1)	(0)
Anxiety	39	(14)	(9)	(4)	(1)	(0)	32	(11)	(7)	(3)	(1)	(0)
Confusional state	11	(4)	(2)	(1)	(<1)	(0)	13	(5)	(2)	(1)	(<1)	(0)
Hallucination	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	7	(3)	(0)	(0)	(3)	(0)
Delusion	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Irritability	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Mood altered	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Stress symptoms	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vascular disorders	70	(25)	(6)	(7)	(11)	(<1)	64	(23)	(4)	(6)	(10)	(3)
Thrombosis	23	(8)	(0)	(1)	(6)	(<1)	24	(9)	(0)	(1)	(6)	(1)
Hypertension	11	(4)	(1)	(1)	(1)	(0)	13	(5)	(<1)	(2)	(2)	(0)
Phlebitis superficial	11	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	4	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
Hypotension	9	(3)	(1)	(<1)	(1)	(0)	13	(5)	(2)	(1)	(1)	(<1)
Deep vein thrombosis	7	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Petechiae	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Flushing	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hot flush	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Haemorrhage	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Lymphoedema	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Hyperaemia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Intermittent claudication	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral coldness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Varicose vein	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vasculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Vein pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Renal and urinary disorders	39	(14)	(9)	(3)	(1)	(<1)	25	(9)	(6)	(3)	(<1)	(0)
Dysuria	12	(4)	(2)	(2)	(0)	(0)	6	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Pollakiuria	11	(4)	(4)	(<1)	(0)	(0)	11	(4)	(3)	(<1)	(<1)	(0)
Urine discolouration	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematuria	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urinary retention	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	4	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hydronephrosis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Incontinence	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)
Nephritis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nephrolithiasis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye disorders	36	(13)	(8)	(5)	(<1)	(0)	32	(11)	(5)	(7)	(0)	(0)
Keratoconjunctivitis sicca	22	(8)	(6)	(2)	(0)	(0)	15	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)
Keratitis	7	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Conjunctivitis	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vision blurred	4	(1)	(0)	(1)	(<1)	(0)	11	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)
Lacrimation increased	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Diplopia	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Ectropion	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye pain	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Eyelid irritation	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Abnormal sensation in eye	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Vitreous floaters	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Cardiac disorders	24	(9)	(2)	(1)	(3)	(2)	17	(6)	(1)	(1)	(2)	(1)
Myocardial ischaemia	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Sinus tachycardia	5	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Palpitations	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Arrhythmia	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Atrial fibrillation	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Pericardial effusion	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aortic valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac failure	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	7	(3)	(<1)	(0)	(1)	(<1)
Cyanosis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Mitral valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tachycardia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ventricular dysfunction	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ventricular arrhythmia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	19	(7)	(3)	(1)	(2)	(0)	9	(3)	(1)	(1)	(0)	(<1)
Wound	10	(4)	(2)	(1)	(0)	(0)	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)
Stent occlusion	6	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Facial bones fracture	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Incision site complication	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subdural haematoma	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sunburn	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anthopod bite	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Medical device complication	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Road traffic accident	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Ear and labyrinth disorders	16	(6)	(4)	(1)	(<1)	(0)	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Ear disorder	12	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Ear pain	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vertigo	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tinnitus	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	14	(5)	(<1)	(1)	(2)	(<1)	15	(5)	(1)	(1)	(2)	(<1)
Cholangitis	6	(2)	(<1)	(0)	(1)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Jaundice	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Bile duct obstruction	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hepatic pain	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Hepatorenal syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyperbilirubinaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatomegaly	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatorenal failure	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Hypoalbuminaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	8	(3)	(<1)	(<1)	(1)	(<1)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Haemolytic anaemia	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Thrombocythaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombocytopenia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Disseminated Intravascular coagulation	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Lymphopenia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	8	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Benign prostatic hyperplasia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Erectile dysfunction	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gynaecomastia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vulvovaginal dryness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Menstruation irregular	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pelvic pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Endocrine disorders	5	(2)	(<1)	(1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Cushingoid	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypothyroidism	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Adrenal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cancer pain	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Immune system disorders	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Hypersensitivity	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Uncodeable	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Uncodeable	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Surgical and medical procedures	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pancreaticoduodenectomy	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6再掲]

表 2.7.4.7-12　PA.3試験　本剤／プラセボと関連のある有害事象 – 100 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	231	(89)	(18)	(41)	(26)	(5)	193	(75)	(23)	(31)	(19)	(3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	179	(69)	(34)	(30)	(5)	(0)	81	(32)	(21)	(9)	(<1)	(0)
Rash	169	(65)	(33)	(28)	(5)	(0)	66	(26)	(18)	(7)	(<1)	(0)
Alopecia	18	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	12	(5)	(4)	(<1)	(0)	(0)
Dry skin	17	(7)	(6)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Pruritus	17	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	15	(6)	(4)	(2)	(0)	(0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Contusion	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pigmentation disorder	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dermatitis acneiform	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Folliculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyperhidrosis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pruritis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Stevens Johnson syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subcutaneous nodule	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urticaria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	158	(61)	(27)	(25)	(8)	(<1)	132	(52)	(25)	(21)	(5)	(<1)
Nausea	92	(36)	(20)	(12)	(3)	(0)	86	(34)	(20)	(10)	(4)	(0)
Diarrhoea	83	(32)	(18)	(10)	(4)	(0)	51	(20)	(13)	(6)	(1)	(0)
Vomiting	58	(22)	(10)	(9)	(2)	(<1)	46	(18)	(11)	(6)	(2)	(0)
Stomatitis	33	(13)	(9)	(3)	(<1)	(0)	12	(5)	(4)	(<1)	(0)	(0)
Constipation	15	(6)	(4)	(2)	(0)	(0)	18	(7)	(4)	(3)	(0)	(<1)
Abdominal pain	14	(5)	(3)	(1)	(<1)	(0)	15	(6)	(3)	(2)	(<1)	(0)
Dry mouth	12	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)	11	(4)	(4)	(<1)	(0)	(0)
Dyspepsia	12	(5)	(4)	(<1)	(<1)	(0)	8	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)
Flatulence	6	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	6	(2)	(<1)	(2)	(0)	(0)
Dysgeusia	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	4	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Odynophagia	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Colitis	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aptyalism	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastritis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematochezia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proctitis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ascites	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Faeces pale	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	120	(46)	(16)	(22)	(8)	(<1)	111	(43)	(18)	(19)	(5)	(1)
Fatigue	104	(40)	(14)	(20)	(6)	(0)	96	(38)	(16)	(16)	(5)	(<1)
Oedema	19	(7)	(3)	(3)	(<1)	(<1)	18	(7)	(3)	(3)	(<1)	(<1)
Pyrexia	18	(7)	(3)	(2)	(1)	(0)	21	(8)	(6)	(2)	(<1)	(0)
Rigors	10	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Influenza like illness	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Chest pain	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Breath odour	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Injection site reaction	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Oedema peripheral	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	70	(27)	(15)	(8)	(4)	(0)	53	(21)	(10)	(8)	(3)	(0)
Anorexia	60	(23)	(15)	(7)	(2)	(0)	49	(19)	(10)	(8)	(2)	(0)
Hypokalaemia	5	(2)	(1)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Dehydration	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)
Hyperglycaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypomagnesaemia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyponatraemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hypocalcaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Investigations	38	(15)	(8)	(3)	(3)	(<1)	24	(9)	(5)	(1)	(3)	(<1)
Weight decreased	26	(10)	(8)	(2)	(<1)	(0)	17	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)
Alanine aminotransferase increased	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Platelet count decreased	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood bilirubin increased	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood creatinine increased	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemoglobin abnormal	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Temperature elevation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
White blood cell disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Nervous system disorders	37	(14)	(8)	(4)	(1)	(<1)	25	(10)	(7)	(2)	(<1)	(0)
Headache	14	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)	14	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)
Dizziness	11	(4)	(3)	(<1)	(<1)	(0)	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Neuropathy	9	(3)	(1)	(2)	(<1)	(0)	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Amnesia	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Extrapyramidal disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypoaesthesia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neuropathic pain	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tremor	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Syncope	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Syncope vasovagal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	26	(10)	(3)	(5)	(1)	(<1)	22	(9)	(3)	(4)	(2)	(0)
Dyspnoea	9	(3)	(0)	(3)	(<1)	(0)	10	(4)	(0)	(2)	(2)	(0)
Cough	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	4	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Epistaxis	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Lung infiltration	4	(2)	(<1)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pneumonitis	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hoarseness	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Rhinitis allergic	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Hiccups	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	4	(2)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Nasal passage irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pleural effusion	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspnoea exertional	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Eye disorders	23	(9)	(5)	(3)	(<1)	(0)	16	(6)	(3)	(3)	(0)	(0)
Keratoconjunctivitis sicca	17	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	12	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)
Keratitis	6	(2)	(<1)	(2)	(0)	(0)	4	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Vision blurred	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
Conjunctivitis	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Lacrimation increased	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eye irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eyelid irritation	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vascular disorders	19	(7)	(2)	(4)	(2)	(0)	9	(4)	(<1)	(1)	(<1)	(<1)
Phlebitis superficial	4	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Flushing	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Petechiae	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Deep vein thrombosis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypertension	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lymphoedema	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombosis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Vasculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hot flush	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hypotension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Vein pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Infections and infestations	16	(6)	(1)	(3)	(2)	(<1)	14	(5)	(2)	(1)	(2)	(<1)
Infection	13	(5)	(1)	(3)	(<1)	(0)	11	(4)	(2)	(<1)	(<1)	(<1)
Vaginitis	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cellulitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nose infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumonia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Vaginal infection	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16	(6)	(5)	(<1)	(<1)	(0)	14	(5)	(4)	(2)	(0)	(0)
Myalgia	10	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	9	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Arthralgia	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Bone pain	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	4	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Muscular weakness	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Back pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Muscle cramp	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pain in extremity	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	10	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	9	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)
Anxiety	5	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Depression	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Insomnia	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Confusional state	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ear and labyrinth disorders	7	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ear disorder	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ear pain	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vertigo	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	6	(2)	(<1)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemolytic anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombocythaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombocytopenia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lymphopenia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Cardiac disorders	5	(2)	(0)	(1)	(0)	(<1)	4	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)
Myocardial ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aortic valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Mitral valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus tachycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Ventricular dysfunction	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Arrhythmia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Renal and urinary disorders	4	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Haematuria	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pollakiuria	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dysuria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Urine discolouration	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Wound	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Endocrine disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Adrenal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Menstruation irregular	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.15再掲]

表 2.7.4.7-13　PA.3試験　本剤／プラセボと関連のある有害事象 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	22	(96)	(4)	(43)	(35)	(13)	23	(96)	(29)	(29)	(29)	(8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19	(83)	(26)	(39)	(17)	(0)	7	(29)	(29)	(0)	(0)	(0)
Rash	18	(78)	(22)	(39)	(17)	(0)	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)
Dry skin	6	(26)	(26)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Alopecia	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Hyperhidrosis	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nail disorder	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pruritus	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Urticaria	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Skin disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Skin ulcer	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	17	(74)	(30)	(30)	(13)	(0)	15	(63)	(42)	(17)	(4)	(0)
Diarrhoea	13	(57)	(35)	(17)	(4)	(0)	6	(25)	(21)	(4)	(0)	(0)
Nausea	10	(43)	(30)	(9)	(4)	(0)	7	(29)	(21)	(8)	(0)	(0)
Stomatitis	4	(17)	(9)	(9)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Vomiting	4	(17)	(4)	(9)	(4)	(0)	8	(33)	(25)	(4)	(4)	(0)
Dry mouth	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Constipation	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Abdominal pain	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)
Dysgeusia	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Dyspepsia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	14	(61)	(4)	(35)	(22)	(0)	13	(54)	(8)	(33)	(8)	(4)
Fatigue	13	(57)	(4)	(35)	(17)	(0)	11	(46)	(4)	(33)	(8)	(0)
Influenza like illness	3	(13)	(13)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Oedema	3	(13)	(4)	(4)	(4)	(0)	2	(8)	(0)	(8)	(0)	(0)
Pyrexia	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	5	(21)	(13)	(4)	(0)	(0)
Chest pain	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(30)	(22)	(0)	(0)	(9)	4	(17)	(4)	(8)	(4)	(0)
Epistaxis	4	(17)	(17)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Cough	2	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspnoea	2	(9)	(0)	(4)	(0)	(4)	3	(13)	(0)	(13)	(0)	(0)
Lung infiltration	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumonitis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	6	(26)	(17)	(9)	(0)	(0)	7	(29)	(13)	(4)	(13)	(0)
Anorexia	6	(26)	(17)	(9)	(0)	(0)	7	(29)	(17)	(4)	(8)	(0)
Dehydration	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Eye disorders	5	(22)	(17)	(4)	(0)	(0)	6	(25)	(13)	(13)	(0)	(0)
Keratoconjunctivitis sicca	4	(17)	(13)	(4)	(0)	(0)	3	(13)	(8)	(4)	(0)	(0)
Conjunctivitis	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lacrimation increased	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Vision blurred	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(8)	(0)	(0)
Nervous system disorders	5	(22)	(17)	(4)	(0)	(0)	6	(25)	(17)	(4)	(4)	(0)
Headache	4	(17)	(13)	(4)	(0)	(0)	4	(17)	(13)	(4)	(0)	(0)
Dizziness	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neuropathy	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(17)	(4)	(9)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Myalgia	4	(17)	(4)	(9)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Infections and infestations	3	(13)	(4)	(0)	(4)	(4)	4	(17)	(4)	(4)	(4)	(4)
Infection	2	(9)	(4)	(0)	(4)	(0)	3	(13)	(4)	(4)	(0)	(4)
Pneumonia	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sepsis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(4)	(4)
Vascular disorders	2	(9)	(4)	(4)	(0)	(0)	5	(21)	(13)	(0)	(4)	(4)
Haemorrhage	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Phlebitis superficial	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hot flush	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Hypertension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Petechiae	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Thrombosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Ear and labyrinth disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ear disorder	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Endocrine disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypothyroidism	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Investigations	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(4)	(4)	(0)	(0)
Weight decreased	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(4)	(4)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(8)	(0)	(4)	(0)
Anxiety	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Insomnia	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(8)	(0)	(0)	(0)
Confusional state	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depression	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cardiac disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.16再掲]

表 2.7.4.7-14 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある有害事象 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any AE	253	(90)	(17)	(41)	(27)	(5)	216	(77)	(24)	(31)	(20)	(3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	198	(70)	(33)	(31)	(6)	(0)	88	(31)	(22)	(9)	(<1)	(0)
Rash	187	(66)	(32)	(29)	(6)	(0)	69	(25)	(17)	(7)	(<1)	(0)
Dry skin	23	(8)	(8)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Alopecia	21	(7)	(6)	(1)	(0)	(0)	13	(5)	(4)	(<1)	(0)	(0)
Pruritus	18	(6)	(5)	(2)	(0)	(0)	16	(6)	(4)	(2)	(0)	(0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Contusion	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hyperhidrosis	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pigmentation disorder	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dermatitis acneiform	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Folliculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nail disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pruritis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Stevens Johnson syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subcutaneous nodule	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urticaria	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Skin disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Skin ulcer	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	175	(62)	(28)	(25)	(9)	(<1)	147	(53)	(26)	(21)	(5)	(<1)
Nausea	102	(36)	(21)	(12)	(3)	(0)	93	(33)	(20)	(10)	(4)	(0)
Diarrhoea	96	(34)	(19)	(11)	(4)	(0)	57	(20)	(14)	(6)	(1)	(0)
Vomiting	62	(22)	(10)	(9)	(2)	(<1)	54	(19)	(12)	(6)	(2)	(0)
Stomatitis	37	(13)	(9)	(4)	(<1)	(0)	14	(5)	(4)	(<1)	(0)	(0)
Constipation	17	(6)	(5)	(1)	(0)	(0)	18	(6)	(4)	(3)	(0)	(<1)
Abdominal pain	15	(5)	(3)	(1)	(<1)	(0)	18	(6)	(4)	(2)	(<1)	(0)
Dry mouth	15	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)	13	(5)	(4)	(<1)	(0)	(0)
Dyspepsia	12	(4)	(4)	(<1)	(<1)	(0)	10	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Flatulence	6	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	6	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)
Dysgeusia	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Odynophagia	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Colitis	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aptyalism	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastritis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematochezia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proctitis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ascites	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Faeces pale	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	134	(48)	(15)	(23)	(9)	(<1)	124	(44)	(18)	(20)	(5)	(1)
Fatigue	117	(41)	(13)	(21)	(7)	(0)	107	(38)	(15)	(17)	(5)	(<1)
Oedema	22	(8)	(3)	(4)	(1)	(<1)	20	(7)	(3)	(3)	(<1)	(<1)
Pyrexia	20	(7)	(4)	(2)	(1)	(0)	26	(9)	(6)	(2)	(<1)	(0)
Rigors	10	(4)	(3)	(<1)	(0)	(0)	5	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Influenza like illness	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Chest pain	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Breath odour	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Injection site reaction	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Oedema peripheral	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Metabolism and nutrition disorders	76	(27)	(16)	(8)	(4)	(0)	60	(21)	(10)	(8)	(4)	(0)
Anorexia	66	(23)	(15)	(7)	(1)	(0)	56	(20)	(10)	(8)	(2)	(0)
Hypokalaemia	5	(2)	(1)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Dehydration	4	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	6	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)
Hyperglycaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypomagnesaemia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyponatraemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Hypocalcaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Nervous system disorders	42	(15)	(9)	(4)	(1)	(<1)	31	(11)	(8)	(3)	(<1)	(0)
Headache	18	(6)	(4)	(2)	(0)	(0)	18	(6)	(5)	(1)	(0)	(0)
Dizziness	12	(4)	(4)	(<1)	(<1)	(0)	6	(2)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Neuropathy	10	(4)	(1)	(2)	(<1)	(0)	6	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
Amnesia	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Extrapyramidal disorder	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypoaesthesia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neuropathic pain	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tremor	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Syncope	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Syncope vasovagal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Investigations	39	(14)	(8)	(2)	(3)	(<1)	26	(9)	(5)	(1)	(3)	(<1)
Weight decreased	27	(10)	(7)	(1)	(<1)	(0)	19	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)
Alanine aminotransferase increased	4	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Platelet count decreased	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood bilirubin increased	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood creatinine increased	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemoglobin abnormal	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Temperature elevation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
White blood cell disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33	(12)	(5)	(5)	(1)	(1)	26	(9)	(3)	(4)	(2)	(0)
Dyspnoea	11	(4)	(0)	(3)	(<1)	(<1)	13	(5)	(0)	(3)	(2)	(0)
Cough	8	(3)	(2)	(1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Epistaxis	8	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Lung infiltration	5	(2)	(<1)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pneumonitis	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hoarseness	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Rhinitis allergic	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Hiccups	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	4	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Nasal passage irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pleural effusion	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspnoea exertional	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Eye disorders	28	(10)	(6)	(3)	(<1)	(0)	22	(8)	(4)	(4)	(0)	(0)
Keratoconjunctivitis sicca	21	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	15	(5)	(3)	(2)	(0)	(0)
Keratitis	6	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)
Conjunctivitis	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Lacrimation increased	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vision blurred	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)
Eye irritation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Eyelid irritation	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vascular disorders	21	(7)	(2)	(4)	(2)	(0)	14	(5)	(2)	(1)	(1)	(1)
Phlebitis superficial	5	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Flushing	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Petechiae	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Deep vein thrombosis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haemorrhage	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypertension	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Lymphoedema	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Thrombosis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Vasculitis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hot flush	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Hypotension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Vein pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20	(7)	(5)	(1)	(<1)	(0)	15	(5)	(4)	(1)	(<1)	(0)
Myalgia	14	(5)	(4)	(<1)	(<1)	(0)	10	(4)	(3)	(<1)	(<1)	(0)
Arthralgia	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Bone pain	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Muscular weakness	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Back pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Muscle cramp	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Pain in extremity	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Infections and infestations	19	(7)	(1)	(3)	(2)	(<1)	18	(6)	(3)	(1)	(2)	(<1)
Infection	15	(5)	(1)	(3)	(1)	(0)	14	(5)	(3)	(1)	(<1)	(<1)
Pneumonia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Vaginitis	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cellulitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nose infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Vaginal infection	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	11	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	12	(4)	(3)	(<1)	(<1)	(0)
Anxiety	6	(2)	(2)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Depression	5	(2)	(<1)	(1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Insomnia	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	8	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)
Confusional state	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Ear and labyrinth disorders	8	(3)	(2)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ear disorder	4	(1)	(1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ear pain	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vertigo	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	6	(2)	(<1)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemolytic anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombocythaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombocytopenia	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lymphopenia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Cardiac disorders	5	(2)	(0)	(1)	(0)	(<1)	5	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)
Myocardial ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aortic valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Mitral valve incompetence	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus tachycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Ventricular dysfunction	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Arrhythmia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Renal and urinary disorders	4	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Haematuria	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pollakiuria	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dysuria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Urine discolouration	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Endocrine disorders	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Adrenal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypothyroidism	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Injury, poisoning and procedural complications	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Wound	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Menstruation irregular	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.13再掲]

表 2.7.4.7-15 本剤群で3例以上発現したGrade 3以上の有害事象 – 100 mgコホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)				Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)			
	Any 3/4		3	4	Any 3/4		3	4
MedDRA Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**
Total patients with any AE	180	(69)	124	56	163	(64)	123	40
Fatigue	40	(15)	35	5	40	(16)	34	6
Abdominal pain	25	(10)	23	2	32	(13)	31	1
Vomiting	19	(7)	18	1	13	(5)	11	2
Nausea	17	(7)	17	0	18	(7)	18	0
Thrombosis	17	(7)	16	1	18	(7)	14	4
Anorexia	16	(6)	15	1	15	(6)	13	2
Diarrhoea	15	(6)	14	1	5	(2)	5	0
Dyspnoea	15	(6)	13	2	12	(5)	12	0
Constipation	12	(5)	9	3	15	(6)	12	3
Rash	12	(5)	12	0	3	(1)	3	0
Sepsis	12	(5)	10	2	5	(2)	3	2
Bone pain	11	(4)	10	1	5	(2)	5	0
Infection	10	(4)	9	1	17	(7)	15	2
Oedema	10	(4)	9	1	5	(2)	4	1
Pneumonia	10	(4)	7	3	5	(2)	4	1
Dehydration	9	(3)	7	2	11	(4)	10	1
Gastrointestinal haemorrhage	9	(3)	8	1	7	(3)	6	1
Deep vein thrombosis	7	(3)	7	0	2	(<1)	2	0
Pyrexia	7	(3)	7	0	9	(4)	9	0
Myocardial ischaemia	6	(2)	2	4	3	(1)	1	2
Pulmonary embolism	6	(2)	1	5	5	(2)	0	5
Blood bilirubin increased	5	(2)	5	0	7	(3)	6	1
Cerebral ischaemia	5	(2)	2	3	0	(0)	0	0
Depression	5	(2)	5	0	2	(<1)	2	0
Hyperglycaemia	5	(2)	4	1	7	(3)	5	2
Hypokalaemia	5	(2)	4	1	4	(2)	3	1
Stent occlusion	5	(2)	5	0	1	(<1)	0	1
Weight decreased	5	(2)	5	0	2	(<1)	2	0
Blood alkaline phosphatase increased	4	(2)	3	1	1	(<1)	1	0
Cholangitis	4	(2)	3	1	1	(<1)	1	0
Ileus	4	(2)	2	2	1	(<1)	1	0
Neuropathy	4	(2)	3	1	1	(<1)	1	0
Pancreatitis	4	(2)	4	0	2	(<1)	2	0
Platelet count decreased	4	(2)	4	0	0	(0)	0	0
Pneumonitis	4	(2)	3	1	1	(<1)	1	0
Syncope	4	(2)	4	0	3	(1)	3	0
Acute respiratory distress syndrome	3	(1)	0	3	0	(0)	0	0
Alanine aminotransferase increased	3	(1)	2	1	1	(<1)	1	0
Anxiety	3	(1)	3	0	2	(<1)	2	0
Cellulitis	3	(1)	3	0	0	(0)	0	0
Hallucination	3	(1)	3	0	6	(2)	6	0
Hypertension	3	(1)	3	0	5	(2)	5	0
Hypotension	3	(1)	3	0	4	(2)	2	2
Lung infiltration	3	(1)	3	0	1	(<1)	1	0
Myalgia	3	(1)	3	0	2	(<1)	2	0
Odynophagia	3	(1)	2	1	0	(0)	0	0
Renal insufficiency	3	(1)	2	1	0	(0)	0	0

[5.3.5.3-2 Table 48再掲]

表 2.7.4.7-16 本剤群で3例以上発現したGrade 3以上の有害事象 – 150 mgコホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)				Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)			
	Any 3/4		3	4	Any 3/4		3	4
MedDRA Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**
Total patients with any AE	19	(83)	11	8	18	(75)	12	6
Fatigue	7	(30)	4	3	5	(21)	4	1
Abdominal pain	4	(17)	4	0	2	(8)	2	0
Dyspnoea	4	(17)	3	1	5	(21)	3	2
Rash	4	(17)	4	0	0	(0)	0	0
Bone pain	3	(13)	3	0	3	(13)	3	0
Infection	3	(13)	3	0	5	(21)	4	1

[5.3.5.3-2 Table 49再掲]

表 2.7.4.7-17 本剤群で3例以上発現したGrade 3以上の有害事象 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)				Gemcitabine + Placebo All (N = 280)			
	Any 3/4		3	4	Any 3/4		3	4
MedDRA Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**
Total patients with any AE	199	(71)	135	64	181	(65)	135	46
Fatigue	47	(17)	39	8	45	(16)	38	7
Abdominal pain	29	(10)	27	2	34	(12)	33	1
Vomiting	21	(7)	20	1	15	(5)	13	2
Dyspnoea	19	(7)	16	3	17	(6)	15	2
Nausea	19	(7)	19	0	19	(7)	19	0
Thrombosis	19	(7)	18	1	21	(8)	17	4
Anorexia	18	(6)	17	1	18	(6)	16	2
Diarrhoea	17	(6)	16	1	6	(2)	6	0
Rash	16	(6)	16	0	3	(1)	3	0
Bone pain	14	(5)	13	1	8	(3)	8	0
Constipation	14	(5)	11	3	17	(6)	14	3
Infection	13	(5)	12	1	22	(8)	19	3
Oedema	12	(4)	11	1	6	(2)	5	1
Sepsis	12	(4)	10	2	8	(3)	5	3
Pneumonia	11	(4)	7	4	5	(2)	4	1
Dehydration	9	(3)	7	2	14	(5)	13	1
Gastrointestinal haemorrhage	9	(3)	8	1	8	(3)	7	1
Blood bilirubin increased	7	(2)	7	0	7	(3)	6	1
Deep vein thrombosis	7	(2)	7	0	2	(<1)	2	0
Pulmonary embolism	7	(2)	1	6	6	(2)	1	5
Pyrexia	7	(2)	7	0	9	(3)	9	0
Weight decreased	7	(2)	7	0	2	(<1)	2	0
Cerebral ischaemia	6	(2)	2	4	0	(0)	0	0
Depression	6	(2)	6	0	2	(<1)	2	0
Myocardial ischaemia	6	(2)	2	4	3	(1)	1	2
Blood alkaline phosphatase increased	5	(2)	4	1	1	(<1)	1	0
Cholangitis	5	(2)	4	1	2	(<1)	2	0
Hyperglycaemia	5	(2)	4	1	7	(3)	5	2
Hypokalaemia	5	(2)	4	1	4	(1)	3	1
Myalgia	5	(2)	5	0	3	(1)	3	0
Pneumonitis	5	(2)	4	1	1	(<1)	1	0
Stent occlusion	5	(2)	5	0	1	(<1)	0	1
Anxiety	4	(1)	4	0	3	(1)	3	0
Hallucination	4	(1)	4	0	7	(3)	7	0
Hypertension	4	(1)	4	0	6	(2)	6	0
Ileus	4	(1)	2	2	2	(<1)	1	1
Lung infiltration	4	(1)	4	0	1	(<1)	1	0
Neuropathy	4	(1)	3	1	1	(<1)	1	0
Pancreatitis	4	(1)	4	0	2	(<1)	2	0
Platelet count decreased	4	(1)	4	0	0	(0)	0	0
Syncope	4	(1)	4	0	3	(1)	3	0
Acute respiratory distress syndrome	3	(1)	0	3	0	(0)	0	0
Alanine aminotransferase increased	3	(1)	2	1	1	(<1)	1	0
Cellulitis	3	(1)	3	0	1	(<1)	1	0
Chest pain	3	(1)	3	0	2	(<1)	2	0
Depressed level of consciousness	3	(1)	3	0	2	(<1)	1	1
Hypotension	3	(1)	3	0	5	(2)	3	2
Insomnia	3	(1)	3	0	2	(<1)	2	0
Odynophagia	3	(1)	2	1	0	(0)	0	0
Renal insufficiency	3	(1)	2	1	0	(0)	0	0

[5.3.5.3-2 Table 50再掲]

表 2.7.4.7-18　PA.3試験　重篤な有害事象の発現頻度 – 100 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any SAE	131	(51)	(2)	(5)	(28)	(17)	99	(39)	(<1)	(3)	(24)	(11)
Infections and infestations	41	(16)	(0)	(2)	(11)	(3)	29	(11)	(0)	(1)	(8)	(2)
Sepsis	11	(4)	(0)	(0)	(3)	(<1)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)
Pneumonia	10	(4)	(0)	(0)	(3)	(1)	7	(3)	(0)	(<1)	(2)	(<1)
Cellulitis	6	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Infection	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	13	(5)	(0)	(0)	(5)	(<1)
Bacteraemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Urosepsis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Wound infection	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Biliary sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cholecystitis infective	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lower respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neutropenic sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peritonitis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Salmonellosis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Upper respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Bronchopneumonia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Infected sebaceous cyst	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Pneumonia aspergillus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Urinary tract infection	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	37	(14)	(<1)	(2)	(8)	(3)	35	(14)	(0)	(2)	(9)	(2)
Vomiting	9	(3)	(0)	(2)	(2)	(0)	11	(4)	(0)	(<1)	(4)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	8	(3)	(0)	(0)	(3)	(<1)	7	(3)	(<1)	(0)	(2)	(<1)
Abdominal pain	5	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	5	(2)	(0)	(0)	(2)	(<1)
Nausea	5	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	10	(4)	(<1)	(<1)	(3)	(0)
Constipation	4	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	8	(3)	(0)	(<1)	(2)	(1)
Diarrhoea	4	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)
Ileus	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Ascites	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Gastric ulcer	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematemesis	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haematochezia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Colitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Duodenal ulcer	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspepsia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal perforation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Malabsorption	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pancreatitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Abdominal distension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Flatulence	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Gastric stenosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Gastritis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Odynophagia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	33	(13)	(4)	(4)	(3)	(<1)	25	(10)	(3)	(4)	(3)	(<1)
Pyrexia	21	(8)	(4)	(3)	(<1)	(0)	18	(7)	(3)	(2)	(2)	(0)
Fatigue	8	(3)	(0)	(<1)	(2)	(<1)	7	(3)	(<1)	(<1)	(<1)	(<1)
Chest pain	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Rigors	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Oedema	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Oedema peripheral	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17	(7)	(<1)	(<1)	(3)	(3)	11	(4)	(0)	(<1)	(2)	(2)
Pulmonary embolism	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	5	(2)	(0)	(0)	(0)	(2)
Dyspnoea	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	5	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)
Pleural effusion	4	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pneumonitis	4	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemoptysis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lung infiltration	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cough	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Vascular disorders	16	(6)	(0)	(0)	(6)	(0)	14	(5)	(<1)	(<1)	(3)	(2)
Deep vein thrombosis	7	(3)	(0)	(0)	(3)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Thrombosis	6	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)
Hypotension	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	4	(2)	(<1)	(<1)	(0)	(<1)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypertension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	15	(6)	(0)	(1)	(3)	(2)	20	(8)	(0)	(2)	(4)	(2)
Anorexia	5	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Dehydration	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)	13	(5)	(0)	(2)	(3)	(<1)
Hyperglycaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Hypoglycaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Hypokalaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypercalcaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hyperkalaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Hyponatraemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Cardiac disorders	11	(4)	(0)	(<1)	(2)	(2)	8	(3)	(0)	(<1)	(1)	(2)
Myocardial ischaemia	5	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Atrial fibrillation	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Cardiac failure	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tachycardia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Arrhythmia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Sinus tachycardia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Investigations	11	(4)	(<1)	(<1)	(3)	(<1)	12	(5)	(0)	(<1)	(3)	(<1)
Blood bilirubin increased	5	(2)	(<1)	(0)	(2)	(0)	6	(2)	(0)	(<1)	(2)	(<1)
Haemoglobin abnormal	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Alanine aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Weight decreased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
White blood cell disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Nervous system disorders	11	(4)	(<1)	(<1)	(1)	(2)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Cerebral ischaemia	4	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neuropathy	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Convulsion	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dizziness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Syncope	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	10	(4)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)
Cholangitis	5	(2)	(<1)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Bile duct obstruction	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatorenal syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyperbilirubinaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatic pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Hypoalbuminaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	(3)	(0)	(1)	(2)	(0)	4	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)
Myalgia	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aseptic necrosis bone	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Bone pain	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pain in extremity	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Muscular weakness	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Renal and urinary disorders	6	(2)	(0)	(1)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dysuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Nephritis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemolytic anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	5	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Stent occlusion	4	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Subdural haematoma	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Road traffic accident	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	4	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Rash	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pruritus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Urticaria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Ear and labyrinth disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vertigo	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Depression	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Confusional state	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Endocrine disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hypothyroidism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3再掲]

表 2.7.4.7-19　PA.3試験　重篤な有害事象の発現頻度 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any SAE	11	(48)	(0)	(0)	(22)	(26)	12	(50)	(0)	(0)	(29)	(21)
Infections and infestations	3	(13)	(0)	(0)	(9)	(4)	8	(33)	(0)	(0)	(29)	(4)
Infection	2	(9)	(0)	(0)	(9)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Pneumonia	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Bacteraemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cellulitis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Sepsis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(0)	(0)	(8)	(4)
Wound infection	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Investigations	3	(13)	(0)	(4)	(9)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Blood bilirubin increased	3	(13)	(0)	(4)	(9)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haemoglobin abnormal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Gastrointestinal disorders	2	(9)	(0)	(0)	(4)	(4)	5	(21)	(0)	(0)	(17)	(4)
Constipation	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Gastric ulcer	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Abdominal pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Ascites	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Ileus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Nausea	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Vomiting	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(4)	(4)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	2	(9)	(0)	(4)	(4)	(0)	4	(17)	(0)	(4)	(13)	(0)
Anorexia	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	2	(8)	(4)	(4)	(0)	(0)
Hyperglycaemia	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypokalaemia	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dehydration	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(0)	(0)	(13)	(0)
Nervous system disorders	2	(9)	(0)	(0)	(4)	(4)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cerebral ischaemia	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(9)	(0)	(0)	(0)	(9)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Dyspnoea	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	2	(8)	(0)	(4)	(4)	(0)
Pneumonitis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
General disorders and administration site conditions	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	5	(21)	(0)	(4)	(8)	(8)
Fatigue	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	3	(13)	(0)	(0)	(8)	(4)
Oedema	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)
Pyrexia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Hepatobiliary disorders	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cholangitis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Renal and urinary disorders	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nephrolithiasis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(13)	(0)	(0)	(13)	(0)
Atrial fibrillation	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(8)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(4)	(4)	(0)
Bone pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(4)	(4)	(0)
Psychiatric disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Vascular disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(4)	(4)
Hypotension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4再掲]

表 2.7.4.7-20　PA.3試験　重篤な有害事象の発現頻度 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any SAE	142	(50)	(1)	(4)	(27)	(17)	111	(40)	(<1)	(3)	(24)	(12)
Infections and infestations	44	(16)	(0)	(2)	(11)	(3)	37	(13)	(0)	(1)	(10)	(2)
Pneumonia	11	(4)	(0)	(0)	(2)	(1)	7	(3)	(0)	(<1)	(1)	(<1)
Sepsis	11	(4)	(0)	(0)	(3)	(<1)	8	(3)	(0)	(0)	(2)	(1)
Cellulitis	6	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Infection	6	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)	15	(5)	(0)	(0)	(5)	(<1)
Bacteraemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Urosepsis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Wound infection	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Biliary sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cholecystitis infective	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lower respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neutropenic sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peritonitis	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Salmonellosis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Upper respiratory tract infection	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Bronchopneumonia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Infected sebaceous cyst	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Pneumonia aspergillus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Urinary tract infection	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	39	(14)	(<1)	(2)	(8)	(3)	40	(14)	(0)	(2)	(10)	(2)
Vomiting	9	(3)	(0)	(2)	(1)	(0)	13	(5)	(0)	(1)	(4)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	8	(3)	(0)	(0)	(2)	(<1)	8	(3)	(<1)	(0)	(2)	(<1)
Abdominal pain	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)	7	(3)	(0)	(0)	(2)	(<1)
Constipation	5	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	9	(3)	(0)	(<1)	(2)	(1)
Nausea	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)	11	(4)	(<1)	(<1)	(3)	(0)
Diarrhoea	4	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(2)	(0)	(0)
Gastric ulcer	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ileus	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Ascites	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Haematemesis	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haematochezia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Colitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Duodenal ulcer	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspepsia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal perforation	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Malabsorption	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pancreatitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Abdominal distension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Flatulence	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Gastric stenosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Gastritis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Odynophagia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
General disorders and administration site conditions	34	(12)	(4)	(4)	(3)	(1)	30	(11)	(3)	(4)	(3)	(1)
Pyrexia	21	(7)	(4)	(3)	(<1)	(0)	19	(7)	(3)	(2)	(2)	(0)
Fatigue	9	(3)	(0)	(<1)	(2)	(<1)	10	(4)	(<1)	(<1)	(1)	(1)
Chest pain	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Rigors	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Oedema	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	4	(1)	(0)	(1)	(<1)	(0)
Oedema peripheral	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19	(7)	(<1)	(<1)	(2)	(3)	13	(5)	(0)	(<1)	(3)	(2)
Pulmonary embolism	7	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)	6	(2)	(0)	(0)	(<1)	(2)
Dyspnoea	5	(2)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	7	(3)	(0)	(<1)	(2)	(0)
Pneumonitis	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pleural effusion	4	(1)	(0)	(1)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemoptysis	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Lung infiltration	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cough	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Metabolism and nutrition disorders	17	(6)	(0)	(1)	(3)	(1)	24	(9)	(0)	(2)	(5)	(2)
Anorexia	6	(2)	(0)	(<1)	(1)	(<1)	3	(1)	(<1)	(<1)	(0)	(<1)
Dehydration	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)	16	(6)	(0)	(1)	(4)	(<1)
Hyperglycaemia	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Hypokalaemia	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypoglycaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Hypercalcaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hyperkalaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Hyponatraemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Vascular disorders	16	(6)	(0)	(0)	(6)	(0)	16	(6)	(<1)	(<1)	(3)	(2)
Deep vein thrombosis	7	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Thrombosis	6	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)
Hypotension	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	5	(2)	(<1)	(<1)	(<1)	(<1)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypertension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Investigations	14	(5)	(<1)	(1)	(3)	(<1)	13	(5)	(0)	(<1)	(3)	(1)
Blood bilirubin increased	8	(3)	(<1)	(<1)	(2)	(0)	6	(2)	(0)	(<1)	(1)	(<1)
Haemoglobin abnormal	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Alanine aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Weight decreased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
White blood cell disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Nervous system disorders	13	(5)	(<1)	(<1)	(1)	(2)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Cerebral ischaemia	5	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Neuropathy	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Convulsion	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Dizziness	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Syncope	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac disorders	11	(4)	(0)	(<1)	(1)	(2)	11	(4)	(0)	(<1)	(2)	(1)
Myocardial ischaemia	5	(2)	(0)	(0)	(<1)	(1)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Atrial fibrillation	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Cardiac failure	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Tachycardia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Arrhythmia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Sinus tachycardia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatobiliary disorders	11	(4)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)	6	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)
Cholangitis	6	(2)	(<1)	(0)	(1)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Bile duct obstruction	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatorenal syndrome	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hyperbilirubinaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatic pain	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Hypoalbuminaemia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	6	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)
Myalgia	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aseptic necrosis bone	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Bone pain	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Pain in extremity	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Muscular weakness	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Renal and urinary disorders	7	(2)	(0)	(1)	(1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dysuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nephritis	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nephrolithiasis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal disorder	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Haemolytic anaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	5	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Stent occlusion	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Subdural haematoma	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Road traffic accident	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Rash	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pruritus	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Urticaria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Ear and labyrinth disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vertigo	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Psychiatric disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	4	(1)	(0)	(<1)	(1)	(0)
Depression	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Confusional state	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Endocrine disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hypothyroidism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1再掲]

表 2.7.4.7-21 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象 – 100 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any SAE	42	(16)	(1)	(2)	(9)	(4)	25	(10)	(0)	(2)	(7)	(1)
Gastrointestinal disorders	12	(5)	(<1)	(1)	(3)	(0)	9	(4)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)
Vomiting	6	(2)	(0)	(2)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)
Diarrhoea	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
Nausea	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	7	(3)	(<1)	(<1)	(2)	(0)
Abdominal pain	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Colitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspepsia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematochezia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Constipation	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
General disorders and administration site conditions	12	(5)	(<1)	(2)	(2)	(<1)	6	(2)	(<1)	(2)	(<1)	(0)
Pyrexia	6	(2)	(<1)	(1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Fatigue	5	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Oedema	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Rigors	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Oedema peripheral	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	6	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Anorexia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dehydration	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hypokalaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pneumonitis	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Lung infiltration	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspnoea	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Vascular disorders	4	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Deep vein thrombosis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypotension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Thrombosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haemolytic anaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac disorders	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Myocardial ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Infections and infestations	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(<1)
Cellulitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumonia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Infection	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Nervous system disorders	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Rash	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Urticaria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Investigations	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Alanine aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
White blood cell disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Renal and urinary disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.7再掲]

表 2.7.4.7-22 PA.3試験 本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any SAE	3	(13)	(0)	(0)	(0)	(13)	4	(17)	(0)	(0)	(8)	(8)
Infections and infestations	2	(9)	(0)	(0)	(4)	(4)	2	(8)	(0)	(0)	(4)	(4)
Infection	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pneumonia	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sepsis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(0)	(4)	(4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(9)	(0)	(0)	(0)	(9)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Dyspnoea	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)
Pneumonitis	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Pulmonary embolism	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cardiac disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
General disorders and administration site conditions	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(8)	(0)	(4)	(0)	(4)
Oedema	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Anorexia	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Dehydration	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Nervous system disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Depressed level of consciousness	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Psychiatric disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Vascular disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.8再掲]

表 2.7.4.7-23　PA.3試験　本剤／プラセボと関連のある重篤な有害事象 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Total patients with any SAE	45	(16)	(1)	(1)	(9)	(5)	29	(10)	(0)	(1)	(7)	(2)
Gastrointestinal disorders	12	(4)	(<1)	(1)	(3)	(0)	9	(3)	(<1)	(<1)	(2)	(<1)
Vomiting	6	(2)	(0)	(1)	(<1)	(0)	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)
Diarrhoea	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
Nausea	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	7	(3)	(<1)	(<1)	(2)	(0)
Abdominal pain	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Colitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Dyspepsia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematochezia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Constipation	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
General disorders and administration site conditions	12	(4)	(<1)	(1)	(2)	(<1)	8	(3)	(<1)	(2)	(<1)	(<1)
Pyrexia	6	(2)	(<1)	(1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Fatigue	5	(2)	(0)	(<1)	(1)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Oedema	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	2	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Rigors	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Oedema peripheral	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Sudden death	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(2)	(0)	(0)	(1)	(1)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Pneumonitis	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Pulmonary embolism	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Dyspnoea	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Lung infiltration	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Metabolism and nutrition disorders	6	(2)	(0)	(<1)	(2)	(0)	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Anorexia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Dehydration	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
Hypokalaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Failure to thrive	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Infections and infestations	5	(2)	(0)	(0)	(1)	(<1)	7	(3)	(0)	(<1)	(1)	(<1)
Pneumonia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(<1)
Cellulitis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Infection	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Sepsis	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Vascular disorders	4	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Deep vein thrombosis	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hypotension	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Thromboembolism	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Thrombosis	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Blood and lymphatic system disorders	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Anaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haemolytic anaemia	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac disorders	3	(1)	(0)	(<1)	(0)	(<1)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Myocardial ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Sinus bradycardia	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Nervous system disorders	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Cerebral ischaemia	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Depressed level of consciousness	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Rash	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Urticaria	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Investigations	2	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)	3	(1)	(0)	(0)	(<1)	(<1)
Alanine aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**n**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**	**(%)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
White blood cell disorder	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)
Renal and urinary disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Proteinuria	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal insufficiency	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Hepatobiliary disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hepatic function abnormal	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Psychiatric disorders	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Hallucination	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.5再掲]

表 2.7.4.7-24 本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験, 100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)	
	n	(%)	N	(%)
Number (%) patients off study due to AE	37	(14)	23	(9)
Toxicity to protocol therapy	27	(10)	13	(5)
Alanine aminotransferase increased	4	(2)	1	(<1)
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	1	(<1)
Fatigue	3	(1)	3	(1)
Lung infiltration	3	(1)	1	(<1)
Platelet count decreased	3	(1)	0	(0)
Rash	3	(1)	1	(<1)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	0	(0)
Diarrhoea	2	(<1)	0	(0)
Nausea	2	(<1)	4	(2)
Oedema	2	(<1)	0	(0)
Pneumonitis	2	(<1)	1	(<1)
Vomiting	2	(<1)	3	(1)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(<1)	0	(0)
Cellulitis	1	(<1)	0	(0)
Cerebral ischaemia	1	(<1)	0	(0)
Dehydration	1	(<1)	0	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(<1)	0	(0)
Haemolytic anaemia	1	(<1)	0	(0)
Hyponatraemia	1	(<1)	0	(0)
Infection	1	(<1)	1	(<1)
Myocardial ischaemia	1	(<1)	0	(0)
Neuropathic pain	1	(<1)	0	(0)
Pain in extremity	1	(<1)	0	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	0	(0)
Proteinuria	1	(<1)	0	(0)
Pruritus	1	(<1)	0	(0)
Pyrexia	1	(<1)	0	(0)
Renal insufficiency	1	(<1)	0	(0)
Sepsis	1	(<1)	0	(0)
Thrombocythaemia	1	(<1)	0	(0)
Thrombocytopenia	1	(<1)	0	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	0	(0)
Vaginal infection	1	(<1)	0	(0)
Vaginitis	1	(<1)	0	(0)
Vertigo	1	(<1)	0	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	1	(<1)
Dyspnoea	0	(0)	1	(<1)
Dyspnoea exertional	0	(0)	1	(<1)
Hypoxia	0	(0)	1	(<1)
Myalgia	0	(0)	1	(<1)
Pneumonia	0	(0)	1	(<1)
Urticaria	0	(0)	1	(<1)
Weight decreased	0	(0)	1	(<1)
Intercurrent illness	10	(4)	10	(4)
Gastrointestinal haemorrhage	2	(<1)	0	(0)
No event reported	2	(<1)	2	(<1)
Pneumonia	2	(<1)	0	(0)
Abdominal pain	1	(<1)	1	(<1)
Acute respiratory distress syndrome	1	(<1)	0	(0)
Anorexia	1	(<1)	0	(0)
Blood bilirubin increased	1	(<1)	0	(0)
Diarrhoea	1	(<1)	0	(0)
Dyspnoea	1	(<1)	0	(0)
Fatigue	1	(<1)	0	(0)
Haemoglobin abnormal	1	(<1)	0	(0)
Oedema	1	(<1)	1	(<1)
Pleural effusion	1	(<1)	0	(0)
Renal disorder	1	(<1)	0	(0)
Subdural haematoma	1	(<1)	0	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)	
	n	(%)	N	(%)
Urine discolouration	1	(<1)	0	(0)
Weight decreased	1	(<1)	0	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	1	(<1)
Deep vein thrombosis	0	(0)	1	(<1)
Dehydration	0	(0)	1	(<1)
Depression	0	(0)	1	(<1)
Gastric stenosis	0	(0)	1	(<1)
Hypersensitivity	0	(0)	1	(<1)
Hypertension	0	(0)	1	(<1)
Malignant neoplasm progression	0	(0)	1	(<1)
Myocardial ischaemia	0	(0)	1	(<1)
Vaginal haemorrhage	0	(0)	1	(<1)
Weight increased	0	(0)	1	(<1)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.13再掲]

表 2.7.4.7-25 本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験, 150 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)		Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)	
	n	(%)	n	(%)
Number (%) patients off study due to AE	4	(17)	3	(13)
Toxicity to protocol therapy	2	(9)	3	(13)
Dyspnoea	1	(4)	0	(0)
Rash	1	(4)	0	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	1	(4)
Fatigue	0	(0)	1	(4)
Infection	0	(0)	1	(4)
Sepsis	0	(0)	1	(4)
Intercurrent illness	2	(9)	0	(0)
Gastric ulcer	1	(4)	0	(0)
Hypokalaemia	1	(4)	0	(0)

[5.3.5.1-1 Table 12-49再掲]

表 2.7.4.7-26 本剤／プラセボの投与中止に至った有害事象（PA.3試験，併合コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)		Gemcitabine + Placebo All (N = 280)	
	n	(%)	n	(%)
Number (%) patients off study due to AE	41	(15)	26	(9)
Toxicity to protocol therapy	29	(10)	16	(6)
Alanine aminotransferase increased	4	(1)	1	(<1)
Rash	4	(1)	1	(<1)
Aspartate aminotransferase increased	3	(1)	1	(<1)
Fatigue	3	(1)	4	(1)
Lung infiltration	3	(1)	1	(<1)
Platelet count decreased	3	(1)	0	(0)
Blood neutrophils decreased	2	(<1)	0	(0)
Diarrhoea	2	(<1)	0	(0)
Nausea	2	(<1)	4	(1)
Oedema	2	(<1)	0	(0)
Pneumonitis	2	(<1)	1	(<1)
Vomiting	2	(<1)	3	(1)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(<1)	0	(0)
Cellulitis	1	(<1)	0	(0)
Cerebral ischaemia	1	(<1)	0	(0)
Dehydration	1	(<1)	0	(0)
Dyspnoea	1	(<1)	1	(<1)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(<1)	0	(0)
Haemolytic anaemia	1	(<1)	0	(0)
Hyponatraemia	1	(<1)	0	(0)
Infection	1	(<1)	2	(<1)
Myocardial ischaemia	1	(<1)	0	(0)
Neuropathic pain	1	(<1)	0	(0)
Pain in extremity	1	(<1)	0	(0)
Peripheral ischaemia	1	(<1)	0	(0)
Proteinuria	1	(<1)	0	(0)
Pruritus	1	(<1)	0	(0)
Pyrexia	1	(<1)	0	(0)
Renal insufficiency	1	(<1)	0	(0)
Sepsis	1	(<1)	1	(<1)
Thrombocythaemia	1	(<1)	0	(0)
Thrombocytopenia	1	(<1)	0	(0)
Thrombotic microangiopathy	1	(<1)	0	(0)
Vaginal infection	1	(<1)	0	(0)
Vaginitis	1	(<1)	0	(0)
Vertigo	1	(<1)	0	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	2	(<1)
Dyspnoea exertional	0	(0)	1	(<1)
Hypoxia	0	(0)	1	(<1)
Myalgia	0	(0)	1	(<1)
Pneumonia	0	(0)	1	(<1)
Urticaria	0	(0)	1	(<1)
Weight decreased	0	(0)	1	(<1)
Intercurrent illness	12	(4)	10	(4)
Gastrointestinal haemorrhage	2	(<1)	0	(0)
No event reported	2	(<1)	2	(<1)
Pneumonia	2	(<1)	0	(0)
Abdominal pain	1	(<1)	1	(<1)
Acute respiratory distress syndrome	1	(<1)	0	(0)
Anorexia	1	(<1)	0	(0)
Blood bilirubin increased	1	(<1)	0	(0)
Diarrhoea	1	(<1)	0	(0)
Dyspnoea	1	(<1)	0	(0)
Fatigue	1	(<1)	0	(0)
Gastric ulcer	1	(<1)	0	(0)
Haemoglobin abnormal	1	(<1)	0	(0)
Hypokalaemia	1	(<1)	0	(0)
Oedema	1	(<1)	1	(<1)
Pleural effusion	1	(<1)	0	(0)

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)		Gemcitabine + Placebo All (N = 280)	
	n	(%)	n	(%)
Renal disorder	1	(<1)	0	(0)
Subdural haematoma	1	(<1)	0	(0)
Urine discolouration	1	(<1)	0	(0)
Weight decreased	1	(<1)	0	(0)
Cardiac ventricular disorder	0	(0)	1	(<1)
Deep vein thrombosis	0	(0)	1	(<1)
Dehydration	0	(0)	1	(<1)
Depression	0	(0)	1	(<1)
Gastric stenosis	0	(0)	1	(<1)
Hypersensitivity	0	(0)	1	(<1)
Hypertension	0	(0)	1	(<1)
Malignant neoplasm progression	0	(0)	1	(<1)
Myocardial ischaemia	0	(0)	1	(<1)
Vaginal haemorrhage	0	(0)	1	(<1)
Weight increased	0	(0)	1	(<1)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.12再掲]

表 2.7.4.7-27　本剤群で5%以上発現した有害事象：性別ごとの発現率（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (Male) (N = 127)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (Female) (N = 132)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (Male) (N = 142)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (Female) (N = 114)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	126	(99)	130	(98)	139	(98)	109	(96)
Gastrointestinal disorders	112	(88)	117	(89)	130	(92)	96	(84)
Nausea	73	(57)	82	(62)	79	(56)	69	(61)
Diarrhoea	65	(51)	60	(45)	55	(39)	36	(32)
Abdominal pain	57	(45)	61	(46)	63	(44)	52	(46)
Vomiting	54	(43)	56	(42)	54	(38)	50	(44)
Constipation	39	(31)	41	(31)	48	(34)	38	(33)
Stomatitis	17	(13)	39	(30)	17	(12)	14	(12)
Dyspepsia	25	(20)	18	(14)	22	(15)	12	(11)
Flatulence	18	(14)	15	(11)	11	(8)	11	(10)
Dry mouth	9	(7)	8	(6)	18	(13)	6	(5)
Dysgeusia	8	(6)	8	(6)	3	(2)	5	(4)
Odynophagia	11	(9)	3	(2)	5	(4)	4	(4)
Gastrointestinal haemorrhage	9	(7)	4	(3)	5	(4)	5	(4)
General disorders and administration site conditions	110	(87)	116	(88)	120	(85)	91	(80)
Fatigue	93	(73)	95	(72)	103	(73)	75	(66)
Oedema	49	(39)	46	(35)	54	(38)	39	(34)
Pyrexia	38	(30)	55	(42)	50	(35)	28	(25)
Rigors	10	(8)	21	(16)	13	(9)	9	(8)
Chest pain	8	(6)	9	(7)	5	(4)	4	(4)
Injection site reaction	6	(5)	7	(5)	9	(6)	7	(6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	90	(71)	103	(78)	61	(43)	52	(46)
Rash	87	(69)	93	(70)	41	(29)	35	(31)
Alopecia	12	(9)	25	(19)	13	(9)	16	(14)
Dry skin	11	(9)	13	(10)	6	(4)	1	(<1)
Pruritus	10	(8)	14	(11)	11	(8)	11	(10)
Metabolism and nutrition disorders	80	(63)	71	(54)	88	(62)	60	(53)
Anorexia	69	(54)	65	(49)	78	(55)	54	(47)
Dehydration	13	(10)	7	(5)	14	(10)	8	(7)
Investigations	62	(49)	63	(48)	57	(40)	41	(36)
Weight decreased	50	(39)	51	(39)	44	(31)	30	(26)
Blood bilirubin increased	12	(9)	9	(7)	8	(6)	8	(7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	65	(51)	53	(40)	64	(45)	37	(32)
Dyspnoea	41	(32)	21	(16)	38	(27)	22	(19)
Cough	25	(20)	17	(13)	17	(12)	12	(11)
Rhinitis allergic	12	(9)	8	(6)	16	(11)	8	(7)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (Male) (N = 127)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (Female) (N = 132)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (Male) (N = 142)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (Female) (N = 114)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Epistaxis	9	(7)	9	(7)	1	(<1)	1	(<1)
Hiccups	10	(8)	2	(2)	10	(7)	0	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	58	(46)	54	(41)	58	(41)	48	(42)
Bone pain	29	(23)	36	(27)	33	(23)	27	(24)
Myalgia	27	(21)	27	(20)	25	(18)	25	(22)
Arthralgia	11	(9)	10	(8)	10	(7)	6	(5)
Infections and infestations	41	(32)	61	(46)	46	(32)	31	(27)
Infection	36	(28)	44	(33)	37	(26)	25	(22)
Pneumonia	6	(5)	6	(5)	4	(3)	3	(3)
Sepsis	5	(4)	7	(5)	4	(3)	1	(<1)
Nervous system disorders	50	(39)	50	(38)	41	(29)	33	(29)
Dizziness	19	(15)	20	(15)	17	(12)	17	(15)
Headache	24	(19)	15	(11)	19	(13)	7	(6)
Neuropathy	15	(12)	19	(14)	15	(11)	10	(9)
Psychiatric disorders	48	(38)	44	(33)	53	(37)	31	(27)
Depression	23	(18)	27	(20)	23	(16)	14	(12)
Insomnia	21	(17)	17	(13)	27	(19)	14	(12)
Anxiety	16	(13)	18	(14)	21	(15)	8	(7)
Vascular disorders	33	(26)	31	(23)	33	(23)	19	(17)
Thrombosis	11	(9)	10	(8)	12	(8)	9	(8)
Eye disorders	10	(8)	17	(13)	17	(12)	9	(8)
Keratoconjunctivitis sicca	5	(4)	12	(9)	7	(5)	5	(4)

[5.3.5.3-2 Table 60再掲]

表 2.7.4.7-28　本剤群で5%以上発現した有害事象：人種別（白人，アジア人）の発現率（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (White) (N = 223)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (Asian) (N = 20)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (White) (N = 228)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (Asian) (N = 13)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	220	(99)	20	(100)	220	(96)	13	(100)
Gastrointestinal disorders	196	(88)	19	(95)	202	(89)	11	(85)
Nausea	135	(61)	10	(50)	134	(59)	5	(38)
Diarrhoea	107	(48)	8	(40)	76	(33)	6	(46)
Abdominal pain	104	(47)	8	(40)	104	(46)	3	(23)
Vomiting	94	(42)	8	(40)	89	(39)	6	(46)
Constipation	67	(30)	6	(30)	77	(34)	3	(23)
Stomatitis	46	(21)	8	(40)	28	(12)	2	(15)
Dyspepsia	38	(17)	4	(20)	31	(14)	0	(0)
Flatulence	27	(12)	4	(20)	21	(9)	1	(8)
Dry mouth	16	(7)	0	(0)	23	(10)	0	(0)
Dysgeusia	14	(6)	1	(5)	8	(4)	0	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	11	(5)	2	(10)	9	(4)	1	(8)
Odynophagia	13	(6)	0	(0)	6	(3)	0	(0)
General disorders and administration site conditions	197	(88)	17	(85)	190	(83)	9	(69)
Fatigue	167	(75)	10	(50)	160	(70)	6	(46)
Oedema	80	(36)	9	(45)	82	(36)	5	(38)
Pyrexia	82	(37)	7	(35)	68	(30)	2	(15)
Rigors	29	(13)	1	(5)	21	(9)	0	(0)
Chest pain	14	(6)	0	(0)	8	(4)	0	(0)
Injection site reaction	12	(5)	0	(0)	13	(6)	0	(0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	163	(73)	17	(85)	101	(44)	6	(46)
Rash	151	(68)	17	(85)	71	(31)	3	(23)
Alopecia	32	(14)	1	(5)	24	(11)	1	(8)
Dry skin	19	(9)	4	(20)	7	(3)	0	(0)
Pruritus	20	(9)	2	(10)	19	(8)	3	(23)
Metabolism and nutrition disorders	129	(58)	11	(55)	134	(59)	5	(38)
Anorexia	112	(50)	11	(55)	121	(53)	3	(23)
Dehydration	17	(8)	1	(5)	20	(9)	1	(8)
Hypokalaemia	9	(4)	2	(10)	11	(5)	2	(15)
Investigations	103	(46)	11	(55)	90	(39)	5	(38)
Weight decreased	81	(36)	11	(55)	67	(29)	4	(31)
Blood bilirubin increased	17	(8)	1	(5)	16	(7)	0	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	99	(44)	8	(40)	93	(41)	6	(46)
Bone pain	56	(25)	5	(25)	51	(22)	4	(31)
Myalgia	51	(23)	3	(15)	46	(20)	2	(15)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (White) (N = 223)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (Asian) (N = 20)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (White) (N = 228)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (Asian) (N = 13)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Arthralgia	19	(9)	1	(5)	14	(6)	0	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	103	(46)	4	(20)	89	(39)	5	(38)
Dyspnoea	51	(23)	2	(10)	56	(25)	2	(15)
Cough	36	(16)	2	(10)	23	(10)	3	(23)
Rhinitis allergic	20	(9)	0	(0)	19	(8)	1	(8)
Epistaxis	17	(8)	1	(5)	2	(<1)	0	(0)
Hiccups	11	(5)	0	(0)	10	(4)	0	(0)
Infections and infestations	87	(39)	9	(45)	65	(29)	5	(38)
Infection	69	(31)	7	(35)	52	(23)	4	(31)
Sepsis	9	(4)	3	(15)	4	(2)	0	(0)
Pneumonia	10	(4)	1	(5)	5	(2)	1	(8)
Nervous system disorders	85	(38)	7	(35)	65	(29)	4	(31)
Headache	34	(15)	3	(15)	24	(11)	0	(0)
Dizziness	31	(14)	5	(25)	28	(12)	3	(23)
Neuropathy	30	(13)	2	(10)	22	(10)	2	(15)
Psychiatric disorders	81	(36)	4	(20)	81	(36)	1	(8)
Depression	45	(20)	3	(15)	35	(15)	0	(0)
Insomnia	33	(15)	1	(5)	39	(17)	1	(8)
Anxiety	31	(14)	1	(5)	28	(12)	0	(0)
Vascular disorders	52	(23)	5	(25)	47	(21)	3	(23)
Thrombosis	18	(8)	0	(0)	19	(8)	1	(8)
Renal and urinary disorders	29	(13)	3	(15)	20	(9)	1	(8)
Dysuria	9	(4)	2	(10)	5	(2)	0	(0)
Eye disorders	24	(11)	2	(10)	23	(10)	1	(8)
Keratoconjunctivitis sicca	15	(7)	1	(5)	12	(5)	0	(0)

[5.3.5.3-2 Table 61再掲]

表 2.7.4.7-29　本剤群で5%以上発現した有害事象：年齢別の発現率（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (<65) (N = 135)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (≥65) (N = 124)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (<65) (N = 135)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (≥65) (N = 121)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	133	(99)	123	(99)	128	(95)	120	(99)
Gastrointestinal disorders	119	(88)	110	(89)	113	(84)	113	(93)
Nausea	89	(66)	66	(53)	79	(59)	69	(57)
Diarrhoea	67	(50)	58	(47)	48	(36)	43	(36)
Abdominal pain	63	(47)	55	(44)	66	(49)	49	(40)
Vomiting	64	(47)	46	(37)	60	(44)	44	(36)
Constipation	43	(32)	37	(30)	43	(32)	43	(36)
Stomatitis	24	(18)	32	(26)	14	(10)	17	(14)
Dyspepsia	21	(16)	22	(18)	21	(16)	13	(11)
Flatulence	20	(15)	13	(10)	11	(8)	11	(9)
Dry mouth	5	(4)	12	(10)	16	(12)	8	(7)
Dysgeusia	9	(7)	7	(6)	2	(1)	6	(5)
Odynophagia	3	(2)	11	(9)	5	(4)	4	(3)
Gastrointestinal haemorrhage	7	(5)	6	(5)	4	(3)	6	(5)
General disorders and administration site conditions	115	(85)	111	(90)	102	(76)	109	(90)
Fatigue	94	(70)	94	(76)	91	(67)	87	(72)
Oedema	46	(34)	49	(40)	42	(31)	51	(42)
Pyrexia	48	(36)	45	(36)	43	(32)	35	(29)
Rigors	13	(10)	18	(15)	11	(8)	11	(9)
Chest pain	13	(10)	4	(3)	4	(3)	5	(4)
Injection site reaction	9	(7)	4	(3)	11	(8)	5	(4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	105	(78)	88	(71)	56	(41)	57	(47)
Rash	100	(74)	80	(65)	38	(28)	38	(31)
Alopecia	21	(16)	16	(13)	16	(12)	13	(11)
Dry skin	12	(9)	12	(10)	2	(1)	5	(4)
Pruritus	9	(7)	15	(12)	13	(10)	9	(7)
Metabolism and nutrition disorders	78	(58)	73	(59)	76	(56)	72	(60)
Anorexia	71	(53)	63	(51)	67	(50)	65	(54)
Dehydration	12	(9)	8	(6)	11	(8)	11	(9)
Investigations	67	(50)	58	(47)	49	(36)	49	(40)
Weight decreased	53	(39)	48	(39)	38	(28)	36	(30)
Blood bilirubin increased	11	(8)	10	(8)	8	(6)	8	(7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63	(47)	55	(44)	55	(41)	46	(38)
Dyspnoea	34	(25)	28	(23)	33	(24)	27	(22)
Cough	20	(15)	22	(18)	12	(9)	17	(14)
Rhinitis allergic	11	(8)	9	(7)	12	(9)	12	(10)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (<65) (N = 135)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (≥65) (N = 124)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (<65) (N = 135)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (≥65) (N = 121)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Epistaxis	9	(7)	9	(7)	1	(<1)	1	(<1)
Hiccups	7	(5)	5	(4)	9	(7)	1	(<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	67	(50)	45	(36)	56	(41)	50	(41)
Bone pain	38	(28)	27	(22)	30	(22)	30	(25)
Myalgia	36	(27)	18	(15)	29	(21)	21	(17)
Arthralgia	16	(12)	5	(4)	10	(7)	6	(5)
Infections and infestations	47	(35)	55	(44)	39	(29)	38	(31)
Infection	38	(28)	42	(34)	31	(23)	31	(26)
Pneumonia	1	(<1)	11	(9)	4	(3)	3	(2)
Sepsis	4	(3)	8	(6)	3	(2)	2	(2)
Nervous system disorders	55	(41)	45	(36)	35	(26)	39	(32)
Dizziness	19	(14)	20	(16)	12	(9)	22	(18)
Headache	24	(18)	15	(12)	17	(13)	9	(7)
Neuropathy	17	(13)	17	(14)	12	(9)	13	(11)
Psychiatric disorders	47	(35)	45	(36)	44	(33)	40	(33)
Depression	25	(19)	25	(20)	23	(17)	14	(12)
Insomnia	24	(18)	14	(11)	22	(16)	19	(16)
Anxiety	20	(15)	14	(11)	15	(11)	14	(12)
Vascular disorders	28	(21)	36	(29)	27	(20)	25	(21)
Thrombosis	9	(7)	12	(10)	9	(7)	12	(10)
Eye disorders	11	(8)	16	(13)	12	(9)	14	(12)
Keratoconjunctivitis sicca	5	(4)	12	(10)	5	(4)	7	(6)

[5.3.5.3-2 Table 62再掲]

表 2.7.4.7-30　本剤群で5%以上発現した有害事象：ECOG PS 別の発現率（PA.3試験，100 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (0–1) (N = 214)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (2) (N = 44)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (0–1) (N = 212)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (2) (N = 44)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Total patients with any AE	211	(99)	44	(100)	204	(96)	44	(100)
Gastrointestinal disorders	188	(88)	40	(91)	185	(87)	41	(93)
Nausea	127	(59)	28	(64)	119	(56)	29	(66)
Diarrhoea	101	(47)	23	(52)	76	(36)	15	(34)
Abdominal pain	102	(48)	15	(34)	102	(48)	13	(30)
Vomiting	89	(42)	21	(48)	81	(38)	23	(52)
Constipation	74	(35)	6	(14)	74	(35)	12	(27)
Stomatitis	45	(21)	11	(25)	25	(12)	6	(14)
Dyspepsia	39	(18)	4	(9)	31	(15)	3	(7)
Flatulence	29	(14)	4	(9)	22	(10)	0	(0)
Dry mouth	11	(5)	6	(14)	21	(10)	3	(7)
Dysgeusia	14	(7)	2	(5)	8	(4)	0	(0)
Odynophagia	13	(6)	1	(2)	7	(3)	2	(5)
Gastrointestinal haemorrhage	11	(5)	2	(5)	8	(4)	2	(5)
General disorders and administration site conditions	189	(88)	36	(82)	178	(84)	33	(75)
Fatigue	160	(75)	27	(61)	150	(71)	28	(64)
Oedema	78	(36)	17	(39)	80	(38)	13	(30)
Pyrexia	78	(36)	15	(34)	66	(31)	12	(27)
Rigors	30	(14)	1	(2)	20	(9)	2	(5)
Chest pain	15	(7)	2	(5)	8	(4)	1	(2)
Injection site reaction	11	(5)	2	(5)	15	(7)	1	(2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	168	(79)	24	(55)	96	(45)	17	(39)
Rash	157	(73)	22	(50)	62	(29)	14	(32)
Alopecia	37	(17)	0	(0)	29	(14)	0	(0)
Dry skin	19	(9)	5	(11)	6	(3)	1	(2)
Pruritus	24	(11)	0	(0)	22	(10)	0	(0)
Metabolism and nutrition disorders	124	(58)	26	(59)	127	(60)	21	(48)
Anorexia	114	(53)	19	(43)	114	(54)	18	(41)
Dehydration	13	(6)	7	(16)	19	(9)	3	(7)
Investigations	99	(46)	26	(59)	82	(39)	16	(36)
Weight decreased	79	(37)	22	(50)	66	(31)	8	(18)
Blood bilirubin increased	18	(8)	3	(7)	12	(6)	4	(9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	99	(46)	19	(43)	86	(41)	15	(34)
Dyspnoea	53	(25)	9	(20)	51	(24)	9	(20)
Cough	36	(17)	6	(14)	26	(12)	3	(7)
Rhinitis allergic	16	(7)	4	(9)	23	(11)	1	(2)

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (0–1) (N = 214)		Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (2) (N = 44)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (0–1) (N = 212)		Gemcitabine + Placebo 100 mg (2) (N = 44)	
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Epistaxis	15	(7)	3	(7)	2	(<1)	0	(0)
Hiccups	9	(4)	3	(7)	8	(4)	2	(5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	93	(43)	19	(43)	92	(43)	14	(32)
Bone pain	57	(27)	8	(18)	53	(25)	7	(16)
Myalgia	45	(21)	9	(20)	45	(21)	5	(11)
Arthralgia	18	(8)	3	(7)	15	(7)	1	(2)
Infections and infestations	82	(38)	20	(45)	61	(29)	16	(36)
Infection	63	(29)	17	(39)	51	(24)	11	(25)
Pneumonia	9	(4)	3	(7)	5	(2)	2	(5)
Sepsis	10	(5)	2	(5)	2	(<1)	3	(7)
Nervous system disorders	84	(39)	16	(36)	66	(31)	8	(18)
Dizziness	33	(15)	6	(14)	32	(15)	2	(5)
Headache	36	(17)	3	(7)	23	(11)	3	(7)
Neuropathy	27	(13)	7	(16)	20	(9)	5	(11)
Psychiatric disorders	74	(35)	18	(41)	67	(32)	17	(39)
Depression	37	(17)	13	(30)	33	(16)	4	(9)
Insomnia	31	(14)	7	(16)	33	(16)	8	(18)
Anxiety	31	(14)	3	(7)	24	(11)	5	(11)
Vascular disorders	53	(25)	11	(25)	44	(21)	8	(18)
Thrombosis	17	(8)	4	(9)	18	(8)	3	(7)
Eye disorders	23	(11)	4	(9)	22	(10)	4	(9)
Keratoconjunctivitis sicca	15	(7)	2	(5)	10	(5)	2	(5)

[5.3.5.3-2 Table 63再掲]

表 2.7.4.7-31 PA.3試験 出血性事象の発現率 – 100 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 100 mg (N = 259)						Gemcitabine + Placebo 100 mg (N = 256)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total patients with any AE	47	(18)	(10)	(2)	(5)	(<1)	18	(7)	(3)	(<1)	(3)	(<1)
Gastrointestinal disorders	20	(8)	(3)	(<1)	(4)	(<1)	13	(5)	(2)	(0)	(3)	(<1)
Gastrointestinal haemorrhage	13	(5)	(2)	(0)	(3)	(<1)	10	(4)	(1)	(0)	(2)	(<1)
Haematochezia	6	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Haematemesis	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19	(7)	(7)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Epistaxis	18	(7)	(7)	(0)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Haemoptysis	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vascular disorders	7	(3)	(1)	(1)	(<1)	(0)	2	(<1)	(0)	(<1)	(<1)	(0)
Petechiae	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	1	(<1)	(0)	(<1)	(0)	(0)
Haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subdural haematoma	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nervous system disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Renal and urinary disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematuria	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.10再掲]

表 2.7.4.7-32 PA.3試験 出血性事象の発現率 – 150 mg コホート

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)						Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	N	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total patients with any AE	8	(35)	(30)	(4)	(0)	(0)	3	(13)	(8)	(0)	(4)	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6	(26)	(26)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Epistaxis	6	(26)	(26)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Haematochezia	1	(4)	(0)	(4)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(0)	(0)	(4)	(0)
Renal and urinary disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematuria	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Reproductive system and breast disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Vascular disorders	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)
Haemorrhage	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Petechiae	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	1	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.11再掲]

表 2.7.4.7-33　PA.3試験　出血性事象の発現率 – 併合コホート

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)						Gemcitabine + Placebo All (N = 280)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total patients with any AE	55	(20)	(12)	(2)	(5)	(<1)	21	(8)	(4)	(<1)	(3)	(<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Epistaxis	24	(9)	(9)	(0)	(0)	(0)	3	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Haemoptysis	5	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gastrointestinal disorders	21	(7)	(2)	(<1)	(4)	(<1)	14	(5)	(2)	(0)	(3)	(<1)
Gastrointestinal haemorrhage	13	(5)	(1)	(0)	(3)	(<1)	11	(4)	(1)	(0)	(3)	(<1)
Haematochezia	7	(2)	(1)	(<1)	(<1)	(0)	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
Haematemesis	3	(1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)
Vascular disorders	8	(3)	(1)	(1)	(<1)	(0)	3	(1)	(<1)	(<1)	(<1)	(0)
Petechiae	6	(2)	(1)	(1)	(0)	(0)	2	(<1)	(<1)	(<1)	(0)	(0)
Haemorrhage	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)
Reproductive system and breast disorders	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Vaginal haemorrhage	4	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	1	(<1)	(<1)	(0)	(0)	(0)
Renal and urinary disorders	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Haematuria	2	(<1)	(<1)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Subdural haematoma	1	(<1)	(0)	(0)	(<1)	(0)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Nervous system disorders	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Cerebral haemorrhage	1	(<1)	(0)	(0)	(0)	(<1)	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.2.9再掲]

表 2.7.4.7-34　特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液学検査（PA.3試験，150 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)							Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)						
	Any		0	1	2	3	4	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
WBC	23	(100)	(39)	(26)	(30)	(4)	(0)	23	(96)	(25)	(13)	(33)	(25)	(0)
Neutrophils	23	(100)	(39)	(4)	(22)	(30)	(4)	23	(96)	(38)	(4)	(25)	(21)	(8)
Platelet Count	23	(100)	(26)	(65)	(9)	(0)	(0)	23	(96)	(13)	(38)	(29)	(17)	(0)
Hemoglobin	23	(100)	(4)	(57)	(30)	(9)	(0)	23	(96)	(0)	(13)	(63)	(17)	(4)

[5.3.5.1-1 Table 12-55再掲]

表 2.7.4.7-35　特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液学検査（PA.3試験，併合コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)							Gemcitabine + Placebo All (N = 280)						
	Any		0	1	2	3	4	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
WBC	279	(99)	(29)	(23)	(28)	(18)	(<1)	277	(99)	(33)	(19)	(30)	(16)	(2)
Neutrophils	255	(90)	(35)	(10)	(21)	(20)	(5)	249	(89)	(35)	(12)	(15)	(20)	(7)
Platelet Count	278	(99)	(24)	(50)	(14)	(10)	(0)	277	(99)	(21)	(46)	(20)	(11)	(<1)
Hemoglobin	279	(99)	(1)	(34)	(52)	(11)	(1)	277	(99)	(3)	(36)	(48)	(10)	(3)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.4.2再掲]

表 2.7.4.7-36　特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液生化学
（PA.3試験，150 mg コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)							Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)						
	Any		0	1	2	3	4	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total Bilirubin	23	(100)	(48)	(17)	(13)	(17)	(4)	23	(96)	(54)	(13)	(21)	(8)	(0)
ALT/SGPT	22	(96)	(17)	(39)	(22)	(17)	(0)	21	(88)	(21)	(50)	(8)	(8)	(0)
AST/SGOT	23	(100)	(17)	(39)	(26)	(17)	(0)	23	(96)	(29)	(38)	(25)	(4)	(0)
Serum Creatinine	17	(74)	(70)	(4)	(0)	(0)	(0)	22	(92)	(79)	(13)	(0)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 12-63再掲]

表 2.7.4.7-37　特定の臨床検査における NCI CTC Grade 別症例割合：血液生化学
（PA.3試験，併合コホート）

	Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)							Gemcitabine + Placebo All (N = 280)						
	Any		0	1	2	3	4	Any		0	1	2	3	4
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total Bilirubin	278	(99)	(50)	(21)	(16)	(11)	(1)	272	(97)	(60)	(13)	(12)	(10)	(3)
ALT/SGPT	272	(96)	(19)	(34)	(30)	(13)	(<1)	267	(95)	(23)	(43)	(21)	(9)	(0)
AST/SGOT	273	(97)	(16)	(45)	(24)	(11)	(<1)	266	(95)	(24)	(43)	(20)	(8)	(0)
Serum Creatinine	243	(86)	(74)	(9)	(2)	(<1)	(0)	236	(84)	(75)	(7)	(2)	(0)	(0)

[5.3.5.1-1 Table 14.3.4.12再掲]

表 2.7.4.7-38　PA.3試験　INR シフトテーブル（ベースラインからの変化）– 150 mg コホート

		Gemcitabine + Erlotinib 150 mg (N = 23)				Gemcitabine + Placebo 150 mg (N = 24)			
		On Study				On Study			
Laboratory Analyte	Baseline	Unk	<4	4–6	>6	Unk	<4	4–6	>6
International Normalized Ratio	Unk	11	2	1	1	10	3	2	1
	<4	3	4	0	1	2	6	0	0
	4–6	0	0	0	0	0	0	0	0
	>6	0	0	0	0	0	0	0	0

[5.3.5.1-1 Table 12-59再掲]

表 2.7.4.7-39　PA.3試験　INR シフトテーブル（ベースラインからの変化）– 併合コホート

		Gemcitabine + Erlotinib All (N = 282)				Gemcitabine + Placebo All (N = 280)			
		On Study				On Study			
Laboratory Analyte	Baseline	Unk	<4	4–6	>6	Unk	<4	4–6	>6
International Normalized Ratio	Unk	195	18	3	7	197	16	6	5
	<4	25	26	1	5	23	29	1	2
	4–6	0	0	1	0	0	0	0	1
	>6	0	0	0	1	0	0	0	0

[5.3.5.1-1 Table 14.3.4.10再掲]

表 2.7.4.7-40　OSI-774-155試験　有害事象一覧

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Total Patients with Any AE	9	(100)	0	0	8	1	3	(100)	0	0	2	1	14	(100)	0	0	9	5	26	(100)	0	0	19	7
General disorders and administration site conditions	9	(100)	3	4	2	0	3	(100)	0	2	1	0	14	(100)	0	5	8	1	26	(100)	3	11	11	1
Fatigue	5	(56)	3	1	1	0	2	(67)	0	1	1	0	14	(100)	2	6	6	0	21	(81)	5	8	8	0
Oedema peripheral	3	(33)	3	0	0	0	3	(100)	3	0	0	0	7	(50)	4	3	0	0	13	(50)	10	3	0	0
Pyrexia	3	(33)	1	1	1	0	3	(100)	2	1	0	0	5	(36)	4	1	0	0	11	(42)	7	3	1	0
Pain NOS	3	(33)	1	1	1	0	2	(67)	0	1	1	0	3	(21)	1	1	1	0	8	(31)	2	3	3	0
Weakness	1	(11)	0	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	5	(36)	1	0	3	1	7	(27)	2	1	3	1
Infusion site burning	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	3	(21)	3	0	0	0	4	(15)	4	0	0	0
Mucosal inflammation NOS	2	(22)	1	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	2	0	0	4	(15)	1	3	0	0
Oedema NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	1	1	0	4	(15)	2	1	1	0
Rigors	2	(22)	1	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	4	(15)	2	2	0	0
Chest pain	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Injection site pain	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Performance status decreased	1	(11)	0	0	1	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	0	1	1	0
Tenderness NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Chest pressure sensation	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Fall	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Feeling abnormal	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Influenza like illness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Injection site discomfort	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Injection site irritation	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Malaise	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Mucous membrane disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Necrosis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Obstruction NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Xerosis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Gastrointestinal disorders	9	(100)	6	3	0	0	3	(100)	1	0	2	0	13	(93)	2	6	5	0	25	(96)	9	9	7	0
Diarrhoea NOS	4	(44)	3	1	0	0	2	(67)	1	0	1	0	10	(71)	3	4	3	0	16	(62)	7	5	4	0
Nausea	6	(67)	4	2	0	0	2	(67)	1	1	0	0	8	(57)	3	3	2	0	16	(62)	8	6	2	0
Vomiting NOS	3	(33)	2	1	0	0	1	(33)	0	1	0	0	7	(50)	3	3	1	0	11	(42)	5	5	1	0
Constipation	2	(22)	2	0	0	0	3	(100)	1	1	1	0	5	(36)	1	4	0	0	10	(38)	4	5	1	0
Abdominal pain NOS	2	(22)	1	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	5	(36)	4	1	0	0	8	(31)	6	2	0	0
Abdominal pain upper	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	3	(21)	1	1	1	0	5	(19)	3	1	1	0
Abdominal tenderness	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	4	(15)	4	0	0	0
Dyspepsia	2	(22)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	4	(15)	4	0	0	0
Stomatitis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	4	0	0	0	4	(15)	4	0	0	0
Abdominal distension	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	3	(12)	3	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Flatulence	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Abdominal pain lower	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Dry mouth	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Glossodynia	0	(0)	0	0	0	0	2	(67)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Proctitis NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Anal discomfort	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Ascites	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Cheilosis	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Diverticulum NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Dysphagia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Faecal incontinence	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Haemorrhoids	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Lip ulceration	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Loose stools	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Oesophagitis NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Rectal haemorrhage	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Retching	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	(89)	3	5	0	0	3	(100)	1	2	0	0	13	(93)	5	8	0	0	24	(92)	9	15	0	0
Rash NOS	5	(56)	2	3	0	0	3	(100)	2	1	0	0	10	(71)	4	6	0	0	18	(69)	8	10	0	0
Dry skin	4	(44)	4	0	0	0	2	(67)	2	0	0	0	8	(57)	6	2	0	0	14	(54)	12	2	0	0
Dermatitis acneiform	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	3	2	0	0	6	(23)	3	3	0	0
Rash macular	2	(22)	1	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	5	(19)	4	1	0	0
Rash erythematous	2	(22)	1	1	0	0	2	(67)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(15)	3	1	0	0
Pruritus NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Rash maculo-papular	2	(22)	1	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Alopecia	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Contusion	2	(22)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Erythema	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Rash papular	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Skin discolouration	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Skin disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Acne NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Dermatitis exfoliative NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Ecchymosis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eczema	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hypotrichosis	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Nail disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total **Preferred Term**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Night sweats	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Paronychia	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Periorbital oedema	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Pigmentation disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pruritus generalised	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Purpura NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Rash generalised	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Rash scaly	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin burning sensation	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin eruption	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin fissures	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin hypertrophy	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin inflammation NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Sweating increased	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Trichiasis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Urticaria NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Blood and lymphatic system disorders	7	(78)	1	2	4	0	3	(100)	0	1	2	0	12	(86)	1	4	5	2	22	(85)	2	7	11	2
Anaemia NOS	5	(56)	1	4	0	0	2	(67)	0	1	1	0	9	(64)	1	7	1	0	16	(62)	2	12	2	0
Neutropenia	7	(78)	2	1	4	0	1	(33)	0	0	1	0	6	(43)	0	0	4	2	14	(54)	2	1	9	2
Leukopenia NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	0	3	2	0	6	(23)	0	4	2	0
Thrombocytopenia	2	(22)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	1	1	0	4	(15)	2	1	1	0
Lymphadenopathy	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Hand and foot syndrome secondary to sickle cell anaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	7	(78)	3	3	1	0	2	(67)	1	1	0	0	12	(86)	2	4	6	0	21	(81)	6	8	7	0
Anorexia	1	(11)	0	1	0	0	2	(67)	2	0	0	0	6	(43)	1	5	0	0	9	(35)	3	6	0	0
Dehydration	1	(11)	0	1	0	0	1	(33)	0	1	0	0	5	(36)	0	3	2	0	7	(27)	0	5	2	0
Hypoalbuminaemia	2	(22)	1	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	1	1	0	5	(19)	2	2	1	0
Hyponatraemia	3	(33)	3	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	5	(19)	5	0	0	0
Appetite decreased NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	3	0	0	0	4	(15)	4	0	0	0
Hypomagnesaemia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	3	0	0	0	4	(15)	4	0	0	0
Hyperglycaemia NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	0	1	0	3	(12)	1	1	1	0
Cachexia	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Hypokalaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	0	2	0	2	(8)	0	0	2	0
Hypophosphataemia	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	0	1	1	0
Acidosis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hyperkalaemia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hyperlipidaemia NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hyperuricaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total **Preferred Term**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Hypocalcaemia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Investigations	4	(44)	1	0	3	0	1	(33)	0	1	0	0	13	(93)	4	5	3	1	18	(69)	5	6	6	1
Alanine aminotransferase increased	4	(44)	1	1	2	0	0	(0)	0	0	0	0	8	(57)	5	2	1	0	12	(46)	6	3	3	0
Aspartate aminotransferase increased	4	(44)	1	1	2	0	0	(0)	0	0	0	0	7	(50)	4	2	1	0	11	(42)	5	3	3	0
Blood alkaline phosphatase NOS increased	2	(22)	1	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	1	2	1	0	6	(23)	2	3	1	0
Weight decreased	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	4	(29)	3	1	0	0	5	(19)	4	1	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	1	1	2	0	4	(15)	1	1	2	0
Blood creatine increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Blood creatinine increased	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Bilirubin conjugated increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Blood bilirubin increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Blood phosphate increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Blood phosphorus decreased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Cardiac murmur NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Haemoglobin decreased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Heart rate increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Heart rate irregular	1	(11)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	0	0
Lipase increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	0	1	1	(4)	0	0	0	1
Transaminases increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Weight increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(56)	2	2	0	1	3	(100)	1	2	0	0	9	(64)	3	2	2	2	17	(65)	6	6	2	3
Dyspnoea NOS	1	(11)	0	0	0	1	1	(33)	0	1	0	0	5	(36)	1	1	3	0	7	(27)	1	2	3	1
Cough	3	(33)	2	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	1	1	0	6	(23)	3	1	2	0
Dyspnoea exertional	1	(11)	0	1	0	0	1	(33)	0	1	0	0	1	(7)	0	1	0	0	3	(12)	0	3	0	0
Pharyngitis	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	3	(12)	3	0	0	0
Breath sounds decreased	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Epistaxis	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Haemoptysis	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	1	0	1	0
Productive cough	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Rhinitis NOS	0	(0)	0	0	0	0	2	(67)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Acute respiratory distress syndrome	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	0	1	1	(4)	0	0	0	1
Chronic obstructive airways disease	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hypoxia	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Lung crepitation	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Nasal congestion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Nasal dryness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Paranasal sinus hypersecretion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Pharyngolaryngeal pain	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pleural effusion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Postnasal drip	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Pulmonary congestion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pulmonary embolism	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	0	1	1	(4)	0	0	0	1
Rales	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Infections and infestations	3	(33)	0	2	1	0	3	(100)	1	1	1	0	9	(64)	2	5	2	0	15	(58)	3	8	4	0
Urinary tract infection NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	3	2	0	0	5	(19)	3	2	0	0
Bronchitis NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	0	2	0	0
Localised infection	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Nasopharyngitis	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Bacteraemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Biliary tract infection NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Cystitis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Dermatophytosis NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Foot infection fungal NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Fungal infection NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Nail infection NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pneumonia NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Pyelonephritis NOS	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Skin infection NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Upper respiratory tract infection NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Urosepsis	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Wound infection	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(22)	0	2	0	0	3	(100)	3	0	0	0	10	(71)	5	4	0	1	15	(58)	8	6	0	1
Back pain	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	6	(43)	3	3	0	0	7	(27)	4	3	0	0
Arthralgia	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	3	0	0	1	5	(19)	3	1	0	1
Myalgia	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	4	(29)	3	0	0	1	5	(19)	4	0	0	1
Bone pain	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Chest wall pain	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Groin pain	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	2	0	0	2	(8)	0	2	0	0
Muscle cramps	0	(0)	0	0	0	0	2	(67)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Axillary mass	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Limb discomfort NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Muscle disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Muscle spasms	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Muscle stiffness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Neck stiffness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pain in limb	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Peripheral swelling	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Psychiatric disorders	3	(33)	3	0	0	0	2	(67)	2	0	0	0	10	(71)	6	2	2	0	15	(58)	11	2	2	0
Anxiety	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	4	(29)	2	1	1	0	6	(23)	4	1	1	0
Depression	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	3	0	2	0	6	(23)	4	0	2	0
Insomnia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	3	2	0	0	6	(23)	4	2	0	0
Agitation	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Confusion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Restlessness	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Affect lability	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Disorientation	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Irritability	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Sleep disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Renal and urinary disorders	3	(33)	1	2	0	0	1	(33)	1	0	0	0	10	(71)	4	3	3	0	14	(54)	6	5	3	0
Haematuria	2	(22)	0	2	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	3	0	0	0	5	(19)	3	2	0	0
Nocturia	2	(22)	2	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	5	(19)	4	1	0	0
Urinary frequency	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	3	(12)	3	0	0	0
Dysuria	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Loin pain	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Proteinuria	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Renal impairment NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	2	(8)	1	0	1	0
Urinary hesitation	2	(22)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Calculus bladder	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Micturition urgency	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Oliguria	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Renal failure acute	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Renal failure chronic	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Stress incontinence	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Urinary retention	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Nervous system disorders	2	(22)	2	0	0	0	2	(67)	1	1	0	0	7	(50)	2	3	2	0	11	(42)	5	4	2	0
Tremor	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	3	1	0	0	4	(15)	3	1	0	0
Dizziness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	0	1	0	2	(8)	1	0	1	0
Headache NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Ageusia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Aphasia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Balance impaired NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Cerebrovascular accident	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Coordination abnormal NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Disturbance in attention	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Dysgeusia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total **Preferred Term**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Gait abnormal NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hemiparesis	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hypoaesthesia	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Peroneal nerve palsy	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Sciatica	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Somnolence	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Vascular disorders	3	(33)	1	2	0	0	0	(0)	0	0	0	0	7	(50)	1	1	5	0	10	(38)	2	3	5	0
Hypotension NOS	2	(22)	1	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	1	1	0	5	(19)	2	2	1	0
Deep venous thrombosis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	0	0	3	0	3	(12)	0	0	3	0
Hypertension NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	2	(8)	1	0	1	0
Arterial embolism limb	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Haematoma NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Haemorrhage NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Jugular vein thrombosis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Peripheral coldness	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eye disorders	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	7	(50)	3	3	1	0	9	(35)	5	3	1	0
Dry eye NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	3	1	0	0	4	(15)	3	1	0	0
Lacrimation increased	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Vision blurred	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	1	1	0	2	(8)	0	1	1	0
Blindness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Conjunctival hyperaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Conjunctivitis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Eye irritation	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eye pain	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eye pruritus	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Lacrimal disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Lacrimation decreased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Scleral disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Vitreous floaters	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	2	(22)	1	1	0	0	2	(67)	1	1	0	0	4	(29)	1	2	1	0	8	(31)	3	4	1	0
Abrasion NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Blister	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Collapse of lung	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Compression fracture	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Ear NOS abrasion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Incisional hernia NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Stoma site discomfort	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Transfusion reaction	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Wound NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hepatobiliary disorders	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	2	2	1	0	6	(23)	3	2	1	0
Hyperbilirubinaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	0	2	1	0	3	(12)	0	2	1	0
Cholangitis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	0	1	0	2	(8)	1	0	1	0
Bile duct obstruction	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hepatic pain	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Hepatomegaly	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Jaundice NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Cardiac disorders	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	1	2	1	0	5	(19)	1	3	1	0
Cardiac failure congestive	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	0	1	0	3	(12)	2	0	1	0
Palpitations	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Tachycardia NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Pericardial effusion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Ear pain	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Tinnitus	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0)	0	0	0	0	2	(67)	0	0	1	1	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	0	0	1	1
Malignant melanoma	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	0	0	1	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	0	1
Metastases to brain	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Endocrine disorders	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hirsutism	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Immune system disorders	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Drug hypersensitivity	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Reproductive system and breast disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Penile disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Surgical and medical procedures	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Wound drainage	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

[5.3.5.2-4 Table 14-3再掲]

表 2.7.4.7-41　OSI-774-155試験　本剤と関連のある有害事象一覧

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Total Patients with Any Related AE	8	(89)	0	2	6	0	3	(100)	0	3	0	0	14	(100)	0	1	12	1	25	(96)	0	6	18	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	(89)	3	5	0	0	3	(100)	1	2	0	0	12	(86)	4	8	0	0	23	(88)	8	15	0	0
Rash NOS	5	(56)	2	3	0	0	3	(100)	2	1	0	0	10	(71)	4	6	0	0	18	(69)	8	10	0	0
Dry skin	4	(44)	4	0	0	0	2	(67)	2	0	0	0	7	(50)	5	2	0	0	13	(50)	11	2	0	0
Dermatitis acneiform	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	3	2	0	0	6	(23)	3	3	0	0
Rash erythematous	1	(11)	0	1	0	0	2	(67)	2	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Rash macular	2	(22)	1	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Rash maculo-papular	2	(22)	1	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Erythema	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Pruritus NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Rash papular	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Skin discolouration	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Acne NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Alopecia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Dermatitis exfoliative NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Ecchymosis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eczema	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Nail disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pigmentation disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Pruritus generalised	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Purpura NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Rash generalised	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Rash scaly	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin burning sensation	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Skin fissures	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Skin hypertrophy	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Trichiasis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Urticaria NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Gastrointestinal disorders	6	(67)	5	1	0	0	2	(67)	1	1	0	0	11	(79)	1	5	5	0	19	(73)	7	7	5	0
Diarrhoea NOS	4	(44)	3	1	0	0	1	(33)	1	0	0	0	9	(64)	4	2	3	0	14	(54)	8	3	3	0
Nausea	3	(33)	2	1	0	0	1	(33)	0	1	0	0	7	(50)	3	3	1	0	11	(42)	5	5	1	0
Vomiting NOS	2	(22)	2	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	5	(36)	2	3	0	0	8	(31)	5	3	0	0
Abdominal pain NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Constipation	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Dry mouth	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total **Preferred Term**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Dyspepsia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Flatulence	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Stomatitis	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Abdominal pain lower	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Abdominal pain upper	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Cheilosis	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Dysphagia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Glossodynia	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Proctitis NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Retching	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
General disorders and administration site conditions	4	(44)	2	1	1	0	2	(67)	1	1	0	0	12	(86)	4	4	4	0	18	(69)	7	6	5	0
Fatigue	3	(33)	2	1	0	0	1	(33)	0	1	0	0	10	(71)	2	4	4	0	14	(54)	4	6	4	0
Oedema peripheral	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	4	(29)	3	1	0	0	5	(19)	4	1	0	0
Weakness	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	1	1	0	3	(12)	0	2	1	0
Mucosal inflammation NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Pyrexia	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Performance status decreased	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	1	0
Rigors	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Investigations	4	(44)	1	0	3	0	1	(33)	1	0	0	0	9	(64)	3	3	3	0	14	(54)	5	3	6	0
Alanine aminotransferase increased	4	(44)	1	1	2	0	0	(0)	0	0	0	0	7	(50)	4	2	1	0	11	(42)	5	3	3	0
Aspartate aminotransferase increased	4	(44)	1	1	2	0	0	(0)	0	0	0	0	6	(43)	4	2	0	0	10	(38)	5	3	2	0
Blood alkaline phosphatase NOS increased	2	(22)	1	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	4	(29)	2	1	1	0	6	(23)	3	2	1	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	1	1	0	3	(12)	1	1	1	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Blood creatinine increased	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Haemoglobin decreased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Heart rate increased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Heart rate irregular	1	(11)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	4	(44)	1	2	1	0	0	(0)	0	0	0	0	7	(50)	2	4	1	0	11	(42)	3	6	2	0
Anorexia	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	2	0	0	4	(15)	1	3	0	0
Hypomagnesaemia	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	3	(12)	3	0	0	0
Appetite decreased NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Hypoalbuminaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Hypophosphataemia	1	(11)	0	0	1	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	0	1	1	0
Dehydration	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Hyperglycaemia NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hyperlipidaemia NOS	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Blood and lymphatic system disorders	2	(22)	0	0	2	0	1	(33)	0	1	0	0	7	(50)	2	3	2	0	10	(38)	2	4	4	0
Anaemia NOS	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	5	(36)	2	3	0	0	7	(27)	3	4	0	0
Neutropenia	2	(22)	0	0	2	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	0	2	0	4	(15)	0	0	4	0
Leukopenia NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	1	1	0	2	(8)	0	1	1	0
Thrombocytopenia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	1	1	0	2	(8)	0	1	1	0
Hand and foot syndrome secondary to sickle cell anaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eye disorders	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	5	(36)	2	3	0	0	6	(23)	3	3	0	0
Dry eye NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Lacrimation increased	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Eye pain	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Eye pruritus	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Lacrimal disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Lacrimation decreased	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Vision blurred	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(11)	1	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	3	(21)	0	1	1	1	5	(19)	2	1	1	1
Cough	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	2	(8)	1	0	1	0
Epistaxis	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Productive cough	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Acute respiratory distress syndrome	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	0	1	1	(4)	0	0	0	1
Dyspnoea NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Nasal congestion	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Nasal dryness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Postnasal drip	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Vascular disorders	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	1	0	2	0	4	(15)	1	1	2	0
Hypotension NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	1	0	1	0	2	(8)	1	0	1	0
Deep venous thrombosis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Haemorrhage NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Nervous system disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	2	1	0	0	3	(12)	2	1	0	0
Dizziness	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Tremor	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Cardiac disorders	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Palpitations	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Arthralgia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Muscle cramps	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Psychiatric disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	2	0	0	0	2	(8)	2	0	0	0
Affect lability	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Insomnia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Renal and urinary disorders	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	2	(8)	1	1	0	0
Haematuria	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Loin pain	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Proteinuria	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Endocrine disorders	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hirsutism	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hepatobiliary disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	1	0	0	1	(4)	0	1	0	0
Infections and infestations	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Nasopharyngitis	1	(11)	1	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Abrasion NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0
Penile disorder NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	1	0	0	0	1	(4)	1	0	0	0

[5.3.5.2-4 Table 14-4再掲]

表 2.7.4.7-42　OSI-774-155試験　発現率5%以上の重篤な有害事象

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Total Patients with Any Serious AE	2	(22)	0	0	1	1	3	(100)	0	0	3	0	10	(71)	0	1	7	2	15	(58)	0	1	11	3
General disorders and administration site conditions	1	(11)	0	0	1	0	2	(67)	1	0	1	0	1	(7)	0	0	1	0	4	(15)	1	0	3	0
Pain NOS	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	0	1	0	1	(7)	0	0	1	0	2	(8)	0	0	2	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(11)	0	0	0	1	1	(33)	0	1	0	0	2	(14)	0	0	0	2	4	(15)	0	1	0	3
Dyspnoea NOS	1	(11)	0	0	0	1	1	(33)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(8)	0	1	0	1
Vascular disorders	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	0	0	3	0	4	(15)	0	1	3	0
Deep venous thrombosis NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	2	(14)	0	0	2	0	2	(8)	0	0	2	0
Hypotension NOS	1	(11)	0	1	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	2	(8)	0	1	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	2	(14)	0	0	2	0	3	(12)	0	1	2	0
Dehydration	0	(0)	0	0	0	0	1	(33)	0	1	0	0	2	(14)	0	0	2	0	3	(12)	0	1	2	0

[5.3.5.2-4 Table 12-11再掲]

表 2.7.4.7-43　OSI-774-155試験　本剤と関連のある重篤な有害事象

	Cohort 1 (N = 9)						Cohort 2 (N = 3)						Cohort 3 (N = 14)						Total (N = 26)					
	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4	Any		1	2	3	4
MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**(%)**	**n**	**n**	**n**	**n**
Total Patients with Any Related Serious AE	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	3	(21)	0	0	2	1	3	(12)	0	0	2	1
Gastrointestinal disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Gastrointestinal haemorrhage NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Metabolism and nutrition disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Dehydration	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	0	1	1	(4)	0	0	0	1
Acute respiratory distress syndrome	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	0	1	1	(4)	0	0	0	1
Vascular disorders	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0
Hypotension NOS	0	(0)	0	0	0	0	0	(0)	0	0	0	0	1	(7)	0	0	1	0	1	(4)	0	0	1	0

[5.3.5.2-4 Table 12-12再掲]

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total		CTC Grading									
			1		2		3		4		5	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
ALL BODY SYSTEMS												
Total Pts with at Least one AE	106	(100.0)	106	(100.0)	105	(99.1)	90	(84.9)	27	(25.5)	3	(2.8)
Total Number of AEs	2560		1400		794		328		34		4	
臨床検査												
Total Pts With at Least one AE	106	(100.0)	102	(96.2)	102	(96.2)	77	(72.6)	20	(18.9)	-	
白血球数減少	85	(80.2)	14	(13.2)	40	(37.7)	31	(29.2)	-		-	
血小板数減少	77	(72.6)	47	(44.3)	21	(19.8)	9	(8.5)	-		-	
ヘモグロビン減少	76	(71.7)	18	(17.0)	43	(40.6)	13	(12.3)	2	(1.9)	-	
ヘマトクリット減少	73	(68.9)	36	(34.0)	29	(27.4)	8	(7.5)	-		-	
好中球数減少	73	(68.9)	5	(4.7)	31	(29.2)	32	(30.2)	5	(4.7)	-	
赤血球数減少	72	(67.9)	33	(31.1)	31	(29.2)	8	(7.5)	-		-	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	70	(66.0)	36	(34.0)	20	(18.9)	13	(12.3)	1	(0.9)	-	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	68	(64.2)	42	(39.6)	16	(15.1)	8	(7.5)	2	(1.9)	-	
体重減少	68	(64.2)	38	(35.8)	26	(24.5)	4	(3.8)	-		-	
血中アルブミン減少	52	(49.1)	32	(30.2)	16	(15.1)	4	(3.8)	-		-	
リンパ球数減少	48	(45.3)	7	(6.6)	25	(23.6)	16	(15.1)	-		-	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	(44.3)	15	(14.2)	13	(12.3)	16	(15.1)	3	(2.8)	-	
血中アルカリホスファターゼ増加	44	(41.5)	21	(19.8)	18	(17.0)	5	(4.7)	-		-	
Ｃ－反応性蛋白増加	42	(39.6)	30	(28.3)	11	(10.4)	1	(0.9)	-		-	
血中乳酸脱水素酵素増加	38	(35.8)	32	(30.2)	4	(3.8)	2	(1.9)	-		-	
総蛋白減少	29	(27.4)	26	(24.5)	3	(2.8)	-		-		-	
血中ビリルビン増加	26	(24.5)	10	(9.4)	10	(9.4)	5	(4.7)	1	(0.9)	-	
血小板数増加	24	(22.6)	22	(20.8)	2	(1.9)	-		-		-	
血中アミラーゼ増加	24	(22.6)	2	(1.9)	6	(5.7)	9	(8.5)	7	(6.6)	-	
白血球数増加	21	(19.8)	15	(14.2)	6	(5.7)	-		-		-	
尿中蛋白陽性	20	(18.9)	12	(11.3)	8	(7.5)	-		-		-	
尿中血陽性	19	(17.9)	15	(14.2)	4	(3.8)	-		-		-	
血中ブドウ糖増加	17	(16.0)	2	(1.9)	13	(12.3)	2	(1.9)	-		-	
好中球数増加	17	(16.0)	12	(11.3)	5	(4.7)	-		-		-	
単球数減少	17	(16.0)	15	(14.2)	2	(1.9)	-		-		-	

(body system continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
(... body system continuing)						
血中尿素増加	16 (15.1)	14 (13.2)	2 (1.9)	-	-	-
血中カリウム増加	11 (10.4)	7 (6.6)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-
血中クレアチニン増加	11 (10.4)	7 (6.6)	4 (3.8)	-	-	-
血中カリウム減少	10 (9.4)	9 (8.5)	-	1 (0.9)	-	-
血中コレステロール減少	10 (9.4)	10 (9.4)	-	-	-	-
好酸球数減少	10 (9.4)	9 (8.5)	1 (0.9)	-	-	-
単球数増加	10 (9.4)	9 (8.5)	1 (0.9)	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	10 (9.4)	5 (4.7)	5 (4.7)	-	-	-
血圧上昇	8 (7.5)	7 (6.6)	1 (0.9)	-	-	-
血中クロール減少	8 (7.5)	7 (6.6)	-	1 (0.9)	-	-
血中ナトリウム減少	8 (7.5)	2 (1.9)	-	6 (5.7)	-	-
細胞マーカー増加	8 (7.5)	8 (7.5)	-	-	-	-
尿中ウロビリン陽性	6 (5.7)	4 (3.8)	2 (1.9)	-	-	-
血中コレステロール増加	5 (4.7)	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-	-
血中尿素減少	5 (4.7)	5 (4.7)	-	-	-	-
体重増加	5 (4.7)	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-	-
臨床検査異常	5 (4.7)	4 (3.8)	1 (0.9)	-	-	-
血圧低下	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
好酸球数増加	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
リンパ球数増加	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
血中アミラーゼ減少	2 (1.9)	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-
血中ブドウ糖減少	2 (1.9)	-	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-
好塩基球数増加	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
心拍数増加	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
体温上昇	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
血中カルシウム減少	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
尿量減少	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
Total Number of AEs	1314	663	430	198	23	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading 1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
胃腸障害						
Total Pts With at Least one AE	102 (96.2)	94 (88.7)	59 (55.7)	21 (19.8)	-	2 (1.9)
悪心	61 (57.5)	39 (36.8)	13 (12.3)	9 (8.5)	-	-
下痢	58 (54.7)	35 (33.0)	19 (17.9)	4 (3.8)	-	-
便秘	45 (42.5)	27 (25.5)	17 (16.0)	1 (0.9)	-	-
口内炎	39 (36.8)	31 (29.2)	8 (7.5)	-	-	-
嘔吐	37 (34.9)	20 (18.9)	13 (12.3)	4 (3.8)	-	-
腹部膨満	12 (11.3)	7 (6.6)	5 (4.7)	-	-	-
口唇炎	10 (9.4)	10 (9.4)	-	-	-	-
十二指腸狭窄	7 (6.6)	-	-	7 (6.6)	-	-
痔核	6 (5.7)	-	6 (5.7)	-	-	-
腹痛	6 (5.7)	6 (5.7)	-	-	-	-
膵炎	5 (4.7)	1 (0.9)	4 (3.8)	-	-	-
胃不快感	4 (3.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-	-
口内乾燥	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-	-
歯肉炎	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
メレナ	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
胃炎	2 (1.9)	-	2 (1.9)	-	-	-
胃出血	2 (1.9)	-	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)
逆流性食道炎	2 (1.9)	-	2 (1.9)	-	-	-
歯周炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
歯肉出血	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
上腹部痛	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
舌炎	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
腸閉塞	2 (1.9)	-	-	2 (1.9)	-	-
イレウス	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
胃障害	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
胃腸管狭窄	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
胃腸出血	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
胃潰瘍	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
急性膵炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
口腔内不快感	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
歯痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
十二指腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-

(body system continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total		CTC Grading									
			1		2		3		4		5	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
(... body system continuing)												
十二指腸潰瘍	1	(0.9)	-		1	(0.9)	-		-		-	
小腸閉塞	1	(0.9)	-		1	(0.9)	-		-		-	
消化不良	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
心窩部不快感	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
舌痛	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
腸炎	1	(0.9)	-		1	(0.9)	-		-		-	
腹水	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
腹部不快感	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
肛門周囲そう痒症	1	(0.9)	-		1	(0.9)	-		-		-	
肛門周囲痛	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
肛門出血	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
肛門脱	1	(0.9)	-		-		1	(0.9)	-		-	
Total Number of AEs	335		203		100		30		-		2	

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(4 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total		CTC Grading									
			1		2		3		4		5	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
皮膚および皮下組織障害												
Total Pts With at Least one AE	102	(96.2)	89	(84.0)	69	(65.1)	7	(6.6)	-		-	
発疹	78	(73.6)	29	(27.4)	46	(43.4)	3	(2.8)	-		-	
そう痒症	57	(53.8)	39	(36.8)	17	(16.0)	1	(0.9)	-		-	
皮膚乾燥	50	(47.2)	40	(37.7)	10	(9.4)	-		-		-	
脱毛症	27	(25.5)	27	(25.5)	-		-		-		-	
ざ瘡様皮膚炎	25	(23.6)	7	(6.6)	15	(14.2)	3	(2.8)	-		-	
剥脱性発疹	11	(10.4)	7	(6.6)	4	(3.8)	-		-		-	
皮膚剥脱	8	(7.5)	7	(6.6)	1	(0.9)	-		-		-	
色素沈着障害	5	(4.7)	5	(4.7)	-		-		-		-	
ざ瘡	4	(3.8)	1	(0.9)	3	(2.8)	-		-		-	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	(3.8)	2	(1.9)	2	(1.9)	-		-		-	
蕁麻疹	3	(2.8)	1	(0.9)	2	(1.9)	-		-		-	
皮膚肉芽腫	2	(1.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-	
薬疹	2	(1.9)	1	(0.9)	-		1	(0.9)	-		-	
紅斑	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
湿疹	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
多毛症	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
皮膚炎	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
皮膚出血	1	(0.9)	1	(0.9)	-		-		-		-	
嵌入爪	1	(0.9)	-		1	(0.9)	-		-		-	
Total Number of AEs	282		172		102		8		-		-	

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(5 of 13)

表 2.7.4.7-44　JO20302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading 1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
全身障害および投与局所様態						
Total Pts With at Least one AE	89 (84.0)	74 (69.8)	32 (30.2)	11 (10.4)	-	1 (0.9)
疲労	60 (56.6)	36 (34.0)	20 (18.9)	4 (3.8)	-	-
発熱	40 (37.7)	31 (29.2)	8 (7.5)	1 (0.9)	-	-
倦怠感	17 (16.0)	9 (8.5)	4 (3.8)	4 (3.8)	-	-
末梢性浮腫	9 (8.5)	7 (6.6)	2 (1.9)	-	-	-
浮腫	7 (6.6)	6 (5.7)	1 (0.9)	-	-	-
注射部位疼痛	5 (4.7)	5 (4.7)	-	-	-	-
悪寒	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
胸痛	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
顔面浮腫	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
カテーテル留置部位出血	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
顔面痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
血管穿刺部位疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
穿刺部位疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
全身健康状態低下	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
多臓器不全	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
注射部位血管外漏出	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
注射部位内出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
注入部位静脈炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
低体温	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
薬剤離脱症候群	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	157	109	36	11	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(6 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
代謝および栄養障害						
Total Pts With at Least one AE	84 (79.2)	47 (44.3)	23 (21.7)	21 (19.8)	-	-
食欲不振	81 (76.4)	44 (41.5)	19 (17.9)	18 (17.0)	-	-
低血糖症	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-	-
高血糖	2 (1.9)	-	-	2 (1.9)	-	-
食欲減退	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
脱水	2 (1.9)	-	2 (1.9)	-	-	-
高カリウム血症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
低ナトリウム血症	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
糖尿病	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	93	47	24	22	-	-
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）						
Total Pts With at Least one AE	59 (55.7)	23 (21.7)	31 (29.2)	4 (3.8)	1 (0.9)	-
癌疼痛	58 (54.7)	23 (21.7)	31 (29.2)	4 (3.8)	-	-
腫瘍出血	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-
Total Number of AEs	59	23	31	4	1	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(7 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
感染症および寄生虫症						
Total Pts With at Least one AE	43 (40.6)	27 (25.5)	16 (15.1)	11 (10.4)	2 (1.9)	-
爪囲炎	18 (17.0)	10 (9.4)	6 (5.7)	2 (1.9)	-	-
鼻咽頭炎	13 (12.3)	12 (11.3)	-	1 (0.9)	-	-
胆道感染	4 (3.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-
肺炎	4 (3.8)	-	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-
上気道感染	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
白癬感染	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
菌血症	2 (1.9)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
蜂巣炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
咽頭炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
感染性皮膚炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
肝膿瘍	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-
気管支肺炎	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
細菌感染	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
細菌性気管支炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
細菌性肺炎	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
縦隔炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
爪白癬	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
尿路感染	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
膿疱性皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
皮下組織膿瘍	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
埋込み部位感染	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
扁桃炎	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
膀胱炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	65	35	17	11	2	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(8 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading 1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
神経系障害						
Total Pts With at Least one AE	40 (37.7)	33 (31.1)	6 (5.7)	3 (2.8)	-	-
味覚異常	25 (23.6)	21 (19.8)	4 (3.8)	-	-	-
頭痛	7 (6.6)	5 (4.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
浮動性めまい	4 (3.8)	3 (2.8)	-	1 (0.9)	-	-
感覚鈍麻	3 (2.8)	2 (1.9)	-	1 (0.9)	-	-
体位性めまい	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
末梢性ニューロパシー	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
傾眠	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
肝性脳症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
視野欠損	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	49	40	6	3	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Total Pts With at Least one AE	33 (31.1)	28 (26.4)	4 (3.8)	4 (3.8)	-	-
咳嗽	10 (9.4)	10 (9.4)	-	-	-	-
鼻出血	9 (8.5)	9 (8.5)	-	-	-	-
間質性肺疾患	8 (7.5)	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-
咽喉頭疼痛	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
発声障害	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
鼻漏	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
咽喉頭不快感	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
胸水	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
原因不明の器質化性肺炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
呼吸困難	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
肺塞栓症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
無気肺	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
喀血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
嚥下性肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	43	35	4	4	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(9 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
肝胆道系障害						
Total Pts With at Least one AE	33 (31.1)	4 (3.8)	10 (9.4)	18 (17.0)	3 (2.8)	-
胆管炎	14 (13.2)	1 (0.9)	6 (5.7)	6 (5.7)	1 (0.9)	-
胆汁うっ滞性黄疸	10 (9.4)	1 (0.9)	2 (1.9)	7 (6.6)	-	-
急性胆管炎	4 (3.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
胆管狭窄	4 (3.8)	-	-	3 (2.8)	1 (0.9)	-
肝機能異常	3 (2.8)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-
胆嚢炎	2 (1.9)	-	-	2 (1.9)	-	-
肝障害	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
肝不全	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
急性胆嚢炎	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	40	4	10	23	3	-
精神障害						
Total Pts With at Least one AE	30 (28.3)	18 (17.0)	12 (11.3)	2 (1.9)	-	-
不眠症	22 (20.8)	16 (15.1)	6 (5.7)	-	-	-
うつ病	4 (3.8)	-	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-
不安	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
適応障害	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
抑うつ症状	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
落ち着きのなさ	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
譫妄	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	33	18	12	3	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(10 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
筋骨格系および結合組織障害						
Total Pts With at Least one AE	17 (16.0)	13 (12.3)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-
背部痛	5 (4.7)	4 (3.8)	1 (0.9)	-	-	-
四肢痛	4 (3.8)	3 (2.8)	-	1 (0.9)	-	-
関節痛	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
筋骨格痛	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
筋痛	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
筋骨格硬直	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
筋力低下	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
筋痙縮	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
頚部痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	19	15	3	1	-	-
眼障害						
Total Pts With at Least one AE	16 (15.1)	12 (11.3)	4 (3.8)	1 (0.9)	-	-
結膜炎	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	-	-	-
角膜炎	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
眼脂	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
眼瞼炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
網膜出血	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
黄斑変性	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
眼そう痒症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
眼の異常感	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
眼乾燥	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
眼充血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
眼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
後嚢部混濁	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
視力低下	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
霧視	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
睫毛乱生	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
霰粒腫	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	22	17	4	1	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(11 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
血液およびリンパ系障害						
Total Pts With at Least one AE	16 (15.1)	-	4 (3.8)	8 (7.5)	5 (4.7)	-
貧血	11 (10.4)	-	2 (1.9)	5 (4.7)	4 (3.8)	-
骨髄機能不全	2 (1.9)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
播種性血管内凝固	2 (1.9)	-	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-
凝固低下状態	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
発熱性好中球減少症	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	17	-	4	8	5	-
傷害、中毒および処置合併症						
Total Pts With at Least one AE	9 (8.5)	5 (4.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-
節足動物刺傷	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
医療機器合併症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
医療機器閉塞	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
挫傷	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
擦過傷	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
創合併症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
熱傷	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
皮下血腫	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	9	5	3	1	-	-
血管障害						
Total Pts With at Least one AE	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	1 (0.9)
高血圧	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
出血性ショック	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
潮紅	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
閉塞性動脈硬化症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
Total Number of AEs	5	2	2	-	-	1
免疫系障害						
Total Pts With at Least one AE	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	-	-	-
薬物過敏症	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	-	-	-
食物アレルギー	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	5	2	3	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(12 of 13)

表 2.7.4.7-44　J020302/21097試験で発現した全有害事象（続）

ae17_s001 Summary of Adverse Events by Body System and Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
心臓障害						
Total Pts With at Least one AE	4 (3.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-	-
動悸	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
心房細動	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
不整脈	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	4	3	1	-	-	-
腎および尿路障害						
Total Pts With at Least one AE	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-
尿閉	2 (1.9)	-	2 (1.9)	-	-	-
排尿困難	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
乏尿	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	4	2	2	-	-	-
耳および迷路障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
回転性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
耳鳴	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	2	-	-	-	-
生殖系および乳房障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
閉経期症状	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
膣出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	2	-	-	-	-
内分泌障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:04　　(13 of 13)

[5.3.5.2-3 表15.3.1-15再掲]

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading 1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	105 (99.1)	105 (99.1)	103 (97.2)	86 (81.1)	18 (17.0)	1 (0.9)
Total Number of AEs	1975	1113	618	223	20	1
臨床検査						
Total Pts With at Least one AE	105 (99.1)	99 (93.4)	97 (91.5)	71 (67.0)	15 (14.2)	-
白血球数減少	85 (80.2)	14 (13.2)	40 (37.7)	31 (29.2)	-	-
血小板数減少	77 (72.6)	47 (44.3)	21 (19.8)	9 (8.5)	-	-
ヘモグロビン減少	76 (71.7)	18 (17.0)	43 (40.6)	13 (12.3)	2 (1.9)	-
ヘマトクリット減少	73 (68.9)	36 (34.0)	29 (27.4)	8 (7.5)	-	-
好中球数減少	73 (68.9)	5 (4.7)	31 (29.2)	32 (30.2)	5 (4.7)	-
赤血球数減少	72 (67.9)	33 (31.1)	31 (29.2)	8 (7.5)	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	59 (55.7)	30 (28.3)	19 (17.9)	10 (9.4)	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57 (53.8)	39 (36.8)	13 (12.3)	4 (3.8)	1 (0.9)	-
体重減少	53 (50.0)	28 (26.4)	22 (20.8)	3 (2.8)	-	-
リンパ球数減少	46 (43.4)	7 (6.6)	25 (23.6)	14 (13.2)	-	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (33.0)	12 (11.3)	10 (9.4)	12 (11.3)	1 (0.9)	-
血中アルブミン減少	35 (33.0)	27 (25.5)	8 (7.5)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	31 (29.2)	18 (17.0)	12 (11.3)	1 (0.9)	-	-
Ｃ－反応性蛋白増加	24 (22.6)	17 (16.0)	6 (5.7)	1 (0.9)	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	24 (22.6)	19 (17.9)	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-
総蛋白減少	23 (21.7)	21 (19.8)	2 (1.9)	-	-	-
尿中血陽性	18 (17.0)	14 (13.2)	4 (3.8)	-	-	-
血中アミラーゼ増加	17 (16.0)	3 (2.8)	4 (3.8)	5 (4.7)	5 (4.7)	-
尿中蛋白陽性	17 (16.0)	9 (8.5)	8 (7.5)	-	-	-
単球数減少	16 (15.1)	14 (13.2)	2 (1.9)	-	-	-
血小板数増加	15 (14.2)	14 (13.2)	1 (0.9)	-	-	-
血中ビリルビン増加	14 (13.2)	6 (5.7)	8 (7.5)	-	-	-
血中尿素増加	11 (10.4)	9 (8.5)	2 (1.9)	-	-	-
好酸球数減少	10 (9.4)	9 (8.5)	1 (0.9)	-	-	-

(body system continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
(... body system continuing)						
血中カリウム増加	9 (8.5)	6 (5.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-
血中カリウム減少	8 (7.5)	8 (7.5)	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	8 (7.5)	6 (5.7)	2 (1.9)	-	-	-
血圧上昇	7 (6.6)	6 (5.7)	1 (0.9)	-	-	-
血中コレステロール減少	7 (6.6)	7 (6.6)	-	-	-	-
血中クロール減少	6 (5.7)	5 (4.7)	-	1 (0.9)	-	-
血中ブドウ糖増加	6 (5.7)	-	4 (3.8)	2 (1.9)	-	-
細胞マーカー増加	6 (5.7)	6 (5.7)	-	-	-	-
白血球数増加	6 (5.7)	4 (3.8)	2 (1.9)	-	-	-
血中ナトリウム減少	5 (4.7)	1 (0.9)	-	4 (3.8)	-	-
単球数増加	5 (4.7)	4 (3.8)	1 (0.9)	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	5 (4.7)	2 (1.9)	3 (2.8)	-	-	-
尿中ウロビリン陽性	4 (3.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-	-
臨床検査異常	4 (3.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-	-
血中コレステロール増加	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-	-
好中球数増加	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-	-
血中尿素減少	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
体重増加	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
リンパ球数増加	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
血圧低下	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
血中ブドウ糖減少	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-
好塩基球数増加	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
好酸球数増加	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
心拍数増加	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1064	522	364	162	16	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(2 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
皮膚および皮下組織障害						
Total Pts With at Least one AE	102 (96.2)	89 (84.0)	69 (65.1)	6 (5.7)	-	-
発疹	78 (73.6)	29 (27.4)	46 (43.4)	3 (2.8)	-	-
そう痒症	57 (53.8)	39 (36.8)	17 (16.0)	1 (0.9)	-	-
皮膚乾燥	49 (46.2)	39 (36.8)	10 (9.4)	-	-	-
脱毛症	27 (25.5)	27 (25.5)	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	25 (23.6)	7 (6.6)	15 (14.2)	3 (2.8)	-	-
剥脱性発疹	11 (10.4)	7 (6.6)	4 (3.8)	-	-	-
皮膚剥脱	8 (7.5)	7 (6.6)	1 (0.9)	-	-	-
色素沈着障害	5 (4.7)	5 (4.7)	-	-	-	-
ざ瘡	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	-	-	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-
皮膚肉芽腫	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
蕁麻疹	2 (1.9)	-	2 (1.9)	-	-	-
紅斑	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
多毛症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
嵌入爪	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
Total Number of AEs	276	167	102	7	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(3 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
胃腸障害						
Total Pts With at Least one AE	97 (91.5)	88 (83.0)	46 (43.4)	8 (7.5)	-	1 (0.9)
悪心	56 (52.8)	39 (36.8)	11 (10.4)	6 (5.7)	-	-
下痢	52 (49.1)	33 (31.1)	17 (16.0)	2 (1.9)	-	-
口内炎	38 (35.8)	31 (29.2)	7 (6.6)	-	-	-
嘔吐	30 (28.3)	18 (17.0)	11 (10.4)	1 (0.9)	-	-
便秘	26 (24.5)	18 (17.0)	8 (7.5)	-	-	-
口唇炎	9 (8.5)	9 (8.5)	-	-	-	-
腹部膨満	5 (4.7)	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-	-
胃不快感	4 (3.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-	-
腹痛	4 (3.8)	4 (3.8)	-	-	-	-
口内乾燥	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-	-
歯肉炎	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
歯周炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
歯肉出血	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
舌炎	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
胃炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
胃腸出血	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
逆流性食道炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
口腔内不快感	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
歯痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
痔核	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
十二指腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
消化不良	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
舌痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
腸炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
腹水	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
肛門周囲そう痒症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
肛門周囲痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
膵炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
Total Number of AEs	250	175	65	9	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(4 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
代謝および栄養障害						
Total Pts With at Least one AE	78 (73.6)	46 (43.4)	18 (17.0)	17 (16.0)	-	-
食欲不振	75 (70.8)	45 (42.5)	15 (14.2)	15 (14.2)	-	-
食欲減退	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
高カリウム血症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
高血糖	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
脱水	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
低ナトリウム血症	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
糖尿病	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	82	46	18	18	-	-
全身障害および投与局所様態						
Total Pts With at Least one AE	77 (72.6)	61 (57.5)	26 (24.5)	5 (4.7)	-	-
疲労	56 (52.8)	35 (33.0)	18 (17.0)	3 (2.8)	-	-
発熱	32 (30.2)	26 (24.5)	6 (5.7)	-	-	-
倦怠感	12 (11.3)	8 (7.5)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-
浮腫	6 (5.7)	5 (4.7)	1 (0.9)	-	-	-
注射部位疼痛	5 (4.7)	5 (4.7)	-	-	-	-
末梢性浮腫	4 (3.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	-	-	-
胸痛	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
悪寒	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
顔面浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
血管穿刺部位疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
注入部位静脈炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	121	88	28	5	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(5 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
神経系障害						
Total Pts With at Least one AE	36 (34.0)	29 (27.4)	5 (4.7)	3 (2.8)	-	-
味覚異常	25 (23.6)	21 (19.8)	4 (3.8)	-	-	-
頭痛	6 (5.7)	4 (3.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
浮動性めまい	4 (3.8)	3 (2.8)	-	1 (0.9)	-	-
感覚鈍麻	2 (1.9)	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-
末梢性ニューロパシー	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
傾眠	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
視野欠損	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
体位性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	42	34	5	3	-	-
感染症および寄生虫症						
Total Pts With at Least one AE	30 (28.3)	17 (16.0)	12 (11.3)	4 (3.8)	-	-
爪囲炎	18 (17.0)	10 (9.4)	6 (5.7)	2 (1.9)	-	-
鼻咽頭炎	6 (5.7)	5 (4.7)	-	1 (0.9)	-	-
肺炎	3 (2.8)	-	3 (2.8)	-	-	-
蜂巣炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
咽頭炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
菌血症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
細菌感染	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
爪白癬	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
膿疱性皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
白癬感染	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
皮下組織膿瘍	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	36	19	13	4	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(6 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Total Pts With at Least one AE	26 (24.5)	22 (20.8)	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-
咳嗽	8 (7.5)	8 (7.5)	-	-	-	-
間質性肺疾患	8 (7.5)	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-
鼻出血	6 (5.7)	6 (5.7)	-	-	-	-
発声障害	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
咽喉頭不快感	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
咽喉頭疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
胸水	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
原因不明の器質化性肺炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
呼吸困難	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
鼻漏	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	30	24	3	3	-	-
眼障害						
Total Pts With at Least one AE	14 (13.2)	10 (9.4)	4 (3.8)	-	-	-
結膜炎	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.9)	-	-	-
角膜炎	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
眼脂	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
眼瞼炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
網膜出血	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
黄斑変性	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
眼の異常感	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
眼乾燥	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
眼充血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
視力低下	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
霧視	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
睫毛乱生	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	18	14	4	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(7 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
血液およびリンパ系障害						
Total Pts With at Least one AE	13 (12.3)	-	3 (2.8)	7 (6.6)	3 (2.8)	-
貧血	10 (9.4)	-	2 (1.9)	5 (4.7)	3 (2.8)	-
骨髄機能不全	2 (1.9)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
発熱性好中球減少症	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	13	-	3	7	3	-
筋骨格系および結合組織障害						
Total Pts With at Least one AE	11 (10.4)	8 (7.5)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-
四肢痛	4 (3.8)	3 (2.8)	-	1 (0.9)	-	-
背部痛	3 (2.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
筋骨格硬直	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
筋痛	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
筋力低下	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
筋痙縮	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
頚部痛	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	12	9	2	1	-	-
精神障害						
Total Pts With at Least one AE	11 (10.4)	6 (5.7)	6 (5.7)	-	-	-
不眠症	7 (6.6)	4 (3.8)	3 (2.8)	-	-	-
うつ病	2 (1.9)	-	2 (1.9)	-	-	-
適応障害	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
不安	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
落ち着きのなさ	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	12	6	6	-	-	-
肝胆道系障害						
Total Pts With at Least one AE	5 (4.7)	-	1 (0.9)	3 (2.8)	1 (0.9)	-
肝機能異常	2 (1.9)	-	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-
胆管炎	2 (1.9)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
肝障害	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	5	-	1	3	1	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(8 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
血管障害						
Total Pts With at Least one AE	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	-	-	-
高血圧	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
潮紅	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	3	2	1	-	-	-
耳および迷路障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
回転性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
耳鳴	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	2	-	-	-	-
心臓障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
動悸	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
不整脈	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	2	-	-	-	-
腎および尿路障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-
尿閉	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
排尿困難	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	1	1	-	-	-
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）						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
癌疼痛	2 (1.9)	-	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
Total Number of AEs	2	-	1	1	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(9 of 10)

表 2.7.4.7-45　JO20302/21097試験　本剤／GEMとの因果関係が否定できない有害事象（続）

ae17r_s001 Summary of Related Adverse Events by Body System and Intensity
Related Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
生殖系および乳房障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
膣出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-
内分泌障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-
免疫系障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
薬物過敏症	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
Total Number of AEs	1	-	1	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:16　　(10 of 10)

[5.3.5.2-3 表15.3.1-16再掲]

表 2.7.4.7-46　JO20302/21097試験　Grade 3以上の有害事象

ae11g_s001　Summary of Grade 3,4,5 Adverse Events by Body System
Severe (rank>=3) Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No.　(%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	92 (86.8)
Total Number of AEs	366
臨床検査	
Total Pts With at Least one AE	80 (75.5)
好中球数減少	37 (34.9)
白血球数減少	31 (29.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	19 (17.9)
リンパ球数減少	16 (15.1)
血中アミラーゼ増加	16 (15.1)
ヘモグロビン減少	15 (14.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (13.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.4)
血小板数減少	9 (8.5)
ヘマトクリット減少	8 (7.5)
赤血球数減少	8 (7.5)
血中ナトリウム減少	6 (5.7)
血中ビリルビン増加	6 (5.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.7)
血中アルブミン減少	4 (3.8)
体重減少	4 (3.8)
血中カリウム増加	2 (1.9)
血中ブドウ糖減少	2 (1.9)
血中ブドウ糖増加	2 (1.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.9)
血中アミラーゼ減少	1 (0.9)
血中カリウム減少	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)
血中クロール減少	1 (0.9)
Total Number of AEs	221
胃腸障害	
Total Pts With at Least one AE	23 (21.7)
悪心	9 (8.5)
十二指腸狭窄	7 (6.6)
下痢	4 (3.8)
嘔吐	4 (3.8)
腸閉塞	2 (1.9)
イレウス	1 (0.9)
胃出血	1 (0.9)
胃障害	1 (0.9)
胃腸出血	1 (0.9)
便秘	1 (0.9)
肛門脱	1 (0.9)
Total Number of AEs	32

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:06:57　　(1 of 3)

表 2.7.4.7-46　JO20302/21097試験 Grade 3以上の有害事象（続）

ae11g_s001　Summary of Grade 3,4,5 Adverse Events by Body System
Severe (rank>=3) Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No. (%)
肝胆道系障害	
Total Pts With at Least one AE	21 (19.8)
胆管炎	7 (6.6)
胆汁うっ滞性黄疸	7 (6.6)
胆管狭窄	4 (3.8)
肝機能異常	2 (1.9)
胆嚢炎	2 (1.9)
肝障害	1 (0.9)
肝不全	1 (0.9)
急性胆管炎	1 (0.9)
急性胆嚢炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	26
代謝および栄養障害	
Total Pts With at Least one AE	21 (19.8)
食欲不振	18 (17.0)
高血糖	2 (1.9)
低ナトリウム血症	1 (0.9)
糖尿病	1 (0.9)
Total Number of AEs	22
感染症および寄生虫症	
Total Pts With at Least one AE	13 (12.3)
胆道感染	2 (1.9)
爪囲炎	2 (1.9)
肝膿瘍	1 (0.9)
気管支肺炎	1 (0.9)
菌血症	1 (0.9)
細菌性肺炎	1 (0.9)
肺炎	1 (0.9)
皮下組織膿瘍	1 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (0.9)
埋込み部位感染	1 (0.9)
扁桃炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	13
血液およびリンパ系障害	
Total Pts With at Least one AE	13 (12.3)
貧血	9 (8.5)
凝固低下状態	1 (0.9)
骨髄機能不全	1 (0.9)
播種性血管内凝固	1 (0.9)
発熱性好中球減少症	1 (0.9)
Total Number of AEs	13
全身障害および投与局所様態	
Total Pts With at Least one AE	12 (11.3)
倦怠感	4 (3.8)
疲労	4 (3.8)
カテーテル留置部位出血	1 (0.9)
全身健康状態低下	1 (0.9)
多臓器不全	1 (0.9)
発熱	1 (0.9)
Total Number of AEs	12
皮膚および皮下組織障害	
Total Pts With at Least one AE	7 (6.6)
ざ瘡様皮膚炎	3 (2.8)
発疹	3 (2.8)
そう痒症	1 (0.9)
薬疹	1 (0.9)
Total Number of AEs	8

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:06:57　　(2 of 3)

表 2.7.4.7-46　JO20302/21097試験 Grade 3以上の有害事象（続）

ae11g_s001　Summary of Grade 3,4,5 Adverse Events by Body System
Severe (rank>=3) Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No.　(%)
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）	
Total Pts With at Least one AE	5 (4.7)
癌疼痛	4 (3.8)
腫瘍出血	1 (0.9)
Total Number of AEs	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total Pts With at Least one AE	4 (3.8)
間質性肺疾患	2 (1.9)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.9)
胸水	1 (0.9)
Total Number of AEs	4
神経系障害	
Total Pts With at Least one AE	3 (2.8)
感覚鈍麻	1 (0.9)
頭痛	1 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.9)
Total Number of AEs	3
精神障害	
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)
うつ病	1 (0.9)
不安	1 (0.9)
譫妄	1 (0.9)
Total Number of AEs	3
眼障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
後嚢部混濁	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
筋骨格系および結合組織障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
四肢痛	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
血管障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
出血性ショック	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
傷害、中毒および処置合併症	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
医療機器閉塞	1 (0.9)
Total Number of AEs	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:06:57　　(3 of 3)

[5.3.5.2-3 表 12.2.2.3-1再掲]

表 2.7.4.7-47　J020302/21097試験　重篤な有害事象

ae11ser_s001 Summary of Serious Adverse Events by Body System
Serious Adverse Events
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	59 (55.7)
Total Number of AEs	94
肝胆道系障害	
Total Pts With at Least one AE	27 (25.5)
胆汁うっ滞性黄疸	10 (9.4)
胆管炎	8 (7.5)
肝機能異常	3 (2.8)
急性胆管炎	3 (2.8)
胆管狭窄	3 (2.8)
肝不全	1 (0.9)
急性胆嚢炎	1 (0.9)
胆嚢炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	30
胃腸障害	
Total Pts With at Least one AE	20 (18.9)
十二指腸狭窄	5 (4.7)
嘔吐	4 (3.8)
腸閉塞	2 (1.9)
膵炎	2 (1.9)
イレウス	1 (0.9)
悪心	1 (0.9)
胃出血	1 (0.9)
胃障害	1 (0.9)
胃腸出血	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)
急性膵炎	1 (0.9)
十二指腸潰瘍	1 (0.9)
小腸閉塞	1 (0.9)
腹水	1 (0.9)
Total Number of AEs	23
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total Pts With at Least one AE	10 (9.4)
間質性肺疾患	8 (7.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.9)
原因不明の器質化性肺炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	10
全身障害および投与局所様態	
Total Pts With at Least one AE	7 (6.6)
発熱	4 (3.8)
倦怠感	1 (0.9)
全身健康状態低下	1 (0.9)
多臓器不全	1 (0.9)
Total Number of AEs	7
感染症および寄生虫症	
Total Pts With at Least one AE	6 (5.7)
肝膿瘍	1 (0.9)
菌血症	1 (0.9)
細菌性肺炎	1 (0.9)
縦隔炎	1 (0.9)
胆道感染	1 (0.9)
肺炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	6
代謝および栄養障害	
Total Pts With at Least one AE	4 (3.8)
食欲不振	4 (3.8)
Total Number of AEs	4

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:13:16　　(1 of 2)

表 2.7.4.7-47　JO20302/21097試験　重篤な有害事象（続）

ae11ser_s001 Summary of Serious Adverse Events by Body System
Serious Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No.　(%)
臨床検査	
Total Pts With at Least one AE	3 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)
血中ブドウ糖減少	1 (0.9)
Total Number of AEs	4
傷害、中毒および処置合併症	
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)
医療機器合併症	1 (0.9)
医療機器閉塞	1 (0.9)
Total Number of AEs	2
神経系障害	
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)
肝性脳症	1 (0.9)
頭痛	1 (0.9)
Total Number of AEs	2
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）	
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)
癌疼痛	1 (0.9)
腫瘍出血	1 (0.9)
Total Number of AEs	2
血液およびリンパ系障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
播種性血管内凝固	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
血管障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
出血性ショック	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
皮膚および皮下組織障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
薬疹	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
免疫系障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
薬物過敏症	1 (0.9)
Total Number of AEs	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:13:16　　(2 of 2)

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.2-1再掲]

表 2.7.4.7-48　JO20302/21097試験　本剤／GEM との因果関係が否定できない重篤な有害事象

ae11serr_s001 Summary of Serious Related Adverse Events by Body System
Related and Serious Adverse Events
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No.　(%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	26 (24.5)
Total Number of AEs	30
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total Pts With at Least one AE	9 (　8.5)
間質性肺疾患	8 (　7.5)
原因不明の器質化性肺炎	1 (　0.9)
Total Number of AEs	9
胃腸障害	
Total Pts With at Least one AE	7 (　6.6)
嘔吐	2 (　1.9)
悪心	1 (　0.9)
胃腸出血	1 (　0.9)
下痢	1 (　0.9)
腹水	1 (　0.9)
膵炎	1 (　0.9)
Total Number of AEs	7
代謝および栄養障害	
Total Pts With at Least one AE	4 (　3.8)
食欲不振	4 (　3.8)
Total Number of AEs	4
全身障害および投与局所様態	
Total Pts With at Least one AE	3 (　2.8)
発熱	2 (　1.9)
倦怠感	1 (　0.9)
Total Number of AEs	3
肝胆道系障害	
Total Pts With at Least one AE	2 (　1.9)
肝機能異常	2 (　1.9)
Total Number of AEs	2
臨床検査	
Total Pts With at Least one AE	2 (　1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (　0.9)
血中ブドウ糖減少	1 (　0.9)
Total Number of AEs	2
感染症および寄生虫症	
Total Pts With at Least one AE	1 (　0.9)
菌血症	1 (　0.9)
Total Number of AEs	1
神経系障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (　0.9)
頭痛	1 (　0.9)
Total Number of AEs	1
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）	
Total Pts With at Least one AE	1 (　0.9)
癌疼痛	1 (　0.9)
Total Number of AEs	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:13:29　　(1 of 1)

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.2-2再掲]

表 2.7.4.7-49　J020302/21097試験　本剤の投与中止に至った有害事象

ae11dis_t_s001　Summary of Adverse Events Leading to Ro50-8231 Dose Discontinuation
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No.　(%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Pts with at Least one AE	30 (28.3)
Total Number of AEs	34
胃腸障害	
Total Pts With at Least one AE	8 (7.5)
悪心	1 (0.9)
胃出血	1 (0.9)
胃腸出血	1 (0.9)
急性膵炎	1 (0.9)
十二指腸狭窄	1 (0.9)
腸閉塞	1 (0.9)
嘔吐	1 (0.9)
膵炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total Pts With at Least one AE	6 (5.7)
間質性肺疾患	5 (4.7)
原因不明の器質化性肺炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	6
臨床検査	
Total Pts With at Least one AE	6 (5.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)
血小板数減少	1 (0.9)
血中アミラーゼ増加	1 (0.9)
Total Number of AEs	6
代謝および栄養障害	
Total Pts With at Least one AE	3 (2.8)
食欲不振	3 (2.8)
脱水	1 (0.9)
Total Number of AEs	4
肝胆道系障害	
Total Pts With at Least one AE	3 (2.8)
肝機能異常	1 (0.9)
肝障害	1 (0.9)
急性胆管炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	3
全身障害および投与局所様態	
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)
発熱	1 (0.9)
疲労	1 (0.9)
Total Number of AEs	2
感染症および寄生虫症	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
爪囲炎	1 (0.9)
Total Number of AEs	1
筋骨格系および結合組織障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)
四肢痛	1 (0.9)
Total Number of AEs	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

表 2.7.4.7-49　JO20302/21097試験　本剤の投与中止に至った有害事象（続）

ae11dis_t_s001　Summary of Adverse Events Leading to Ro50-8231 Dose Discontinuation
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	Ro50-8231 100MG/DAY N = 106 No.　(%)
血管障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (　0.9)
出血性ショック	1 (　0.9)
Total Number of AEs	1
精神障害	
Total Pts With at Least one AE	1 (　0.9)
譫妄	1 (　0.9)
Total Number of AEs	1
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）	
Total Pts With at Least one AE	1 (　0.9)
腫瘍出血	1 (　0.9)
Total Number of AEs	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 18MAR2009:16:10:13　　(2 of 2)

[5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-1再掲]

表 2.7.4.7-50　J020302/21097試験　5%以上発現した有害事象：性別ごとの発現率

ae13sex5_s001　Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and Sex
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	FEMALE N = 50 No. (%)	MALE N = 56 No. (%)
臨床検査		
白血球数減少	39 (78.0)	46 (82.1)
血小板数減少	32 (64.0)	45 (80.4)
ヘモグロビン減少	34 (68.0)	42 (75.0)
ヘマトクリット減少	30 (60.0)	43 (76.8)
好中球数減少	35 (70.0)	38 (67.9)
赤血球数減少	32 (64.0)	40 (71.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	30 (60.0)	40 (71.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (58.0)	39 (69.6)
体重減少	37 (74.0)	31 (55.4)
血中アルブミン減少	24 (48.0)	28 (50.0)
リンパ球数減少	19 (38.0)	29 (51.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (30.0)	32 (57.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (32.0)	28 (50.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	19 (38.0)	23 (41.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	17 (34.0)	21 (37.5)
総蛋白減少	11 (22.0)	18 (32.1)
血中ビリルビン増加	15 (30.0)	11 (19.6)
血小板数増加	11 (22.0)	13 (23.2)
血中アミラーゼ増加	9 (18.0)	15 (26.8)
白血球数増加	11 (22.0)	10 (17.9)
尿中蛋白陽性	7 (14.0)	13 (23.2)
尿中血陽性	8 (16.0)	11 (19.6)
血中ブドウ糖増加	6 (12.0)	11 (19.6)
好中球数増加	9 (18.0)	8 (14.3)
単球数減少	6 (12.0)	11 (19.6)
血中尿素増加	4 (8.0)	12 (21.4)
血中カリウム増加	6 (12.0)	5 (8.9)
血中クレアチニン増加	3 (6.0)	8 (14.3)
血中カリウム減少	8 (16.0)	2 (3.6)
血中コレステロール減少	2 (4.0)	8 (14.3)
好酸球数減少	4 (8.0)	6 (10.7)
単球数増加	3 (6.0)	7 (12.5)
尿中ブドウ糖陽性	4 (8.0)	6 (10.7)
血圧上昇	5 (10.0)	3 (5.4)
血中クロール減少	5 (10.0)	3 (5.4)
血中ナトリウム減少	6 (12.0)	2 (3.6)
細胞マーカー増加	3 (6.0)	5 (8.9)
尿中ウロビリン陽性	1 (2.0)	5 (8.9)
血中コレステロール増加	-	5 (8.9)
血中尿素減少	5 (10.0)	-
体重増加	-	5 (8.9)
臨床検査異常	2 (4.0)	3 (5.4)
血圧低下	3 (6.0)	-
好酸球数増加	-	3 (5.4)
胃腸障害		
悪心	29 (58.0)	32 (57.1)
下痢	26 (52.0)	32 (57.1)
便秘	20 (40.0)	25 (44.6)
口内炎	21 (42.0)	18 (32.1)
嘔吐	18 (36.0)	19 (33.9)
腹部膨満	6 (12.0)	6 (10.7)
口唇炎	4 (8.0)	6 (10.7)
十二指腸狭窄	3 (6.0)	4 (7.1)
痔核	3 (6.0)	3 (5.4)
腹痛	3 (6.0)	3 (5.4)
膵炎	2 (4.0)	3 (5.4)
口内乾燥	3 (6.0)	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE13 01JUN2009:14:03:48　　(1 of 2)

表 2.7.4.7-50　J020302/21097試験　5%以上発現した有害事象：性別ごとの発現率（続）

ae13sex5_s001　Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and Sex
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	FEMALE N = 50 No. (%)	MALE N = 56 No. (%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	35 (70.0)	43 (76.8)
そう痒症	25 (50.0)	32 (57.1)
皮膚乾燥	31 (62.0)	19 (33.9)
脱毛症	16 (32.0)	11 (19.6)
ざ瘡様皮膚炎	13 (26.0)	12 (21.4)
剥脱性発疹	4 (8.0)	7 (12.5)
皮膚剥脱	6 (12.0)	2 (3.6)
色素沈着障害	4 (8.0)	1 (1.8)
ざ瘡	1 (2.0)	3 (5.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (6.0)	1 (1.8)
全身障害および投与局所様態		
疲労	29 (58.0)	31 (55.4)
発熱	23 (46.0)	17 (30.4)
倦怠感	6 (12.0)	11 (19.6)
末梢性浮腫	6 (12.0)	3 (5.4)
浮腫	3 (6.0)	4 (7.1)
注射部位疼痛	1 (2.0)	4 (7.1)
代謝および栄養障害		
食欲不振	42 (84.0)	39 (69.6)
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）		
癌疼痛	24 (48.0)	34 (60.7)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	7 (14.0)	11 (19.6)
鼻咽頭炎	7 (14.0)	6 (10.7)
胆道感染	3 (6.0)	1 (1.8)
肺炎	1 (2.0)	3 (5.4)
神経系障害		
味覚異常	15 (30.0)	10 (17.9)
頭痛	6 (12.0)	1 (1.8)
肝胆道系障害		
胆管炎	7 (14.0)	7 (12.5)
胆汁うっ滞性黄疸	6 (12.0)	4 (7.1)
急性胆管炎	1 (2.0)	3 (5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	8 (16.0)	2 (3.6)
鼻出血	3 (6.0)	6 (10.7)
間質性肺疾患	3 (6.0)	5 (8.9)
精神障害		
不眠症	11 (22.0)	11 (19.6)
うつ病	3 (6.0)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (14.0)	4 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (6.0)	2 (3.6)
四肢痛	3 (6.0)	1 (1.8)
免疫系障害		
薬物過敏症	4 (8.0)	-
眼障害		
結膜炎	3 (6.0)	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE13 01JUN2009:14:03:48　　(2 of 2)

[5.3.5.2-3 表15.3.5-33再掲]

表 2.7.4.7-51　J020302/21097試験　5%以上発現した有害事象：年齢別の発現率

ae13age5_s001 Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and Age at Baseline
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	AGE < 65 N = 65 No. (%)	AGE >= 65 N = 41 No. (%)
臨床検査		
白血球数減少	52 (80.0)	33 (80.5)
血小板数減少	48 (73.8)	29 (70.7)
ヘモグロビン減少	48 (73.8)	28 (68.3)
ヘマトクリット減少	46 (70.8)	27 (65.9)
好中球数減少	47 (72.3)	26 (63.4)
赤血球数減少	45 (69.2)	27 (65.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	42 (64.6)	28 (68.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (60.0)	29 (70.7)
体重減少	37 (56.9)	31 (75.6)
血中アルブミン減少	34 (52.3)	18 (43.9)
リンパ球数減少	30 (46.2)	18 (43.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	31 (47.7)	16 (39.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	29 (44.6)	15 (36.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	24 (36.9)	18 (43.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	22 (33.8)	16 (39.0)
総蛋白減少	20 (30.8)	9 (22.0)
血中ビリルビン増加	17 (26.2)	9 (22.0)
血小板数増加	12 (18.5)	12 (29.3)
血中アミラーゼ増加	15 (23.1)	9 (22.0)
白血球数増加	10 (15.4)	11 (26.8)
尿中蛋白陽性	13 (20.0)	7 (17.1)
尿中血陽性	12 (18.5)	7 (17.1)
血中ブドウ糖増加	10 (15.4)	7 (17.1)
好中球数増加	9 (13.8)	8 (19.5)
単球数減少	12 (18.5)	5 (12.2)
血中尿素増加	8 (12.3)	8 (19.5)
血中カリウム増加	6 (9.2)	5 (12.2)
血中クレアチニン増加	6 (9.2)	5 (12.2)
血中カリウム減少	6 (9.2)	4 (9.8)
血中コレステロール減少	7 (10.8)	3 (7.3)
好酸球数減少	5 (7.7)	5 (12.2)
単球数増加	6 (9.2)	4 (9.8)
尿中ブドウ糖陽性	6 (9.2)	4 (9.8)
血圧上昇	7 (10.8)	1 (2.4)
血中クロール減少	5 (7.7)	3 (7.3)
血中ナトリウム減少	6 (9.2)	2 (4.9)
細胞マーカー増加	6 (9.2)	2 (4.9)
尿中ウロビリン陽性	3 (4.6)	3 (7.3)
血中コレステロール増加	5 (7.7)	-
血中尿素減少	2 (3.1)	3 (7.3)
体重増加	4 (6.2)	1 (2.4)
臨床検査異常	2 (3.1)	3 (7.3)
胃腸障害		
悪心	38 (58.5)	23 (56.1)
下痢	39 (60.0)	19 (46.3)
便秘	25 (38.5)	20 (48.8)
口内炎	21 (32.3)	18 (43.9)
嘔吐	22 (33.8)	15 (36.6)
腹部膨満	7 (10.8)	5 (12.2)
口唇炎	4 (6.2)	6 (14.6)
十二指腸狭窄	3 (4.6)	4 (9.8)
痔核	2 (3.1)	4 (9.8)
腹痛	4 (6.2)	2 (4.9)
膵炎	4 (6.2)	1 (2.4)
胃不快感	1 (1.5)	3 (7.3)
口内乾燥	-	3 (7.3)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE13 01JUN2009:14:04:00　　(1 of 2)

表 2.7.4.7-51　J020302/21097試験　5%以上発現した有害事象：年齢別の発現率（続）

ae13age5_s001　Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and Age at Baseline
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	AGE < 65 N = 65 No. (%)	AGE >= 65 N = 41 No. (%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	49 (75.4)	29 (70.7)
そう痒症	40 (61.5)	17 (41.5)
皮膚乾燥	30 (46.2)	20 (48.8)
脱毛症	19 (29.2)	8 (19.5)
ざ瘡様皮膚炎	18 (27.7)	7 (17.1)
剥脱性発疹	4 (6.2)	7 (17.1)
皮膚剥脱	3 (4.6)	5 (12.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (6.2)	-
全身障害および投与局所様態		
疲労	35 (53.8)	25 (61.0)
発熱	24 (36.9)	16 (39.0)
倦怠感	9 (13.8)	8 (19.5)
末梢性浮腫	4 (6.2)	5 (12.2)
浮腫	3 (4.6)	4 (9.8)
注射部位疼痛	2 (3.1)	3 (7.3)
悪寒	-	3 (7.3)
代謝および栄養障害		
食欲不振	48 (73.8)	33 (80.5)
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）		
癌疼痛	36 (55.4)	22 (53.7)
神経系障害		
味覚異常	10 (15.4)	15 (36.6)
頭痛	6 (9.2)	1 (2.4)
浮動性めまい	1 (1.5)	3 (7.3)
体位性めまい	-	3 (7.3)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	13 (20.0)	5 (12.2)
鼻咽頭炎	11 (16.9)	2 (4.9)
胆道感染	1 (1.5)	3 (7.3)
上気道感染	-	3 (7.3)
肝胆道系障害		
胆管炎	6 (9.2)	8 (19.5)
胆汁うっ滞性黄疸	4 (6.2)	6 (14.6)
胆管狭窄	1 (1.5)	3 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	6 (9.2)	4 (9.8)
鼻出血	6 (9.2)	3 (7.3)
間質性肺疾患	6 (9.2)	2 (4.9)
精神障害		
不眠症	14 (21.5)	8 (19.5)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4 (6.2)	7 (17.1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1 (1.5)	4 (9.8)
四肢痛	4 (6.2)	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE13 01JUN2009:14:04:00　　(2 of 2)

[5.3.5.2-3 表15.3.5-34再掲]

表 2.7.4.7-52　JO20302/21097試験　5%以上発現した有害事象：ECOG PS 別の発現率

ae13ps5_s001　Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and PS at Baseline
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	PS 0 N = 80 No. (%)	PS 1 N = 26 No. (%)
臨床検査		
白血球数減少	65 (81.3)	20 (76.9)
血小板数減少	57 (71.3)	20 (76.9)
ヘモグロビン減少	57 (71.3)	19 (73.1)
ヘマトクリット減少	55 (68.8)	18 (69.2)
好中球数減少	58 (72.5)	15 (57.7)
赤血球数減少	55 (68.8)	17 (65.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	51 (63.8)	19 (73.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (61.3)	19 (73.1)
体重減少	49 (61.3)	19 (73.1)
血中アルブミン減少	38 (47.5)	14 (53.8)
リンパ球数減少	37 (46.3)	11 (42.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (43.8)	12 (46.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	28 (35.0)	16 (61.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	34 (42.5)	8 (30.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	29 (36.3)	9 (34.6)
総蛋白減少	24 (30.0)	5 (19.2)
血中ビリルビン増加	19 (23.8)	7 (26.9)
血小板数増加	16 (20.0)	8 (30.8)
血中アミラーゼ増加	21 (26.3)	3 (11.5)
白血球数増加	16 (20.0)	5 (19.2)
尿中蛋白陽性	14 (17.5)	6 (23.1)
尿中血陽性	16 (20.0)	3 (11.5)
血中ブドウ糖増加	12 (15.0)	5 (19.2)
好中球数増加	13 (16.3)	4 (15.4)
単球数減少	14 (17.5)	3 (11.5)
血中尿素増加	11 (13.8)	5 (19.2)
血中カリウム増加	7 (8.8)	4 (15.4)
血中クレアチニン増加	8 (10.0)	3 (11.5)
血中カリウム減少	7 (8.8)	3 (11.5)
血中コレステロール減少	9 (11.3)	1 (3.8)
好酸球数減少	9 (11.3)	1 (3.8)
単球数増加	8 (10.0)	2 (7.7)
尿中ブドウ糖陽性	6 (7.5)	4 (15.4)
血圧上昇	8 (10.0)	-
血中クロール減少	6 (7.5)	2 (7.7)
血中ナトリウム減少	6 (7.5)	2 (7.7)
細胞マーカー増加	6 (7.5)	2 (7.7)
尿中ウロビリン陽性	3 (3.8)	3 (11.5)
血中コレステロール増加	4 (5.0)	1 (3.8)
血中尿素減少	5 (6.3)	-
体重増加	4 (5.0)	1 (3.8)
臨床検査異常	5 (6.3)	-
血圧低下	1 (1.3)	2 (7.7)
好酸球数増加	1 (1.3)	2 (7.7)
血中ブドウ糖減少	-	2 (7.7)
心拍数増加	-	2 (7.7)
体温上昇	-	2 (7.7)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

表 2.7.4.7-52　JO20302/21097試験　5%以上発現した有害事象：ECOG PS 別の発現率（続）

ae13ps5_s001　Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and PS at Baseline
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	PS 0 N = 80 No. (%)	PS 1 N = 26 No. (%)
胃腸障害		
悪心	44 (55.0)	17 (65.4)
下痢	41 (51.3)	17 (65.4)
便秘	34 (42.5)	11 (42.3)
口内炎	34 (42.5)	5 (19.2)
嘔吐	23 (28.8)	14 (53.8)
腹部膨満	8 (10.0)	4 (15.4)
口唇炎	9 (11.3)	1 (3.8)
十二指腸狭窄	3 (3.8)	4 (15.4)
痔核	5 (6.3)	1 (3.8)
腹痛	5 (6.3)	1 (3.8)
膵炎	4 (5.0)	1 (3.8)
胃不快感	4 (5.0)	-
口内乾燥	1 (1.3)	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	59 (73.8)	19 (73.1)
そう痒症	46 (57.5)	11 (42.3)
皮膚乾燥	42 (52.5)	8 (30.8)
脱毛症	22 (27.5)	5 (19.2)
ざ瘡様皮膚炎	19 (23.8)	6 (23.1)
剥脱性発疹	8 (10.0)	3 (11.5)
皮膚剥脱	6 (7.5)	2 (7.7)
色素沈着障害	3 (3.8)	2 (7.7)
ざ瘡	4 (5.0)	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (5.0)	-
全身障害および投与局所様態		
疲労	46 (57.5)	14 (53.8)
発熱	30 (37.5)	10 (38.5)
倦怠感	12 (15.0)	5 (19.2)
末梢性浮腫	4 (5.0)	5 (19.2)
浮腫	6 (7.5)	1 (3.8)
注射部位疼痛	5 (6.3)	-
代謝および栄養障害		
食欲不振	59 (73.8)	22 (84.6)
低血糖症	1 (1.3)	2 (7.7)
脱水	-	2 (7.7)
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）		
癌疼痛	41 (51.3)	17 (65.4)
神経系障害		
味覚異常	20 (25.0)	5 (19.2)
頭痛	5 (6.3)	2 (7.7)
浮動性めまい	2 (2.5)	2 (7.7)
肝胆道系障害		
胆管炎	11 (13.8)	3 (11.5)
胆汁うっ滞性黄疸	6 (7.5)	4 (15.4)
急性胆管炎	4 (5.0)	-
胆管狭窄	2 (2.5)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	15 (18.8)	3 (11.5)
鼻咽頭炎	11 (13.8)	2 (7.7)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

表 2.7.4.7-52　JO20302/21097試験　5%以上発現した有害事象：ECOG PS 別の発現率（続）

ae13ps5_s001　Summary of Adverse Events with an Incidence Rate of at Least 5% by Body System and PS at Baseline
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION

Body System/ Adverse Event	PS 0 N = 80 No. (%)	PS 1 N = 26 No. (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	9 (11.3)	1 (3.8)
鼻出血	7 (8.8)	2 (7.7)
間質性肺疾患	6 (7.5)	2 (7.7)
精神障害		
不眠症	17 (21.3)	5 (19.2)
血液およびリンパ系障害		
貧血	9 (11.3)	2 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4 (5.0)	1 (3.8)
四肢痛	4 (5.0)	-
免疫系障害		
薬物過敏症	4 (5.0)	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE13 01JUN2009:14:04:11　(3 of 3)

[5.3.5.2-3 表15.3.5-35再掲]

表 2.7.4.7-53　JO20302/21097試験　出血性事象の発現率

ae17hem_s001 Summary of Hemorragic Disorders by Intensity
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading 1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	22 (20.8)	17 (16.0)	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)
Total Number of AEs	29	21	2	1	2	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Total Pts With at Least one AE	9 (8.5)	9 (8.5)	-	-	-	-
鼻出血	9 (8.5)	9 (8.5)	-	-	-	-
喀血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	10	10	-	-	-	-
胃腸障害						
Total Pts With at Least one AE	8 (7.5)	5 (4.7)	1 (0.9)	-	-	2 (1.9)
メレナ	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
胃出血	2 (1.9)	-	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)
歯肉出血	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
胃腸出血	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
肛門出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	8	5	1	-	-	2
眼障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
網膜出血	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	2	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	-	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-
播種性血管内凝固	2 (1.9)	-	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-
Total Number of AEs	2	-	1	-	1	-
全身障害および投与局所様態						
Total Pts With at Least one AE	2 (1.9)	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-
カテーテル留置部位出血	1 (0.9)	-	-	1 (0.9)	-	-
注射部位内出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	2	1	-	1	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:29　　(1 of 2)

表 2.7.4.7-53　J020302/21097試験　出血性事象の発現率（続）

ae17hem_s001 Summary of Hemorragic Disorders by Intensity
Protocol(s): J021097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
血管障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
出血性ショック	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.9)
Total Number of AEs	1	-	-	-	-	1
傷害、中毒および処置合併症						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
皮下血腫	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-
生殖系および乳房障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
膣出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
皮膚出血	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-
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）						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-
腫瘍出血	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-
Total Number of AEs	1	-	-	-	1	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:29　　(2 of 2)

[5.3.5.2-3 表15.3.1-17再掲]

表 2.7.4.7-54　JO20302/21097試験　ILD 様事象の発現率

ae17ild_s001 Summary of ILD-like Events by Intensity
Protocol(s): JO20302
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading				
		1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	9 (8.5)	4 (3.8)	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-
Total Number of AEs	9	4	3	2	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Total Pts With at Least one AE	9 (8.5)	4 (3.8)	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-
間質性肺疾患	8 (7.5)	4 (3.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	-	-
原因不明の器質化性肺炎	1 (0.9)	-	1 (0.9)	-	-	-
Total Number of AEs	9	4	3	2	-	-

Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 28OCT2008:14:44:21　　(1 of 1)

[5.3.5.2-1 表15.3.1-17再掲]

表 2.7.4.7-55　JO20302/21097試験　RASHの発現率

ae17sr_s001 Summary of RASH by Intensity
Protocol(s): JO21097
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
SAFETY POPULATION
Treatment: Ro50-8231 100MG/DAY; N = 106

Body System/ Adverse Event	Total	CTC Grading 1	2	3	4	5
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	99 (93.4)	41 (38.7)	64 (60.4)	6 (5.7)	-	-
Total Number of AEs	122	48	68	6	-	-
皮膚および皮下組織障害						
Total Pts With at Least one AE	99 (93.4)	41 (38.7)	64 (60.4)	6 (5.7)	-	-
発疹	78 (73.6)	29 (27.4)	46 (43.4)	3 (2.8)	-	-
ざ瘡様皮膚炎	25 (23.6)	7 (6.6)	15 (14.2)	3 (2.8)	-	-
剥脱性発疹	11 (10.4)	7 (6.6)	4 (3.8)	-	-	-
ざ瘡	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	-	-	-
紅斑	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
湿疹	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	121	47	68	6	-	-
感染症および寄生虫症						
Total Pts With at Least one AE	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
膿疱性皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 10.0.
Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
AE17 18MAR2009:16:09:40　　(1 of 1)

[5.3.5.2-3 表15.3.1-18再掲]

表 2.7.4.7-56　海外臨床試験（PA.3試験及び OSI-774-155試験）における死亡例一覧（試験中及び最終投与後30日以内）

Trial/ Source	Treatment Arm	Patient ID	Age (yrs)	Gender	Days from Last Dose to Death	Duration of Exposure (Days)	Fatal Adverse Event	Erlotinib Causality	Other Medications	Other Medical Conditions	Location of Narrative Description
PA.3試験	Gemcitabine + Erlotinib	[redacted]	69	Male	2	196	Pneumonia	Unrelated	None	Hypertension Chagas' disease	CSR
		*B-6	62	Male	7	54			None	Smoking, chronic gastritis, colon adenocarcinoma	CSR
		*B-3	69	Male	2	48	Pneumonitis	Possible	Sulfamethoxazole, salbutamol, ipratropium, ciprofloxacin	Ischemic heart disease, DVT, hypercholesterolemia	CSR
		*B-5	63	Male	14	36	Infection	Unrelated	Bromazepam, metformin, amitriptyline, omeprazole, fluoxetine	Diabetes	CSR
			63	Male	14	36	Sepsis	Unrelated			CSR
		[redacted]	50	Male	1	56	Myocardial ischaemia	Unrelated	Docusate, prochlorperazine	Diabetes, microalbuminuria	CSR
		[redacted]*	67	Female	2	21	Malignant neoplasm progression	Unlikely	None	Diabetes, hypertension, hiatal hernia, hypothyroidism	CSR
			67	Female	2	21	Pneumonia	Possible			CSR
		[redacted]	69	Female	18	45	Pneumonia	Possible	Morphine	None	CSR
		[redacted]	72	Male	4	112	Renal insufficiency	Unlikely	Furosemide, erythropoietin, baclosal	Hypertension, non insulin-dependent diabetes mellitus	CSR
		[redacted]	51	Female	7	49			Insulin, lorazepam, panadeine, promethazine	Diabetes mellitus, hypertension	CSR
		[redacted]	71	Male	4	455	Cardiac ventricular disorder	Unrelated	None	Asthma	CSR
		[redacted]	72	Male	30	353			None	Hypertension, hypercholesterolemia, gastroesophageal reflux disease	CSR
		*B-4	72	Male	11	8	Cerebral haemorrhage	Possible	None	Hypothyroidism	CSR
			72	Male	11	8	Malignant neoplasm progression	Unrelated			CSR
		[redacted]	62	Male	3	45	Gastrointestinal haemorrhage	Unlikely	Dolasetron, amlodipine, cyproheptadine, atenolol, temazepam, fosinopril, hydrochlorothiazide insulin	Myocardial infarction, psoriasis, diabetes mellitus, pulmonary fibrosis, hypertension, tobacco abuse, diverticular disease	CSR

*新薬承認情報提供時に置き換え

Trial/ Source	Treatment Arm	Patient ID	Age (yrs)	Gender	Days from Last Dose to Death	Duration of Exposure (Days)	Fatal Adverse Event	Erlotinib Causality	Other Medications	Other Medical Conditions	Location of Narrative Description
PA.3試験	Gemcitabine + Erlotinib	*B-2	58	Male	15	166	Neutropenic sepsis	Unrelated	Bumetanide, filgrastim, pantoprazole sodium	None	CSR
		[redacted]	69	Female	8	110	Duodenal ulcer	Unrelated	Pantoprazole, promethazine, levothyroxine, warfarin, prednisone, escitalopram	Idiopathic pulmonary fibrosis, hypertension, DVT, pulmonary embolism, hypothyroidism, Raynaud's disease	CSR
	Gemcitabine + Placebo	[redacted]	50	Female	19	14	Sepsis	Unlikely	None	Diabetes	CSR
		[redacted]*	54	Male	23	169			Insulin	Diabetes	CSR
		[redacted]	36	Male	1	119	Myocardial ischaemia	Unrelated	Furosemide, spironolactone, docusate, ondansetron, ranitidine, lorazepam	Hiatus hernia, kyphosis of the thoracic spine	CSR
		[redacted]*	66	Male	1	36	Sudden death	Possible	Pindolol, atorvastatin, metformin, insulin, dexamethasone, docusate, metoclopramide, pantoprazole, dimenhydrinate, nystatin, heparin, ciprofloxacin, midazolam, lorazepam, paracetamol, acyclovir	Myocardial infarction, hyperlipidemia, diabetes, hypertension	CSR
		[redacted]	74	Male	25	46			Bisoprolol, granisetron	None	CSR
		[redacted]	79	Male	6	43	Broncho-pneumonia	Unlikely	Fentanyl patch, tamsulosin, lansoprazole	None	CSR
		[redacted]	55	Male	8	82	Infection	Possible	Granisetron hydrochloride, metoclopramide, spironolactone	None	CSR
			55	Male	8	82	Pneumonia	Possible			CSR
		[redacted]	74	Male	11	43	Road traffic accident	Unrelated	None	Hypertension, hypercholesterolemia, atrial fibrillation, DVT, diabetes	CSR
		[redacted]	92	Female	6	145	Cardiac ventricular disorder	Unrelated	Levofloxacin	Barrett's esophagitis, esophagitis, duodenitis, anemia, pulmonary embolism, hypothyroidism, hiatal hernia	CSR
		[redacted]	63	Male	2	86	Thrombosis	Unlikely	Dexamethasone, ranitidine, guaifenesin	None	CSR

*新薬承認情報提供時に置き換え

Trial/ Source	Treatment Arm	Patient ID	Age (yrs)	Gender	Days from Last Dose to Death	Duration of Exposure (Days)	Fatal Adverse Event	Erlotinib Causality	Other Medications	Other Medical Conditions	Location of Narrative Description
PA3試験	Gemcitabine + Placebo	[redacted]	74	Male	8	169			Furosemide, diltiazem, fosinopril, potassium, tamsulosin, lansoprazole, hydrocodone/ acetaminophen, temazepam, salmeterol, fluticasone, albuterol	Emphysema, COPD, hypertension, supraventricular tachycardia	CSR
OSI-774-155 試験	Cohort 1	*C-1	69	Male	29	54	Disease Progression	Unrelated	Oxycodone, celecoxib	Hypotension, controlled atrial flutter, abdominal pain	CSR
		*C-4	57	Male	8	8	Disease Progression	Remote	Codeine, diazepam	Dyspnea on exertion	CSR
	Cohort 2	*C-10	62	Female	26	51	Disease Progression	Unrelated	Bupropion, esomeprazole, levothyroxine, loperamide, pancrelipase	Arthritis, dermatitis, hiatal hernia, smoking, hypothyroidism, pancreatitis, anemia, osteoporosis, depression, dyspnea on exertion, esophageal reflux disease, nausea, diarrhea, constipation	CSR
	Cohort 3	*C-11	70	Male	14	151	Acute respiratory distress syndrome	Possible	Warfarin, insulin, metoprolol, prochlorperazine	Coronary artery disease, myocardial infarction, scarlet fever, benign prostatic hypertrophy, smoking, controlled diabetes, hypertension, hyperlipidemia.	CSR
		*C-25	79	Female	22	52	Disease Progression	Unrelated	Fentanyl, amitriptyline, medroxy progesterone, levothyroxine	Breast cancer, melanoma, nephrolithiasis, hypothyroidism, hyperlipidemia, osteoarthritis, weight loss	CSR

* 150 mg dose group　[5.3.5.3-2 Table 79より引用]

注）　*B-1　は死亡日誤入力のため本表作成の元となるデータベース上で試験中及び最終投与後30日以内の死亡として扱われておらず，本表には含まれていない。