

アキシチニブ

インライタ[®]錠 1 mg

インライタ[®]錠 5 mg

第2部（モジュール2）CTDの概要

2.7.6 付録（治験薬との因果関係を否定できない 重篤な有害事象が発現した症例の詳細）

ファイザー株式会社

目次

1	A4060010 試験（5.3.3.2.1）	5
1.1	被験者 ID : 0004	5
1.2	被験者 ID : 0006	7
1.3	被験者 ID : 0008	9
1.4	被験者 ID : 0010	11
1.5	被験者 ID : 0020	12
1.6	被験者 ID : 0022	14
1.7	被験者 ID : 0032	16
2	A40601032 試験（5.3.5.1.1）	18
2.1	被験者 ID : 10621001	18
2.2	被験者 ID : 10811005	19
2.3	被験者 ID : 11191005	20
2.4	被験者 ID : 11561004	21
2.5	被験者 ID : 11671002	23
2.6	被験者 ID : 10771006	24
2.7	被験者 ID : 11541004	25
2.8	被験者 ID : 11821003	26
2.9	被験者 ID : 11831004	27
2.10	被験者 ID : 10221010	28
2.11	被験者 ID : 10731001	29
2.12	被験者 ID : 10871007	31
2.13	被験者 ID : 11091003	32
2.14	被験者 ID : 11551015	33
2.15	被験者 ID : 11571002	34
2.16	被験者 ID : 12441003	35
2.17	被験者 ID : 12521002	36
2.18	被験者 ID : 10221008	38
2.19	被験者 ID : 10241003	39
2.20	被験者 ID : 10241004	40
2.21	被験者 ID : 10551001	41
2.22	被験者 ID : 10561002	42
2.23	被験者 ID : 10591005	43
2.24	被験者 ID : 10871001	45
2.25	被験者 ID : 10871016	46
2.26	被験者 ID : 10941003	48
2.27	被験者 ID : 10991007	50

2.28	被験者 ID : 11071002	51
2.29	被験者 ID : 11111005	53
2.30	被験者 ID : 11301004	54
2.31	被験者 ID : 11351013	55
2.32	被験者 ID : 11371005	56
2.33	被験者 ID : 11391001	57
2.34	被験者 ID : 11481010	58
2.35	被験者 ID : 11491003	59
2.36	被験者 ID : 11561002	60
2.37	被験者 ID : 12061001	62
2.38	被験者 ID : 12281004	63
2.39	被験者 ID : 10601011	65
2.40	被験者 ID : 10811002	66
2.41	被験者 ID : 10931001	67
2.42	被験者 ID : 10981015	68
2.43	被験者 ID : 11071001	69
2.44	被験者 ID : 11911007	70
2.45	被験者 ID : 12281002	71
2.46	被験者 ID : 11101010	74
3	A4061012 試験 (5.3.5.2.1)	75
3.1	被験者 ID : 10011002	75
3.2	被験者 ID : 10031001	76
3.3	被験者 ID : 10031007	77
3.4	被験者 ID : 10031010	79
3.5	被験者 ID : 10031011	80
3.6	被験者 ID : 10041004	83
3.7	被験者 ID : 10071003	84
3.8	被験者 ID : 10071004	85
3.9	被験者 ID : 10071006	86
3.10	被験者 ID : 10081001	90
3.11	被験者 ID : 10091001	92
3.12	被験者 ID : 10091003	93
4	A4061023 試験 (5.3.5.2.2)	95
4.1	被験者 ID : 10011003	95
4.2	被験者 ID : 10011004	97
4.3	被験者 ID : 10011007	100
4.4	被験者 ID : 10011008	102

4.5	被験者 ID : 10021002.....	104
4.6	被験者 ID : 10021004.....	106
4.7	被験者 ID : 10021006.....	109
4.8	被験者 ID : 10021007.....	111
4.9	被験者 ID : 10031011.....	112
4.10	被験者 ID : 10031018.....	114
4.11	被験者 ID : 10041002.....	115
4.12	被験者 ID : 10041004.....	116
4.13	被験者 ID : 10051002.....	117
4.14	被験者 ID : 10051008.....	118
4.15	被験者 ID : 10051009.....	119
4.16	被験者 ID : 10051017.....	120
5	A4061035 試験 (5.3.5.2.4)	122
5.1	被験者 ID : 10021001.....	122
5.2	被験者 ID : 10021003.....	124
5.3	被験者 ID : 10021004.....	125
5.4	被験者 ID : 10041003.....	126
5.5	被験者 ID : 10051005.....	129
5.6	被験者 ID : 10071001.....	130
5.7	被験者 ID : 10071005.....	132
5.8	被験者 ID : 10091001.....	134
5.9	被験者 ID : 10091004.....	136
5.10	被験者 ID : 10121001.....	137
5.11	被験者 ID : 10171001.....	139
5.12	被験者 ID : 10191001.....	141
5.13	被験者 ID : 10171002.....	144

1 A4060010 試験（5.3.3.2.1）

1.1 被験者 ID : 0004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	背部痛、糞塊、高血圧、上室性頻脈、大発作痙攣
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：10 mg 1 日 2 回（BID），2002/05/16～継続
0004 (001-A406-M0200002) 女・43 歳・黒人	経過・処置	<p>初回報告 2002/06/19： 患者は 6～7 日間便通がないため、2002/06/15 に救急治療室を受診し、そのまま入院して、指による排便を受けた。2002/06/19 に退院した後、患者は主治医を受診し、さらに検査を受けるために再入院することになった。患者は進行した転移性乳癌を有している。治験実施施設は、両方の重篤な有害事象の発現日を特定できなかった。治験責任医師によると、麻薬性鎮痛薬と因果関係があり、治験薬との関連はないと判断された。</p> <p>追加報告 2002/07/02： 治験実施施設からの報告によると、患者は、呼吸数減少および意識レベル低下が認められた 2002/07/01 までは体調が良かった。患者は挿管を受け、集中治療室に移された。患者の状態は良好で、2002/07/02 の朝に抜管された。医師は、患者は発作または脱飽和状態のいずれかであったと考えている。CT スキャンおよび脊椎 X 線検査が実施され結果が待たれている。脳の磁気共鳴画像検査が計画された。治験責任医師によると、事象の因果関係は、疼痛管理のために 2002/06/27 に開始されたデカドロン療法に続発したものであり、デカドロンは用量漸減の過程にある。治験実施施設によると、患者はベースライン状態に戻り、現在の体調は良好であった。治験コーディネータは、2002/07/01 現在で患者がまだ入院中であった理由を高血圧管理のためと報告している。患者は、高血圧に対してアムロジピン、メトプロロール、ベナゼプリル、クロニジン、ヒドララジンの投与を受けている。治験コーディネータは、高血圧、呼吸数減少および意識レベル低下の事象を、別個の重篤な有害事象として報告すべきかどうか不確かであったため、治験責任医師の見解を待っている。</p> <p>追加報告 2002/07/08： 2002/07/07、患者は上室性頻脈を発現した。患者は回復し、2002/07/07 の夕方に退院した。治験責任医師は、この事象は治験薬との関連はなく、β遮断薬を中止したことに起因すると考えている。患者の疼痛および高血圧はコントロールされている。</p> <p>追加報告 2002/07/11： 治験責任医師によると、患者にはアテローム硬化性疾患の病歴はなく、また過去に血圧異常（150/100 mmHg と記録されている）が 1 回認められていた。治験責任医師は、高血圧は、治験薬、疼痛および循環血液量の状態（volume status）の変化を含む多因子性であると評価した。治験責任医師はまた、麻酔薬およびデカドロンの用量漸減により、発作閾値が下がったことが 2 回の発作に関与したと述べた。患者は、発作後の、意識および呼吸数が減少した状態にあった。実施された MRI は、発作後の状態に最も一致した異常を示したが、高血圧に関連する可能性もあった。</p> <p>追加報告 2002/07/12： 患者は大発作痙攣を発現し、それが意識レベル低下および呼吸数減少を引き起こした。事象の用語は大発作痙攣と変更され、また呼吸数減少および意識レベル低下は発作の症状であり、それ自体は重篤な有害事象ではないと判定された。発作は、デカドロンおよび麻酔薬の中止に起因すると考えられた。2002/07/01 の発作後に治験薬は中断され、2002/07/03 に再開された。2002/06/12、来院中の患者の血圧は 158/117 mmHg であった。2002/07/10 の来院時血圧は 112/74 mmHg であった。この測定日を、高血圧の終了日および開始日とした。</p>

<p>0004 (001-A406-M0200002) 女・43歳・黒人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2002/07/16： 2002/07/01の夕方、患者は傾眠状態で発見され、目撃者のいない発作を起こしたと考えられた。その直後に患者は大発作痙攣（目撃された）を起こした。大発作痙攣は治験薬および高血圧と関連があるかもしれないと判断されたが、発作後に高血圧が再発しない理由は不明であった。麻酔薬の用量漸減およびデキサメタゾンの急激な漸減により患者の発作閾値は下がったと考えられた。2002/06/23にメトプロロールが開始された。2002/07/02、患者の血圧は正常であったために、すべての降圧薬は中止された。患者は、上室性頻脈エピソード後の2002/07/03にメトプロロールを再開し、現在も継続している。脈転移はない。既知の発作の病歴はないが、過去にクラックコカインを使用したことがあった。2002/06/19、患者は背部痛の治療のために入院した。2002/07/01、発作後に頭部CT検査が実施され、頭頂葉および前頭葉の白質に影響している低吸収病変が認められ、高血圧クリーゼまたは発作後の状態に起因する血管原性浮腫と一致するようであった。2002/07/03、頭部MRI検査が実施され、発作後の状態と一致する、白質における左右対称性T2延長が認められた。</p> <p>追加報告 2002/07/18： 患者には上室性頻脈（SVT）の病歴はなかった。2002/07/03に患者はSVTを1回発現した（これまでに報告されていたように2002/07/07にはSVTを発現していなかった）。このSVTは治験薬の再開から7.5時間後およびすべての降圧薬を中止してから約1日後に発現した。SVTはadenosine metoprololによって治療された。また治験責任医師は、SVTはβ遮断薬を中止したことに起因すると判断した。発作当日、治験薬の2回目の投与は一時中断され、翌日の2002/07/04に再開された。その後、メトプロロール25mg BIDは維持された。患者のメトプロロールおよび治験薬への忍容性は良好であり、高血圧またはその他の有害事象は発現しなかった。2002/07/07、患者は退院した。事象の治療に使用された薬剤には、デキサメタゾン（2002/06/27に開始）およびメトプロロール（2002/06/23に開始）が含まれ、いずれもまだ継続されている。</p> <p>追加報告 2002/07/19： 患者は、2002/05/16にアキシチニブ10mgの単回投与を受け、2002/05/20にアキシチニブ30mgの投与を受けた。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧、大発作痙攣：治験薬との因果関係を否定できない 背部痛、糞塊、上室性頻脈：治験薬との関連なし
	治験依頼者の見解	高血圧、大発作痙攣：治験薬との因果関係を否定できない 背部痛、糞塊、上室性頻脈：治験薬との関連なし
	病歴	骨痛、ほてり、軽度の便秘、クラックコカイン使用
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	ibuprofen, paracetamol/hydrocodone bitartrate, hydromorphone hydrochloride, fentanyl, senna fruit, docusate sodium, lactulose, pantoprazole
	最新情報入手日	2002年07月17日

1.2 被験者 ID : 0006

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	高血圧，痙攣，無呼吸 アキシチニブ：40 mg 1 日 2 回（BID），2002/05/29～2002/07/13
0006 (2002051436) 女・60 歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2002/07/15：</p> <p>2002/07/14，患者は頭痛とともに目覚めた。Motrin を服用後，嘔吐した。患者の夫が患者を見に行った際，患者は無反応であり発作を起こしているようであった。患者は救急車で救急治療室に運ばれ，そこでの血圧は 207/108 mmHg であった。Dilantin 1000 mg，Ativan 1 mg，およびジルチアゼム（用量不明）による治療が行われた。患者は，見当識が十分に保たれていないため入院中である。</p> <p>2002/05/24，患者はアキシチニブ 10 mg/日の投与を受けた（セッション 1）。</p> <p>2002/05/31，治験薬 1 日量の投与を受けた（セッション 2）。治験実施施設が PK データを入手した後の 2002/06/20 に，アキシチニブ 20 mg BID 継続投与が開始された。治験責任医師は，治験薬との因果関係はおそらくあると判断した。</p> <p>2002/07/13，患者は治験薬の最終投与を受けた。</p> <p>2002/07/15，腰椎穿刺が実施された。</p> <p>追加報告 2002/07/18：</p> <p>高血圧および発作のために入院中であった患者は，2002/07/14 に呼吸停止に至った。同日中に事象は消失し，2002/07/17 に患者は回復して退院した。治験責任医師による因果関係の判定は「治験薬とおそらく関連あり」であった。「高血圧」および「発作」のために治験薬は 2002/07/13 に既に中止されていたため，事象に対する治験薬への措置は取られなかった。患者は退院したが，報告者は患者が高血圧および発作から回復したことを確認できなかった。患者は転移性副腎腫に対して治験薬の投与を受けていた。退院時要約には，患者の気管支喘息は <i>advair discus</i> 50/100 1 日 2 回吸入によりコントロールされていたと示されている。患者は毎朝 <i>dilantin</i> 100 mg 1 日 3 カプセルの投与を受けて退院した。退院時の血清中 <i>dilantin</i> 濃度は 20.5（治療域内）であった。忍容性は良好であり，新たな発作は起きなかった。</p> <p>追加報告 2002/07/18：</p> <p>患者の高血圧は回復した（回復日不明）。患者はすべての降圧薬を中止して退院した。2002/07/15 に腰椎穿刺（LP）が実施され，LP による採液のタンパク質増加が判明したが，この時点での細胞数は基準値であり，また細胞診は保留となっている。患者は，肺転移を伴う原発性腎細胞癌，気管支分岐部のリンパ節，および右腸骨窩の腫瘤を有していた。患者には高血圧または発作障害の病歴はない。</p> <p>追加報告 2002/07/19：</p> <p>治験薬の最終投与日は 2002/07/13 であった。2002/07/14，救急車で病院に運ばれる途中で患者に発作様の動きがあったと報告された。2002/07/17 に患者は退院した。</p> <p>追加報告 2002/07/24：</p> <p>治験責任医師によると，患者が呼吸停止を起こしたという確証はなかった。患者の呼吸は抑制され，また患者はアシドーシス性であったが挿管は行われなかった。この事象の事象名は呼吸停止から無呼吸に変更された。因果関係は「治験薬とおそらく関連あり」で変更はなかった。治験責任医師の意見では，患者の呼吸状態は，おそらく発作（治験薬におそらく関連あり）に続発したものであるとのことであった。MRI の結果が待たれている。CT スキャンは陰性であった。</p> <p>追加報告 2002/07/25：</p> <p>治験責任医師は，無呼吸は治験薬と関連があると判断したが，治験薬が呼吸抑制を直接引き起こしたのではなく，治験薬により発作閾値が下がった可能性が考えられると報告した。</p>

<p>0006 (2002051436) 女・60歳・白人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2002/07/26： 2002/07/14、発作は回復した。治験薬は中断されたままであり、また患者が治験薬を再開するかどうかは決まっていない。</p> <p>追加報告 2002/11/22： アキシチニブは再開されないまま、治験責任医師の判断で 2002/07/13 に中止された。2002/07/16 の腰椎穿刺で採液された脳脊髄液（CSF）は培養検査に送られ、結果はすべて陰性であった。CSF の細胞診は実施されなかった。2002/07/26 に頭部 MRI 検査が実施され、最終所見は、右前頭葉白質に FLAIR 画像で高信号強度を示す非特異的な病巣（直径 5 mm）を認めるというものであった。患者の年齢を考慮すると、これは小血管疾患の後遺症に続発したものである可能性がある。関連する腫瘍効果または脳転移を示唆する増強は認められなかった。その他の重要な異常は特定されなかった。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧、痙攣、無呼吸：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	高血圧、痙攣：治験薬との因果関係を否定できない 無呼吸：治験薬との因果関係なし
	病歴	転移性副腎腫、左股関節に骨転移（人工股関節全置換）、肺転移、縦隔リンパ節への転移、喘息
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	fluticasone propionate / salmeterol xinafoate
	最新情報入手日	2002年11月22日

1.3 被験者 ID : 0008

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	喀血, 心停止 アキシチニブ : 20 mg 1 日 2 回 (BID), 2002/07/01~2002/08/01									
0008 (2002052752) 女・64 歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2002/08/05 :</p> <p>2002/08/01, 患者の家族からの報告によると, 患者は午後 7 時に起床し, 大量の血を吐き始めてそれが 2 分間続いた。その後, 患者は自宅で意識を失い, 家族は 911 に連絡した。救急医療サービスが到着した時には脈拍はなく, 心肺蘇生術 (CPR) が開始された。脈拍を触知できるようになった時に, 胸腔チューブが挿入され, 患者は病院に搬送された。CPR は救急治療室でも続けられたが成功せず, 2002/08/01 の 21:20 に「急性心停止」による死亡が確認された。治験薬投与は以下のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="654 672 1197 772"> <thead> <tr> <th>開始</th> <th>終了</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2002/07/01 午前</td> <td>2002/07/19 午前</td> <td>20 mg BID</td> </tr> <tr> <td>2002/07/19 午後</td> <td>2002/08/01 午前</td> <td>10 mg BID</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験薬投与を受けている期間, 患者はグレード 1 の高血圧, 傾眠 (2002/07/08~2002/07/15) およびグレード 2 の錯乱を発現した。治験責任医師は, これらは有害事象であるが, 重篤な有害事象ではないと判断した。治験責任医師は, グレード 4 の喀血および急性心停止は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。</p> <p>併用薬投与は以下のとおりである。 Reglan 10 mg (各食前および就寝前, 経口投与), Methadone 5 mg 1 日 3 回 (TID), Neurontin 300 mg TID, Vioxx 25 mg 1 日 1 回 (QD), Hydrocodone 10/325 (6~7 錠/日服用), コデイン小匙 1~2 杯 (tsp) (咳嗽に対して, 必要に応じて), Hyzaar 50~12.5 1 錠 QD, リタリン 5 mg 午前 1 回および正午 1 回, Hydromorphone 4 mg 1~2 錠 (疼痛に対して, 必要に応じて 3 時間ごと服用), PremPro 0.02/2.5 mg QD 経口投与, Os-Cal 500 mg QD, Senokot (必要に応じて), Centrum Silver QD, Lidoderm 5%2 パッチ (12 時間適用/12 時間非適用)。報告者は剖検が行われるかどうかは不明であると報告した。患者は非小細胞肺癌を有しており, 原発部位は右胸部で, 左肺上葉および両肋骨に転移を伴っていた。</p> <p>追加報告 2002/08/07 :</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 患者は本治験実施計画書のコホート 2 に属し, また周期的投与前に単回投与を受けていなかった。 (2) 患者は, 2002/07/31 に放射線治療を受けている間に咳が出て, 茶色を帯びた痰が出たと報告した。放射線科医は, そのときに喀血の証拠を認めず, また患者は鮮血を吐いたことはなかったと報告した。 (3) 患者には既知の心疾患または冠動脈疾患の病歴はなかった。 (4) 剖検が実施されるかどうかは不明であった。 (5) すべての患者に対する治験薬の用量は 20 mg から 10 mg に減量されたが, これは, この患者 (008) の有害事象を受けての特異的措置ではなかった。 (6) 患者には肋骨転移の既往歴があり, その右側疼痛に対して放射線治療を少なくとも 1 コース受けた (治験薬開始のおよそ 6 週間前に終了)。左側疼痛が始まった時期は不明であるが, 左側疼痛は肋骨転移に起因すると判断された。 	開始	終了	用量	2002/07/01 午前	2002/07/19 午前	20 mg BID	2002/07/19 午後	2002/08/01 午前	10 mg BID
開始	終了	用量									
2002/07/01 午前	2002/07/19 午前	20 mg BID									
2002/07/19 午後	2002/08/01 午前	10 mg BID									

<p>0008 (2002052752) 女・64歳・白人</p>	経過・処置	<p>(7) 患者は、右肺尖部の病変を伴う腺癌、両葉性肺転移（右側が左側より悪化している）、肋骨および肝臓への転移を有していた。右上肺葉の先端部に、空洞形成または壊死の証拠を示す、また閉塞性無気肺に関連する、大きな、中央に位置する腫瘍があった。腫瘍は右主気管支に隣接していた。治験責任医師は、治験薬がこの腫瘍を減少させ、肺組織から腫瘍が転移する原因になり、出血を引き起こした可能性があるとして報告した。</p> <p>(8) 血小板および凝固系に関する臨床検査結果は、臨床検査データの補足シートに示されている。患者は、右肋骨腫瘍に対して緩和的放射線療法を少なくとも1コース受け、この療法は治験薬開始のおよそ6週間前に終了した。患者は、カルボプラチン（4コース）、パクリタキセル（4コース）による化学療法を受けた。</p> <p>追加報告 2002/08/08： 2002/07/31 に上胸部のCT 造影検査が実施された。結果は出ていないが、治験責任医師によると、そのスキャン像は中央に位置する右肺尖部病変の空洞形成または中心壊死を示しており、また空洞形成は以前のスキャン像では確認されていない新たな所見であった。</p> <p>2001/11/29～2002/01/30 に患者はパクリタキセルおよびカルボプラチンの投与を受けた。患者はまた、左胸壁の放射線治療を受け（2002/03/31 に終了）、2002/05/13～2002/05/24 に右上外側肋骨の放射線治療（3000cGy）を受けた。</p>
	死因	心停止
	治験担当医師の見解	喀血、心停止：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	喀血：治験薬との因果関係を否定できない 心停止：治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧、傾眠、錯乱、左側疼痛
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	methadone, gabapentin, rofecoxib, hydrocodone, codeine, hydrochlorothiazide / losartan potassium, metoclopramide, methylphenidate hydrochloride, hydromorphone, medroxyprogesterone acetate / estrogens conjugated, ergocalciferol / calcium, ascorbic acid / tocopheryl acetate / retinol / zinc / calcium / vitamins NOS / minerals NOS / vitamin B NOS, senna fruit, lidocaine
	最新情報入手日	2002年8月7日

1.4 被験者 ID : 0010

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	咯血
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 20 mg 1 日 2 回 (BID), 2002/07/09~継続
0010 (2002053959) 女・52 歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2002/08/20 :</p> <p>治験実施施設から、咯血 (グレード 1, 2002/08/17 に発現し入院に至った) の重篤な有害事象について電話で報告があった。家族からの報告では 2002/08/14~2002/08/17 に患者の咳嗽が持続していた。2002/08/17 の朝、患者は「わずかな赤黒い血」を吐き (エピソード 1 回), 主治医に電話した。患者は自宅近くの救急治療室を受診し、そのまま入院した。2002/08/17 に胸部 CT スキャンが実施されたが、内部出血は認められなかった。2002/08/17, 患者は午後の分の治験薬を服用した。2002/08/18 の午前 3 時に目覚め、再び「10 セントくらいの量の赤黒い血」を吐いた (エピソード 1 回)。それ以降、患者は治験薬を服用していない。患者は入院中であるが、治験責任医師は、他に咯血のエピソードは起きておらず、また他の症状がなければ同日退院する可能性が高いと報告した。血圧は 126/80 mmHg であった。患者の投与スケジュールは以下のとおりである。2002/07/08 (午前) ~2002/07/19 (午前) 20 mg BID (1 日 2 回)。2002/07/19 (午後) ~2002/08/17 (午後) 10 mg BID (1 日 2 回)。患者はコホート II に属していた。</p> <p>患者は非小細胞肺癌 (2001/09/14 発現) を有し、脳転移を伴っていた。治験責任医師の見解は、治験薬との因果関係はおそらくある、というものであった。患者の既往歴として、35 年間の喫煙歴 (1 日 2 箱) が挙げられるが、1 年前から禁煙していた。患者は「ニコチンパッチ」を 2002/07/01~2002/07/14 に 21 mg, 2002/07/15~2002/07/30 に 14 mg, および 2002/07/31~2002/08/14 に 7 mg を使用していた。併用薬については、必要に応じて以下の薬剤を使用していた。Tylenol, hydromont syrup およびジアゼパム。</p> <p>追加報告 2002/10/03 (安全性参照番号 2002058329 からの情報) : 安全性参照番号 2002058329 の経過欄によると、2002/08/26 に治験薬が再開され、パフォーマンス・ステータス低下のために治験責任医師の判断で 2002/09/03 に中止された。凝固検査および血小板数は AER No.2002058329 に示されたとおりである。2001/09/14 に左上肺葉の腫瘍から採取された組織検体に関する病理学報告書によると非小細胞肺癌の細胞型は中分化型腺癌と特定されたと AER No.2002058329 の経過欄に記されている。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	咯血 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	咯血 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	非小細胞肺癌, 高血圧, 喫煙歴あり
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	sertraline hydrochloride, hydrochlorothiazide/methyl dopa, tolterodine L-tartrate, ipratropium bromide, fluticasone propionate, diazepam, paracetamol, nicotine, ipratropium bromide/salbutamol sulfate, temazepam, levosalbutamol, dexamethasone, hydrochlorothiazide/losartan potassium
	最新情報入手日	2002 年 10 月 3 日

1.5 被験者 ID : 0020

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 MedDRA 基本語	口内炎, 口腔内痛, 口腔咽頭痛
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ: 15 mg 1 日 1 回, 2003/03/26~継続
0020 (2003040385) 女・44 歳・アジア人	経過・処置	<p>初回報告 2003/09/25 : 患者は, 治験実施計画書 AG-013736-001 に組み入れられて, 2003/03/25 に治験薬 15 mg の服用を開始し, その後 2003/04/29 に用量は 10 mg に減量された。2003/09/23, 患者がグレード 3 の粘膜炎およびグレード 3 の口腔痛および咽頭痛を発現したため, 治験薬は中断された。2003/09/25, 患者はこれらの事象のため入院した。治験薬との因果関係があると判断された。基礎疾患は, 肺転移を伴う腺様嚢胞癌であった。患者は, 硫酸鉄 325 mg BID, キシロカイン懸濁剤 BID, ノルバスク錠 5 mg 毎日, Megace 20 cc/日, および Methadone 5 mg 4 時間ごと毎日の投与を受けていた。</p> <p>追加報告 2003/09/29 : 2003/03/26 に治験薬を開始した。患者はコホート 5 に属した。有害事象の消失日はまだ判明していない。マグネシウムは基準値を下回った（おそらく脱水に起因する）。粘膜炎は口腔内に限定された。口腔内痛および咽頭痛は粘膜炎に関連していた。</p> <p>追加報告 2003/10/01 : マグネシウム値の減少は単独の重篤な有害事象ではない。</p> <p>追加報告 2003/10/03 : すべての有害事象の回復日が更新された。</p> <p>追加報告 2003/10/06 : アキシチニブの投与頻度は 1 日 1 回 (QD) であった。高血圧に対してベシル酸アムロジピン, 口腔内痛および咽頭痛に対して Methadone が投与された。Methadone (2003/09/23 開始) は継続中であった。</p> <p>追加報告 2003/10/08 : 食欲減少および体重減少 (7%) を引き起こしていたグレード 2 の口内炎のために, 2003/04/29 に用量が (10 mg QD に) 減量された。口内炎は 2003/05/20 までグレード 1 であったが, 2003/05/20 にグレード 2 に戻った。2003/09/23 までグレード 2 で維持され, 2003/09/23 にグレード 3 になった。治験薬は 2003/09/23 から中断された。2003/09/30 に口内炎は回復した。治験薬は 2003/10/07 に 7 mg QD で再開された。</p> <p>追加報告 2003/10/13 : グレード 3 の口内炎が再発したため, 用量は 7 mg QD に減量された (2003/10/07)。</p> <p>追加報告 2003/10/15 : 2003/10/07 の治験薬再開から 4 日後に, 口内炎 (グレード 2) および口腔内痛 (グレード 2) が再発した。2003/10/14 に患者の再評価が予定された。</p> <p>追加報告 2003/10/20 : 2003/10/07 の治験薬の用量減量後 (7 mg QD) に再発したグレード 2 の口内炎および口腔内痛は有害事象として確認された。減量後に咽頭痛は再発しなかった。</p> <p>追加報告 2005/05/19 : 安全性データベースに, 口腔内痛および咽頭痛の有害事象の因果関係を「治験薬と関連あり」と入力すべきであると判定された。 口内炎の再発に対する治験責任医師のこれまでの評価に変更はない。</p>

0020 (2003040385) 女・44歳	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	口内炎，口腔内痛，咽喉頭疼痛：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	口内炎，口腔内痛，咽喉頭疼痛：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	眼痛，口内炎，腺様嚢胞癌，肺転移，腰部椎間板疾患，霧視，眼球突出，複視，高血圧，口内炎
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	ferrous sulfate, lidocaine hydrochloride, amlodipine, megestrol acetate
	最新情報入手日	2005年5月19日

1.6 被験者 ID : 0022

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	膵炎, 腸間膜静脈血栓症, 腸管虚血 アキシチニブ : 15 mg/日, 2003/05/01~2003/05/28
0022 (2003023304) 女・57歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2003/05/30 : 患者は進行した固形腫瘍に対して、2003/05/01 からアキシチニブの投与を受けていた。患者は乳癌を有していた。2003/05/29, 患者はコース 2 (治験治療の Day 1) を受けるために来院した。定期血液検査で肝機能検査値の上昇が認められた。超音波検査で膵臓肥大が認められ、膵炎の可能性があるとして診断された。尿検査からはアミラーゼおよびリパーゼ増加が示された。患者は精密検査のために入院を要した。治験薬は中止されたが、因果関係はまだ判明していない。患者は、有害事象発現前に治験薬 15 mg 1 日 4 回投与を受けていた</p> <p>追加報告 2003/06/10 : 治験薬の用量は 15 mg/日であった。患者は腹痛がしばらく続いていた。 2003/05/29, 病院にて総ビリルビン, アミラーゼ, リパーゼの増加が認められ、また超音波検査では膵臓の腫脹が示され、膵炎と診断された。この事象は軽快して患者は退院したが、最終的な膵酵素値はまだ正常値に戻っていなかった。因果関係は「治験薬と関連があるかもしれない」と報告された。2003/06/02, 患者は病院で、腸間膜静脈に大きな血塊血栓があり、また腸管虚血が認められると診断された。両方の事象は継続している。患者はヘパリン療法を受けて退院した。患者の症状悪化（主な理由は腸管虚血）のために治験薬は中止された。これら 2 件の事象は「治験薬と関連があるかもしれない」と判断された。患者には、乳癌および血塊を除き、肝炎、胆嚢疾患、またはその他の医学的に重要な病歴はなかった。ベースライン時のトリグリセリド値は正常であった。治験初期に治験薬の単回投与が行われ、2003/05/01 に継続投与が開始され、最終投与は 2003/05/28 であった。患者は、乳癌（1994 年に診断）に対して広範な治療を受けたが、現時点で治療の詳細は入手できない。転移部位は以下のとおりである：複数の骨腫瘍、鎖骨上リンパ節、頸部リンパ節、皮膚病変および腸間膜領域のリンパ節。実質臓器転移は認められなかった。</p> <p>追加報告 2003/06/13 : 膵炎は回復せず、患者はホスピスにて経過観察を受けている。これまでの有害事象には以下が含まれる。腹痛 [グレード 1, 2003/4~2003/05/12], 腹痛 [グレード 2, 2003/05/12~2003/05/19], 便秘 [グレード 1, 2003 年~2003/05/16], 便秘 [グレード 2, 2003/05/16 から継続], 左背部痛 [グレード 1, 2003 年から継続], 呼吸困難 [グレード 2, 2003 年から継続], 左頸部硬直 [グレード 1, 2003 年から継続], 浮腫 [グレード 1, 2003 年から継続], 疲労 [グレード 1, 2003/05/15 から継続], 十二指腸浮腫/排出遅延 [グレード 2, 2003/05/14 から継続], 腸管虚血 [グレード 4, 2003/05/29 から継続], 血栓症/塞栓症 [グレード 3, 2003/05/30 から継続]。患者は子宮摘出 (1994 年) の手術歴を有していた。治験薬は 2003/05/01 (初回投与日) に開始された。</p> <p>内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) は実施されなかった。誘発因子の詳細に関しては、患者には腹痛の基礎疾患があり、2003/05/14 に実施された内視鏡検査で十二指腸浮腫および排出遅延が判明した。近医は、Reglan および Dyazide によって患者を治療したが、疼痛への効果は少なく、また患者は便秘の基礎疾患も伴っていたと報告した。コース 2 の 1 日目、臨床検査から、極めて異常な肝機能検査値が認められた。超音波検査が実施され、患者は入院して腸管安静が行われた。</p> <p>患者の乳癌の細胞型は、低分化型の浸潤性乳管癌であった。CT スキャンに基づき、腸管虚血の診断がなされた。便秘および腹痛の症状は治験薬を開始する前から存在していた。患者は外科的処置を拒否した。</p>

<p>0022 (2003023304) 女・57歳・白人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2003/06/18 : アミラーゼ, リパーゼおよび肝機能検査値 (LFT) の増加は, 本症例の共存症状であり, 重篤な有害事象ではなかった。腸管虚血および腸間膜静脈の血塊の発現日は, それぞれ 2003/05/29 および 2003/05/30 であった。2003/06/13 の経過欄に記載された血栓塞栓症は腸間膜静脈の血塊で, 重篤な有害事象と判断された。以下の既知の病歴はなかった。高トリグリセリド血症, 高脂血症, 胆道疾患, 副甲状腺機能亢進症, 重度のアルコール飲酒, 高カルシウム血症, 最近のウイルス感染または外傷。膵炎は一般に 2~3 週間で回復し, 腸間膜静脈の血塊は, 抗凝固薬の使用で徐々に消失するはずである。腸管虚血は回復するかどうか不明である。</p> <p>追加報告 2003/07/02 : 乳癌に対するこれまでの治療には以下が含まれた。タキソテール, ハーセプチンおよびドキシル (2000/08/01~2001/05/03), カルボプラチンおよびジェムザール (2001/05/03~2001/08/30), ナベルピン (2001/09/13~2001/10/04), mitosantron, 5-FU およびロイコボリン (2001/10/11~2001/11/02), タモキシフェン (1994年~2000年), cytoxan, メトトレキサートおよび5-FU (1994年~1994年), arimidex (2000年~2000年), 胸壁上中部への放射線治療 (日付不明)。患者には, 2000年6月の中間ポート・カテーテル (mediport catheter) に関連する右上肢の深部静脈血栓症の病歴があった。</p> <p>追加報告 2003/10/16 : 膵炎の回復日は記載されていない。患者はホスピスに移され, その後に他の原因で死亡した。ホスピス移送後に膵炎を評価する臨床検査は実施されなかった。</p> <p>追加報告 2003/10/24 : 2003/07/03, 患者は死亡した。</p> <p>追加報告 2003/10/29 : 死因を確認することはできなかった (実施された検査の報告はない)。剖検は実施されなかった。</p>
	死因	不明
	治験担当医師の見解	膵炎, 腸間膜静脈血栓症, 腸管虚血: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	腸間膜静脈血栓症: 治験薬との因果関係を否定できない 膵炎, 腸管虚血: 治験薬との因果関係なし
	病歴	乳癌, 血塊, 頭痛, 疼痛, 息切れ, 便秘, 便秘, 左腕浮腫, 疲労, 腹痛, 腹痛, 腹痛, 子宮摘出, 十二指腸浮腫/排出遅延, 背部左側の疼痛, 呼吸困難, 左頸部硬直, 浮腫, 深部静脈血栓症
	併用薬 (有害事象発現 2週間以内)	ibuprofen, paracetamol/oxycodone hydrochloride, senna fruit, calcium carbonate, magnesium hydroxide/aluminium hydroxide gel/dried/simeticone, magnesium hydroxide, metoclopramide, hydrochlorothiazide/triamterene, docusate sodium/casanthranol, fentanyl, lactulose, warfarin
	最新情報入手日	2003年10月29日

1.7 被験者 ID : 0032

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	呼吸困難増悪，嚥下障害
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID），2003/11/19～継続
0032 (2004048230) 男・73 歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2004/07/19： 73 歳の男性患者は、2004/07/14 に治験実施施設に来院して呼吸困難増悪を訴えた。患者は 2004/07/16 にうっ血性心不全の鑑別のために入院した。患者は中皮腫の既往歴を有していた。治験薬との関連はない。詳細情報はない。</p> <p>追加報告 2004/08/06： 患者に転移は認められず、うっ血性心不全の病歴はなく、また中皮腫に対して抗癌治療を受けたことはなかった。うっ血性心不全は除外された。患者はコホート 6 に組み入れられた。</p> <p>追加報告 2004/08/18： 嚥下障害，呼吸困難，およびうっ血性心不全の除外（R/O CHF）のために入院。右単径部腫瘍が発見され切除された。バリウム嚥下検査が実施された。最終的な退院時診断は、中皮腫および右単径部の腫瘍切除後の状態であった。2004/07/20，治験薬は一時中断された。患者は 2004/08/09 から 8 mg/日の投与を受けている。</p> <p>追加報告 2004/08/24： 呼吸困難増悪は、鼻カニューレからの酸素 2 L，Xopenex 1.25 mg およびネブライザーによるアトロベント 0.5 mg で治療された。患者は入院中の 2004/07/25 に右単径部の腫瘍切除を受けた。治験責任医師および担当医は、食道炎は治験薬と関連があると判断したため、2004/08/09 に治験薬が減量された。呼吸困難増悪の発現日は 2004/07/16 である。患者は主治医を受診して嚥下障害を訴えた。その後患者は入院し（2004/07/16～2004/07/26），ナスタチン（口に含んでブクブクして飲み込む）による治療を受けた。嚥下障害は 2004/07/13 に発現し、2004/07/26 に回復した。バリウム嚥下検査に関して報告はなかった。上部消化管は胃食道逆流を示唆した。嚥下障害は、ナスタチン，リドカイン，Benedyl および Mylanta 口腔洗浄薬（口に含んでブクブクして飲み込む）によって治療された。2004/08/09 の用量減量後に呼吸困難および嚥下障害の増悪が再発した。2004/07/16～2004/07/26，患者はグレード 3 の食道炎の治療を受けた。</p> <p>臨床検査データ： 病理報告書 2004/07/25： 病理・臨床的退院要約：2004/07/25。検体の材料：右単径部腫瘍。診断：右単径部腫瘍。血管に血栓および組織化が認められる。確定的な悪性腫瘍は特定されない。顕微鏡検査を参照。臨床データ：右単径部腫瘍。中皮腫の既往歴。全体的な説明：患者氏名および「右単径部腫瘍」と記されたホルマリン漬けで受け取った検体の外見は、4×2.5×1 cm のもつれあった血管の集合体であった。これらの血管には血液が充満していた。全体は、A1～A4 のブロックとして提出された（2004/07/26）。</p> <p>顕微鏡検査：腫瘍部位は、複数のもつれあった血栓性血管を示した。血管の周囲に、組織化を伴う広範な線維芽細胞増殖が認められる。これが紡錘状の集合体を形成し、また患者の既知の病歴である中皮腫の影響が考えられる。患者の以前の肋膜生検（503-7185）を再検討した。以前の肋膜生検は、明らかに悪性腫瘍細胞を示しているが、今回の生検とは類似していないようである。免疫組織化学的検査が実施された結果、カルレチニン，CK 5/6 および EMA に陰性であった。CD 31 は血管構造を強調した。染色パターンは患者の以前の悪性腫瘍とは類似していない（2004/07/27）。</p>

<p>0032 (2004048230) 男・73歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>胸部CT スキャン 2004/07/13 : 外部で実施された胸部 CT スキャンの報告 (2003/10/29) と、2003/08/14 の胸部 CT スキャンとの比較が行われた。病歴：中皮腫への処置：静脈内造影剤増強後、胸部の一連の体軸横断スキャンを撮影した。所見：胸部の外見に明確な変化が認められ、また患者が手術を受けたことを示すものはなかった。右側に多房性胸水を伴った気胸が認められ、右肺底部から（部分的に大葉間裂内に沿って）上方に広がり、右上半胸郭に及んでいる。空気および液体に加えて、胸膜原発の結節（特に中胸部後側が顕著）が認められた。右底部に気腔疾患が認められ、やや円形の、以前（2003/08/14）の外見よりも形状がわずかに異なる、関連する気管支気像が伴っていた（2003/08/14 にも、限局性気腔疾患が存在していたが、丸みと集密性がいくぶん多かった）。右上葉前区に新たな結節状の浸潤が局在していた。安定した縦隔アデノパシーが認められた。左肺はきれいである。右の副腎結節（およそ直径 11 mm）の問題は 2003/08/14 から変化していなかった。左副腎は正常であった。印象：中皮腫の既往歴。中胸部後側に胸膜原発の結節をわずかに伴う、部分的に大葉間裂内に沿って広がる、多房性の右側水気胸。気管支胸膜瘻を除外。胸膜原発の軟部組織結節は残存腫瘍の可能性について心配される。右上葉前区における結節状の浸潤影は転移性疾患を示す可能性がある。手術領域に隣接した右底部の円形の気腔疾患は、円形無気肺または慢性癒痕を示している可能性がある。その形状は、以前（2003/08/14）の画像とはわずかに異なっている。安定したアデノパシー。</p> <p>上部消化管所見 2004/07/19 : 病歴：肺炎。所見：患者は容易に嚥下可能となり始めた。小腸の憩室が増加した。軽度の老人性食道。食道下部および中部に若干の胃食道逆流を伴う、小さな裂孔ヘルニア。吸引では実証されなかったが透視検査は右下葉肺炎を示した。印象：小さなツェンカー憩室。裂孔ヘルニア。胃食道逆流。軽度の老人性食道。</p> <p>追加報告 2004/08/18 : 呼吸困難は 2004/07/26 に回復した。</p> <p>追加報告 2004/08/30 : 治験薬と併用薬との相互作用は認められなかった。呼吸困難増悪の原因は治験対象疾患と考えられる。</p> <p>追加報告 2004/10/07 : 治験実施施設は、嚥下障害の再発日は 2004/07/13 であると確認した。食道炎の発現日は 2004/07/16 であった。呼吸困難は休薬中に回復したが、治験薬が原因と疑われたため、減量して再開となった。2004/07/21 に治験薬は中止され、2004/07/26 に呼吸困難増悪は回復した。嚥下障害は食道炎と関連し、またグレード 3 の食道炎は重篤な有害事象ではなかった。治験薬が嚥下障害を引き起こす機序は、胃食道逆流の可能性があると考えられた。患者には胃食道逆流の既往はなかった。上部内視鏡検査は未実施。上部消化管所見の報告における蛍光透視画像で示された右下葉肺炎は、重篤な有害事象と判断されなかった。</p> <p>追加報告 2004/10/13 : 2004/08/09、治験薬は再開されたが、治験薬の再開により嚥下障害は再発しなかった。呼吸困難増悪の原因は治験対象疾患と考えられる。患者が休薬期間にあるとは、治験薬が一時中断されたことを示す。</p>
	<p>死因</p>	<p>該当なし</p>
	<p>治験担当医師の見解</p>	<p>呼吸困難増悪：治験薬との因果関係なし 嚥下障害：治験薬との因果関係を否定できない</p>
	<p>治験依頼者の見解</p>	<p>呼吸困難増悪、嚥下障害：治験薬との因果関係なし</p>
	<p>病歴</p>	<p>良性前立腺肥大、中皮腫、呼吸困難、嚥下障害</p>
	<p>併用薬（有害事象発現 2 週間以内）</p>	<p>tamsulosin hydrochloride, polycarbofil calcium, serenoa repens, megestrol acetate, loperamide hydrochloride</p>
	<p>最新情報入手日</p>	<p>2004 年 10 月 13 日</p>

2 A40601032 試験（5.3.5.1.1）

2.1 被験者 ID : 10621001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	続発性甲状腺機能低下症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：用量不明，2009/02/20～継続
10621001 (2009249157) 男・72歳・白人	経過・処置	<p>患者は72歳の白人男性。医師の報告によると，2009/02/20に腎細胞癌に対してアキシチニブ経口投与を開始した。</p> <p>約57日後の2009/04/17に甲状腺刺激ホルモン（TSH）異常が最初に検出されたが，臨床徴候・症状が認められないため，処置は行われなかった。</p> <p>2009/05/15，TSHが32.87 mU/Lに増加した。</p> <p>2009/06/19，患者は内分泌医の診察を受け，続発性甲状腺機能低下症と診断された。</p> <p>2009/08/16から，Lチロキシン25 mg 週2回が処方された。この療法は本報告時に継続されていた。続発性甲状腺機能低下症の有害事象は，医学的に重要な事象であった。この事象に対する重症度判定は「医学的に重要」であった。</p> <p>2009/07/10，TSHは0.14 mU/Lに減少し，遊離T4は25.7 pmol/Lに増加した。内分泌医の評価が待たれた。観察期間を通して，皮膚乾燥および疲労を除き，患者に甲状腺機能障害の臨床徴候・症状は認められなかった。2009/08/04に実施された血液検査の結果は以下のとおりである：TSH（0.11 mU/L，異常に低い），遊離T4（17.4 pmol/L，異常に高い）。</p> <p>2009/08/16，内分泌医による診察が行われた。</p> <p>2009/09/04，TSHは0.51 mU/L，遊離T4は15.1 pmol/Lであった。</p> <p>内分泌医による診察の予定が組まれた。この事象を受けて，アキシチニブの用量は変更されなかった。本報告時点で患者は軽快していた。</p> <p>治験責任医師は，有害事象の続発性甲状腺機能低下症とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があると判断した。</p> <p>追加報告 2009/09/02： 新情報には，更新された患者の体重および新しい臨床検査データが含まれた。</p> <p>追加報告 2009/10/26： 新情報には，臨床検査，Lチロキシンによる療法が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された有害事象とアキシチニブとの因果関係について，合理的な可能性があると判断した。有害事象発現と治験薬投与に妥当な時間的関連性が認められ，また本剤の既知の安全性プロファイルとも一致する。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	続発性甲状腺機能低下症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	続発性甲状腺機能低下症：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	慢性胆嚢炎
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	loperamide hydrochloride
	最新情報入手日	2009年10月26日

2.2 被験者 ID : 10811005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	肺炎
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/12/03~2010/01/19
10811005 (2010010697) 男・28 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 28 歳の白人男性。転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ投与群に無作為割り付けされた。</p> <p>2009/12/03 からアキシチニブ 10 mg BID 投与を受けていた。</p> <p>2010/01/19, 患者は疾患進行のために治療を中止したが, 治験薬に対する措置は「該当なし」と報告された。</p> <p>2010/01/25, 患者はグレード 3 の肺炎 (発熱, 頻脈, および咳嗽の症状が伴う) のために入院した。同日実施した胸部 X 線撮影で肺炎が確認され, 診断が確定した。</p> <p>2010/01/25, 抗生物質の静脈内投与が開始され, 患者はセフェピムおよびクラリスロマイシンの投与を受けた。</p> <p>2010/02/03, 患者は肺炎から回復したと判断された。</p> <p>2010/02/04, 抗生物質による治療は一時中断された。</p> <p>2010/02/05, 患者は退院した。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の肺炎とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があり, 治験実施手順または併用薬との因果関係について合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/02/11 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。連絡可能な報告者から入手した新情報には, 重篤な有害事象の評価, 実施された治療, 転帰および臨床経過の詳細が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/03/11 : 報告された新情報には, 併用薬の商品名 (TAMIRAM) の確認, アキシチニブの中止日の確認, および肺炎は疾患進行の徴候/症状ではなかったことが含まれた。</p> <p>追加報告 2010/03/30 : 更新された治験薬に対する措置を含む新情報が含まれている。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された有害事象 (肺炎) とアキシチニブまたは治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はない。最近の気道感染および肺転移を伴う治験対象疾患の進行により, 本有害事象について妥当な説明ができる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺炎: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肺炎: 治験薬との因果関係なし
	病歴	肝嚢胞, 胃炎, 逆流性食道炎, 肺転移
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	zoledronic acid, ranitidine, ondansetron, carbinoxamine maleate / paracetamol / phenylephrine hydrochloride, levofloxacin, prednisone
	最新情報入手日	2010 年 3 月 30 日

2.3 被験者 ID : 11191005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/03/12~2010/06/20
11191005 (2010077406) 男・63 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 63 歳の白人男性。2010/03/12 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ錠の服用を開始した。事象発現前の直近の用量は 10 mg BID であった。</p> <p>患者は浮動性めまいおよび低血圧エピソードの発現を訴え、精査のため来院した。患者は 3 回の嘔吐および 2 日間続いた悪心についても報告した。患者は入院し、脱水の治療として静脈内輸液を受けた。</p> <p>脱水の発現日は 2010/06/21 で、アキシチニブは一時中断された。アキシチニブの最終投与日は 2010/06/20 であった。関連する検査結果に糸球体濾過率 (2010/06/21 に 39 mL/分) (基準値>90 mL/分) が含まれた。</p> <p>2010/06/22, 患者は回復して退院した。中断されていたアキシチニブ投与が再開され、その後、有害事象の再発はなかった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の脱水とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があり、併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/07/02 : 報告された新情報には、既往歴および併用薬の更新、治療の詳細、臨床経過、重篤な有害事象の脱水に対して施された治療、更新された転帰 (回復と変更された) および回復日が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された脱水とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	下痢, 嘔吐, 低血圧, 浮動性めまい
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	loperamide, hyoscine butylbromide, levothyroxine
	最新情報入手日	2010 年 07 月 02 日

2.4 被験者 ID : 11561004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	胃腸出血
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：10 mg 1 日 2 回 (BID)，2009/11/27～2010/06/18
<p>11561004 (2010077032) 男・69 歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>69 歳の白人男性患者。2009/11/27、2006/06/15 に診断された転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ 10 mg BID の投与が開始された。患者には本剤 5 mg 錠を 120 錠 (2 瓶) 調剤したが、このうち患者から 4 錠が返却されていたことから第 4 サイクルの患者の服用量は 116 錠であった。しかし、患者からの報告によれば、患者は第 4 サイクルの投与期間中に 128 錠の服用を示唆しており、患者が過量服用したかどうか不明であった。</p> <p>報告者は患者が用量を間違えた可能性はあるが、そのことに気づいた後で数日間本剤の服用をしておらず、すでに患者が死亡したためこの件について確認することは不可能であると述べた。患者の病歴として、冠動脈疾患 (2008/03 から死亡時まで)、疼痛、便秘および下痢を有していた。併用薬は、疼痛に対するフェンタニルパッチ 12 µg を 3 日に 1 回の経皮投与 (2010/06/18 から)、頓服として疼痛に対するモルヒネ硫酸塩 5-10 mg の経口投与 (2010/06/18 から)、頓服として便秘に対するマクロゴール/塩化カリウム/炭酸水素ナトリウム/塩化ナトリウム 1 袋 (2010/06/18 から)、頓服として下痢に対するロペラミド 2 mg の経口投与および深部静脈血栓症に対する抗凝固剤として heparin-fraction, sodium salt 135 mg/日の皮下投与 (2009/11/13 から) であった。</p> <p>併用薬は死亡時まで継続投与されていた。</p> <p>2010/06/07 に実施された胸部、腹部および骨盤の CT (コンピュータ断層撮影) 検査の結果が以前の結果と比較された。右肺底部の小結節に変化はなく、新たな肺結節も認められなかった。肺門リンパ節や縦隔リンパ節の増大は認められなかった。胸水は認められなかった。左腎腫瘍は以前の検査結果よりも顕著に肥大しており、今回の CT スキャンでは直径 65 mm であった。この腫瘍の直下に位置する嚢胞組織もまた急速に拡大しており、局所出血の疑いがあったことには注意を要する。右側の恥骨枝に変化はなかった。左股関節手術の痕跡が認められた。結論としては、左腎病変の増大が疾患進行の可能性を示唆しているが、嚢胞の増大は局所出血がある程度関与している可能性を示唆していた。</p> <p>2010/06/18、患者は診療所を受診した。</p> <p>同日の臨床検査結果は以下のとおりである：</p> <p>TSH (甲状腺刺激ホルモン) : 15.10 mU/L (基準値 : 0.35～5.5) , INR (国際標準比) : 1.2 (基準値 : 2～4.5) , MCV (平均赤血球容積) : 79.1 fl (基準値 : 80～100) , RDW (赤血球分布幅) : 18.0 (基準値 : 11～16) , 活性化部分トロンボプラスチン時間 : 43.7 秒 (基準値 : 25.8～33.8) , アルブミン : 27g/l (基準値 : 30～51) , フィブリノーゲン : 7.4 g/L (基準値 : 1.65～3.75) , 血清カリウム : 5.4 mmol/l (基準値 : 3.4～5.5) , リンパ球 : $0.88 \times 10^9/L$ (基準値 : 1.0～4.5) , MCH (平均赤血球ヘモグロビン) : 26.4 pg (基準値 : 27～32) , PT (プロトロンビン時間) : 13.4 秒 (基準値 : 9.8～12.6) WBC (白血球数) : $3.9 \times 10^9/L$ (基準値 : 4～11) 。</p> <p>原疾患については RECIST では安定であると評価したものの、疾患進行のためアキシチニブは中止された。</p> <p>2010/06/18、本剤の最終投与が行われた。腹痛が発現したが、腹部検査の結果は正常であった。</p> <p>2010/06/20 AM 07:30、大量のメレナ、腹痛および背部痛があったため別の病院に入院した。同日のヘモグロビン値 (Hb) は 7.5 g/dL であった (2010/06/18 には 14.8 g/dL)。同日実施された超音波検査の結果、左腰筋から骨盤に達する少なくとも 18×8 cm の大きな腹腔内血腫 (不均一なエコー輝度) が認められた。肝臓の画像はよくなかったが、明らかな局所病変は認められず。水腎症なし。軽度の膀胱拡張あり。最終診断は、胃腸出血 (重症) であり、本有害事象の発現日は 2010/06/20 であった。</p>

<p>11561004 (2010077032) 男・69歳・白人</p>	経過・処置	<p>患者は本有害事象発現の前に治験薬の投与を既に中止していた。 本有害事象を受けて、heparin-fraction, sodium salt の投与は中止された。 2010/06/20、患者は死亡した。大量の胃腸出血と腎腫瘍部の腹腔内出血疑いおよび虚血性心疾患で死亡したと考えられると報告された。 治験責任医師は、有害事象である（重篤な）胃腸出血とアキシチニブおよび併用薬である heparin-fraction, sodium salt との因果関係は否定できないと考えた。 治験責任医師は本有害事象と治験実施手順との因果関係はないと考えた。</p> <p>追加報告 2010/06/24： 新たに報告された情報は以下の通りである：死亡証明書で報告された死因（医療専門家に確認されていないため、医学的な裏づけを欠く）。</p> <p>追加報告 2010/06/29： 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。以下の追加情報が報告された：有害事象名の変更（腹痛に替わり胃腸出血）、患者年齢、臨床検査データ、CT スキャンの結果、死因および治験責任医師による因果関係評価の変更。</p> <p>追加報告 2010/07/19： 受領した新たな情報は以下のとおりである：有害事象に対して取られたアキシチニブへの処置の変更（患者が有害事象の発現前に本剤の投与を既に中止していたため、「投与中止」から「発現前投与中止」へ変更）、heparin-fraction, sodium salt の投与開始日の変更（2009/11/27 から 2009/11/13 へ）、有害事象の発現日および疾患進行と虚血性心疾患を有害事象として報告するべきではないことの確認。</p>
	死因	胃腸出血
	治験担当医師の見解	胃腸出血：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	胃腸出血：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	冠動脈疾患、疼痛、便秘、下痢
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	heparin-fraction, sodium salt, fentanyl, Morphine sulfate, macrogol/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride, loperamide
	最新情報入手日	2010年07月19日

2.5 被験者 ID : 11671002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	網膜動脈閉塞, 網膜静脈閉塞
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/5/20~継続
11191005 (2010013284) 男・53 歳・アジア人	経過・処置	<p>53 歳のアジア系男性患者。</p> <p>2009/05/20, 患者は転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ 10 mg BID の経口投与を開始した。病歴として, 糖尿病 (2008/12/19 から) を有しており, 本報告時も持続していた。併用薬には, 糖尿病に対するメトホルミン錠 (2008/12/19 からこの時点で継続), 咳嗽に対するコデインリン酸塩 (2009/12/02 から 2010/01/29 まで) があった。</p> <p>2010/01/29, 患者は 7 日前 (2010/01/22) に発現した右眼の視力喪失を訴え, 外来受診した。詳細な診察のため眼科医に紹介された。2010/01/30 に実施された網膜検査では, 網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞が認められた。有害事象である網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞に対し, 治験薬の投与は中断された (2010/02/01~2010/02/09)。本報告時, 患者は有害事象である網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞から未回復であった。</p> <p>2010/02/10, アキシチニブの投与を再開した。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象である網膜中心動脈閉塞および網膜中心静脈閉塞と治験薬との因果関係は否定できないが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと考えた。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	網膜動脈閉塞, 網膜静脈閉塞 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	網膜動脈閉塞, 網膜静脈閉塞 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	糖尿病
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	metformin, codeine phosphate
	最新情報入手日	2010 年 3 月 9 日

2.6 被験者 ID : 10771006

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	無力症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 2 mg 1 日 2 回 (BID), 209/8/12~2010/2/23
10771006 (2010024844) 男・72 歳・アジア人	経過・処置	<p>2009/08/12, 72 歳のアジア系男性患者。転移性腎細胞癌のためアキシチニブ 5 mg BID の経口投与が開始された。</p> <p>2009/09/09, グレード 3 の口腔粘膜炎のため本剤の用量は 3 mg BID に変更された。</p> <p>2009/10/22, 粘膜炎はグレード 1 として回復したが, 治験責任医師は本剤 2 mg BID の投与に変更することにし, この用量が直近の用量であった。</p> <p>患者は本剤の投与を 2010/02/23 まで継続し, 8 サイクル目の投与を受けていた。</p> <p>患者は併発する病歴として, 甲状腺機能低下症 (2009/10/22 から) を有しており, この時点でも持続していた。本疾患は本剤により誘発され, 患者はレボチロキシン 100 µg/日の経口投与を受けていた。治験責任医師によれば, 甲状腺機能低下症および口腔粘膜炎は重篤な有害事象ではなかった。2010/01/29 に受診した際, 活動状態の低下が観察されたが, 患者のバイタルサインおよび血液検査に異常はなかった。患者の保護者と電話で話したところ, 患者の健康状態は 2010/02/22 または 2010/02/23 から低下していた。患者の状態が増悪したため治験実施施設の緊急治療室を受診することを検討しているなか, 2010/02/25 に患者が死亡しているところを発見された。患者は 2010/02/22 以来, 動くことが困難となったためほとんどの日々を横になって過ごした。関連する臨床検査データはなかった。患者にとって薬物療法が困難であったため, 2010/02/24 に本剤の投与は中止された。患者の死亡は本剤または疾患進行に起因した可能性があったが, 患者が自宅で死亡したため正確な判断は困難であった。転帰死亡の重篤な有害事象は 2010/02/22 に発現した全身脱力と報告された。剖検は実施されなかった。死因は全身脱力と判断された。</p> <p>治験責任医師は, 本有害事象とアキシチニブとの因果関係はあるが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと考えた。</p>
	死因	無力症
	治験担当医師の見解	無力症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	無力症 : 治験薬との因果関係なし
	病歴	甲状腺機能低下症
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	Levothyroxine, paracetamol/tramadol, megestrol
	最新情報入手日	2010 年 2 月 25 日

2.7 被験者 ID : 11541004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	網膜静脈血栓症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 2 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/12/18~2010/06/30
11541004 (2010083425) 男・70 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 70 歳の白人男性。2009/12/18 からアキシチニブ 2 mg BID の経口投与を受けた。</p> <p>2010/07/01, 患者は医療チームに, 右目の視力低下が 2010/06/27 に始まったことを報告した。患者は救急救命科を受診し, 視力低下は網膜静脈血栓症に起因すると伝えられた。2010/07/01, 患者は右目の視力は改善されたが, まだ完全に回復したわけではないと報告した。この事象を受けて, アキシチニブは 2010/06/30 に中止され, 再開されることはなかった。患者は, 2010/06/30 の夕方にアキシチニブの最終投与を受けた。2010/07/15, 患者は治験を中止した。本報告時点で, 事象は軽快していたが, 完全には回復していなかった。この事象は, 医学的に重要な事象であったために重篤と判断された。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の網膜静脈血栓症とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるかと判断した。治験責任医師は, 本有害事象は併用薬または治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/07/19 : 報告された新情報には, 措置およびアキシチニブの最終投与日が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価 : 有害事象の網膜静脈血栓症とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があるが, 治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	網膜静脈血栓症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	網膜静脈血栓症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	狭心症, 冠動脈疾患, 高血圧, 咳嗽, 脂漏性角化症, 眼圧上昇
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	clopidogrel, felodipine, atenolol, ramipril, travoprost
	最新情報入手日	2010 年 07 月 19 日

2.8 被験者 ID : 11821003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	疲労
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 2 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/09/24~2010/01/15
11821003 (2010006272) 男・73 歳・アジア人	経過・処置	<p>患者は 73 歳のアジア人男性。2009/09/24 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 2 mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>2010/01/15, 患者は来院して極度の疲労 (グレード 3) を訴えた。治験責任医師はこの事象を治療するために入院を勧めた。同日, 患者は入院し, 治療として以下の投与を受けた。メトクロプラミド 5 mg 静脈内投与 (2010/01/15), トラマドール 50 mg 静脈内投与 (2010/01/16~2010/01/18), ゼルピデム錠 5 mg 就寝前に服用 (2010/01/16~2010/01/17), ラクツロース・シロップ 15 mL BID (2010/01/16~2010/01/18), ビサコジル (DUCOLAX) 錠 5 mg (2010/01/16~2010/01/17), メトホルミン錠 500 mg 1 日 1 回 (2010/01/18~2010/01/19)。臨床検査に関するデータはない。2010/01/15, 極度の疲労への措置としてアキシチニブは一時中断された。容体が安定した後, 患者は 2010/01/18 に退院した。しかし, 同じ症状が継続した。自宅で, 患者は下肢の脱力を発現した。自宅近くの病院で行われた磁気共鳴画像法 (MRI) では正常と報告された。患者は, 2010/02/15 に第 6 サイクル 20 週目の腫瘍評価を受ける予定であったが, 疲労 (極度の疲労) のために病院にたどり着くことができなかった。患者はもはや治験手順に従うことができなかったため, 治験から除外された。2010/03/02, 患者は疾患進行のために死亡した。極度の疲労は患者の死亡まで続いた。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の極度の疲労とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるかと判断したが, 治験実施手順との因果関係については合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/03/23 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。新情報には, 取られた措置の更新, 治験を中止した理由, 生命を脅かす疾患進行 (新しい有害事象), および死亡日が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/04/24 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。 治験責任医師から報告された新情報には, 更新された有害事象の疲労の転帰, 変更された有害事象の用語 (疾患進行から死因不明に変更), 入院中の薬剤投与日が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/10/07 : 治験責任医師から提供された新情報には, 更新されたアキシチニブの投与開始日 (2009/09/24 に変更) が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/10/28 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。治験責任医師から入手した新情報には, 患者の死因 (疾患進行), および報告可能な唯一の重篤な有害事象は極度の疲労であったことが含まれた (以前に報告された死因不明は削除された)。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された疲労とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があるかと判断するが, 治験対象の進行性疾患が本有害事象に関与した可能性も考えられる。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	疾患進行
	治験担当医師の見解	疲労: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	疲労: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	糖尿病
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	glimepiride
	最新情報入手日	2010 年 10 月 28 日

2.9 被験者 ID : 11831004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 2 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/08/11~2010/08/15
11831004 (2010102959) 女・79 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 79 歳の白人女性。転移性腎細胞癌に対して 2009/08/11 にアキシチニブ 2 mg BID の経口投与を開始した。</p> <p>2010/08/15, この事象を受けてアキシチニブは一時中断された。</p> <p>2010/08/16, 患者は下痢が悪化して入院した。さらに, グレード 3 の低カルシウム血症およびグレード 2 の好酸球増加症の診断がなされた (両方とも非重篤な事象と判断された)。同日, 電解質注入, 経口カルシウム補充, および psyllium husks seeds 粉末剤 (MUCOFALK APFEL) による治療が開始され, すぐに患者の状態が改善され, 下痢はグレード 3 からグレード 1 に, また低カルシウム血症はグレード 3 からグレード 2 になった。好酸球増加症は関連がないと判断された。検便により, 原因として腸感染は除外された。2010/08/19, 患者は下痢の悪化から回復した。</p> <p>2010/08/23, 患者は容体が安定し, 退院した。2010/08/18 の夕方, アキシチニブ 2 mg BID の投与が再開された。事象は再発しなかった。</p> <p>実施された関連する臨床検査は以下のとおりである。</p> <p>カルシウム値 (基準値は 2.15~2.65 mmol/L)</p> <p>2010/08/16 : 1.7 mmol/L, 2010/08/18 : 1.65 mmol/L, 2010/08/20 : 1.9 mmol/L, 2010/08/23 : 2.05 mmol/L,</p> <p>好酸球数 (基準値は 0.7/μL 未満)</p> <p>2010/08/16 : 2.93/μL。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の下痢増悪とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/08/26 および 2010/09/02 : 新情報には, 追加の非重篤な有害事象 (低カルシウム血症および好酸球増加症), 有害事象に対する治療, 追加の既往歴, 退院日, 「下痢増悪」の転帰, および関連する臨床検査が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/10/07 : 報告された追加情報には, 確認された下痢増悪の発現日 (2010/08/16), 更新されたアキシチニブの開始日 (2009/11/18 から 2009/08/11 に変更), 更新された併用薬の用量および頻度が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された下痢増悪とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	緊張, 冠動脈疾患, 高血圧, 体液貯留, 甲状腺機能低下症, 下痢, 好酸球増加症
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	oxazepam, acetylsalicylic acid, lercanidipine, ramipril, metoprolol tartrate, hydrochlorothiazide, levothyroxine sodium / liothyronine sodium, pantoprazole sodium, loperamide hydrochloride
	最新情報入手日	2010 年 10 月 07 日

2.10 被験者 ID : 10221010

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	進行性高血圧
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/12/28~2010/07/14
10221010 (2010118223) 男・69歳・白人	経過・処置	<p>患者は 69 歳の白人男性。 2009/12/28~2010/07/14 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブを 3 mg BID で経口投与された。</p> <p>患者は、血圧が 150/113 mmHg に上昇するという事象発現の 2 日前までは体調がよかった。患者は電話して、ヒドロクロロチアジド (HCTZ) をさらに 50 mg 服用するように指示された。患者の血圧は低下したが、まだ 150/90 mmHg と高いままであった。その日のうちに血圧は 150/110 mmHg になり、軽度の頭痛、および眼の痙攣が起きた。患者は救急治療室 (ER) に搬送され、そこでの血圧は 215/120 mmHg であった。ラベタロール静脈内投与が行われ、血圧は低下した。心電図 (EKG) および尿検査を含む臨床検査、頭部のコンピュータ断層 (CT) スキャン、および二次元 (2-D) 心エコー図に特記すべき所見はなかった。患者は一晚入院して退院した。身体的診察により、患者には神経障害はなく、血圧上昇が唯一の異常所見であった。2010/07/19、患者は医師の診察を受けた。患者は 2010/07/14 からアキシチニブを服用していなかった。患者の血圧は上昇することはなく、またアキシチニブは減量されて 2 mg BID 投与で再開された。患者にさらなるエピソードは起きなかった。この事象は、2010/07/14 に発現した進行性高血圧として報告された。</p> <p>措置としてアキシチニブは一時中断され、後に再開された。2010/07/15、患者は事象から回復した。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の進行性高血圧と、アキシチニブ、治験実施手順、または併用薬との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。 治験依頼者の評価：入手可能な情報に基づき、治験薬が、報告された重篤な有害事象の進行性高血圧を引き起こした可能性を否定できないと判断した。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	進行性高血圧：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	進行性高血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧、痛風、甲状腺機能低下症、アレルギー性鼻炎
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	carvedilol, hydrochlorothiazide, allopurinol, lisinopril, acetylsalicylic acid, levothyroxine sodium
	最新情報入手日	2010 年 09 月 17 日

2.11 被験者 ID : 10731001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	徐脈, 高カリウム血症, 疲労, 甲状腺機能低下症 アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2008/12/25～不明
10731001 (2009163210) 男・76 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 76 歳の男性。2005 年 9 月に転移性腎細胞癌の診断を受け、治験に組み入れられ、2008/12/25 からアキシチニブの投与群に無作為化された。事象発現時はアキシチニブ 3 mg BID の投与を受けていた。第 15 日目の評価において、ECG（心電図）は徐脈を示し、1 分間あたりの脈拍数（bpm）は 40 回未満であった。患者はグレード 3 の疲労およびグレード 3 の高カリウム血症も有していた。2009/01/28, 患者は心拍数のモニタリングおよび高カリウム血症の治療のために入院した。2009/01/29, グレード 3 の疲労のために治験薬の用量はレベル 1 からレベル 2 (2 mg BID) に減量された。高カリウム血症に対しては速効型インスリン (Actrapid) 15 U 注入による治療が施された。徐脈および疲労は治療を必要としなかった。2009/01/29, 疲労は軽快し（現在はグレード 2）、また高カリウム血症は回復した。徐脈は nebigolol の中止によって回復し、患者は徐脈が回復した後（50 bpm）、2009/01/30 に退院した。2009/01/31, 患者は、グレード 2 の甲状腺機能低下症のためにレボチロキシナトリウム 25 µg/日の投与を開始した。2009/02/12, 甲状腺機能低下症は回復した。アキシチニブはレベル 2（4 mg/日）で継続された。2009/02/04, ラシックスおよびノルバスクが同じ用量で再開された。患者は 2009/03/12 に本試験を中止した。2009/03/12 にノルバスクは中止された。この時期、疲労は軽快していた。患者は、治験対象疾患のために 2009 年 6 月に死亡したため、患者とさらに連絡を取ることが不可能であった。</p> <p>治験責任医師の判断は以下のとおりである。徐脈および高カリウム血症はアキシチニブと因果関係はない。疲労および甲状腺機能低下症はアキシチニブと因果関係がある。徐脈はアムロジピンとおそらく因果関係がある。高カリウム血症はイルベサルタンと因果関係がある。疲労、高カリウム血症および甲状腺機能低下症はアムロジピンとの因果関係はない。徐脈、疲労、高カリウム血症および甲状腺機能低下症は、治験実施手順との因果関係はない。徐脈、疲労、高カリウム血症および甲状腺機能低下症は Nebivolol と因果関係がある。</p> <p>追加報告 2009/02/09： 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。提供された新情報には、新たな有害事象の甲状腺機能低下症（以前には経過欄にのみ記載された）が含まれる。</p> <p>追加報告 2009/02/23： 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には、有害事象の甲状腺機能低下症と治験実施手順との因果関係評価が含まれる。</p> <p>追加報告 2009/04/27： 報告された新情報には、有害事象に対する治療および転帰の更新が含まれる。</p> <p>追加報告 2009/07/31： 報告された追加情報には、アキシチニブの開始日（2008/12/25）および有害事象（徐脈、疲労および高カリウム血症）の確認が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/03/16： 本追加報告は、有害事象欄の徐脈の回復日を更新するために提出された。患者は、2009/01/30 に徐脈から回復した。</p>

<p>10731001 (2009163210) 男・76歳・白人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2010/04/20 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。 本追加報告には以下の新情報が含まれる。イルベサルタン、アムロジピンおよびフロセミドの商品名、患者の既往歴および併用薬に関する更新、治験責任医師による有害事象と nebivolol との因果関係評価の更新。</p> <p>追加報告 2010/05/28 : 報告された新情報には、ノルバスクの中止日および患者の臨床経過に関する詳細が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/07/07 : 報告された新情報には死亡の原因（治験対象疾患）が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/08/03 : 新情報には、修正された Nebivolol の開始日が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/10/18 : 新情報には、転移性腎細胞癌の診断日（2005年9月）が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：妥当な時間的関連性が認められること、および本剤の既知の有害事象プロファイルと適合することから、アキシチニブと疲労および甲状腺機能低下症との因果関係について合理的な可能性がある。徐脈および高カリウム血症との因果関係について合理的な可能性はない。併用薬のイルベサルタンにより、高カリウム血症の妥当な説明ができると考えられる。徐脈に対する甲状腺機能低下症の関与を完全に否定することはできないが、Nebivolol および併用薬のアムロジピン（ファイザー社製品）が徐脈の原因であった可能性が最も高い。アムロジピンと、高カリウム血症、甲状腺機能低下症および疲労との因果関係はない。</p>
	死因	転移性腎細胞癌
	治験担当医師の見解	徐脈、高カリウム血症：治験薬との因果関係なし 疲労、甲状腺機能低下症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	徐脈、高カリウム血症：治験薬との因果関係なし 疲労、甲状腺機能低下症：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	糖尿病、高血圧、良性前立腺肥大、転移性腎細胞癌
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	furosemide, glimepiride, hydrochlorothiazide, irbesartan, nebivolol, amlodipine
	最新情報入手日	2010年10月18日

2.12 被験者 ID : 10871007

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	脳出血
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/03/18~2009/05/23
10871007 (2009219072) 女・50 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 50 歳の白人女性。治験に組み入れられ、転移性腎細胞癌に対して 2009/03/18 にアキシチニブの経口投与を開始した。事象発現前の直近の用量は 3 mg であった。</p> <p>2009/05/23 の夕方、患者は孫の誕生日パーティーで、自分の頭を指差して「助けて」と言った。患者は錯乱または失語しているように見えた。患者は自宅近くの救急科 (ED) に運ばれた。そこでの血圧は 210/120 であった。患者は医療センターに移され、そこで報告された血圧は 140/80 の範囲であった。画像検査で、実質内、硬膜下および硬膜外の領域の出血が明らかになったと報告された。</p> <p>2009/05/23 に中枢神経系 (CNS) 出血を発現した。</p> <p>患者はこの試験から除外された。2009/05/23 に CNS 出血の事象を受けて治験薬は中止された。</p> <p>その後患者は挿管され、集中治療室 (ICU) に移された。痙攣を予防するためにニカルジピンまたは nimodipine が使用された。2009/05/24、抜管した。患者は担当医師の名前を識別でき、また CNS 出血を発現したのは孫の誕生日パーティーの時であったことも特定できた。患者の血圧日誌によると、血圧が 140/100 mmHg を超えることはなかったと報告された。</p> <p>患者は、中等度の疲労、軽度の頭痛、平衡困難を有しており、また長期の認知の問題もあるようであった。</p> <p>事象は軽快した。患者は、2009/06/02 に身体機能低下のためにリハビリに移され、2009/06/10 に退院した。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の CNS 出血とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/07/03 : 報告された新情報には、既往歴、患者の臨床経過および転帰が含まれた。</p> <p>追加報告 2009/11/21 : 新情報には更新された既往歴が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された CNS 出血とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
死因		該当なし
治験担当医師の見解		脳出血：治験薬との因果関係を否定できない
治験依頼者の見解		脳出血：治験薬との因果関係を否定できない
病歴		片頭痛、変形性関節症、肥満、呼吸困難、硝子体浮遊物、胸痛、疲労、眼乾燥、嗅覚錯誤、発疹、ほてり、嚥下障害、一過性脳虚血発作、急性腎不全、頻脈
併用薬（有害事象発現 2 週間以内）		clobetasol, gabapentin, lisinopril, oxycodone hydrochloride / paracetamol, paracetamol, loperamide, propylene glycol, glycerol / petrolatum / phenylephrine hydrochloride / shark liver oil, hydroxyquinoline sulfate / lanolin / petrolatum
最新情報入手日		2009 年 11 月 21 日

2.13 被験者 ID : 11091003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	食欲減退
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2008/12/23~継続
11091003 (2010018085) 女・70 歳・アジア人	経過・処置	<p>患者は 70 歳のアジア人女性。2008/12/23 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブの投与を開始した。事象発現時に患者はアキシチニブ 3 mg BID 投与を受けていた。患者は、2010/01/26 から悪心、嘔吐および食欲減退が続いていた。</p> <p>2010/02/10, 臨床検査データは、ナトリウム 128 mEq/L を示し、患者は食欲減退のために同日入院した。悪心および嘔吐は非重篤な有害事象と判断された。</p> <p>入院後、患者は栄養療法およびヒトアルブミン 20%による治療を受けた。</p> <p>2010/02/12, 血液検査でアルブミンは 2.3 g/dL であった。</p> <p>患者の食欲減退は改善され、十分に回復した。2010/02/12, 患者は退院した。この事象を受けた治験薬に対する措置は取られなかった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の食欲減退とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/02/21 および 2010/02/22 : 報告された新情報には本有害事象に対する治療、転帰、および患者の退院日が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された重篤な有害事象（食欲減退）とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象は治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	食欲減退：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	食欲減退：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	変形性関節症、胆石症、急性胆嚢炎、逆流性食道炎、胃粘膜びらん、不眠症、呼吸障害、甲状腺摘除、心筋虚血、冠動脈疾患、胸水
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	なし
	最新情報入手日	2010 年 02 月 21 日

2.14 被験者 ID : 11551015

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/03/12~2010/08/23
11551015 (2010107021) 男・55 歳・アジア人	経過・処置	<p>患者は 55 歳のアジア人男性。転移性腎細胞癌に対して 2010/03/12 からアキシチニブ 3 mg BID の経口投与を受けた。</p> <p>2010/08/15, 患者はグレード 1~2 の下痢を起こし, 2010/08/23 に入院した。</p> <p>2010/08/20 に患者は嘔吐も起こし, またグレード 3 の疲労およびグレード 2 の食欲減退も認められた (両方とも継続している)。嘔吐はメトクロプラミド 1 回投与によって, 同日のうちに回復した。嘔吐, 疲労および食欲減退は, 重篤な事象の下痢に併発した非重篤な事象であった。2010/08/23 の血液検査結果は, ナトリウム値 133 mmol/L, カリウム値 4.2 mmol/L, 尿素値 5.0 mmol/L, および LDH 値 599 μ/L であった。</p> <p>2010/08/23, この事象を受けてアキシチニブは一時中断された。患者は生理食塩液の静脈内投与による治療を受け, またロペラミド塩酸塩 (Imodium) 1 日 2 回投与を開始した。2010/08/24, 患者は回復して退院した。</p> <p>治験責任医師は, 本有害事象とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があると判断した。本有害事象は併用薬または治験実施手順とは因果関係なしと判断した。</p> <p>追加報告 2010/09/02 : 報告された新情報には, 重篤および非重篤な有害事象ならびに確認された転帰が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 重篤な有害事象である下痢とアキシチニブ投与との因果関係について合理的な可能性があったとした。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	下痢, 疼痛, 嘔吐, 腹痛, 便秘
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	tramadol, metoclopramide, loperamide, megestrol acetate, lafutidine, rebamipide, itopride hydrochloride, lactulose, aluminium hydroxide, magnesium carbonate, paracetamol
	最新情報入手日	2010 年 09 月 02 日

2.15 被験者 ID : 11571002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	敗血症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 2 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/05/26~不明
11571002 (2009284628) 男・79 歳・白人	経過・処置	<p>79 歳の白人男性患者は上記の試験に登録され、腎細胞癌に対しアキシチニブの投与群に無作為に割り付けられた。</p> <p>2009/05/26 からアキシチニブの投与を開始し、直近の投与量は 2 mg BID (1 日投与量 : 4 mg 経口投与) であると報告された。</p> <p>関連する病歴には、S 状結腸癌 (1975, S 状結腸切除)、腸間膜梗塞 (結腸の部分切除)、短腸症候群 (薬物治療)、不整脈、徐脈性不整脈、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、両眼の白内障があった (いずれの疾患についても発症日は不明)。</p> <p>関連する併用薬には、塩酸アミオダロン (開始日 : 2006/12)、ランソプラゾール (開始日 : 不明)、アロプリノール (開始日 : 2006/12)、β-acetyldigoxin (開始日 : 2006/12)、塩酸ロペラミド (開始日 : 2007/01)、fusidic acid/betamethasone valerate (開始日 : 2007/01)、ブデソニド (開始日 : 2007/01) があった。</p> <p>患者の息子から、患者が 2009/10/16 に自宅で死亡したと治験実施施設に伝えられた。死因は敗血症であった。本剤の投与は患者の死亡時まで変更なく継続されていた。患者の全身状態が低下したため、2009/10/05 に本剤の用量は 2 mg に減量されたと報告された。剖検が実施されたかどうかは不明であった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象である敗血症とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと考えた。</p> <p>追加報告 2009/12/15 : 治験責任医師から新たに入手した情報には、関連する病歴および併用薬の情報が含まれていた。</p> <p>治験責任医師から報告された本追加報告 (2009/12/22) には、医学的に重要な以下の新規情報が含まれる : 本剤の投与開始日の変更および直近の投与量、有害事象名の変更 (死亡から敗血症へ)、死因および治験責任医師の因果関係評価。</p>
	死因	敗血症
	治験担当医師の見解	敗血症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	敗血症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	消化器癌、腸梗塞、短腸症候群、不整脈、徐脈性不整脈、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、白内障
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	amiodarone, lansoprazole, allopurinol, β-acetyldigoxin, loperamide hydrochloride, betamethasone valerate/fusidic acid, budesonide
	最新情報入手日	2009 年 12 月 22 日

2.16 被験者 ID : 12441003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/08/13~不明
12441003 (2009291450) 男・70 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 70 歳の男性。患者は、転移性腎細胞癌に対して 2009/08/13 からアキシチニブ 3 mg BID の経口投与を開始した。</p> <p>2009/10/26, 患者はグレード 3 の下痢を呈して入院した (2009/10/29~2009/11/05)。下痢に対する補足的検査は実施されなかった。</p> <p>2009/11/03, 患者は下痢から後遺症もなく回復した。</p> <p>2009/11/03, 腫瘍検査により, 疾患進行が判明した。</p> <p>この事象を受けて, アキシチニブは一時中断された (事象発現前の最終投与日は 2009/10/28)。しかし, 疾患進行のために患者はアキシチニブを 2009/11/03 に中止し, 再投与を受けることはなかった。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の下痢とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>本追加報告 (2009/12/01) は以下の医学的に重要な情報を含む。患者の既往歴および併用薬, 更新された有害事象発現日 (2009/10/29 から 2009/10/26 に変更), 入院日, 有害事象の転帰, 疾患進行の発現および疾患進行を受けた治療措置, 併用薬および治験実施手順に対する治験責任医師の評価。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された有害事象とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	喫煙者, 不安, 甲状腺機能低下症, 便秘
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	morphine sulfate, bromazepam, lorazepam, lactulose, ketoconazole
	最新情報入手日	2009 年 12 月 1 日

2.17 被験者 ID : 12521002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	下痢, 嘔吐, 脱水, 食欲減退, 心房粗動 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/01/22~継続																																																																																																																	
12521002 (2010059681) (2010151398) 男・82 歳・日本人	経過・処置	<p>2010/03/10, 下痢が発現した。2010/03/29, 下痢 (グレード 2), 嘔吐 (グレード 2) の増悪のため治験薬を 10 mg/日から 6 mg/日 (3 mg BID) に減量した。2010/04/11, 症状が回復した。しかし, 2010/04/27 (第 96 日目), 下痢, 嘔吐が再発し, 食欲不振も悪化した。2010/05/07 (第 106 日目), 下痢 (グレード 3), 嘔吐 (グレード 2), 脱水 (グレード 3), 食欲不振 (グレード 3), 体重減少のため入院した。同日より, これら事象により治験薬を中断した。下痢に対し補液 (2010/05/07-2010/05/11), 塩化ナトリウム (2010/05/07-2010/05/11), リンゲル液 (2010/05/07), 悪心および嘔吐に対し制吐剤 (塩酸メトクラプラミド静注 : 2010/05/07), 整腸剤 (2010/05/08-) による治療を開始した。</p> <p>2010/05/12, 下痢, 嘔吐, 脱水, 食欲不振, 体重減少より回復した。</p> <p>2010/05/13, 治験薬を 4 mg/日 (2 mg BID) に減量し, 再開した。経過観察のため入院を延長した。</p> <p>2010/05/19, 患者は治験実施施設より退院した。</p> <table border="1" data-bbox="651 831 1386 1084"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2010/05/07</th> <th>2010/05/12</th> <th>2010/05/14</th> <th>2010/05/18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>30</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>1.98</td> <td>1.24</td> <td>1.32</td> <td>1.32</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.31</td> <td>0.86</td> <td>0.55</td> <td>0.38</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>134</td> <td>139</td> <td>140</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>5.6</td> <td>4.3</td> <td>4.2</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>クロール</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>101</td> <td>109</td> <td>109</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>無機リン酸塩</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>1.36</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>カルシウム</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2.55</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>定期的に循環器専門医の診察を受けた。2010/11/08 (第 291 日目), 患者は 1 週間前からの体重増加を伴う, 全身性浮腫の増悪により精密検査を受けた。ペースメーカーリードの不具合に関連した三尖弁閉鎖不全症による右心不全および心房粗動が原因として考えられた。患者は心不全に対して, 同日より 80 mg/日でフロセミドの投与を受けた。2010/11/18, 患者は心房粗動のため, 入院した。2010/11/24, 創傷治癒障害の合併症予防のため治験薬を休薬した。2010/11/25, カテーテル焼灼を実施し, 心房粗動は消失した。2010/11/30, 焼灼後に下肢浮腫は改善し, 術後の臨床経過が満足できるものであったので, 患者は治験実施施設より退院した。治験薬は 2010/12/03 の朝より, 1 mg BID, 2 mg/日で投与を再開した。</p> <table border="1" data-bbox="651 1435 1233 1715"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2010/11/18</th> <th>2010/11/26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>IU/l</td> <td>5-43</td> <td>22</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>IU/l</td> <td>12-34</td> <td>27</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>カルシウム</td> <td>mmol/L</td> <td>2.30-2.65</td> <td>2.28</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>クロール</td> <td>mmol/L</td> <td>102-112</td> <td>107</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.64-1.12</td> <td>2.02</td> <td>2.09</td> </tr> <tr> <td>リン</td> <td>mmol/L</td> <td>0.97-1.60</td> <td>1.41</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>mmol/L</td> <td>3.5-4.5</td> <td>4.5</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mg/dL</td> <td>137-147</td> <td>139</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>血中尿素</td> <td>mg/dL</td> <td>8-23</td> <td>65</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価 : 事象 (下痢, 嘔吐, 脱水, 食欲不振) は, アキシチニブ投与中に発現し, 治験薬の中止後に回復したため, これら事象とアキシチニブとの因果関係は否定できない。併用薬との因果関係はなし。</p> <p>治験依頼者の評価 : 報告された食欲不振, 下痢, 嘔吐, および結果としては生じた脱水は, 治験薬との因果関係を否定できない。</p>	検査項目	単位	基準値	2010/05/07	2010/05/12	2010/05/14	2010/05/18	BUN	—	—	30	15	17	21	クレアチニン	—	—	1.98	1.24	1.32	1.32	CRP	—	—	0.31	0.86	0.55	0.38	ナトリウム	—	—	134	139	140	140	カリウム	—	—	5.6	4.3	4.2	4.4	クロール	—	—	101	109	109	106	無機リン酸塩	—	—	1.36	—	—	—	カルシウム	—	—	2.55	—	—	—	検査項目	単位	基準値	2010/11/18	2010/11/26	ALT	IU/l	5-43	22	-	AST	IU/l	12-34	27	-	カルシウム	mmol/L	2.30-2.65	2.28	-	クロール	mmol/L	102-112	107	107	クレアチニン	mg/dL	0.64-1.12	2.02	2.09	リン	mmol/L	0.97-1.60	1.41	-	カリウム	mmol/L	3.5-4.5	4.5	4.3	ナトリウム	mg/dL	137-147	139	139	血中尿素	mg/dL	8-23	65	71
検査項目	単位	基準値	2010/05/07	2010/05/12	2010/05/14	2010/05/18																																																																																																													
BUN	—	—	30	15	17	21																																																																																																													
クレアチニン	—	—	1.98	1.24	1.32	1.32																																																																																																													
CRP	—	—	0.31	0.86	0.55	0.38																																																																																																													
ナトリウム	—	—	134	139	140	140																																																																																																													
カリウム	—	—	5.6	4.3	4.2	4.4																																																																																																													
クロール	—	—	101	109	109	106																																																																																																													
無機リン酸塩	—	—	1.36	—	—	—																																																																																																													
カルシウム	—	—	2.55	—	—	—																																																																																																													
検査項目	単位	基準値	2010/11/18	2010/11/26																																																																																																															
ALT	IU/l	5-43	22	-																																																																																																															
AST	IU/l	12-34	27	-																																																																																																															
カルシウム	mmol/L	2.30-2.65	2.28	-																																																																																																															
クロール	mmol/L	102-112	107	107																																																																																																															
クレアチニン	mg/dL	0.64-1.12	2.02	2.09																																																																																																															
リン	mmol/L	0.97-1.60	1.41	-																																																																																																															
カリウム	mmol/L	3.5-4.5	4.5	4.3																																																																																																															
ナトリウム	mg/dL	137-147	139	139																																																																																																															
血中尿素	mg/dL	8-23	65	71																																																																																																															

12521002 (2010059681) (2010151398) 男・82歳・日本人	経過・処置	治験責任医師の評価：心房粗動と治験薬との因果関係を否定できない。 治験依頼者の評価：報告された重篤な有害事象（心房粗動）は治験薬または治験手技との因果関係を否定できない。本患者の心臓血管系の病歴がこの事象のもっともらしい説明を提供するものである。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢，嘔吐，脱水，食欲不振，心房粗動：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢，嘔吐，脱水，食欲不振，心房粗動：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	下肢浮腫，甲状腺機能低下症，糖尿病，高脂血症，高血圧，高尿酸血症，前立腺癌，腎機能障害，肺炎，排尿障害，花粉症，心筋梗塞，冠動脈バイパス，不整脈，洞不全症候群，心臓ペースメーカー挿入，腰痛症，心不全，三尖弁閉鎖不全症，心房粗動，そう痒，白内障，紫斑，
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	cilnidipine, irbesartan, thyroid, acetylsalicylic acid, atorvastatin, ascorbic acid, metformin hydrochloride, famotidine, allopurinol, naftopidil, heparinoid, betamethasone butyrate propionate, levofloxacin, urea, olopatadine hydrochloride, tramazoline hydrochloride, fluticasone propionate, rabeprazole sodium, calcium polystyrene sulfonate, warfarin, levothyroxine sodium, furosemide, zyloric allopurinol, naftropidil, heparinoid, salicylamide
データベースカットオフ日	2011年6月7日	

2.18 被験者 ID : 10221008

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/10/15~2010/02/10
10221008 (2010019698) 男・69歳・白人	経過・処置	<p>患者は 69 歳の白人男性。転移性腎細胞癌に対して 2009/10/15 にアキシチニブ BID 経口投与が開始された。</p> <p>2010/02/02, 悪心, 嘔吐および下痢が始まった。当初, 下痢は間欠性であった。</p> <p>2010/02/10, 悪心および嘔吐が悪化し, 患者はプロクロルペラジンの投与を受けた。</p> <p>2010/02/12, 患者は悪心, 嘔吐, 下痢および直腸からの鮮血により救急治療室 (ER) を受診した。検査で患者には痔核があり, 直腸出血はそれに起因することが判明した。入院時および ER 受診時に包括的な代謝パネル (CMP) が示され, クレアチニンが 2.22 に増加し, ナトリウムが 130 に減少していることが判明した。患者は脱水および経過観察のために入院した。</p> <p>脱水は, 2010/02/12~2010/02/14 に生理食塩液 1000 mL/日によって治療された。</p> <p>2010/02/12 の関連する臨床検査データには, クレアチニン 2.22 mg/dL, ブドウ糖 130 mg/dL, ナトリウム 130 mmol/L, CO₂ 19 mmol/L が含まれた。</p> <p>2010/02/10, アキシチニブは一時中断された。2010/02/14, 患者は脱水から回復し, 退院した。治験責任医師による患者の追跡調査が 2010/02/17 に予定された。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の脱水とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/08/19 : 入手した追加情報には, 修正されたアキシチニブの中止日, および脱水に対する治療が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価: 有害事象の脱水とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	うつ病, 緑内障, 2 型糖尿病, 抗リン脂質抗体, 高血圧, 消化不良, 悪心, 下痢, 甲状腺機能低下症
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	timolol maleate, citalopram hydrobromide, lorazepam, latanoprost, valsartan, metoprolol succinate, prochlorperazine edisylate, levothyroxine
	最新情報入手日	2010 年 08 月 19 日

2.19 被験者 ID : 10241003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	頭痛 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) , 2008/12/16~2009/01/13, 2009/03/17~ 7 mg 1 日 2 回 (BID) , 2009/01/13~2009/03/10
10241003 (2009189298) 男・55 歳・アジア人	経過・処置	<p>患者は 55 歳のアジア人男性。2008/04/21 に転移性腎細胞癌と診断された。2009/03/20, 患者に頭痛が発現した。パラセタモールは奏効しなかったが、イブプロフェンが奏効し、2009/03/22 までに頭痛は軽減した。</p> <p>2009/03/23, 頭痛が再発し、患者は 2009/03/24 に来院した。来院時の頭痛はグレード 2 であり、アキシチニブを現在の用量レベルで継続することが勧められた。2009/03/24 の夜、重度の頭痛で患者は眠ることができず、翌日に来院し、入院となった。救急治療センター受診時に、患者は悪心および嘔吐を呈していた。これらの事象はともにグレード 1 であり、重篤な有害事象とは判断されなかった。頭痛に対してアキシチニブへの処置は取られず、アキシチニブは継続された。疼痛に対して hydrocodone bitartrate / パラセタモールが投与された。臨床検査データはない。2009/03/26, 重度の頭痛は消失した。</p> <p>治験責任医師は、有害事象である重度の頭痛とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があると判断した。治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/04/15 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。提供された新情報には、被験薬アキシチニブに対する措置、有害事象の転帰、治験責任医師の因果関係評価が含まれた。Vicodin は併用薬ではなかった。</p> <p>追加報告 2009/06/04 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。提供された新情報によると、悪心および嘔吐は誤って重篤な有害事象と報告されたものであり、削除された。</p> <p>治験依頼者の評価：現時点で、報告された重篤な有害事象の頭痛とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。対照的に、治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	頭痛：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	頭痛：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	季節性アレルギー、胃食道逆流性疾患
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	prochlorperazine edisylate, amlodipine besilate, lactobacillus acidophilus, multivitamin, camphor/cedar wood oil/eucalyptus oil/menthol/myristica oil/thymol/turpentine oil, Halls cough drops
	最新情報入手日	2009 年 6 月 4 日

2.20 被験者 ID : 10241004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/01/29~継続
10241004 (2009189783) 男・66 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 66 歳の白人男性。 患者は A 群に無作為割り付けされ、2009/01/29 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID (1 日投与量 10 mg) の経口投与が開始された。2009/03/20、患者は、食後 1 時間後に下痢することが約 1 週間続いていると訴えた。差し込むような腹痛があり、また非常に柔らかい/下痢状の排便が 3 回あったと報告した。発熱はなかった。OTC (over-the-counter) のロペラミド塩酸塩 (IMMODIUM) を服用することで時々症状が軽減されたため、患者は、IMMODIUM の服用を続け、症状が悪化した場合に連絡するように勧められた。2009/03/26、患者は来院して第 3 サイクルを開始する予定であったが、その前夜 (2009/03/25) に、重度の下痢 (グレード 3) のために終夜にわたり起きており、また動悸がして、ひどい汗が出るとも訴えた (両方ともグレード 1)。患者は、来院することができず、自宅近くの救急治療室 (ER) に搬送され、そこで輸液およびクロストリジウム・ディフィシルの検査のため入院に至った。下痢は重篤な有害事象 (2009/03/13 に発現) と判断された。措置としてアキシチニブは一時中断された。治験薬中止後に事象は消失し、再投与しても再発はなかった。アキシチニブは、2009/03/26~2009/03/30 に中断され、2009/03/31 に最初の用量で再開された。治験は継続された。患者は、2009/03/26 に下痢から回復したと判断された。</p> <p>治験責任医師は、本有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があると判断した。治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加情報 2009/04/15~2009/04/21 : 報告された新情報には、取られた措置、転帰、併用薬に関する詳細が含まれる。</p> <p>全体として本追加情報 (2009/04/15~2009/04/21) は、取られた措置、転帰および併用薬に関する詳細を含む医学的に重要な新情報を含んでいる。</p> <p>治験依頼者の評価 : 妥当な時間的関連性が認められること、および治験薬の既知の有害事象プロファイルに基づき、下痢とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性はある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	冠動脈疾患, 高血圧, 糖尿病, 痛風
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)		ramipril, allopurinol, folic acid, fenofibrate, carvedilol, nicotinic acid, acetylsalicylic acid, ergocalciferol, levothyroxine sodium, atorvastatin, amlodipine, amlodipine besilate
	最新情報入手日	2009 年 4 月 21 日

2.21 被験者 ID : 10551001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	失神寸前の状態 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/07/31~継続
10551001 (2010045973) 男・73 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 73 歳の白人男性。2009/07/31 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 経口投与が開始された。事象発現時にアキシチニブは継続投与されていた。</p> <p>2010/04/08, 患者は第 10 サイクルの開始前評価を受けるために来院した。検査室にいる間に、患者は失神寸前の状態を起こした（発現日 2010/04/08）。患者は青白く、両目を開いていたが無反応であった。血圧は基準値であり、血糖値も正常であった。その後心電図 (EKG) 検査を行ったが、心リズムに変化はなかった（正常洞調律）。患者は施設付属病院に入院していたが、現在のところ詳細情報は得られていない。治験分担医師は、失神寸前の状態は薬剤に関連する可能性があるかと判断した。患者は入院した。入院中、神経学および心臓学的評価が行われた。神経科医は、事象は心臓に起因する失神に続発した可能性があり、左側の反射亢進は過去の脳血管発作 (CVA) に起因したと述べた。コンピュータ断層 (CT) スキャンが実施されたが、虚血の証拠は何も示されなかった。循環器専門医は、卵円孔開存 (PFO) を除外するためにバブル試験を用いた 2-D エコーによる評価を行ったが、卵円孔開存の証拠は何も示されなかった。2010/04/10 に実施されたエコー検査によると、左室腔が小さかった。軽度の求心性肥大 (左) があり、駆出率は 55%~60%であった。左室 (LV) 弛緩障害が認められた。右室 (RV) 圧の増加、および軽度の大動脈根拡張も認められた。基本的に患者は洞調律のままであり、また循環器専門医による再評価も受けた。患者は、外来にて担当の循環器専門医による経過観察を受けるべきであると勧められた。留意点として、患者は、本報告の 2 週間前に担当循環器専門医による電氣的除細動を受けていた。患者は、アキシチニブ、アミオダロン、レボチロキシン、ラタノプロスト (キサラタン) および塩酸オンダンセトロン (ゾフラン) の処方を受けて退院していた。2010/04/08 に、患者は頭部のコンピュータ体軸断層 (CAT) スキャンを受けたが、急性の変化は何も示されなかった。2010/04/08 の胸部 X 線によると、活動性の肺疾患はなく、軽度の心肥大があった。2010/04/09 に頸動脈ドップラー検査も実施されたが、重要な血行力学的障害の証拠は何も示されなかった。2010/04/10 の臨床検査では、ナトリウム 140, カリウム 3.6, クロール 106, 重炭酸塩 30, 血糖 99, カルシウム 8, 血中尿素 (BUN) 22, クレアチニン 1.3 であった。凝固系は正常であった。血液学的検査は、白血球数 6.5, ヘモグロビン 13.1, ヘマトクリット 39.4, および血小板数 132 を示した。治験薬に対する措置は取られなかった。2010/04/12, 患者は失神寸前の状態から回復した。</p> <p>治験責任医師は、本有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/06/12 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には、有害事象の詳細情報、治験薬に対する措置、有害事象の転帰、臨床検査データが含まれた。</p> <p>追加報告 2010/07/26 : 新情報には、2010/04/08 に実施された X 線検査の結果が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された有害事象（失神寸前の状態）とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	失神寸前の状態：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	失神寸前の状態：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 一過性脳虚血発作, 腎細胞癌
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	atenolol, amlodipine besilate / valsartan, latanoprost, dronabinol, levothyroxine sodium, potassium chloride
	最新情報入手日	2010 年 7 月 26 日

2.22 被験者 ID : 10561002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	一過性脳虚血発作
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/11/25~2009/11/29
10561002 (2009307892) 男・72 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 72 歳の男性。2009/11/25 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 投与が開始された。</p> <p>2009/11/29, 患者は認知障害および失見当識（時間および空間）を発症した。</p> <p>2009/12/03, 患者は TIA（一過性脳虚血発作）の疑いで入院した。この事象を受けてアキシチニブは中止された。入院中に実施された脳 CT スキャンに異常は認められなかった。2009/12/18, 患者は後遺症もなく回復して退院した。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の一過性脳虚血発作（TIA）とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/04/29 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には、関連する検査、患者の転帰、および更新されたアキシチニブの開始日が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された有害事象の TIA はアキシチニブと因果関係があるという合理的な可能性を否定できない。脳血管疾患のリスク因子として知られる高血圧および糖尿病の併存疾患により、本有害事象のさらなる説明ができると考えられる。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	一過性脳虚血発作：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	一過性脳虚血発作：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 糖尿病, 甲状腺機能低下症
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	amlodipine, levothyroxine, glibenclamide / metformin
	最新情報入手日	2010 年 4 月 29 日

2.23 被験者 ID : 10591005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺炎，動脈血栓症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回 (BID)，2009/09/08～2010/04/11
<p>10591005 (2010045972) 女・71 歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>患者は 71 歳の白人女性。2009/09/08 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>2009/11/16，患者に息切れが発現した。規定日に実施されたコンピュータ断層撮影 (CT) および呼吸器科の診察に基づき，患者は放射線性肺臓炎（以前に報告された重篤な有害事象）と診断された。咳嗽および息切れの悪化のために，患者は 2010/02/19 に気管支鏡検査を受け，再度手術を受けた。2010/04/12，患者は，息切れ（グレード 3），咳嗽（グレード 3），および疲労（グレード 2）の悪化のために来院した。報告されたその他の症状には，耳付近の顔面痛（2010/04/12）および咳嗽による胸痛（2010/04/12）が含まれた。症状の重症度，病歴により，患者は治験薬を（少なくとも一時的に）中止するよう助言され，2010/04/12 に入院した。</p> <p>2010/04/12 に実施された胸部 X 線は，両側下葉の浸潤，放射線性肺臓炎，および潜在性の腫瘍を示した。同日実施された胸部 CT スキャンにより，肺炎および動脈血栓症の診断が確定された。</p> <p>2010/04/12 の全血球算定 (CBC) は，好中球数増加 (9.5)，グレード 3 のリンパ球減少症 (0.3)，単球数増加 (1.0) を示した。2010/04/12 の包括的 (COMP) 結果は，グレード 3 の低ナトリウム血症 (129)，グレード 3 の低カリウム血症 (2.8)，低クロール (91)，グレード 1 の低カルシウム血症 (8.4)，低蛋白 (6.2)，グレード 2 の低アルブミン血症 (2.3) を示した。</p> <p>当初患者は体温が急上昇し，また入院中に白血球数が増加したが，疾患の悪化を示す臨床的な証拠は認められず，市中肺炎を対象にレボフロキサシン (LEVAQUIN) 投与が開始された。血餅に対してダルテパリン (FRAGMIN) が開始された。2010/04/12，低カリウム血症に対してカリウム (K) 10 mg 含有生理食塩液の投与が行われた。</p> <p>入院中，グレード 3 の低ナトリウム血症およびグレード 3 の低カリウム血症（血圧コントロールは良好）のために，患者は CAROZIDE を中止するように指示された（患者は治験薬を中断していた）。これらの症状は 1 日以内にグレード 1 に回復した。患者に臨床的改善が認められ，48 時間発熱はなく，また酸素吸入も必要なかった。2010/04/15，患者は退院した。</p> <p>肺炎および動脈血栓症のみが重篤な有害事象と判断され，グレード 3 の低ナトリウム血症，低カリウム血症およびリンパ球減少症はすべて有害事象と判断された。</p> <p>2010/04/12，造影剤を用いる胸部 CT 検査は新たな肝障害を示し，またこの進行 (RECIST による) のために患者は，2010/04/20 に治験終了来院となり，治験薬は再開されないことになった。2010/04/12，患者は肺炎および動脈血栓症の重篤な有害事象を発現した。重篤度判定基準は入院であった。重篤な有害事象の肺炎および動脈血栓症を受けて，アキシチニブは一時中断された。</p> <p>治験薬の最終投与日は 2010/04/11 であった。</p> <p>本報告時点で，両事象は軽快していた。</p> <p>治験責任医師は，有害事象の肺炎および動脈血栓とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があるかと判断し，併用薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/07/13： 追加報告された情報には，更新されたアキシチニブの中止日（2010/04/12 から 2010/04/11 に変更）が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/08/02： 報告された新情報には，アキシチニブに対して取られた措置の更新（中止から一時中断に変更）が含まれた。</p>

10591005 (2010045972) 女・71歳・白人	経過・処置	<p>治験依頼者の評価：報告された動脈血栓症とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。治験対象疾患により本有害事象のさらなる説明ができると考えられる。</p> <p>肺炎とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性はない。有害事象発現時に、患者は好中球減少性ではなかった。報告された放射線性肺臓炎、気管支炎、および気管支内の転移性病変の既往歴が、肺炎の素因と考えられる。</p> <p>両有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺炎、動脈血栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肺炎：治験薬との因果関係なし 動脈血栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧、大動脈拡張、心房中隔欠損症、緑内障、甲状腺機能低下症、骨減少症、難聴、不眠症、放射線性肺臓炎、湿性咳嗽、尿意切迫、発疹、胸痛、呼吸困難、失禁、膀胱脱、気管支炎、口腔内痛、労作性呼吸困難、転移性腎細胞癌、気管支内減量手術（endobronchial debulking）、放射線治療、疲労、うつ病、胃食道逆流性疾患、顔面腫脹、下痢、皮膚乾燥、便秘、挫傷
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	diphenhydramine / paracetamol, alendronate sodium / colecalciferol, amlodipine besilate, bimatoprost, bupropion hydrochloride, cyanocobalamin, hydrochlorothiazide, levothyroxine sodium, prednisone, ranitidine hydrochloride, tocopherol
最新情報入手日	2010年8月2日	

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺炎
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：7 mg 1 日 2 回（BID）、2009/09/08～2009/11/16
10591005 (2009299045) 女・71歳・白人	経過・処置	<p>患者は71歳の白人女性。転移性腎細胞癌（2007/08/22に診断）に対して、2009/09/08～2009/11/16にアキシチニブ7 mg BID投与を受けた。</p> <p>2009/11/16、患者は息切れが増えたと電話で訴えた。患者には、気管支内の病変（転移性）の病歴があり、それに対して2009/06/16に手術を受け、その後2009/07/27～2009/07/31に放射線治療（45cGy）を受けていた。</p> <p>ナースプラクティショナーは、肺塞栓症または気管支閉塞を除外するためにコンピュータ断層撮影（CT）を受けに来院するよう患者に指示した。2009/11/16、CT検査により肺塞栓症は除外され、また基準病変（reference lesions）にほとんど変化がないことが判明した。</p> <p>CT検査は、左肺に新たなスリガラス様の強い陰影を示した。放射線学的懸念には放射線性肺臓炎、感染／炎症、新生物、浮腫、出血および薬物反応が含まれ、臨床医は、感染性肺臓炎である可能性が最も高いと判断して抗生物質の投与を開始した。臨床検査には、包括的な代謝パネル（2009/11/16実施、グレード2のリンパ球減少症が判明し、その他は正常であった）が含まれた。2009/11/16、患者は、感染性肺炎と思われる重篤な有害事象を発現した。これを受けて、アキシチニブは一時中断された。本報告時点における事象の転帰は軽快であった。</p> <p>治験責任医師は、本有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された有害事象とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺炎：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肺炎：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧、大動脈拡張、心房中隔欠損症、緑内障、甲状腺機能低下症、骨減少症、難聴、不眠症、悪心、労作性呼吸困難
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	diphenhydramine / paracetamol, alendronate sodium / colecalciferol, amlodipine besilate, bimatoprost, calcium citrate, cyanocobalamin, hydrochlorothiazide, levothyroxine sodium, pentoxifylline, tocopherol
	最新情報入手日	2009年11月18日

2.24 被験者 ID : 10871001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	粘膜の炎症, 脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/01/12~2009/01/23
10871001 (2009160957) 男・53 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 53 歳の白人男性。</p> <p>2009/01/12, 患者は第 1 サイクル第 1 日目の来院で, 転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を受けた。</p> <p>2009/01/23 の 18:30, 患者は脱水 (グレード 3) および粘膜炎 (グレード不明) のために受診していた, 治験実施施設以外の病院から電話連絡をしてきた。</p> <p>患者は静脈内水分補給, 疼痛コントロールおよび悪心コントロールを受けるように助言された。</p> <p>この重篤な有害事象のために, 治験薬は 2009/01/23 に一時中断された。治験薬の中断期間中に, 患者は治験を中止することを決めた。</p> <p>脱水に対して 2009/01/23 に静脈内輸液による水分補給が開始され, 粘膜炎に対しては 2009/01/23 にフルコナゾール (ジフルカン) による治療が開始された。</p> <p>2009/01/30, 患者は治験実施施設以外の病院から退院した (粘膜炎は改善されたが, 未回復であった)。粘膜炎のグレードは不明であり, 粘膜炎は完全には回復していなかった。脱水は, 2009/01/30 に静脈内輸液 (IVF) によって回復した。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の脱水および粘膜炎とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/05/08 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。 治験責任医師から報告された新情報には, 既往歴, 併用薬, 治験薬に対する措置, 臨床検査データ, 転帰, 脱水との因果関係が含まれた。</p> <p>追加情報 2009/07/02 : 報告された追加情報には, 脱水の転帰, 粘膜炎の転帰に関する詳細, 治験薬に対する措置の更新が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 本剤投与と有害事象発現に妥当な時間的関連性が認められること, および代替となる説明の記載がないことに基づき, 報告された脱水および粘膜炎とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性がある。これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はない。入手した追加情報は, 前回の企業の臨床評価を変えるものではない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	粘膜の炎症, 脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	粘膜の炎症, 脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	腎摘除, 高血圧, 転移性腎細胞癌, インスリン非依存性糖尿病, 弱視, ヘルニア
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	lorazepam, dexamethasone, oxycodone hydrochloride / paracetamol, oxycodone hydrochloride, prochlorperazine, dronabinol, ondansetron, allopurinol, clindamycin, furosemide
	最新情報入手日	2009 年 7 月 2 日

2.25 被験者 ID : 10871016

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	発熱，悪寒
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回 (BID)，2009/11/24～2009/12/04
<p>10871016 (2009306931) 男・45 歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>患者は 45 歳の白人男性。転移性腎細胞癌に対して 2009/11/24 からアキシチニブの経口投与を受けた。直近の用量は、アキシチニブ 5 mg BID であった。</p> <p>2009/11/27，患者は悪心を訴えた。悪心は COMPAZINE によって改善された。</p> <p>2009/12/03 および 2009/12/04，患者は極度の疲労と股関節から足関節にかけての筋肉痛のためにベッドから起き上がることができなかった。悪心も再発し、嘔吐していた。患者は入院の 1～2 日前から食えることができず、尿の色は濃くなっていた。また、悪寒に震えることもあった。2009/12/05，患者の妻は真夜中に目覚めた時に、患者がうめき声を出しながら悪寒に震え嘔吐しているのに気付いた。妻は、患者の顔色が青白く／黄色に見えたと説明した。患者は病院（治験実施施設以外）に搬送された。その病院の報告では、患者は到着時には低血圧性（90/60 mmHg）であり、体調不良のようであった。報告された重篤な有害事象は発熱／悪寒（発現日 2009/12/05）であった。事象発現前の最終投与日は 2009/12/04 であった。患者は筋肉痛、疲労、悪心、嘔吐（すべての事象が入院時点で継続中であり、非重篤と考慮された）および低グレードの発熱を 5 日間呈し、2009/12/05 に入院した。入院を要した具体的な症状は発熱／悪寒であった。</p> <p>2009/12/05 の臨床検査値は以下のとおりであった。ナトリウム 131 mEq/L，血小板 94 K/UL，クレアチニン 2.0 mg/dL，総ビリルビン 3.2 mg/dL，血中重炭酸塩（HCO₃）16 mEq/L，白血球数 13.6 K/UL，血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）663 U/L。2009/12/06，ナトリウム 132 mEq/L，血小板数 94 K/UL，クレアチニン 1.8 mg/dL，総ビリルビン 2.8 mg/dL，HCO₃ 18 mEq/L，白血球数 10.5 K/UL。静脈内輸液により健康状態および血圧は改善した。2009/12/05，患者は疼痛に対してモルヒネの投与を受け、疼痛は改善した。2009/12/06 から、悪心に対してオンダンセトロン（ゾフラン），発熱に対してパラセタモール（TYLENOL）の投与も受けた。複数の臨床検査値異常および救急科到着時の病状を考慮し、患者は入院のために治験実施施設（BIDMC）に移送された。BIDMC での評価では可能な感染源は特定されなかった。患者は精密検査を受けるために入院した。悪寒の再発が一晩中続き、体温は華氏 101.7°F（38.7°C）であった。尿培養および初回の血液培養は陰性であった。患者は、この入院の最初の 2～3 日間に、体温が急上昇し悪寒が一晩中続いた。これは、腫瘍進行または縮小に関連している可能性もあった。患者には入院時に急性腎不全（経口摂取量が不十分である可能性が高い），および乳酸塩の増加（腎障害に関連する灌流が伴っている可能性が高い）がみられた。静脈内輸液により腎機能は改善され、患者のベースライン値にまで回復した。コンピュータ断層撮影（CT）で、治験薬が奏効して腫瘍が壊死している可能性が示されたが、エコー像では右心房に大きな腫瘍があることが判明した。三尖弁の障害および右心室への拡張期伸展が、患者を律動異常、閉塞または弁膜機能不全の差し迫った危険にさらしていた。BIDMC の心臓外科医は手術を行わなかった。患者が BIDMC から退院した後に、心臓の磁気共鳴画像（MRI）を受け取った外科医らが患者の手術可能性について判断し、患者と検討することになる。患者の肝機能検査値は上昇していたが、明確な病因は伴っていなかった。患者は右上腹痛または黄疸を発症したことがなかった。悪心／嘔吐は消失した。検査で肝周囲腹水の可能性が認められた。自宅で服用していたアテノロールは中止し、血圧は安定していた。</p> <p>2009/12/06，患者は全体的に体調が非常に良く、食欲もあり、悪心は消失していた。また筋肉痛も改善されたと述べた。患者のふくらはぎ痛は若干続いていた。患者はこの週の事象で疲労していた。2009/12/07 の午後現在、患者は入院中であった。2009/12/10，患者は発熱／悪寒から回復したと判断され、同日退院した。退院時診断は以下のとおりである：残留腫瘍血栓の心腔への拡張を伴う腎細胞癌，急性腎障害，高血圧，胃食道逆流性疾患，片頭痛。退院時の状態：精神状態は明確で一貫している，意識レベルは機敏かつインタラクティブである，活動状況は補助なしで歩行可能である。</p>

<p>10871016 (2009306931) 男・45歳・白人</p>	経過・処置	<p>本報告時点で、アキシチニブは再投与されていないと報告されている。患者は、心臓外科医による経過観察を受け、治験薬投与の可能性について治験担当臨床医と検討する予定である。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の発熱/悪寒とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、併用薬または治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/12/23 および 2009/12/31 : 新情報には、更新された有害事象の転帰、入院日、臨床経過、関連する検査、重症度の明確化 [悪心、疲労、筋肉痛および嘔吐 (すべて非重篤)]、退院時要約および現在のアキシチニブに関する状況が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：妥当な時間的関連性があること、および代替となる説明が明確にないことから、発熱および悪寒とアキシチニブとの間の因果関係について合理的な可能性がある。これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はない。入手した追加情報は、前回の企業の臨床評価を変えるものではない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	発熱、悪寒：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	発熱、悪寒：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	胃食道逆流性疾患、血栓症、鼻中隔彎曲、頭蓋骨骨折、偏頭痛、肥満、背部痛、鼻炎、高血圧、鼓腸、疲労、咳嗽
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	pantoprazole, atenolol, prochlorperazine edisylate
	最新情報入手日	2009年12月31日

2.26 被験者 ID : 10941003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	深部静脈血栓症, 四肢痛
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/01/05~継続
10941003 (2010017188) 男・70 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 70 歳の白人男性。2010/01/05 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>2010/02/02, 患者が車で自宅に向かっている時に左脚に疼痛および腫脹が発現した。2010/02/05, 患者は自宅近くの救急治療室を受診した。2010/02/05, 左脚の超音波検査が実施され、深部静脈血栓症に陽性であった。胸部 X 線は、軽度と思われる肺気腫を示し、活性プロセスは認められなかった。2010/02/05, 患者は左脚の深部静脈血栓症のために入院した。患者に発熱は認められなかった。体温 97.5°F (36.4°C), 室内気下で酸素飽和度 98%, 血圧 106/72 mmHg, 脈拍数 80, 呼吸数 16 であった。ヘパリン分画 [ナトリウム塩 (LOVENOX)] 30 mg の皮下投与, ならびにワルファリンナトリウム (COUMADIN) 5 mg/日の投与が開始された。</p> <p>患者は、2010/02/02 に左脚痛, 2010/02/05 に血管血栓症/深部静脈血栓症の重篤な有害事象を発現し、入院に至った。疼痛は深部静脈血栓症の症状だけではなく、別の事象であると判断された。入院中、アキシチニブ投与は中断されなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。患者は退院した。2010/02/07, 患者は回復した。患者は 2010/02/08 にアキシチニブを中断したが、用量レベル 0 (5 mg/日) で再開するように指示された。</p> <p>治験責任医師は、これらの有害事象と併用薬または治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はないと判断したが、アキシチニブと因果関係について合理的な可能性があるかと判断した。</p> <p>追加報告 2010/09/23 : 追加報告された情報には、疼痛は深部静脈血栓症 (DVT) の症状だけでなく、依然として重篤な有害事象であるという確認が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された深部静脈血栓症および左脚痛とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性がある。これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	深部静脈血栓症, 四肢痛 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	深部静脈血栓症, 四肢痛 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 良性前立腺肥大, ヘルニア修復, 腎摘除, 膵臓転移, 副腎転移, 肝臓転移, 胃食道逆流性疾患
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)		docusate sodium, pancreatin, tamsulosin hydrochloride, hydrochlorothiazide / lisinopril, pantoprazole, ursodeoxycholic acid, pyridoxine hydrochloride, calcium, amlodipine besilate, lorazepam, lorazepam, diphenhydramine hydrochloride, haloperidol
	最新情報入手日	2010 年 9 月 23 日

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	脱水, 感染, 失神
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ: 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/09/15~2010/02/15
10941003 (2010022975) 男・70 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 70 歳の白人男性。2009/09/15 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>患者は、全身倦怠、疲労および脱力の増悪を訴えていた。さらに、起立性めまいが若干あり、最近 1~2 週間で増えたとも訴えた。2010/02/15、自宅で失神エピソードおよび意識消失があり、救急治療室 (ER) に搬送された。患者の配偶者は発作が起きたかどうか不明であった。患者は意識を取り戻し、失神エピソードの後に覚醒した。患者は損傷の既往については否定した。患者は、ここ 1 週間食欲が減少し、水分摂取量も減少していたと報告した。排尿困難、発熱の病歴はなく、また便の色にも変化はなかった。2010/02/15、患者は、失神エピソード、尿路感染および脱水のために入院した。その他の入院時診断には、転移性腎細胞癌、左下肢深部血栓性静脈炎の最近の既往、および化学療法に起因する貧血が含まれた。報告された重篤な有害事象は、失神、感染 (好中球絶対数は基準値) および脱水が含まれた (すべての事象は 2010/02/15 に始まった)。</p> <p>2010/02/15 の尿検査は、白血球陽性 (9/HPF) および蛋白 10 mg/dL を示した。ヘモグロビンは、2010/02/15 に 12.3 g/dL、および 2010/02/16 に 11.2 g/dL であった。2010/02/15 の胸部 X 線に問題は認められなかった。2010/02/16 の脳のコンピュータ断層撮影 (CT) は軽度の萎縮を示したが、その他に特記すべきことはなかった。重篤な有害事象を受けて、2010/02/15 に治験薬は一時中断された。患者は静脈内輸液、電解質のモニタリングおよび補充 (必要に応じて) を受けた。尿路感染に対して、抗生物質のセフェピム (マキシピーム) による治療も開始された。患者が治療量以下の Coumadin による治療を受けていることを考慮し、深部血栓性静脈炎の予防のために、2010/02/15 にヘパリン分画 [ナトリウム塩 (LOVENOX)] の皮下投与が開始された。</p> <p>2010/02/16、患者は失神から回復し、また 2010/02/17 に脱水および感染 (好中球絶対数は基準値) からも回復した。</p> <p>2010/02/17、患者は退院した。</p> <p>治験責任医師は、これらの重篤な有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加情報 2010/04/02： 報告された新情報には、更新された転帰 (軽快から回復に変更) および重篤な有害事象の回復日が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/11/10： 報告された新情報には、アキシチニブの開始日が 2009/09/15 に変更されたことが含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：妥当な時間的関連性があること、および代替となり説明できる要因の記載がないことから、報告された重篤な有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性がある。これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脱水, 感染, 失神: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脱水, 感染, 失神: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	膵転移, 高血圧, 腎摘除, ヨウ素アレルギー
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	docusate sodium, pancreatin, tamsulosin hydrochloride, hydrochlorothiazide / lisinopril, pantoprazole, ursodeoxycholic acid, pyridoxine hydrochloride, calcium, amlodipine besilate, lorazepam, diphenhydramine hydrochloride, haloperidol, lorazepam, warfarin
	最新情報入手日	2010 年 11 月 10 日

2.27 被験者 ID : 10991007

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	肺塞栓症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/11/18~2010/02/18
10991007 (2010021967) 女・62歳・白人	経過・処置	<p>2009/11/18, 62歳の白人女性患者。転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ 5 mg BID の経口投与が開始された。患者は関連する病歴として、うつ病を有していた。</p> <p>2010/02/16, 治験実施計画書に則り全身の CT 検査が行われた。</p> <p>2010/02/18, 放射線科医は肺動脈血栓塞栓症について治験責任医師に連絡した。治験責任医師は患者と電話で話し、患者は本剤の投与を中止した。</p> <p>2010/02/19, 患者は入院した。本有害事象の重篤性基準は、入院、生命を脅かすものおよび医学的に重要な有害事象であった。</p> <p>2010/02/18, 有害事象である肺動脈血栓塞栓症に対し、本剤の投与は中断された。</p> <p>2010/03/03, 患者は本有害事象から回復した。</p> <p>治験責任医師は肺動脈血栓塞栓症と本剤との因果関係は否定できないと考えた。有害事象である肺動脈血栓塞栓症と治験実施手順または併用薬との因果関係はなかった。</p> <p>追加報告 2010/04/14 : 本追加報告には医学的に重要な情報が含まれる。報告された新たな情報は以下の通りである：有害事象の転帰、併用薬、臨床検査データおよび患者情報（身長）の更新。</p> <p>追加報告 2010/08/24 : 本追加報告には肺血栓性塞栓症に関する治療が含まれる。また、事象が致死的事象であることが確認された。</p> <p>治験依頼者の評価 : 報告された肺血栓性塞栓症が本剤との因果関係は否定できないと考えた。しかし、治験対象疾患も、本事象の発現/重症度の付加的な説明を提供するものと考えられた。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺塞栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肺塞栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	うつ病
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	Venlafaxine, chlorprothixene, akritoin, valproate sodium, thiamazole, heparin-fraction /sodium salt, fentanyl
	最新情報入手日	2010年8月24日

2.28 被験者 ID : 11071002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	細菌性下気道感染 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/04/10~2009/07/02
11071002 (2009238203) 男・64 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 64 歳の男性。 2009/07/02, 診察中に, 重要な咳嗽および無力症 (カルノフスキー尺度は 80, パフォーマンス・ステータスは 1) への措置として治験薬は一時中断する決定がなされた。同日のヘモグロビン値は 139 g/L (基準値 : 130~175) であった。 2009/07/06, 患者は全身状態の変化, 発熱および咳嗽のために入院した。同日の赤血球数は 4.7 tera/L (基準値 : 4.5~5.7) であったが, 全血球算定は実施されなかった (全血球算定は治験実施計画書で要求されていない)。臨床的および細菌学的検査により, 肺炎球菌感染症と診断された。</p> <p>入院記録 : 「カルノフスキー尺度は 60, およびパフォーマンス・ステータスは 2 であり, 家庭内活動については個人的ニーズが抑制された (60%)。入院中, 患者は抗菌治療 (antibiotherapy) および酸素療法を受けた。患者には 2 日前から発熱および気道感染が認められていた。2009 年 6 月, 断層像密度測定法 (tomodensitometry) で左肺門周囲に一定サイズの腫瘍を認めた。腫瘍は hydro-aeric content において壊死性 (おそらく重複感染による壊死) であった。縦隔腺症の大きさはわずかに減少した。左上葉の無気肺は換気障害に関連していた。無気肺の再発および腐敗性の唾への対応として, 患者は気管支肺泡洗浄を受けた。疾患発症以来, 患者の体重は 35 kg 減少し, 食欲不振を伴う体重減少は続いていた。左基底部に重要な捻髪音, グレード 3 の呼吸困難, 下肢浮腫なし, 腹部は柔軟, 右肋骨痛。2009/07/06 に内視鏡検査が行われ, 下葉部の二次性病変および小舌膿瘍の存在が明らかになった。腫瘍壊死または嫌気性膿瘍の可能性があった。患者に対する処置として, 入院を必要としない場合は, セフトリアキソン (ROCEPHINE) とメトロニダゾール (フラジール) の併用による抗菌治療を行い, または入院を必要とする場合は, シプロフロキサシン (CIFLOX) とイミペネム, シラスタチン (チエナム) の併用による治療を行うこととした。</p> <p>2009/07/06, 細菌学的試験を実施し, 以下の結果が得られた。気管吸引 (出血性), 赤血球 (多い), 白血球 (非常に多い), グラム染色 (重く多形性フローラ), 微生物培養 (肺炎球菌を検出)。ペニシリン G に対する肺炎球菌の中間反応 : 肺炎球菌は, アモキシシリン, セフォタキシム, モキシフロキサシン, エリスロマイシン, pristinamycin, テリスロマイシン, バンコマイシンに感受性があった。肺炎球菌は, テトラサイクリン, ホスホマイシンおよびトリメトプリム・スルファメトキサゾールに対して抵抗性であった。</p> <p>報告された事象名は「肺炎球菌による肺感染」(2009/07/02 発現)であり, 報告されたその他の事象は肺炎球菌による肺感染の症状であると判断された。左肺門リンパ節, Bercy's space リンパ節, 気管分岐部リンパ節, 縦隔リンパ節, 左肺病変および右肺微小結節に腎細胞癌の転移が認められた。</p> <p>2009/07/12, 患者は退院したが, この日には未回復であった。 肺感染の発現を受けて 2009/07/02 に治験薬を中止した後, 2009/07/28 に疾患進行が認められたため, 治験薬が再開されることはなかった。 2009/08/13, 患者は肺感染から回復した。</p> <p>治験責任医師は, 肺感染とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/07/05 : 提供された新しい追加情報には臨床検査データおよび転移の局在化が含まれた。</p>

11071002 (2009238203) 男・64歳・白人	経過・処置	治験依頼者の評価：報告された重篤な有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性がある。しかし、治験対象の進行性疾患により本有害事象に対するさらなる説明ができると考えられる。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	細菌性下気道感染：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	細菌性下気道感染：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不整脈，前立腺腺腫，肥満，障害者
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	clopidogrel sulfate, digoxin, amiloride hydrochloride / furosemide, glibenclamide, metformin, levothyroxine sodium
	最新情報入手日	2010年7月5日

2.29 被験者 ID : 11111005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	全身健康状態低下
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/10/12~2009/10/24
11111005 (2009289437) 女・58 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 58 歳の女性。2009/10/12 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID の経口投与が開始された。</p> <p>2009/10/26, 患者はインフルエンザ疑似症候群 (38.4°Cの発熱, 拡散痛を伴う) を発現した。全身健康状態低下 (ECOG パフォーマンス・ステータスは 3) が認められた。全身健康状態低下の発現を受けて, アキシチニブは一時中断された (最終投与日 2009/10/24)。塩酸オキシコドンは一時的に中断された。入院中, 血液培養は陰性であり, 尿は無菌であった。患者の全身健康状態は改善され, 正常 (入院前の状態) に戻った。感染の可能性 (発熱) に対して抗生物質による治療が行われ, 患者はセフトリアキソンおよびパラセタモールの投与を受け, 2009/10/27 に解熱した。高熱は最終的にコルチコステロイド療法によって治療された。</p> <p>2009/10/30, 患者は全身健康状態低下の事象から後遺症もなく回復し, 2009/11/03 にアキシチニブの投与が再開され, 全身健康状態低下は再発しなかった。塩酸オキシコドンの投与が再開され, 全身健康状態低下は再発しなかった。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の「全身健康状態低下」はアキシチニブおよび治験対象疾患との因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順または併用薬と因果関係があるという合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/11/17~2009/11/20 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。連絡可能な治験担当医師から報告された新情報には以下が含まれた。患者のデータ (体重), アキシチニブの中断期間 (2009/10/27~2009/10/26) および再投与日, 転帰 (未回復から回復), ならびに治験責任医師の因果関係評価 (治験実施手順および併用薬に対する評価)。</p> <p>追加報告 2010/05/01~2010/05/05 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には, 臨床検査データ, 施された治療, 更新された治験責任医師の因果関係評価, 被疑薬として報告された併用薬の塩酸オキシコドン, および被疑薬であるこの併用薬に対する措置が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/05/16 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。新情報には, 更新された有害事象の因果関係 [塩酸オキシコドン (因果関係がない), 治験対象疾患 (因果関係がある)] が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/10/15 : 治験責任医師から提供された新情報は, 更新されたアキシチニブの中断日および再投与日であった (2009/10/26~2009/10/30 から 2009/10/24~2009/11/03 に変更)。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された全身健康状態低下とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。治験対象疾患が関与した可能性もある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
死因	該当なし	該当なし
治験担当医師の見解	全身健康状態低下: 治験薬との因果関係を否定できない	全身健康状態低下: 治験薬との因果関係を否定できない
治験依頼者の見解	全身健康状態低下: 治験薬との因果関係を否定できない	全身健康状態低下: 治験薬との因果関係を否定できない
病歴	骨新生物, 足変形, 虫垂切除, 手根管症候群, 脊椎椎弓切除, 腎癌, 喘息, 抑うつ症状	骨新生物, 足変形, 虫垂切除, 手根管症候群, 脊椎椎弓切除, 腎癌, 喘息, 抑うつ症状
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	oxycodone hydrochloride, spironolactone	oxycodone hydrochloride, spironolactone
最新情報入手日	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日

2.30 被験者 ID : 11301004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	疲労
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/03/05~不明
11301004 (2010045974) 男・61歳・ヒスパニ ック	経過・処置	<p>患者は 61 歳のヒスパニックの男性。2010/03/05 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>2010/04/11, 患者は救急治療室 (ER) を受診した。</p> <p>2010/04/12, 患者は疲労を発現し, 同日入院した。患者はひどい脱力を感じて倒れた。検査結果は次のとおりであった。頚椎の磁気共鳴画像法 (MR) (2010/04/11, 椎間板ヘルニアを示す), ヘモグロビン (2010/04/11 に 10.8 g/dL, 貧血が判明), 頭部のコンピュータ断層撮影 (CT) (2010/04/11, 陰性), ポータブル胸部 X 線 (2010/04/11, 陰性), 頚動脈ドップラー検査 (2010/04/11, 陰性) および脳 MRI (2010/04/11, 陰性)。患者は椎間板ヘルニアに対する治療は受けなかった。椎間板ヘルニアは重篤な有害事象とは判断されず, 治験薬との関連はなかった。この事象を受けてアキシチニブは一時中断され, 後に減量して再開された。</p> <p>2010/04/13, 患者は疲労から回復し, 同日に退院した。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の疲労とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/05/14 : 入手した新情報には, 既往歴, 併用薬の更新, 取られた措置, および転帰が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/07/30 : 報告された新情報には, 併用薬の開始日 (更新) および臨床検査データが含まれる。</p> <p>追加報告 2010/09/09 : 報告された新情報には, 椎間板ヘルニアは重篤な有害事象ではなく, また治験薬投与との因果関係はないことの明確化が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/10/05 : 報告された新情報には入院に関する詳細が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価: 妥当な時間的関連性があること, 本剤の既知の有害事象プロフィールと適合すること, および代替となる説明の記載がないことに基づき, 有害事象の疲労とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。対照的に, 本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	疲労: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	疲労: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 貧血, 痔核, 疼痛, 不眠症, 手掌・足底発赤知覚不全症候群
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	hydrocodone bitartrate / paracetamol, tramadol, prochlorperazine edisylate
	最新情報入手日	2010 年 10 月 05 日

2.31 被験者 ID : 11351013

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	急性腎不全, 脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/10/15~継続
11351013 (2009311768) 男・62歳・白人	経過・処置	<p>患者は62歳の白人男性。2009/10/15に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ5mg BID 経口投与を受ける群に無作為割り付けされた。</p> <p>2009/12/16, 患者は救急治療室 (ER) を受診し, 脱力とめまいを訴えた。患者のクレアチニン値は4mg/dLであり, 重度の脱水であることが判明した。脱水および腎不全に対して静脈内輸液, 重炭酸塩 (経口および静脈内投与) による治療が行われた。下痢に対して LOMOTIL が投与された。下痢は重篤な有害事象ではなかった。患者は急性腎不全および脱水 (2009/12/16に発現) のために入院した。</p> <p>入院中, 下痢による脱水のためにアキシチニブは一時中断されたが, その後に減量して再開された。2009/12/19, 急性腎不全および脱水は回復した。2009/12/19, 患者は退院した。アキシチニブの用量は3mg BID 経口投与に減量された。事象に対する全治療期間は2009/12/16~2009/12/19であった。退院要約に, 患者の下痢の病歴に対して感染性の病因は認められなかったと記載された。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の急性腎不全および脱水とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があると判断した。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の急性腎不全および脱水と併用薬または治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/02/24 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には, 患者に関する詳細情報, 既往歴, 臨床検査データ, 併用薬, 取られた措置の更新, および治験責任医師の因果関係評価の更新が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/03/20 : 治験責任医師から報告された新情報は, 下痢は重篤な有害事象ではないこと, および併用薬の ORACEA はドキシサイクリンであることを明確にした。</p> <p>治験依頼者の評価: 急性腎不全および脱水とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性はある。これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	急性腎不全, 脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	急性腎不全, 脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	緑内障, 血中コレステロール増加, 冠動脈疾患, 高血圧, 酒さ, 胃食道逆流性疾患, 甲状腺機能低下症
	併用薬 (有害事象発現 2週間以内)	atorvastatin, ezetimibe, metoprolol, timolol, minerals NOS / vitamins NOS, loperamide hydrochloride, atropine sulfate / diphenoxylate hydrochloride, acetylsalicylic acid, magnesium hydroxide, furosemide, potassium chloride, amlodipine besilate, calamine / camphor / pramocaine hydrochloride, ranitidine hydrochloride, levothyroxine sodium, polycarbophil calcium, olmesartan medoxomil, sodium chloride, esomeprazole, doxycycline
	最新情報入手日	2010年3月20日

2.32 被験者 ID : 11371005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	一過性脳虚血発作
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/03/24~2009/10/14
11371005 (2009283999) 女・69歳・アジア人	経過・処置	<p>患者は 69 歳のアジア人女性。転移性腎細胞癌に対して 2009/03/24~2009/10/14 にアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を受けた。</p> <p>患者は右側の脱力および運動失調のために一次診療医 (PCP) を受診した。患者は自宅の階段を上り終えた時に座り込み、少しめまいを感じた。患者は構音障害で、言葉を正しく発音することができなかった。これらの症状はおよそ 30 分続いた。患者は救急治療室 (ER) に直接運ばれたが、そこでの臨床検査または画像検査で異常は認められなかった。患者は神経学的精密検査のために入院した。すべての神経学的検査は正常であり、また心機能モニターでも正常洞調律が示された。2009/10/14, 3 回連続のトロポニンは陰性であり (0.01 ng/mL, 基準値は 0.07 ng/mL 未満), またそれ以来, 神経学的徴候および症状は消失した。2009/10/14, 脳 MRI 検査では転移を示す出血 (metastasis hemorrhage) または梗塞の証拠は認められず, 8 月 29 日のスキャンと比較して新たな発見はなかった。2009/10/14, 脳の造影剤を使用しないコンピュータ断層撮影 (CT) の所見は, 脳出血なし, 正中線偏位, および脳腫瘍/病変なしであった。2009/10/14, 両側頸動脈ドップラー検査 (Carotid bilateral Doppler) 所見は以下のとおりであった。小さいプラーク (minor plaque), 右総頸動脈 (CCA) 遠位部の収縮期流速 57.3 cm/秒, 左 CCA の収縮期流速 59.0 cm/秒, 狭窄 50%未満, 左冠状動脈 (LCA) の最大流速 850 cm/秒, 右冠状動脈 (RCA) の最大流速 93.2 cm/秒, ST-T 変化(虚血の可能性)。心電図所見は, QTc 間隔 407 ms, 心嚢液貯留なしであった。心エコーは, 左室駆出率 70%を示した。2009/10/14, 患者は退院した。2009/10/14, 患者は一過性脳虚血発作 (TIA) の重篤な有害事象を発現した。TIA に対して 2009/10/14 にクロピドグレル (プラビックス) 75 mg/日の経口投与が行われた。TIA は 2009/10/14 に回復した。この事象を受けて治験薬は中止された。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の TIA とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された TIA とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があることを完全に否定できない。しかし, 当該患者は, 糖尿病, 高血圧および高コレステロール血症 (すべてが脳血管疾患の既知のリスク因子である) を有していたことに留意すべきである。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	一過性脳虚血発作: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	一過性脳虚血発作: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	糖尿病, 高血圧, 胃食道逆流性疾患, 血中コレステロール増加, 振戦, 下痢, 咳嗽, 疲労, 関節炎
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	metformin, propranolol, esomeprazole, simvastatin, amlodipine, ranitidine, prochlorperazine edisylate, acetylsalicylic acid
	最新情報入手日	2009 年 10 月 16 日

2.33 被験者 ID : 11391001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	高血圧
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回, 2009/04/01~継続
11391001 (2009195775) 男・67歳・白人	経過・処置	<p>患者は 67 歳の男性。2009/04/01 に腎細胞癌に対してアキシチニブ 10 mg/日の服用を開始した。</p> <p>患者は高血圧増悪 (CTC グレード 2) のために, 2009/04/07 に治験実施施設以外の病院に入院した。この事象に対して患者は Atacand 16 mg, ウラピジル, クロニジンおよびアムロジピンによる治療を受けた。治療により患者の症状は改善された。2009/04/09, 患者は退院し, 事象は消失した。Atacand 投与は継続された。治験薬も変更せずに継続された。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象は治験薬と因果関係があるかもしれないが, 治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/04/21 および 2009/04/22 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。治験責任医師から報告された新情報には, 有害事象に対する治療, 有害象の用語の更新, 既往歴, 1 日投与量, 転帰が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 有害事象発現と治験薬投与に妥当な時間的関連性が認められ, また本剤の既知の有害事象プロファイルとも一致しており, 報告された高血圧増悪とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	高血圧: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 肥満, 腎摘除, 肋骨切除, 肺葉切除, 腎腫瘍摘除, 慢性腎不全, 甲状腺機能低下症, 開胸
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	amlodipine, levothyroxine sodium / potassium iodide, zopiclone, candesartan cilexetil
	最新情報入手日	2009 年 4 月 22 日

2.34 被験者 ID : 11481010

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	失神
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/03/25~2010/04/09
11481010 (2010045117) 男・58 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 58 歳の白人男性。2010/03/25 から転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 経口投与を受けた。</p> <p>2010/04/06 の事象発現前に、患者はアムロジピンおよびフマル酸ビソプロロールの最後の投与を受けた。</p> <p>2010/04/06 の 09:00、患者が自宅で虚脱状態になったと報告された。患者は転倒して頭部をぶつけた。患者が意識を消失したかどうかは不明であったが、報告によると患者は背後で話しており、救急隊員に情報を伝えていた。患者は、検査のために自宅近くの救急救命科に搬送された。患者は経過観察のために一晩入院した。</p> <p>2010/04/06、血圧および脈拍数は基準値であり、また心電図も正常であった。患者は治験薬の投与を継続し、2010/04/07 に回復して退院した。患者の虚脱の原因を明らかにすることはできなかった。</p> <p>2010/04/09~2010/04/15、アキシチニブ投与は一時中断された。</p> <p>治験責任医師は、有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性はあるが、治験実施手順および併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/04/22 : 報告された新情報には、有害事象の詳細および更新された併用薬の状況が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/11/03 : 本追加報告はデータベース調整に基づく。2010/04/09~2010/04/15、アキシチニブは一時中断された。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された重篤な有害事象（失神）とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性はある。対照的に、本有害事象は治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	失神：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	失神：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	背部痛、貧血、高血圧
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	amlodipine, ferrous sulfate, bisoprolol fumarate
	最新情報入手日	2010 年 11 月 03 日

2.35 被験者 ID : 11491003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺塞栓症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID），2009/10/01～2010/01/04
11491003 (2010019587) 男・64 歳・白人	経過・処置	<p>64 歳の白人男性患者。2009/10/01 から 2010/01/04 まで、転移性腎細胞癌に対しアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を受けた。</p> <p>患者は息切れを伴い来院し、2010/02/05 に入院した。患者は蛋白尿のため本剤の投与をすでに中止していた。</p> <p>2010/02/10、核医学的肺血流検査が実施され、肺塞栓症疑いと右上葉の血流低下が示された。本剤の投与再開は蛋白尿の減少具合によって判断される予定である。本報告時、患者は肺塞栓症から軽快していた。</p> <p>報告者は有害事象である肺塞栓症と本剤との因果関係は否定できないと判断した。また、有害事象と治験実施手順または併用薬との因果関係はないと考えた。</p> <p>治験依頼者は、妥当な時間的関連性が認められていないことから、肺塞栓症とアキシチニブまたは治験実施手順との因果関係については、合理的な可能性はないと判断した。悪性疾患は血栓塞栓症の高頻度の発現に関連していることが知られているため、治験対象疾患が関連していると判断した。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺塞栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肺塞栓症：治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	なし
	最新情報入手日	2010 年 2 月 12 日

2.36 被験者 ID : 11561002

被験者 ID (安全性参照番号) 人種 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	可逆性後白質脳症候群 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/07/03~不明
11561002 (2009242423) 男・60歳・白人	経過・処置	<p>患者は 60 歳の白人男性。2001/02/12 に腎細胞癌の診断を受け、2001 年 2 月に右腎摘除を受けた。その後 2004 年 12 月に転移性腎細胞癌の診断を受け、2005 年 10 月に肝切除 (右半分) を受けた。2009/07/03, 患者は転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 5 mg BID 投与が開始された。転移性腎細胞癌に対して 2010 年 2 月に腎摘除が予定された。</p> <p>患者は、非重篤な気道感染症を併発し、2009/07/16 から入院してメロニダゾール静脈内投与およびオーグメンチン静脈内投与による治療を受けた。</p> <p>患者の娘から治験実施施設に電話があり、患者が 2009/07/16 に一晩入院したと報告された (本報告時点で患者はまだ入院していた)。その病院の医師から治験実施施設への電話連絡によると、患者は数回のおてんかん発作、霧視および錯乱のために入院し、入院中、2009/07/16 にロラゼパム 2 mg (03:00 に投与)、メロニダゾール 500 mg, アセメタシン 1.2 g, およびアシクロビル 700 mg (09:00) の投与が行われ (すべて静脈内投与)、2009/07/17 の 13:00 にフェニトイン 300 mg 経口投与、2009/07/20 の 11:30 にラクツロース 15 mL 経口投与、および 2009/07/22 の 11:30 にオメプラゾール 20 mg の経口投与を受けた。</p> <p>頭部 CT 検査が実施され、脳血管発作 (CVA) の可能性があることが判明した。2009/07/16, CT スキャンで、左後頭頂部に低吸収の病巣があり、関連するコントラスト強調の喪失、浮腫または腫瘍の影響はないことが明らかになった。梗塞または小血管の虚血性変化を示しているようであった。その他の頭蓋内異常はなかった。神経科医は患者のスキャン像を検討した結果、可逆性後白質脳症候群と診断した。</p> <p>2009/07/17~2009/08/21, てんかん発作 (可逆性後白質脳症候群の症状であった) に対してフェニトインの投与が行われた。本試験では、フェニトインは禁止されている併用薬であるため、治験薬を再開するために、フェニトインは 2009/08/21 にバルプロ酸ナトリウムに変更された。</p> <p>2009/07/22, 拡散強調画像および造影剤適用後の連続画像 (post contrast sequences) を用いた MRI スキャンも実施され、以下のように示された。後頭頂葉/後頭部深白質に左右対称の高信号変化あり、局所的腫瘍効果または著しいコントラスト強調効果は認められない、病巣なし。これらの変化は慢性のようであった [慢性虚血性変化、または治療後のグリオーシス変化 (患者が転移に対する治療歴がある場合)]。他の鑑別診断は、高血圧クレーゼにみられる、可逆性後白質脳症候群 (RPLS) であった。臨床的な相関を確立する必要があった。脳幹を含む後頭蓋窩構造は正常のようであった。右篩骨蜂巣に中等度の炎症性変化が認められ、右上顎洞に顕著な粘膜肥厚を伴っていた。</p> <p>患者のナトリウム値は、2009/07/22 に 137 mmol/L, 2009/07/21 に 137 mmol/L, 2009/07/16 の 10:58 に 140 mmol/L および 03:15 に 139 mmol/L であった。患者のカリウム値は、2009/07/22 に 4.5 mmol/L, 2009/07/21 に 4.5 mmol/L, および 2009/07/16 の 10:58 に 3.8 mmol/L, 03:15 に 4.4 mmol/L であった。患者の C 反応性蛋白 (CRP) は、2009/07/22 に 174.2 mg/L (高い)、2009/07/21 に 142.5 mg/L (高い) および 2009/07/16 の 03:15 に 134.4 mg/L (高い) であった。患者のフェニトイン値は、2009/07/22 に 2.5 mg/L (低い) および 2009/07/17 に 6.6 mg/L (低い) であった。その他すべての血液検査値は基準値内であった。</p> <p>この事象を受けてアキシチニブ投与は一時中断された。最終投与は 2009/07/15 に行われた。</p> <p>2009/08/12, 事象は回復した。</p> <p>投与は再開されたが (再開日は不明)、事象が再発したかどうかは報告されていない。</p>

<p>11561002 (2009242423) 男・60歳・白人</p>	経過・処置	<p>治験責任医師は、有害事象の可逆性後白質脳症とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があると判断した。治験責任医師は、本有害事象は併用薬または治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/07/24～2009/07/27： 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。治験責任医師に代わって看護師から提供された追加情報には、誕生日、追加の臨床検査データ、治療、CT スキャンおよび MRI の結果、治験薬中断日、事象の転帰、および有害事象の因果関係評価が含まれた。</p> <p>追加報告 2009/08/05： 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。治験責任医師に代わって看護師から提供された追加情報には、本有害事象はてんかん発作から可逆性後白質脳症に変更されたこと、治験薬による治療状況、治験責任医師の評価が含まれた。</p> <p>追加報告 2009/08/20： 報告された新情報には既往歴および施された治療の更新が含まれる。</p> <p>追加報告 2010/09/17： 報告された新情報には、転帰、本有害事象を受けた治験薬に対する措置が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価：妥当な時間的関連性が認められることから、可逆性後白質脳症とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性はある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	可逆性後白質脳症症候群：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	可逆性後白質脳症症候群：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心房細動、血尿、貧血、胃潰瘍、腎摘除、肝切除
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	sotalol hydrochloride
	最新情報入手日	2010年9月17日

2.37 被験者 ID : 12061001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	気胸
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/07/23~継続
12061001 (2009285771) 女・72 歳・日本人	経過・処置	<p>2009/10/16 : 第 4 サイクル第 1 日目に来院。規定の腫瘍評価日のため CT 検査を実施したところ、CT 画像上、右肺気胸の悪化が認められた。呼吸器内科受診の結果、胸腔ドレナージを要し入院となり、重篤な有害事象報告となった。治験薬は休薬とした。</p> <p>入院後、右胸腔ドレナージ術が施された。</p> <p>2009/10/20 : ミノマイシン注入による胸膜癒着術が施された。</p> <p>2009/10/22 : 胸腔内ドレーン抜去。</p> <p>2009/10/25 : 気胸の再発なく、退院となった。</p> <p>2009/10/30 : 呼吸器内科外来受診し、レントゲン上、気胸の回復が確認され、治験薬は再開とした。</p> <p>治験責任医師コメント : 患者は、治験薬内服開始後 2 サイクル中に気胸を併発したが、画像所見のみの軽度の気胸であったため、保存的治療で軽快された。多発性肺転移が認められており、治験薬による腫瘍壊死の影響が考えられ、「多分関連あり」と判断した。治験手順との因果関係はない</p> <p>追加報告 2009/11/25 : 気胸の転帰、回復日、再投与後の情報、有害事象と治験手順との因果関係評価、病歴、併用薬、臨床経過および治験責任医師コメントに関する情報の更新。</p> <p>治験依頼者のコメント : 気胸とアキシチニブとの因果関係は除外できない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	気胸 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	気胸 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不整脈、四肢痛、便秘、帯状疱疹、不眠症、感覚鈍麻、胃炎、頭痛
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	mecobalamin, paracetamol, zolpidem tartrate, famotidine, magnesium hydroxide/paraffin/liquid, oxycodone hydrochloride, senne leaf, levothyroxine sodium, sodium picosulfate, olmesartan medoxomil, heparinoid, betamethasone butyrate propionate, indometacin
	データベースカットオフ日	2011 年 6 月 14 日

2.38 被験者 ID : 12281004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	失語症, 一過性脳虚血発作																																				
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/12/18~2010/03/06 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2010/03/12~2010/03/26																																				
12281004 (2010031431) 女・65 歳・日本人	経過・処置	<p>2010/03/06 (第 79 日目) : 失語および失認症を発症し, 治験実施施設に来院した。神経内科医の診察を受けた。四肢麻痺は認められなかった。ジャパン・コーマ・スケール (Japan Coma Scale : JCS) は I-3 であった。MRI, CT 検査では急性期の脳出血, 脳梗塞の所見は認められなかった。血ガス検査の結果は乳酸アシドーシスなど痙攣を疑う病歴がないことを示した。電解質異常はなく, D ダイマーはわずかに上昇していた。神経内科医は, 失語症, 失認症, 失行症, 失算症, 健忘および失書症を伴う脳症が疑われると診断した。患者にはアルコール症, 電解質異常, 低ナトリウム血症, 低血糖, 尿毒症, 低酸素血症, 痙攣および外傷の既往歴はなかった。発熱および頭痛がないため, 中枢神経系の感染症は否定された。脳梗塞および脳出血といった脳血管障害も否定された。健忘以外の症状が強すぎるため, 一過性全健忘も否定された。最近の薬剤変更はなかった。2010/01 までインターフェロン-αを投与されており, 2010/02/12 からアキシチニブの第 3 サイクルの投与を開始した。治験分担医師 (泌尿器科医) は, 重篤な有害事象は, 不全失語症であり, 重症度は, グレード 3 (理解, 表現, 読み書き, およびコミュニケーションが困難であるため) の可能性があるかと判断した。治験薬は休薬となった。</p> <p>2010/03/07, 神経内科医の評価では, 患者は意識清明であった。神経内科医は「脳梗塞の原因となっていた血栓は溶けた」と判断し, ヘパリン投与が中止された。患者は, 同日, 失語症と一過性脳虚血の疑いから回復したとみなされた。</p> <p>2010/03/08, 神経内科医は, 脳電図および MRI 上に異常所見が認められないことを確認した。神経内科医は, 患者は一過性脳虚血の疑い, または, てんかんであり, 報告された重篤な有害事象の失語症および一過性脳虚血の疑いは, 治験薬のアキシチニブに関連することは疑わしいとみなした。治験医師は, CT および MRI 上で脳血管障害のような異常所見が認められないため, 自宅での経過観察が可能と判断し, 患者は退院した。治験薬は 3 mg BID に減量し, 投与を再開した。しかし, 治験依頼者との話し合いの結果, 2010/03/26 に投与中止となった。2010/03/26 以降, 新しい症状または一過性脳虚血および失語症の再発はなかった。</p> <table border="1" data-bbox="655 1245 1134 1496"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2010/03/06</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.71</td> </tr> <tr> <td>血糖</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>アルブミン</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>255</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>13.4</td> </tr> <tr> <td>血小板</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>206</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4.85</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師のコメント 失語症および一過性脳虚血発作は, アキシチニブと関連している可能性があり, 治験手技や併用薬との因果関係は認められない。 臨床検査値・脳電図・MRI 上で, 失語症の原因となる器質的異常所見は認められず, 速やかに症状が改善したことから, 一過性脳虚血発作による失語が疑われる。治験薬服用中の事象であることや, 治験薬との因果関係を強く否定する要因がないため, 失語症および一過性脳虚血発作と治験薬との因果関係は否定できないとした。</p> <p>治験依頼者の評価 : 一過性脳虚血発作および失語症と治験薬との因果関係を否定できない。脳血管疾患のリスクファクターであることが知られている, 合併症である高血圧および糖尿病が, これら疾患の発症に関与していることも疑われる。</p>	検査項目	単位	基準値	2010/03/06	BUN	-	-	11	クレアチニン	-	-	0.71	血糖	-	-	105	アルブミン	-	-	4.3	LDH	-	-	255	ヘモグロビン	-	-	13.4	血小板	-	-	206	白血球数	-	-	4.85
検査項目	単位	基準値	2010/03/06																																			
BUN	-	-	11																																			
クレアチニン	-	-	0.71																																			
血糖	-	-	105																																			
アルブミン	-	-	4.3																																			
LDH	-	-	255																																			
ヘモグロビン	-	-	13.4																																			
血小板	-	-	206																																			
白血球数	-	-	4.85																																			

12281004 (2010031431) 女・65歳・日本人	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	失語症，一過性脳虚血発作：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	失語症，一過性脳虚血発作：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	肺転移腫瘍，骨転移腫瘍，糖尿病，高血圧，甲状腺機能低下症，貧血，腰痛症
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	insulin aspart, insulin detemir, acetylsalicylic acid/apronal/caffeine/paracetamol, bepotastine besilate, hydrocortisone butyrate, urea, levothyroxine sodium, candesartan cilexetil.
データベースカットオフ日	2011年6月7日	

2.39 被験者 ID : 10601011

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	高血圧クリーゼ
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/12/21~2010/03/17
10601011 (2010035890) 男・55 歳・白人	経過・処置	<p>治験責任医師からの報告。患者は 55 歳の白人男性。2009/12/21 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 7 mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>2010/03/17, 患者は高血圧クリーゼを発現し (血圧は 180/100 mmHg), 2010/03/17 から自宅近くの病院に入院した。</p> <p>2010/03/17, この事象を受けてアキシチニブの投与は一時中断された。</p> <p>2010/03/26, 患者は回復したと判断され, 同日退院した。脳 MRI 検査を受けることが推奨された。2010/04/06, アキシチニブは 5 mg BID の用量で再開された。</p> <p>治験責任医師は, 高血圧クリーゼとアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 併用薬または治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/06/09 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には, 更新された転帰, 患者の臨床的詳細および薬剤データが含まれる。</p> <p>追加報告 2010/11/03 : 連絡可能な治験担当医師から報告された新情報には, アキシチニブの開始日 (2009/12/01 ではなく 2009/12/21 に開始された) が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された有害事象 (高血圧クリーゼ) とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。対照的に, 本有害事象は治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧クリーゼ: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	高血圧クリーゼ: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋虚血
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	tramadol hydrochloride
	最新情報入手日	2010 年 11 月 03 日

2.40 被験者 ID : 10811002

被験者 ID (安全性参照番号) 人種 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/09/22~2009/11/24
10811002 (2009302770) 女・62 歳・その他(混 血)	経過・処置	<p>患者は 62 歳(混血)女性。転移性腎細胞癌に対して 2009/09/22 にアキシチニブ 5 mg BID 経口投与が開始された。用量は治験実施計画書に従って 2009/10/05 に 7 mg BID に増量された。本治験薬は継続中である。</p> <p>2009/11/23, 患者はグレード 3 の下痢を起こした。2009/11/24, 下痢のために入院し, アキシチニブの投与は一時中断された(事象発現前の直近の用量は 7 mg BID であった)。2009/11/25, 症状は改善し, 下痢はグレード 1 と判断された。2009/11/26, 下痢の症状が消失し(回復日), 患者は同日退院した。2009/11/27, アキシチニブ投与が 5 mg BID で再開された。関連する臨床検査には, ヘモグロビン, 電解質および便の検査が含まれた。2009/11/24 に実施された検査結果は以下のとおりである。尿素 41 mg/dL, クレアチニン 1.22 mg/dL, ナトリウム 138 mEq/L, カリウム 4.8 mEq/L, マグネシウム 1.8 mg/dL, イオン化カルシウム 1.27 mmol/L, 赤血球 500 万/mm³, ヘモグロビン 13.2 g/dL, ヘマトクリット 41.9%, 白血球 8500/mm³, 好中球 70.6% (6001/mm³), 好酸球 2.9% (247/mm³), 好塩基球 0.8% (68/mm³), リンパ球 23.0% (1955/mm³), 単球 2.7% (230/mm³) および血小板数 224000/mm³。</p> <p>2009/11/25 に実施された便の寄生虫学検査は, 原虫および蠕虫に陰性であり, また 2009/11/26 に実施された便培養の結果は陰性であった。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象のグレード 3 の下痢とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性があると判断し, 治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/02/11 : 新情報には, 退院日, 再投与日および治療状況が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/04/22 : 新情報には, 更新されたアキシチニブの中止日(2009/11/25 から 2009/11/24 に変更), 更新された下痢の発現日(2009/11/18 から 2009/11/23 に変更), 確認された本有害事象を受けて取られた措置(一時中断)が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/05/12 : 新情報には関連する検査結果が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/09/14 : 報告された新情報には, 更新された患者の人種が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 報告された有害事象とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。対照的に, 本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない
病歴		高血圧, 慢性腎不全, 甲状腺機能低下症, 腹痛, 脂質異常症, 悪心, 無力症, 不眠症, 不安, 下痢, 眼刺激, そう痒症, 鼻出血
併用薬(有害事象発現 2 週間以内)		levothyroxine sodium, fish oil, ascorbic acid, metamizole sodium, atenolol, ranitidine, amlodipine, loperamide hydrochloride, clonazepam, chlorpromazine, dextran 70 / glycerol / hypromellose, ciclesonide, hyoscine butylbromide / metamizole sodium
最新情報入手日		2010 年 9 月 14 日

2.41 被験者 ID : 10931001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	静脈血栓症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：7 mg 1 日 2 回（BID），2009/05/09～継続
10931001 (2010077506) 男・61 歳・アジア人	経過・処置	<p>患者は 61 歳のアジア人男性。2009/05/09 に転移性腎細胞癌に対してアキシチニブ 7 mg BID 経口投与が開始された。</p> <p>患者は、左鎖骨上窩腫瘍および左腕の痛みを伴う腫脹を呈して来院した。腫瘍の穿刺吸引細胞診（FNAC）が計画された。患者は自宅に戻ったものの、左腕痛は悪化した。患者は疼痛が悪化したために、治験実施施設外で検査を受けた。左上肢の静脈ドップラーは、左鎖骨下静脈血栓症（左内頸静脈への伸展を伴う）および左腋窩静脈の部分的血栓を示した。事象の発現日は 2010/05/31 であった。患者は、2010/06/15 に治験実施施設に報告し、2010/06/16 に治験責任医師の診察を受け、治験実施計画書に従って抗凝血薬による予防（低分子量ヘパリン）を開始した。アキシチニブに対する措置は取られなかった。患者は未回復であった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の「内頸静脈への伸展を伴う左鎖骨下静脈血栓症」とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/10/19： 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。治験コーディネータから報告された新情報には、更新されたアキシチニブの開始日および治験責任医師の評価（治験薬との関連なしから関連ありに変更）が含まれる。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された静脈血栓症とアキシチニブまたは治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。悪性疾患は血栓塞栓症のより高い発現率に関連することに留意すべきである。したがって、基礎にある悪性疾患により本有害事象の妥当な説明ができると考えられる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	静脈血栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	静脈血栓症：治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧，甲状腺機能低下症
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	なし
	最新情報入手日	2010 年 10 月 19 日

2.42 被験者 ID : 10981015

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/04/09~2010/07/30
10981015 (2010097746) 男・63 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 63 歳の白人男性。転移性腎細胞癌の治療に関する治験に組み入れられ、2009/04/09 にアキシチニブの経口投与が開始された。直近の用量は 7 mg BID 経口投与、1 日投与量 14 mg であった。</p> <p>治験責任医師によると、患者は 2010/08/03 に計画された来院がなく、患者に電話連絡をしたところ、患者の妻から、患者が先週の数日間下痢を起こして、全身の脱力感が増していることを告げられた。</p> <p>2010/07/30、患者は自宅近くの病院を受診し、そこで脱水の診断を受けて入院した。治療が行われたが、患者の妻はその詳細は知らなかった。臨床検査または画像検査に関する情報も提供されなかった。本報告時点で、患者はまだ自宅近くの病院に入院していた。この事象を受けた措置として、2010/07/30 にアキシチニブは一時中断されたと報告された。本報告時点における事象の転帰は不明であった。</p> <p>治験責任医師は、本有害事象とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性はあるが、治験実施手順および併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：妥当な時間的関連性があること、および治験薬の既知の安全性プロファイルと一致することから、報告された脱水とアキシチニブと因果関係について合理的な可能性はある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脱水：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脱水：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	喘息
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	なし
	最新情報入手日	2010 年 08 月 04 日

2.43 被験者 ID : 11071001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	肺障害
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/04/10~不明 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/07/02~2009/10/20
11071001 (2009286774) 男・65 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 65 歳の男性。転移性腎細胞癌の治療のために治験に組み入れられ、2009/04/10 にアキシチニブ 5 mg BID の経口投与が開始された。</p> <p>患者の本剤への忍容性が良好であったため、2009/07/02 に用量は 7 mg BID 投与に増量され、2009/10/20 まで継続された。全体として、患者はアキシチニブの投与を 7 サイクル受けた。</p> <p>第 7 サイクル中、凍結療法を行うためにアキシチニブ投与は中断された。</p> <p>患者は胸痛、39℃の発熱、および重大な呼吸困難を起こし(発現日不明)、2009/10/18 に肺疾患の疑いで入院した。</p> <p>2009/10/19 に実施されたコンピュータ断層撮影 (CT) 検査により、肺疾患の診断が確定された。感染性疾患が疑われセフトリアキソン、オフロキサシンおよびスルファメトキサゾール/トリメトプリムによる治療が行われた。</p> <p>2009/10/20、患者の全身状態は改善されたが、呼吸困難はまだ残っていた。</p> <p>同日、肺疾患に対する処置としてではなく、疾患進行を示した臨床的および放射線学的所見に基づいてアキシチニブの投与は中止された。</p> <p>2009/10/26、患者は以下の治療を受けて退院した。スルファメトキサゾール/トリメトプリム (BACTRIM)、オフロキサシン (OFLOCET)、オメプラゾール (MOPRAL)、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム (GAVISCON)、トラマドール (CONTRAMAL)、folinic acid (LEDERFOLINE) および sodic tinzaparin (INNOHEP)。</p> <p>2009/11/06、患者は肺疾患から回復した。</p> <p>治験責任医師は、有害事象の肺疾患とアキシチニブとの因果関係について、合理的な可能性があるが、疾患進行、治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2009/11/16~2009/11/17 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。入手した新情報には、併用薬、更新された有害事象発現日、施された治療、転帰および回復日が含まれた。</p> <p>追加報告 2010/02/05 : 入手した新情報には、更新された有害事象終了日 (2009/11/16 から 2009/11/06 に変更) が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価：肺疾患とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺障害：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肺障害：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	肺塞栓症、腎摘除、腎静脈血栓症
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	heparin fraction/sodium salt, esomeprazole, dextropropoxyphene, fondaparinux sodium
	最新情報入手日	2010 年 2 月 5 日

2.44 被験者 ID : 11911007

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下部消化管出血
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/03/16~2009/11/01
11911007 (2009292018) 男・59 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 59 歳の男性。2009/03/16, 転移性腎細胞癌 (1994 年から継続) に対してアキシチニブ (直近の用量は 7 mg BID) の経口投与が開始された。アキシチニブ投与前の 2006 年にインターロイキン-2 (IL-2), 2008 年に冷凍アブレーションによる治療を受けた。</p> <p>2009/11/02, 患者は救急治療室を受診し, 嗜眠, 脱力および頭部ふらふら感を訴えた。同日, 患者は胃腸出血の診断を受けて入院した。同日に輸血, またおそらく 2009/11/03 に内視鏡検査を受けた。2009/11/02, 患者は臨床検査および処置を受けた (ヘモグロビン 7.9 g/dL, 潜血検査陽性)。</p> <p>実施された検査の結果は次のとおりであった。食道胃十二指腸内視鏡検査 (EGD) および生検 (2009/11/03 実施, 非常に軽度の胃炎が認められた, 生検では局所粘膜出血が判明), 結腸内視鏡検査 (2009/11/04 実施, 内痔核が認められた), 小腸カプセル内視鏡 (2009/11/09 実施, 胃に孤立性のわずかな血管拡張, および孤立性のわずかな胃拡張を認め, 空腸近位部には出血はなかった)。ヘモグロビンは 2009/11/02 の輸血後に 11.2 g/dL, および 2009/11/24 に 10.3 g/dL であった。アキシチニブは, 2009/11/01 の午後の投与から 2009/11/16 まで中断され, 2009/11/16 から減量して 5 mg BID 投与で再開された。アキシチニブ再開後の事象再発はなかった。濃厚赤血球 (PRBC) の輸血後に患者は回復し (回復日 2009/11/06), 2009/11/06 に退院した。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象の下部消化管出血とアキシチニブとの因果関係について, 合理的な可能性があるが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/01/15 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された新情報には, 更新された有害事象の転帰, 実施された診断検査, 本有害事象を受けて取られた治験薬に対する措置の詳細が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 妥当な時間的関連性があること, および代替となり説明可能な原因がないことから, 本有害事象とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
死因	該当なし	
治験担当医師の見解		下部消化管出血 : 治験薬との因果関係を否定できない
治験依頼者の見解		下部消化管出血 : 治験薬との因果関係を否定できない
病歴		副腎機能不全, 便秘, 高血圧, 腎摘除
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)		simvastatin, hydrocortisone, acetylsalicylic acid, atenolol, lisinopril
最新情報入手日		2010 年 1 月 15 日

2.45 被験者 ID : 12281002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	胃潰瘍, 疾患進行, 転移性腎細胞癌 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/08/17~ 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/08/28~2009/09/08
12281002 (2009267968) 男・62 歳・日本人	経過・処置	<p>2009/06/03, 健康診断で右腎腫瘍が指摘され, 精査の結果, 右腎細胞癌および肺転移と診断された。</p> <p>2009/06/29, 根治的右腎摘出術を受け, 2009/07/07, 肺転移に対しインターフェロン-αの投与を開始した。2009/07/23, 胸部 X 線上で, 肺転移の増大が認められた。</p> <p>2009/07/28, 治験実施施設を受診し, 2009/08/07, 転移性腎細胞癌患者に対する二次治療としてのアキシチニブの第III相試験参加への同意を取得した。</p> <p>2009/09/09 (第 24 日目), 朝より悪心・嘔吐 (ともにグレード 2, 非重篤) が発現し, グレード 3 の食欲不振 (非重篤) も持続していたため, 治験薬が服用できなかった。食欲不振および嘔吐により, 治験薬を休薬した。アキシチニブの投与を再開できなかったため, 治験薬の最終投与は, 2009/09/08 の夕方であった。同日午後, 病院 (治験実施施設以外) で, 輸液および制吐剤の投与を受けた。治験実施施設に電話連絡があったが, 同日中の入院は困難であったため, 翌日入院する事とした。</p> <p>2009/09/10 (第 25 日目), 患者は上部消化管内視鏡検査のため来院し, 呼吸困難を訴えた。内視鏡検査にて胃潰瘍と診断された (胃潰瘍の発現日は 2009/09/10)。潰瘍部の焼灼が行われ, オメプラゾールの投与が開始された。患者は絶食および輸液管理下におかれた。吸気および左下葉の聴診法で肺音を聞くことが困難であった。酸素飽和度は 93~95%であった。鼻カニューレより 3 L/hr の酸素吸入を開始した。患者は緊急入院となった。同日, 患者は真夜中に呼吸困難が増悪した。</p> <p>2009/09/11, 呼吸不快感および咳嗽が認められた。肺吸気は低下していた。右胸および左下葉での聴診できなかった。酸素飽和度は 96~97%であった。呼吸器科医の診察を受けた。胸部 X 線検査にて明らかな右胸水貯留および縦隔偏移を認め, 癌性胸膜炎の疑いと診断された。同日, 胸腔ドレーンを挿入した。胸腔ドレナージをペンタゾシン 0.5A, 20Fr の筋肉注射と共に超音波検査を用い実施し, 胸水を排出した。排出された胸水量は 1500 mL であった。</p> <p>2009/09/12, 患者は呼吸器科を受診し, 胸部 X 線検査を実施した。胸水は減少し, 肺は拡大していたが, 胸水はなお顕著に認められた。患者は癌性胸膜炎と診断された。排出量は合計 4280 mL であった。患者は咳を吐き出すことが困難であり, 超音波ネブライザーを施された。</p> <p>2009/09/13, 患者は呼吸器科を受診し, さらに, 胸部 X 線検査を実施した。右胸水は前日の朝との比較で改善は見られず, 癌性リンパ管症が浸潤影より疑われた。排出量は合計 6450 mL であった。患者は泌尿器科を受診した。患者は次のような悪循環に陥った: 胸水→呼吸状態の悪化→胸水の排出→胸水により蛋白質の損失→血清浸透圧の減少→胸水。この状態が続くならば, 患者は血管内容量の減少および循環動態の破綻となる。患者は, 尿排出量を維持するために維持輸液を受けたが, 維持輸液により尿排出量を増加させることは困難であった。それゆえ, 少なくとも, 現状改善のために胸水をコントロールする必要があった。維持輸液は, 循環動態を維持するための最低限の細胞外液として胸水を阻止した。患者は, 胸水をコントロールするために, アルブミン減少を調整する必要があるとみなされ, アルブミンの投与を開始した。</p> <p>2009/09/14, 患者は呼吸器科を受診し, 胸部 X 線検査を実施した。浸潤影が右肺全体に観察された。11:00 にドレナージ管が開けられ, 5 cm H₂O で連続吸引を開始した。</p> <p>2009/09/15, 患者は呼吸器科を受診した。右肺の下部に空隙の疑いが認められ, 浸潤影も右肺全体に認められた。胸水排出量は 1900~3100 mL/日で, 胸膜癒着術が施された。同日の朝, 約 500 mL の胸水が既に排出されていた。13:50 に, ピシバニールの胸部内投与を受けた。2 時間のクランプ後, ドレナージ管が開けられ, 5 cm H₂O で連続吸引を開始した。酸素飽和度は 95% (マスクにて酸素補給, 6 L/min) であった。浮腫はみられなかった。胸水は軽度であり, 改善した。同日, 患者は呼吸器科にて, 胸膜癒着術が施された。術後, 呼吸状態は改善しなかった。</p>

<p>12281002 (2009267968) 男・62歳・日本人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>前日の採血により、脱水が観察された。患者は最小限の補液を受けた。循環状態の安定化には低蛋白血症の改善が必要であった。</p> <p>2009/09/16、患者は胸水および脱水により低蛋白血症が悪化した。同日、上部消化管内視鏡検査が実施された。胸水排出量が減少し、胸膜癒着は成功と判断された。胸部 X 線上で、右肺の浸潤影悪化が認められ、癌性リンパ管症の悪化、または細菌性肺炎が疑われたため、メロペネムの投与を開始した。胃潰瘍の改善が認められ、翌日より食物摂取を開始した。患者は、内視鏡で改善が認められたため、胃潰瘍は軽快したと見なされたが、ランソプラゾールによる加療が必要であった。オメプラゾール静注はランソプラゾールに変更された。患者は、呼吸器科にて呼吸器科医の診断を受けた。右肺野全体で、X 線不透過性が減少した。右胸水はわずかに曖昧になった。呼吸性移動がみられた（0:00-7:00 に 100 mL、7:00-17:00 に 180 mL）。発熱および炎症反応が増加したため、痰、胸水および尿から細菌培養が行われた。血液培養は実施されなかった。患者に湿性咳嗽および痰が認められた。前日、患者は 38℃前後に発熱したが、現時点では体温は低下していた。呼吸の不快感は観察されなかった。酸素飽和度は 95%（酸素 7L/min）であった。排出量は減少したが、液体は曖昧となり、胸部 X 線上で右肺野に X 線不透過性が減少していることが認められた。それゆえ、肺炎も排除できなかったが、癌性リンパ管症の悪化の可能性もあった。同日、胃潰瘍が改善していたことが、上部消化管内視鏡検査にて認められた。呼吸器具を用いて、抗菌剤のカルバペネムの投与を開始した。</p> <p>2009/09/17、患者は緩和ケア病棟を受診した。呼吸困難の治療のため、塩酸モルヒネ 5 mg/日で点滴投与を開始した。胸部 X 線上で浸潤影に変化はなかったが、胸水貯留は減少した。呼吸器科医の判断にてドレーンが抜去された。意識レベルがジャパン・コーマ・スケール（Japan Coma Scale : JCS）で 2 桁に低下した。同日、患者は、夜間より呼吸の不快感の感覚が持続した。酸素飽和度は、酸素を投与（10 L）しても 80～90%の間であった。痰の吸引を実施したが、酸素飽和度値は改善しなかった。胸腔ドレナージが実施された（300 mL/24 hr）。転移性肺癌の進行の可能性は除外できなかった。しかし、肺炎も呼吸状態の悪化に関与している可能性があったため、同時に、治療のための挿管が適切と考えられた。診断した呼吸器科医は、もし肺炎が呼吸状態の悪化の原因の場合、二相性陽圧呼吸マスクよりも挿管の方がより効果的であると判断した。救命処置室の結論は以下の通りであった。：患者は呼吸に不快症状を感じていた。診察では酸素飽和度値の低下（80%以下）がみられた。喘鳴（++）が両肺野に認められた。酸素飽和度は酸素補給（9 L）で 93～95%になった。胸部 X 線では、両肺野の影に有意な変化はみられなかった。患者は呼吸困難を感じていた。酸素飽和度は 6 mL/min の酸素補給かで 95%であった。呼吸数 32/min の頻呼吸が観察された。患者は、呼吸困難のため、話すことが困難になったが、コミュニケーションを取る事は可能であった。医学的評価：癌性胸膜炎、右胸水、癌性リンパ管症および肺炎の疑い。血圧は 90/50 mmHg であった。ドレナージの結果：100 mL/12hr。胸部 X 線上で胸水量に変化はみられなかった。前日と比べて、肺浸潤影にほとんど変化はみられなかった。胸膜癒着術のため、3 日間が経過した。排出量の減少に伴う胸水量の変化はみられなかった。感染のリスクの可能性を抑えるために、同日、ドレーンが抜去された。胸部 X 線で観察された肺浸潤影は、肺炎増悪または癌性リンパ管症に起因すると考えられた。その後、肺炎に対して、メロペネム水和物が投与された。症状が癌性リンパ管症によるものであった場合、この治療は無効であり、原発性疾患に対する治療よりもその他の治療は不運にも有効ではなかった。患者は非常に重篤な状態となった。</p> <p>2009/09/18（第 33 日目）、患者の意識レベルが JCS で 300 となった。徐々に呼吸困難増悪となり、7:59 に死亡した。治験薬は中止となった。死亡の原因は癌性リンパ管症の増悪として報告された。剖検は実施されなかった。</p>
--	--------------	--

12281002 (2009267968) 男・62歳・日本人	経過・処置	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/09/10</th> <th>2009/09/12</th> <th>2009/09/14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>アルブミン</td><td>g/dL</td><td>4.0-5.0</td><td>3.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td></tr> <tr><td>クレアチニン</td><td>mg/dL</td><td>0.60-1.10</td><td>0.99</td><td>0.88</td><td>1.02</td></tr> <tr><td>フィブリノーゲン</td><td>mg/dL</td><td>150-400</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>CRP</td><td>mg/dL</td><td>0.1</td><td>1.73</td><td>4.10</td><td>13.09</td></tr> <tr><td>ヘマトクリット</td><td>%</td><td>36.0-52.0</td><td>44.60</td><td>-</td><td>42.60</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>g/dL</td><td>14.0-18.0</td><td>14.7</td><td>-</td><td>14.3</td></tr> <tr><td>P_{CO2}</td><td>mmHg</td><td>35.0-45.0</td><td>29.5</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>P_{O2}</td><td>mmHg</td><td>80.0-100.0</td><td>92.5</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>総蛋白</td><td>g/dL</td><td>6.7-8.3</td><td>5.8</td><td>4.3</td><td>4.3</td></tr> <tr><td>プロトロンビン時間</td><td>秒</td><td>10.0-13.5</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>PH</td><td>-</td><td>7.350-7.450</td><td>7.482</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>SO₂</td><td>%</td><td>95.0-99.0</td><td>97.6</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>白血球数</td><td>/μL</td><td>3500-9000</td><td>13170</td><td>-</td><td>11720</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>10⁴/μL</td><td>450-550</td><td>496</td><td>-</td><td>472</td></tr> <tr><td>血小板</td><td>10⁴/μL</td><td>14-44</td><td>45.6</td><td>-</td><td>38.3</td></tr> <tr><td>尿中クレアチニン</td><td>mg/dL</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>潜血</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>フィブリン分解産物</td><td>μg/mL</td><td>5.0-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2009/09/10	2009/09/12	2009/09/14	アルブミン	g/dL	4.0-5.0	3.0	2.0	2.0	クレアチニン	mg/dL	0.60-1.10	0.99	0.88	1.02	フィブリノーゲン	mg/dL	150-400	-	-	-	CRP	mg/dL	0.1	1.73	4.10	13.09	ヘマトクリット	%	36.0-52.0	44.60	-	42.60	ヘモグロビン	g/dL	14.0-18.0	14.7	-	14.3	P _{CO2}	mmHg	35.0-45.0	29.5	-	-	P _{O2}	mmHg	80.0-100.0	92.5	-	-	総蛋白	g/dL	6.7-8.3	5.8	4.3	4.3	プロトロンビン時間	秒	10.0-13.5	-	-	-	PH	-	7.350-7.450	7.482	-	-	SO ₂	%	95.0-99.0	97.6	-	-	白血球数	/ μ L	3500-9000	13170	-	11720	赤血球数	10 ⁴ / μ L	450-550	496	-	472	血小板	10 ⁴ / μ L	14-44	45.6	-	38.3	尿中クレアチニン	mg/dL	-	-	-	-	潜血	-	-	-	-	-	フィブリン分解産物	μ g/mL	5.0-	-	-	-
		検査項目	単位	基準値	2009/09/10	2009/09/12	2009/09/14																																																																																																													
		アルブミン	g/dL	4.0-5.0	3.0	2.0	2.0																																																																																																													
		クレアチニン	mg/dL	0.60-1.10	0.99	0.88	1.02																																																																																																													
		フィブリノーゲン	mg/dL	150-400	-	-	-																																																																																																													
		CRP	mg/dL	0.1	1.73	4.10	13.09																																																																																																													
		ヘマトクリット	%	36.0-52.0	44.60	-	42.60																																																																																																													
		ヘモグロビン	g/dL	14.0-18.0	14.7	-	14.3																																																																																																													
		P _{CO2}	mmHg	35.0-45.0	29.5	-	-																																																																																																													
		P _{O2}	mmHg	80.0-100.0	92.5	-	-																																																																																																													
総蛋白	g/dL	6.7-8.3	5.8	4.3	4.3																																																																																																															
プロトロンビン時間	秒	10.0-13.5	-	-	-																																																																																																															
PH	-	7.350-7.450	7.482	-	-																																																																																																															
SO ₂	%	95.0-99.0	97.6	-	-																																																																																																															
白血球数	/ μ L	3500-9000	13170	-	11720																																																																																																															
赤血球数	10 ⁴ / μ L	450-550	496	-	472																																																																																																															
血小板	10 ⁴ / μ L	14-44	45.6	-	38.3																																																																																																															
尿中クレアチニン	mg/dL	-	-	-	-																																																																																																															
潜血	-	-	-	-	-																																																																																																															
フィブリン分解産物	μ g/mL	5.0-	-	-	-																																																																																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2009/09/15</th> <th>2009/09/16</th> <th>2009/09/17</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>アルブミン</td><td>-</td><td>1.7</td><td>-</td></tr> <tr><td>クレアチニン</td><td>-</td><td>1.05</td><td>-</td></tr> <tr><td>フィブリノーゲン</td><td>-</td><td>618</td><td>-</td></tr> <tr><td>CRP</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>ヘマトクリット</td><td>-</td><td>36.90</td><td>-</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>-</td><td>12.1</td><td>-</td></tr> <tr><td>P_{CO2}</td><td>-</td><td>-</td><td>62.1</td></tr> <tr><td>P_{O2}</td><td>-</td><td>-</td><td>81.5</td></tr> <tr><td>総蛋白</td><td>-</td><td>3.9</td><td>-</td></tr> <tr><td>プロトロンビン時間</td><td>-</td><td>14.7</td><td>-</td></tr> <tr><td>PH</td><td>-</td><td>-</td><td>7.208</td></tr> <tr><td>SO₂</td><td>-</td><td>-</td><td>93.3</td></tr> <tr><td>白血球数</td><td>-</td><td>9700</td><td>-</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>-</td><td>413</td><td>-</td></tr> <tr><td>血小板</td><td>-</td><td>32.4</td><td>-</td></tr> <tr><td>尿中クレアチニン</td><td>\geq300</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>潜血</td><td>2+</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>フィブリン分解産物</td><td>-</td><td>5.1</td><td>-</td></tr> </tbody> </table>	検査項目	2009/09/15	2009/09/16	2009/09/17	アルブミン	-	1.7	-	クレアチニン	-	1.05	-	フィブリノーゲン	-	618	-	CRP	-	-	-	ヘマトクリット	-	36.90	-	ヘモグロビン	-	12.1	-	P _{CO2}	-	-	62.1	P _{O2}	-	-	81.5	総蛋白	-	3.9	-	プロトロンビン時間	-	14.7	-	PH	-	-	7.208	SO ₂	-	-	93.3	白血球数	-	9700	-	赤血球数	-	413	-	血小板	-	32.4	-	尿中クレアチニン	\geq 300	-	-	潜血	2+	-	-	フィブリン分解産物	-	5.1	-																																								
検査項目	2009/09/15	2009/09/16	2009/09/17																																																																																																																	
アルブミン	-	1.7	-																																																																																																																	
クレアチニン	-	1.05	-																																																																																																																	
フィブリノーゲン	-	618	-																																																																																																																	
CRP	-	-	-																																																																																																																	
ヘマトクリット	-	36.90	-																																																																																																																	
ヘモグロビン	-	12.1	-																																																																																																																	
P _{CO2}	-	-	62.1																																																																																																																	
P _{O2}	-	-	81.5																																																																																																																	
総蛋白	-	3.9	-																																																																																																																	
プロトロンビン時間	-	14.7	-																																																																																																																	
PH	-	-	7.208																																																																																																																	
SO ₂	-	-	93.3																																																																																																																	
白血球数	-	9700	-																																																																																																																	
赤血球数	-	413	-																																																																																																																	
血小板	-	32.4	-																																																																																																																	
尿中クレアチニン	\geq 300	-	-																																																																																																																	
潜血	2+	-	-																																																																																																																	
フィブリン分解産物	-	5.1	-																																																																																																																	
	<p>治験責任医師の評価：報告された有害事象「胃潰瘍」および「疾患進行（医師報告用語：腫瘍進行）」と治験薬との因果関係は否定できない。治験薬増量後より著明な胸水貯留を認めたため、疾患進行（医師報告用語：腫瘍進行）とアキシチニブとの因果関係は否定できない。死に至った重篤な有害事象「胸水」および「癌性リンパ管症」は、2009/09/15の胸水細胞診にて癌性胸水を認め、胸部症状の悪化は癌性リンパ管症の進行と判断されたため、事象名は「疾患進行（医師報告用語：腫瘍進行）」に変更された。</p> <p>治験依頼者の評価：報告された「胃潰瘍」と治験薬との因果関係は否定できない。しかし、合併症の慢性胃炎も本事象の発生に重要な要因と考えられた。一方、疾患進行（医師報告用語：腫瘍進行）はアキシチニブと因果関係はない。治験対象疾患が本事象の原因として最も可能性の高い要因となる。</p>																																																																																																																			
死因	疾患進行																																																																																																																			
治験担当医師の見解	胃潰瘍、疾患進行：治験薬との因果関係を否定できない																																																																																																																			
治験依頼者の見解	胃潰瘍：治験薬との因果関係を否定できない 疾患進行：治験薬との因果関係なし																																																																																																																			
病歴	胃炎、癌性リンパ管症、腎摘除																																																																																																																			
併用薬（有害事象発現2週間以内）	Silodosin, rebamipide, senna, magnesium oxide, zolpidem tartrate, cemitin GBX/cemitin T60, codeine phosphate, glucose/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate, famotidine, metoclopramide																																																																																																																			
データベースカットオフ日	2011年6月7日																																																																																																																			

2.46 被験者 ID : 11101010

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	四肢痛
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 7 mg 1 日 2 回 (BID), 2009/08/26~2010/03/10
11101010 (2010030269) 男・73 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 73 歳の男性。転移性腎細胞癌の治療のために治験に組み入れられ、2009/08/26 にアキシチニブ (フィルムコート錠) 7 mg BID 経口投与が開始された。2010/03/04, 患者は左脚痛を発現した。2010/03/08, 左脚の耐え難い重度の疼痛 (不快感を伴う) のために患者は入院した。2010/03/11 に骨スキャンが実施された。2010/03/15 に胸部, 腹部, 骨盤および脳脊髄 CT スキャンが, 2010/03/16 に腎超音波検査が, 2010/03/18 および 2010/03/25 に骨盤および脊椎の MRI が実施されたが, 特記すべき所見は何も認められなかった。</p> <p>入院中に患者は腎機能不全を発現した。2010/03/26, 患者は退院した。2010/03/31, 左股関節へのコルチコイド注入により疼痛はグレード 2 に改善された。</p> <p>2010/03/10, 患者にモルヒネを投与するためにアキシチニブの投与は一時中断され, 2010/04/11 に 7 mg BID の用量で再開された。本報告時点で, 患者は未回復であった。</p> <p>治験責任医師は, 左脚痛とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性はなく, また治験実施手順および併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2010/06/15 : 本追加報告には, 有害事象の詳細, 関連する検査, 取られた措置を含む医学的に重要な情報が含まれている。患者の臨床経過の詳細が更新され, また治験責任医師の因果関係評価が更新された (関連なしから関連ありに変更)。</p> <p>追加報告 2010/07/26 : 報告された新情報には, 更新された治験責任医師の因果関係評価 (関連ありから関連なしに変更), および更新されたアキシチニブの開始日が含まれた。</p> <p>治験依頼者の評価: 治験薬以外に説明可能な理由の明確な記載がないことから, 左脚痛とアキシチニブとの因果関係について合理的な可能性がある。本有害事象と治験実施手順との因果関係はない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	四肢痛: 治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	四肢痛: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 高コレステロール血症, 動脈障害
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	amlodipine besilate, bisoprolol fumarate / hydrochlorothiazide, telmisartan, simvastatin, loperamide hydrochloride, acetorphan, clopidogrel
	最新情報入手日	2010 年 07 月 26 日

3 A4061012 試験（5.3.5.2.1）

3.1 被験者 ID : 10011002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	下痢 アキシチニブ : 5 mg (BID), 2003/11/03~継続
10011002 (2004014904) 男・67歳・白人	経過・処置	初回報告 2004/03/05 : 患者は 67 歳の男性。2003/11/03, 転移性腎細胞癌治療のため治験薬の服薬を開始した。治験薬の用量は 5 mg BID (1 日投与量 10 mg) であった。患者は肝臓, 脾臓および肺の転移性疾患を有し, 2001/01 に脾摘 (脾臓の疾患は発見されていなかった) を伴う脾臓部分切除を受けていた。2004/02/25, グレード 2 の下痢が認められた。これは重篤と判断されなかったが, 治験薬と関連がある可能性が高かった。治験薬は 2004/02/25 に中断され, 有害事象は処置なく消失した。2004/03/03, 治験薬は同用量にて再開され (減量なし), 投与 4 時間後に症状が再発し, グレード 3 の下痢が認められた。本有害事象により治験薬は再び中断され, 下痢は 2004/03/05 に消失した。グレード 3 の下痢は重要な医学的事象と判断され, 治験薬と関連があると考えられた。治験薬は引き続き中断されている。2004/02/26, 結腸内視鏡検査が実施され, 虚血性大腸炎が明らかにされた。報告者によると, 虚血性大腸炎は重篤と判断されなかったが, 治験薬との関連が疑われた。グレード 3 の下痢を治療するため, 患者は 2004/03/03 にのみ Imodium を服薬した。 追加報告 2004/03/19 : 治験実施施設のコーディネータとの協議に基づき, 患者 (AMA A4061012 1001 1002) は 2004/03/17 に治験薬の投与を再開した。再開時の投与量は 4 mg BID であった。治験薬再開後, 重大な下痢は認められなかった。 追加報告 2004/05 : 以下の日付が修正された。再発下痢の発現日は 2004/03/02 である。治験薬は 2004/03/02 に再開された。転移性疾患の診断は 2000/12/19 に下された。併用薬 Pancrease およびノルバスクの開始日が更新された。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	2 型糖尿病, 高血圧, 下痢, 虚血性大腸炎, 転移性疾患
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)		pancrelipase, insulin human/insulin isophane/human biosynthetic, amlodipine besilate, diltiazem hydrochloride, irbesartan, hydrochlorothiazide, repaglinide, atorvastatin
最新情報入手日		2004 年 5 月 25 日

3.2 被験者 ID : 10031001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	水疱
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2003/11/05~継続
10031001 (2004026928) 男・63 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 63 歳の男性。転移性腎細胞癌治療のためアキシチニブの投与を受けた。2003/11/05, 1 日投与量 10 mg (5 mg BID) にてアキシチニブの経口投与が開始された。</p> <p>2004/01/12, 左右の足首内側/踵および右母趾でグレード 1 の両足部水疱が認められ, これは靴との摩擦が原因と考えられた。本有害事象は 2004/02/25 に消失した。2004/03/29, 同部位の足部水疱 (グレード 2) が再び認められ, これは治験薬が原因と考えられた。両事象は重篤な有害事象と判断されなかった。治験薬に対する措置はなかった。</p> <p>2004/04/15, 腰部背面でグレード 2 の水疱が認められた。水疱の大きさおよび描写は未記載であった。</p> <p>2004/04/19, 患者は左右の足首内側/踵 (両方とも 2×1 cm) および右母趾における足部水疱の増悪を報告した。足部水疱はグレード 3 であった。足部水疱増悪は治験薬が原因と考えられ, 重要な医学的事象と判断された。報告によると, 蜂巣炎および排膿の徴候はなかった。患者は水疱に対する治療を受けなかった。同日の夜, 治験薬は有害事象により中断された。</p> <p>2004/04/23, 身体的診察で異常は認められなかった。臨床検査において, 白血球数は基準値内にあった; 単球, リンパ球, 好酸球数, 好中球数および好塩基球数は基準値内にあった; ヘモグロビン, ヘマトクリットおよび血小板数は基準値内にあった。同日, 背部に位置する水疱は消失したと判断された。</p> <p>2004/04/28 : 患者は足部水疱から回復したと判断された。2004/04/29 の午前中に治験薬は再開された。投与再開後, 足部水疱の再発は認められていない。</p> <p>追加報告 2004/05/20 : 再投与後, 皮膚病変の再発は認められていない。皮膚科医による診察は未実施であった。皮膚生検は未実施であった。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	水疱 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	水疱 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	足部水疱, グレード 2 の足部水疱, 背部/腰部水疱, 肺上葉転移
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	不明
	最新情報入手日	2004 年 5 月 19 日

3.3 被験者 ID : 10031007

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	下痢
性別・年齢（発現時）・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID），2003/11/17～中止
10031007 (2004030179) 女・59 歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2004/05/05 患者は 59 歳の女性。転移性腎細胞癌を適応として、2003/11/27 からアキシチニブ 5 mg BID（28 日サイクル，1 日投与量 10 mg）投与を開始した。2004/04/27，重篤な有害事象であるクローン病増悪が認められた。治験薬は 2004/04/27 から一時中断された。有害事象の発現日は 2004/04/27 である。患者は軽快している。有害事象の重篤度分類は重要な医学的事象である。治験責任医師により，本有害事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。</p> <p>追加報告 2004/05/11： 患者は 2004/04/27 から 2004/4/29 まで脱水に対し 1 日あたり 1 単位の生理食塩液（0.9% NaCl）の投与を受けた。クローン病増悪は未消失である。多発性硬化症（MS）に対する治療はアボネックス，クローン病に対する治療は Entocort および コレスチラミンである。患者はクローン病に対しペンタサによる治療を受けたが，重度の下痢により同治療薬は 2004/03/26 に中止された。クローン病に対し 2004/03/27 に Entocort が開始された。クローン病増悪の症状は体重減少，脱水，下痢および疲労であった。考えられるその他の要因は食欲低下である。転移部位は右肺上葉，肺小舌，副脾近位の軟部組織，右腎および軟部組織－後腹膜腫瘍である。第 7 サイクル第 1 日目，患者は治験実施計画書に従い胸部，腹部および骨盤の CT スキャンを受けた。その他の画像検査は未実施であった。ベースライン時，消化管に位置するクローン病は特定されなかった。クローン病増悪に対し，患者は Entocort（3 mg BID，継続），コレスチラミン（4 mg スクープ，QID）および Lomotil（頓用）による治療を受けており，治験薬は 2004/04/27 に一時的に中断された。患者の状態が改善した場合，Lomotil を一時的に中断し，Entocort およびコレスチラミンを継続する予定である。状態が悪化した場合，消化器専門医は小腸造影検査を考えており，また Entocort に代えて Prednisone かレミケードの投与を考えている。何らかの変更がある場合，消化器専門医は事前に治験責任医師と話し合う予定である。</p> <p>追加報告 2004/05/11： 治験責任医師からの報告により有害事象名は下痢増悪へ変更された。本報告時において，本有害事象は依然として持続している。</p> <p>追加報告 2004/05/13： 下痢増悪は未消失である。消化器専門医による診察結果は未入手である。2004/04/27 から 2004/04/29 まで，患者は外来にて生理食塩液（1 日あたり 1 単位の静脈内投与を受けた。</p> <p>追加報告 2004/05/18： 報告者によると，有害事象は未消失で，消化器専門医からの報告は未入手である。2004/04/27 から 2004/04/29 まで，患者は外来にて生理食塩液（1 日あたり 1 単位の静脈内投与を受けた。臨床検査結果および単位が提供された。</p> <p>追加報告 2004/05/26： 2004/05/07 頃，下痢はベースライン時まで改善した。2004/05/21，治験薬は 4 mg BID にて再開された。</p> <p>追加報告 2004/05/29： 2004/05/24 の消化器専門医による診察結果は以下のとおりであった：腹痛なし，2 日前に直近の排便あり（Dulcolax 投与後），クローン病は強度で，再び寛解期にある。食欲不振で食事回数は 1 日 5～6 回－Entocort を 1 日 3 mg まで減量，Metamucil（24 時間に 1 回），Dulcolax（頓用）。治験薬は下痢増悪により 4 mg BID まで減量された。</p>

<p>10031007 (2004030179) 女・59歳・白人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2006/10/27 および 2006/11/03 : 重篤な有害事象である「下痢増悪」の正確な発現日は 2004/04/27 ではなく、2004/03/31 であった。患者は 2004/05/07 に回復した。本有害事象による治験薬への変更はなかった。 本有害事象は医学的に重要と判断された。 報告によると、治験薬は 2006/06/29 に中止された（理由は詳細不明）。 さらに、2004/04/27 から 2004/04/29 までナトリウムの投与を受け、2005/08/26 から oxybutinin の投与を受けた。 治験責任医師の見解によると、本有害事象と治験薬との因果関係がある。</p> <p>追加報告 2006/11/03 : アキシチニブは 2006/06/29 ではなく、2004/06/29 に中止された。</p> <p>追加報告 2006/11/20 : 機能不全および障害の定義を慎重に検討した結果、患者には精神的またはその他の機能不全はなく、職業に関連する障害もないと考えられると報告された。患者にみられるのは不自由な状態であった。2004/06/29、患者は効果不十分（臨床反応が不十分または臨床反応の低下）により治験薬を中止した。前回の評価に変更はない。</p> <p>治験依頼者の評価：治験責任医師に同意し、時間的関連性や既知のアキシチニブ有害事象プロファイルに基づき、報告された有害事象とアキシチニブとの因果関係は否定できない。しかし、患者の病歴で現在も活動期であるクローン病は、有害事象である「下痢増悪」と関連すると考えられた。患者は骨粗鬆症に対し、下痢に関連する経ロリセドロン酸を併用していたことにも留意すべきである。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	多発性硬化症、クローン病、甲状腺機能低下症、疲労、下痢、骨粗鬆症、うつ病、貧血、転移
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	budesonide, colestyramine, atropine sulfate/diphenoxylate hydrochloride, phytomenadione, levothyroxine, risedronate sodium, sertraline, modafinil, interferon beta, glucose monohydrate/ ispaghula husk, erythropoietin, iron dextran
	最新情報入手日	2007 年 1 月 24 日

3.4 被験者 ID : 10031010

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	創合併症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg (5 mg BID), 2004/03/01~2005/01/18 Zoledronic acid : 不明, 2004/01/08~2004/10/28
10031010 (2004095003) 男・48歳・白人	経過・処置	<p>患者は 48 歳の男性。患者は転移性腎癌治療のためアキシチニブの経口投与を開始し、その後「創合併症」が認められた。患者には 2004/07/07 に複数歯の抜歯歴があった。2004/10/14, グレード 1 の出血, グレード 2 の疼痛およびグレード 2 の感染が発現した。これらはすべて抜歯に関連するものであった。患者はペニシリンによる治療を受けた。2004/10/28, 患者がグレード 2 の創合併症を発現したため、治験薬は一時中断された。口腔外科医の報告によると、口内の上下左右から突出する壊死性骨が認められ、2004/11/10 に外来での処置で除去された。この外科的処置により創合併症はグレード 3 へアップグレードされた。患者は軽快している。治験責任医師は、重篤な有害事象「創合併症」とゾメタ（ゾレドロン酸）使用との因果関係は否定できず、治験薬との関連もあるかもしれないと判断した。治験依頼者は、有害事象「創合併症」と治験薬との因果関係は、現段階で否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2004/12/02 : 治験薬の開始日は 2004/03/01 であった。投与方法の詳細は以下のとおりであった : 2004/03/01 : 第 1 サイクル第 1 日目, 5 mg BID ; 2004/03/30 : 第 2 サイクル第 1 日目 (5 mg BID) ; 2004/04/24 : 第 3 サイクル第 1 日目 (5 mg BID) ; 2004/05/25 : 第 4 サイクル第 1 日目, 5 mg BID ; 2004/06/22 : 第 5 サイクル第 1 日目, 5 mg BID ; 2004/07/20 : 第 6 サイクル第 1 日目, 5 mg BID ; 2004/08/17 : 第 7 サイクル第 1 日目, 5 mg BID ; 2004/09/14 : 第 8 サイクル第 1 日目, 5 mg BID ; 2004/10/12 : 第 9 サイクル第 1 日目, 5 mg BID。 2004/10/28, 患者は有害事象により治験薬を中断した。創合併症は依然として持続している。治験実施施設は中止日および転帰の情報を知らされていない。患者は追跡調査来院のため 2004/12/07 に治験実施施設を訪れる予定である。治験薬中断後の有害事象は未入手である。治験薬はまだ再開されていない。患者は 2004/10/28 に治験薬を中断し、本報告時において、まだ再開していない。治験薬は今後、中止されるのか否か、あるいは治験薬が再開された場合、本有害事象に対してどのような処置が取られるのかについても現時点では不明である。</p> <p>追加報告 2005/02/10 : 創合併症は 2004/12/08 にグレード 2 まで改善し、2004/12/22 にはさらにグレード 1 まで改善した。2004/12/22, 患者は低用量 4 mg BID にて治験薬を再開した。2005/01/18, 創合併症はグレード 2 まで増悪した。患者は毒性の再発/持続により同日、治験を中止した。治験薬は 2005/01/18 の午前投与した後、中止された。以前に報告された情報を修正するため、本追加報告は提出される予定である。本有害事象と併用薬ゾメタ/ゾレドロン酸との間に因果関係があるため、同剤は被疑薬と判断されている。 2006/04/25 に入手した追加情報により、治験薬は減量されたが、その後、中止されていないことが確認された。取られた措置は「複数回の投与/再投与/中断」と報告された。</p> <p>治験依頼者の評価 : 「創合併症」に対する前回の評価は変更されていない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	創合併症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	創合併症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	アルコール症, 外固定による骨折観血的整復, 勃起不全, ニューロパシー, 抜歯, 疲労, 2 型糖尿病, 高血圧, 高脂血症, うつ病
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	paroxetine hydrochloride, oxycodone hydrochloride, pioglitazone, psyllium hydrophilic mucilloid, zoledronic acid
	最新情報入手日	2006 年 4 月 25 日

3.5 被験者 ID : 10031011

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	痛風
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：6 mg（3 mg BID），2004/03/02～2004/07/12
<p>10031011 (2004030398) 男・63歳・アジア人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>患者は63歳の男性。転移性腎細胞癌（肺へ転移）治療のためアキシチニブの投与を受けた。2004/03/02，1日投与量10mg（5mg BID）にてアキシチニブの経口投与が開始された。</p> <p>2004/04/27（投与57日目），患者はアロプリノールを中止した（理由不明）。コルヒチンおよびインドメタシンの投与開始が指示されたが，過去に胃腸障害が認められたことから，患者はインドメタシンの投与を開始しなかった。2004/04/27の臨床検査結果において，尿酸値は6.4（基準値2.7～8.2），クレアチニンは1.5（基準値0.5～1.4），ブドウ糖は161（基準値65～109），総蛋白は8.7（基準値6.0～8.3），尿中蛋白は2+（基準値は陰性；2004/04/28は3+）であった；臨床検査の単位は未記載であった。</p> <p>2004/05/01（投与61日目），痛風増悪（グレード3）が認められ，これは重要な医学的事象と判断された。治験薬は本有害事象により中断された。その後の臨床検査において，24時間尿蛋白は2294.5（基準値21～120；単位未記載）であった。痛風増悪に対する治療には，アセトアミノフェンに加え，コルヒチン療法の継続があった。インドメタシンも減量して処方された。</p> <p>腫瘍崩壊症候群や脱水など，有害事象の発現を助長した痛風増悪の危険因子は報告されなかった。2004/05/12において，患者は痛風増悪から未回復であった。用量減量にて治験薬の再開が予定された。</p> <p>治験責任医師は，痛風増悪は治験薬に関連があるかもしれないと判断した。治験依頼者の見解によると，痛風増悪は治験薬ではなく，患者の基礎疾患である痛風に起因するものであった。</p> <p>2004/05/26に治験依頼者が入手した情報は緊急追加報告の基準を満たすと評価された：有害事象の詳細，有害事象名，治験薬投与方法の詳細および患者の病歴について追加情報が提供された。痛風再発が有害事象名として追加された。</p> <p>2004/05/12（治験72日目），痛風増悪はグレード1まで軽快した。治験薬は（5mg BIDから）4mg BIDへ減量され，その日に投与が再開された。</p> <p>2004/05/21（治験81日目），治験薬再開から9日後，右手の疼痛および炎症を呈する痛風再発の症状（グレード3）が認められた。痛風再発は重要な医学的事象と判断された。同日，治験薬は本有害事象により中断された。尿酸値測定および画像検査は未実施であった。2004/05/28の時点で，患者は痛風再発から未回復であった。痛風再発が消失した後，さらなる減量により治験薬の投与を再開することが予定された。</p> <p>治験薬投与前，痛風発作の頻度は3～4ヵ月間に1回であった。</p> <p>治験責任医師は，痛風再発は治験薬に起因すると判断した。治験依頼者は，痛風再発は治験薬ではなく，患者の基礎疾患である痛風に起因するものであると判断した。痛風増悪について，治験責任医師および治験依頼者の因果関係評価に変更はなかった。</p> <p>2004/07/16に治験依頼者が入手した情報は緊急追加報告の基準を満たすと評価された：有害事象の詳細，治験薬投与方法の詳細，病歴，併用薬および転帰について追加情報が提供された。</p> <p>2004/03/03（治療2日目），最初の痛風再燃が認められた。2004/03/09，コルヒチンの投与が開始された。2004/03/15，痛風はグレード2まで増悪した。2004/03/23，コルヒチン療法に起因すると思われるグレード3の下痢が認められた。同日，下痢により治験薬は中断された。下痢は2004/03/31に消失したが，痛風はグレード3まで増悪していた（非重篤と判断）。痛風により，治験薬は引き続き中断された。2004/04/19，痛風はグレード1まで軽快した。2004/04/20，治験薬は1日投与量10mg（5mg BID）にて再開された。2004/04/27，インドメタシンの投与が開始された。</p>

<p>10031011 (2004030398) 男・63歳・アジア人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>2004/05/01 および 2004/05/21, 続発するグレード3の痛風再燃が認められた。治験薬の1日投与量は減量され、2004/05/12には8mg (4mg BID)にて、また2004/06/19には6mg (3mg BID)にて治験薬の投与が再開されたが、いずれの症状(痛風増悪および痛風再発)も投与再開前にはグレード1まで軽快していた。</p> <p>2004/07/12(治験薬を3mg BIDにて再開してから24日後)、グレード3の4回目痛風再燃が認められた。同日、治験薬は痛風再発により中止された。2004/07/21の時点で、痛風再発は未消失であった。</p> <p>痛風再燃が認められた部位は足(どちら側かは不明)および右手であった。</p> <p>痛風増悪および痛風再発に関する治験責任医師の因果関係評価は前回と同様で、治験薬投与中に痛風再燃の頻度が増加したことから、治験薬との因果関係ありと考えられた。痛風増悪および痛風再発に関する治験依頼者の因果関係評価も前回と同様で、これらは治験薬ではなく、患者の基礎疾患である痛風に起因すると考えられた。</p> <p>追加報告 2004/07/24 : グレード3の下痢とコルヒチンとの因果関係はあるが、治験薬との因果関係はなく、グレード3の下痢は独立した重篤な有害事象とは判断されていない。</p> <p>2004/07/26の時点で、痛風再発は未消失であるが、消失することが予測される。患者は追跡調査のため2004/08/20にクリニックを再訪する予定で、情報が入手されたい提供される予定である。</p> <p>追加報告 2004/08/25 : 2004/08/20, 患者の痛風は依然として持続しており、現在はグレード1である。</p> <p>追加報告 2006/04/26 : 治験治療開始前、患者には痛風の病歴があった。治験治療期間中、グレード3の痛風の症状が以前にも認められていた。この有害事象により、治験薬は2004/03/23から痛風が消失する2004/04/20まで一時的に中断された。その時点において、因果関係は治験薬との関連なしと考えられた。その後、グレード3の痛風の症状が新たに認められた。治験薬は2004/05/01から2004/05/11まで一時的に中断された。その時点では、痛風再燃の頻度が治験薬投与中に増加したことから、因果関係は治験薬と関連する可能性ありと考えられた。この痛風の症状は重要な医学的事象と判断された。2004/05/13, 痛風がグレード1まで軽快した時点で、治験薬は低用量(4mg BID)にて再開された。2004/05/21, グレード3の痛風再発が認められ、治験薬は再び中断された。この症状再発も重要な医学的事象と判断された。痛風がグレード1まで軽快した2004/06/19, 患者は低用量(3mg BID)にて治験薬を再開した。しかし、2004/07/12, グレード3の痛風再発が再び認められた。2004/07/13, この重要な医学的事象により治験薬は中止された。</p> <p>2004/08/18, 有害事象は回復した。</p> <p>報告医は「痛風増悪」および「痛風再発」と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/10/27, 2006/11/01 および 2006/11/03 : 「痛風(増悪)」の発現日は2004/05/01であること、また治験薬は痛風がグレード1まで軽快した2004/05/13ではなく、2004/05/12に低用量4mg BIDにて再開されたことが確認された。本有害事象は2004/07/12に消失した。現時点で患者は治験を中止しており、治験薬は2004/07/12に中止された。</p> <p>治験責任医師は本有害事象と治験薬との因果関係があると判断した。</p> <p>治験依頼者の評価: 現在得られている情報に基づき、有害事象「痛風増悪」とアキシチニブとの因果関係は完全には否定できない。本有害事象は、治験薬投与との時間的関連性が認められる。</p>
	<p>死因</p>	<p>該当なし</p>
	<p>治験担当医師の見解</p>	<p>痛風: 治験薬との因果関係を否定できない</p>
	<p>治験依頼者の見解</p>	<p>痛風: 治験薬との因果関係を否定できない</p>

10031011 (2004030398) 男・63歳・アジア人	病歴	うつ血性心不全, 痛風, 鉄欠乏性貧血, 高血圧, 慢性咳嗽, 疲労, 呼吸困難, 前立腺腫大, 下痢, 骨粗鬆症, 高カルシウム血症, 息ぎれ, 肺転移
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	azelastine hydrochloride, budesonide, colchicine, atenolol, paracetamol, indomethacin, amlodipine
	最新情報入手日	2006年11月3日

3.6 被験者 ID : 10041004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	高血圧
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg (5 mg BID), 2003/10/28~2003/10/30
10041004 (2003116277) 男・78歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2003/11/05 :</p> <p>患者は 2003/10/28 に治験薬の投与を開始した。2003/10/30, グレード4 の高血圧が認められた(血圧 240/100 mmHg)。患者は循環器専門医による治療を受けていたが, 詳細は未入手である。有害事象による患者の入院はなかった。高血圧増悪は医学的に重要な事象と判断された。患者は回復し, 2003/11/04 の血圧は 125/60 mmHg であった。治験薬は有害事象により 2003/10/30 から一時中断され, 有害事象により 2003/11/04 に中止された。</p> <p>追加報告 2003/11/10 :</p> <p>患者は 2003/10/30 に救急治療センターで診察を受けたが, 高血圧増悪に対する検査の一環として, 循環器専門医による診察は実施されなかったことが治験実施施設のコーディネータにより確認された。血圧は 239/104 mmHg と記載されていた。臨床検査値の記載があったが, 「溶血」とのコメントがあり, 各検査値の精度には疑問がもたれる。治験登録時において, 治験実施計画書を遵守するため, また既往の高血圧をより良好に管理するため, 2003/10/28 に併用薬の変更があった。治験薬の用量は更新され, 5 mg BID 投与方法 (5×1 mg を朝・夕投与, 1 日投与量 10 mg) と示された。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	高血圧: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	metoprolol, paracetamol, alprazolam, hydrochlorothiazide, chlortalidone
	最新情報入手日	2003 年 11 月 10 日

3.7 被験者 ID : 10071003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	心筋症
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2004/03/01~2005/10/24
10071003 (2005146527) 男・62歳・白人	経過・処置	<p>患者は 62 歳の白人男性。腎細胞癌を適応として治験へ登録された。2004/03/01, アキシチニブの投与を開始した (経口投与, 5 mg BID, サイクル数; 21 サイクル)。</p> <p>2005/10/24, 心筋症が認められた。直近のコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンにおいて, 微量の両側胸水が認められた。患者は軽度の労作性 (階段を 2 段歩行後) 呼吸困難を報告したため, 心エコー像による検査の実施が決定された。同検査において, 左室駆出率 (LVEF) は 15~20%で, びまん性運動低下が認められた。治験薬は中止され, 循環器専門医の診察が実施された。患者は過去に LVEF を測定したことはなかった。心筋症の転帰は未回復である。治験責任医師によると, 心筋症は医学的に重要な事象と判断された。</p> <p>追加報告 2006/04/19 : 患者には高血圧, 冠動脈疾患および高コレステロール血症の病歴はない。 患者は 1994/01/18 に腎細胞癌と診断され, 左腎摘除を受けた。2003/06 に転移性疾患が認められ, 患者は IL-2 治療を受けたが, 奏効は認められなかった。患者は 2004/03/01 にアキシチニブ治療を開始し, 重篤な有害事象である心筋症が発現した時点において, 21 サイクルの薬物療法を受けていた。21 サイクルでの総累積用量は 280 mg であった。患者は心筋症から後遺症を伴い回復した。 患者は臨床的に改善し, 心筋症の症状は認められなかった。 また, 報告によると, CT スキャンで認められた両側胸水は重篤とは判断されず, 2006/01/03 に実施された心エコー像での LVEF は 35%であった。 患者が投与された併用薬は以下のとおりであった :</p> <p>治験依頼者の評価 : 報告されている情報, また, 有害事象発現との時間的関連性および既知の本薬剤毒性に基づき, 報告された有害事象とアキシチニブとの因果関係は否定できない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	心筋症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	心筋症 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不明
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	minerals nos/vitamins nos, vitamin B6
	最新情報入手日	2006 年 4 月 19 日

3.8 被験者 ID : 10071004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	心筋梗塞
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 6 mg 1 日 2 回 (BID), 2004/03/03~2006/04/12
10071004 (2006050262) 男・55 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 55 歳の男性。 2004/03/03 から 2006/04/12 までアキシチニブ 6 mg BID の経口投与を受けた。 患者は 2006/04/12 に外部の病院へ入院した。トロポニン値の上昇および臨床所見に基づき、微小な（非 Q 波）心筋梗塞が認められた。 重篤な有害事象である心筋梗塞の発現日は 2006/04/12 であった。治験薬は重篤な有害事象である心筋梗塞により中止された。 重篤な有害事象である心筋梗塞の転帰は未記載であった。</p> <p>以前に報告された情報を修正するため、本追加報告は提出される予定である。 治験依頼者の評価が修正され、治験薬の誤記が訂正された。</p> <p>追加報告 2006/11/06 : 報告者から入手した追加情報によると、患者には冠動脈疾患および高コレステロール血症の家族歴があった。 心カテーテル検査において、軽度のびまん性冠疾患が認められた。心ステントが留置された。 2006/11/05、治験薬との関連が考えられる駆出率低下の可能性があると患者に告げられた。 2006/04/12 に重篤な有害事象である「心筋梗塞」は回復したと判断された。 前回の治験責任医師の因果関係評価に変更はなかった。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、また、アキシチニブ投与日と有害事象発現に時間的関連性が認められるため、報告された有害事象「心筋梗塞」とアキシチニブとの因果関係は否定できない。しかし、心血管障害の基礎的なリスク因子が、本有害事象の寄与因子となったことが考えられる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	心筋梗塞：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	心筋梗塞：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不明
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	不明
	最新情報入手日	2006 年 11 月 6 日

3.9 被験者 ID : 10071006

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢, 脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2004/03/10~継続
<p>10071006 (2004055944) 男・70 歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>患者は米国の 70 歳の男性。腎細胞癌, 右腎摘除 (2002 年) 後状態, 右腎床における癌局所再発 (2003/04) および右大動脈管転移がみられた。患者は転移性腎細胞癌に対しアキシチニブの投与を受けた。2004/03/10, 1 日投与量 10 mg (5 mg BID) にてアキシチニブの経口投与が開始された。</p> <p>2004/07/30 (投与 143 日目), 患者は自宅近くの病院を受診し, 重度の悪心, 食欲不振および下痢 (持続期間不明) を訴えた。報告によると, 患者は極度の脱水状態にあった。2004/07/30 の臨床検査において, 血中尿素窒素 (BUN) は 34 mg/dL (基準値 8~22 mg/dL), クレアチニンは 4.2 mg/dL (基準値 0.5~1.4 mg/dL), ナトリウムは 137 mEq/L (基準値 135~145 mEq/L), カリウムは 3.7 mEq/L (基準値 3.5~5.0 mEq/L), カルシウムは 8.3 mg/dL (基準値 8.4~10.2 mg/dL), マグネシウムは 1.5 mg/dL (基準値 1.9~2.6 mg/dL), 血糖は 164 mg/dL (基準値 70~120 mg/dL) であった。全血球数は正常と報告された。尿検査において, 尿蛋白は 30 mg/dL (基準値 0~15 mg/dL), 尿中ナトリウムは 15 mEq/L (基準値は未記載), 尿中クレアチニンは 730.6 mg/dL (基準値は未記載) であった; 尿中には微量の白血球および赤血球も認められた。腎超音波検査において, 左腎は正常であった。その後, 患者は急性腎不全およびグレード 4 の下痢により入院した。これらの事象は生命を脅かすものと判断された。有害事象により治験薬は中断された。併用薬のヒドロクロロチアジドは一時中断された。静脈内輸液による補水が実施され, マグネシウムが静脈内投与された。尿培養の結果を待つ間, 経験的にピペラシリン/タゾバクタムの静脈内投与が開始された。クロストリジウム・ディフィシル培養も結果待ちであった。INR が 5 < (治療域は未記載) であったため, ワルファリンは一時中断され, ビタミン K が投与された。</p> <p>2004/07/31, 臨床検査において, BUN は 17 mg/dL (06:00) および 30 mg/dL (06:55), クレアチニンは 1.5 mg/dL (06:00) および 2.8 mg/dL (06:55), マグネシウムは 1.6 mg/dL であった。尿培養結果は陰性で, ピペラシリン/タゾバクタムの静脈内投与は中止された。入院期間中, 単径部の白癬発疹が認められたため, クロトリマゾールが処方された。2004/08/01, INR は 1.5 で, 患者は退院した。退院時には通常の治療薬が処方され, 利尿剤およびワルファリンは処方されず, かかりつけの医師による経過観察が予定された。</p> <p>2004/08/11, 経過観察来院のため, 患者は治験責任医師の施設を訪れた。体調は顕著に改善して活力が増進したと患者は報告し, また食欲は改善され, 悪心, 嘔吐および下痢はないとも報告した。現在の治療薬にはワルファリン, rosiglitazone, アトルバスタチン, テラゾシン, メトプロロール, フロセミド (40 mg 1 日 1 回) があり, 治験薬は引き続き中止されていた。患者は階段を 1 段登ったときに, 胸痛を伴わない労作性呼吸困難があることに気づいた。酸素飽和度は 97% であった。身体的診察において, 体重増加 (2 週間で 206.4 ポンドから 225.6 ポンドまで増加), 血圧 139/73 mmHg, 脈拍 85, 体温 97.1, 腹部膨満 (肝脾腫大はなし) および四肢の圧痕浮腫 (2+) が認められた。頸静脈圧は 9 cm であった。両側の基底部で呼吸音減弱が認められた。2004/08/11 の臨床検査において, BUN は 24 mg/dL, クレアチニンは 1.3 mg/dL, カルシウムは 9.0 mg/dL, マグネシウムは 1.9 mg/dL, ブドウ糖は 208 mg/dL, INR は 1.0 であった。肝機能検査および白血球数は基準値内にあった。急性腎不全は同日に消失したと判断された。水分過負荷が考えられたため, 毎日の体重モニタリングに加え, フロセミドは 3 日間にわたり 40 mg BID まで増量された。患者は用量減量にて治験薬を再開するよう指示された (減量された 1 日投与量は未記載)。</p> <p>過去の抗癌療法には高用量の「ILT」があった。</p>

<p>10071006 (2004055944) 男・70歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>治験責任医師の見解によると、下痢および腎不全と治験薬との因果関係はありとされた。また、本有害事象は治験実施手順とも因果関係があると報告されたが、どの手順かは特定されなかった。</p> <p>治験依頼者の見解によると、下痢と治験薬との因果関係はありとされた。腎不全は、腎前性低灌流（体液量の減少および下痢、食欲不振、悪心、利尿剤であるヒドロクロチアジドの併用に起因する脱水による）、および腎機能の限界および腎機能不全（腎摘除後、基礎疾患に糖尿病、高血圧を有する、および高齢）に対する ACE 阻害薬（リシノプリル）および NSAID（アスピリン）による可能性が最も高い。しかし、治験薬と体液量の減少に伴う腎不全との因果関係は否定できない。本有害事象と治験実施手順との因果関係はなかった。</p> <p>2004/08/26 に治験依頼者が入手した情報は緊急追加報告の基準を満たすと評価された：</p> <p>病歴、臨床検査結果、転帰、重篤度分類、有害事象の詳細および有害事象名について追加情報が提供された。有害事象名「生命を脅かす腎不全」は削除され、「脱水」が追加された。下痢について、重篤度分類「生命を脅かすもの」は削除された。</p> <p>2004/07/30、患者はグレード3の下痢および脱水（生命を脅かすものではない）のため入院した。治験責任医師によると、腎不全は CTC 報告基準を満たさなかったため、削除された。腎専門医による診察は未実施であった。食欲不振、成長障害および白癬発疹は独立した重篤な有害事象とは判断されなかった。2004/08/11、患者は下痢および脱水は回復したと判断された。初回報告において、これらの有害事象と治験実施手順との間に因果関係があると報告されたが、これは誤りであった；これらの有害事象のいずれについても治験実施手順との間に因果関係があるとは判断されなかった。</p> <p>ベースライン時の血中尿素窒素値は 42 mg/dL、クレアチニン値は 1.4 mg/dL であった（基準値は未記載）。ベースライン時の血圧は 162/74 mmHg であった。</p> <p>過去の抗癌治療には高用量インターロイキン-2 療法（前回は「ILT」療法と報告）があった。</p> <p>治験責任医師は下痢および脱水と治験薬との間に因果関係があると判断した。治験依頼者は、下痢と治験薬との間の因果関係を否定できないと判断し、脱水は下痢、食欲不振および併用薬の利尿剤（ヒドロクロチアジド）によるもので、治験薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>2004/09/24 に治験依頼者が入手した情報は緊急追加報告の基準を満たすと評価された：</p> <p>有害事象の詳細、有害事象名および治験薬投与法の詳細について追加情報が提供された。報告有害事象名「下痢」は「下痢増悪」に更新された。</p> <p>第 2 サイクル（2004/04）からグレード 1 の間欠性下痢が認められた。2004/07/01（第 5 サイクル、日付は不明）、間欠性下痢はグレード 3 まで増悪した。さらに、食欲不振が認められ、その後脱水状態となった。患者は 2004/07/28 および 2004/07/30 の治験実施施設来院時にこれらの症状を報告し、下痢増悪および脱水のため入院した。</p> <p>治験薬は 20%減量され、2004/08/26 に再開された。治験薬再開後、下痢増悪および脱水の再発は認められなかった。</p> <p>治験責任医師は、下痢増悪と治験薬との間に因果関係があると判断した。治験責任医師による脱水についての因果関係評価に変更はない。治験依頼者による見解によると、下痢増悪は治験薬に起因するものであった。治験依頼者による脱水についての因果関係評価に変更はない。</p>
---	--------------	--

10071006 (2004055944) 男・70歳・白人	経過・処置	追加報告 2004/10/04 : 2004/07/30, 治療前における患者の推定尿量は正常であった。脱水は2004/07/01に発現したことが報告者により確認された。脱水は入院日である 2004/07/30 に重篤な有害事象（グレード3）となった。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	下痢, 脱水: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	下痢: 治験薬との因果関係を否定できない 脱水: 治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧, 両眼の白内障, 軽度の肺気腫, 良性前立腺肥大, 糖尿病性末梢性ニューロパチー, 甲状腺部分摘除, 胆嚢手術, 糖尿病, 高脂血症, 一過性脳虚血発作, 下大静脈血餅, 局所転移を伴う腎細胞癌, ざ瘡, 喫煙
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	glibenclamide, valsartan, hydrochlorothiazide, rosiglitazone maleate, atorvastatin, warfarin, minocycline, erythromycin, acetylsalicylic acid, folic acid, selenium, ascorbic acid/ergocalciferol/folic acid/nicotinamide/panthenol/retinol/riboflavin/thiamine hydrochloride, pyridoxine hydrochloride, terazosin, oxycodone hydrochloride/paracetamol, lisinopril, loperamide hydrochloride, opium tincture
最新情報入手日	2004年10月4日	

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	高血圧
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 8 mg (5 mg, 3 mg) 1 日 2 回 (BID), 2004/03/10~2004/09/28
10071006 (2004071511) 男・70歳・白人	経過・処置	<p>患者は米国の 70 歳の男性。転移性腎細胞癌に対しアキシチニブの投与を受けた。2004/03/10, 1 日投与量 10 mg (5 mg BID) にてアキシチニブの経口投与が開始された。第 3 サイクル（詳細な日付は不明）において、治験薬は一過性脳虚血発作（安全性参照番号 2004035760）により中断され、同 1 日投与量 (10 mg) にて 2004/06/09 に再開された。2004/07/24 (第 5 サイクル), 治験薬は下痢増悪 (安全性参照番号 2004055944) および脱水 (安全性参照番号 2004055944) により中断され、20%減量にて 2004/08/26 に再開された。直近の治験薬用量は朝 5 mg, 夜 3 mg と報告されている。</p> <p>2004/09/29 (第 8 サイクル, 日付不明; 治験 204 日目), しどろもどろな発語が認められ、患者は救急治療室を訪れた。その後、患者は高血圧増悪のため入院した。入院時の血圧測定値は 250/136 mmHg であった。患者の血圧の基準範囲は 150~160/80~90 mmHg で、ベースライン時の血圧は 157/88 mmHg であった。2004/09/24, 頭部のコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンは陰性であった。2004/09/30, 治験薬は高血圧増悪により中断された。治療の詳細は未記載であった。高血圧増悪は未回復である。</p> <p>治験責任医師は、高血圧増悪の原因は不明であるが、最も可能性が高い原因は治験薬であると判断した。治験依頼者は、治験薬と高血圧増悪との因果関係を否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2004/10/11 : 治験責任医師の見解によると、最も可能性が高い、高血圧増悪の原因は治験薬である。2004/10/12 に患者がクリニックで評価を受けるまで、治験薬の投与は引き続き中断される。2004/09/29 の頭部 CT スキャンは造影剤を使用せずに実施された。神経専門医による診察は未実施であった。</p> <p>追加報告 2004/10/28 これは患者 W-D に関する追加報告である。高血圧のため 2004/09/30 に入院した本患者は、高血圧および話し方の変化（錯乱、喚語困難）により 2004/09/29 に救急治療室 (ER) を受診した。ER での血圧は 242/140 mmHg であった。患者は入院し、ラベタロール静脈内投与を開始した。血圧の低下とともに、患者の錯乱および喚語困難は急速に消失した。言語聴覚病理学科にて患者の評価が実施され、患者は正常で損傷はないと考えられた。ラベタロールの静脈内投与は中止され、血圧は自宅で服用している通常の治療薬にて再びコントロールされた。頭部 CT が 2004/09/29 に実施されたが、急性梗塞は認められなかった。</p>

<p>10071006 (2004055944) (2004071511) 男・70歳・白人</p>	経過・処置	<p>2004/09/30, 梗塞がないことを明確にするため, 頭部 MRI が実施された。MRI は陰性であった。</p> <p>2004/09/30 までに, 血圧は 167/90 mmHg の範囲内にあった。患者は安定した状態にあり, 2004/10/02 に退院した。患者は追跡調査診察の予約を 2 回変更した。治験薬はおそらく再開されないと医師は考えているが, 最終的な判断は患者がクリニックを訪れる 2004/11/03 に決定される予定である。</p> <p>追加報告 2004/11/02 : 治験実施施設によると, 治験薬が今後再開されることはないことを示した。治験外の来院のため, 患者は 2004/11/03 に治験実施施設を訪れる予定である。治験薬は再開されておらず, それにより有害事象の再発も認められていない。</p> <p>追加報告 2004/12/07 : 治験薬は中止されたことが本医療従事者により確認された。患者は自分自身の要望により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2004/09/28 であった [治験薬の中止は有害事象によるものではなく, 患者の要望であったため, 措置は変更されることなく「複数回の投与/再投与/中断」とされた。]</p> <p>追加報告 2006/02/10 : 有害事象名は高血圧増悪であることが報告者により確認された。治験薬は本有害事象により中止された。治験薬の最終投与日は 2004/09/28 であった。高血圧増悪の終了日は 2004/10/02 である。その後, 2006/01/08, 患者は疾患進行により死亡した。死亡時, 患者はホスピスケアを受けていた。</p> <p>治験依頼者の評価: 現在得られている情報に基づき, 有害事象の高血圧増悪とアキシチニブとの因果関係は否定できない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	高血圧: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 腎癌, 右腎摘除, 貧血, 甲状腺摘除, 胆嚢切除, 2型糖尿病, 良性前立腺肥大, 高コレステロール血症, 下痢, 一過性脳虚血発作, 下大静脈血餅, 両眼の軽度の緑内障, 軽度の肺気腫, 糖尿病性末梢性ニューロパチー, ざ瘡, 下痢増悪, 脱水, 右腎床癌の再発, 局所転移を伴う腎細胞癌
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	rosiglitazone maleate, atorvastatin, terazosin, furosemide, metoprolol, warfarin sodium, pantoprazole
	最新情報入手日	2006 年 2 月 10 日

3.10 被験者 ID : 10081001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	肛門膿瘍 (肛門周囲膿瘍の増悪), 肛門膿瘍 (肛門周囲膿瘍), 直腸出血
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2003/11/24~継続
<p>10081001 (2004076728) 男・66 歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>患者は66歳の男性。2003/11/24, 転移性腎細胞癌に対し1日投与量10 mg (5 mg BID)にてアキシチニブ経口投与による治療を開始した。患者は現在第11サイクルにあり, 直腸出血, 肛門周囲膿瘍および肛門周囲膿瘍の増悪が発現した時点において, 1日投与量6 mg (3 mg BID)にてアキシチニブの投与を受けていた。2004/10/04にグレード1の直腸出血が認められたが, 患者は2004/10/12まで受診しなかった。2004/10/12, 第11サイクル中に発現したグレード1の直腸出血および肛門周囲膿瘍のため, 患者は入院した。治験薬は中断された。入院期間中, 膿瘍のドレナージが実施された。2004/10/12の臨床検査において, 白血球数は7100/UL (基準値3800~10500), ヘモグロビンは15.2 g/dL (基準値13.6~17.2), ヘマトクリットは45 mL/dL (基準値40~52)であった。2004/10/13, 患者は退院して自宅へ戻った。退院時にはオーグメンチン® 875 mg 錠のBID経口投与が処方され, 1日2回の創部充填および1日3回の半身浴が指示された。2004/10/25, 患者は3 mg BIDにて治験薬を再開した。2004/11/08, 「肛門周囲膿瘍の増悪」が疑われ, 2004/11/09にグレード3の肛門周囲膿瘍 (瘻孔が発現)と確定された。2004/11/08, 治験薬は一時中断された。最終投与は2004/11/07であった。2004/11/10, 患者は外来で瘻孔切開術を受けた;その後肛門周囲膿瘍は再びグレード2となった。治験薬は引き続き中止されている。</p> <p>治験責任医師の見解によると, 重篤な有害事象「肛門周囲膿瘍の増悪」と治験薬との因果関係は否定できない。この因果関係評価は, このクラスの薬剤が創傷治癒遅延を引き起こす可能性があることに基づく。治験依頼者の見解によると, 「肛門周囲膿瘍の増悪」は併発疾患であり, 治験薬および治験実施手順との因果関係はないと判断した。この因果関係評価は, 以下に基づくものである: 外科医によると, 肛門周囲膿瘍の瘻孔はまれではない。</p> <p>追加報告 2004/11/23 : 看護師の報告によると, 患者は2004/11/22に治験責任医師による診察を受けた。治験責任医師は2004/11/10の手術により肛門周囲膿瘍は消失したと考えた。また, 治験責任医師は手術に起因するグレード2の肛門周囲創傷に気づいた。この肛門周囲創傷は重篤な有害事象とは判断されない。患者は2004/11/30に再び診察を受ける予定である。さらなる診察が実施されるまで, 治験薬は引き続き中断されている。</p> <p>追加報告 2004/11/23 : 医療従事者の報告。医師は引き続き治験薬の投与を中断している。患者は2004/11/30に再評価を受ける予定なので, その時点で治験薬を再開するかどうか判断される。</p> <p>追加報告 2004/11/30 : 医療従事者の報告によると, 2004/11/30に治験薬 (3 mg BID) を再開した。</p> <p>追加報告 2004/12/07 : 看護師は本治験について追加データを報告した。治験実施施設は患者と話し, 肛門周囲創傷は良好に治癒しているとの報告を患者から受けた。2004/11/30の治験薬再開以降, 問題は認められていない。</p> <p>追加報告 2004/12/14 : 看護師は本治験について追加データを報告した。肛門周囲膿瘍は外科的処置により2004/11/10に消失した。2004/11/10の時点で, 患者にはグレード2の創傷がみられ, これはアキシチニブ再開後も「良好に治癒」している。治験薬再開以降, 膿瘍の再発は認められていない。</p>

10081001 (2004076728) 男・66歳・白人	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肛門周囲膿瘍：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	肛門周囲膿瘍：治験薬との因果関係はない
	病歴	高血圧，睡眠時無呼吸，胃酸消化障害，便秘，喘息，腎癌，糖尿病，骨，肝臓および肺への転移，上腕骨骨折，痔核
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	ascorbic acid/ergocalciferol/folic acid/nicotinamide/panthenol/retinol/riboflavin/thiamine hydrochloride, dextropropoxyphene napsilate/paracetamol, magnesium hydroxide, aluminium hydroxide gel dried/magnesium hydroxide/simeticone, salbutamol, docusate, paracetamol, tocopherol, ranitidine, codeine phosphate/paracetamol, cetirizine hydrochloride, amlodipine besilate
最新情報入手日	2004年12月14日	

3.11 被験者 ID : 10091001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	脾血腫
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg [5 mg 1 日 2 回 (BID)] , 2003/11/12~継続
10091001 (2003118840) 男・43 歳・白人	経過・処置	初回報告 2003/11/19 : 患者は 43 歳の男性。2003/11/12, 転移性腎細胞癌に対し治験薬の投与を開始した。患者には脾臓転移があった。2003/11/18 の午前中, 意識消失を伴わない「左下肋部の失神痛」が認められた。疼痛に起因する悪心および嘔吐の症状も認められた。同日 (2003/11/18), 患者はこの疼痛により入院した。入院時の血行動態定数 (血圧および脈拍) は安定していた。触診時, 疼痛は左側において軽度で, 左肩への放散痛が認められた。凝固検査および全血球数検査が実施された (結果は未入手) 。腹部超音波検査において「脾臓の嚢下血腫」と診断された。患者は 24 時間毎に 2 L の B26 による治療を受け, 手術 (脾摘) を薦められた。患者は安定した状態にあり, 手術は緊急を要さないが, 事象は未回復と判断され, 内科・外科にて慎重な経過観察を受けるため引き続き入院中である。来週 (詳細な日付は不明) に手術が予定されている。有害事象により, 治験薬は手術実施まで一時的に中断されている。 追加報告 2003/12/05 : 上大静脈圧迫のためヘパリンが処方された ; 投与量 : Fraxodi 0.6 mL, 2003/10/09 から 1 日 1 回皮下投与。2003/11/24 に脾摘が実施される予定である。治療「2L の B26/24H」とは灌流液 (24 時間あたり 2 リットル) である。患者は過去に腎細胞癌に対する治療を受けていた : 2003/03 から 2003/10/09 まで INF2 および IL2 の静脈内投与, (骨転移に対する) Lytos (24 時間あたり 400 mg × 4) (2003/03 から継続) 。治験薬は 2003/12/02 に再開された。有害事象の消失日について, 治験実施施設は以下の日付を記載している : 2003/11/26 に脾摘実施 ; 2003/12/03 に入院終了。 追加報告 2003/12/12 : 脾摘を実施したのは 2003/11/26 ではなく 2003/11/24 であり, 有害事象消失日は 2003/11/24 であった。治験薬の投与は 5 mg BID, 1 日投与量 10 mg であった。 追加報告 2004/10/15 : 腹部超音波検査の結果, 独立した重篤な有害事象ではないと判断された。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脾血腫 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脾血腫 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	脾臓転移, Lytos による骨転移治療, 腎細胞癌治療, 上大静脈圧迫
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)		codeine phosphate/paracetamol, clodronate disodium, heparin
	最新情報入手日	2004 年 10 月 15 日

3.12 被験者 ID : 10091003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	血尿
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg (5 mg BID) , 2003/11/19~継続
10091003 (2003120343) 女・36歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2003/12/01 : 2003/11/29, 高血圧が認められ, 治験薬は中断された。患者には高血圧の既往歴があった。2003/11/30, 患者は顕微鏡的血尿により入院した。血行動態パラメータは安定していた。ヘモグロビン値は 2003/11/19 の治験開始時において 8.9 g/dL であったが, 2003/12/01 には 8.1 g/dL まで変化していた。患者は泌尿器専門医の診察を受け, 腹部および骨盤スキャンが計画された (本報告時において未実施)。治験薬は血尿のため再開されなかった。これまで患者に血尿が認められたことはなく, これが初めての症状である。治験責任医師は, 血尿と治験薬投与との関連を疑っている。有害事象の最終的な原因を明らかにし, それにより治験薬への措置を決定するため, さらなる検査が実施される予定である。2003/12/01 の午前中, 血圧は 130/80 mmHg であった。</p> <p>追加報告 2003/12/10 : 患者は内視鏡検査 (2003/12/05) を受けた結果, 膀胱に 2 病変あり診断された ; これは内視鏡検査中に切除された。骨盤スキャンも実施され (日付不明) , 結果が提供された。血尿は膀胱病変と治験薬との相互作用により引き起こされたものと考えられる。治験担当医師は, 出血 (血尿) は治験薬の病変部縮小効果によるものと考えられると報告した。血尿は 2003/12/05 に消失し, 患者は 2003/12/09 に退院した。2003/12/09, 治験薬は 5 mg BID にて再開された。</p> <p>追加報告 2003/12/17 : 高血圧はニカルジピン 1 錠 1 日 2 回 (40 mg) (2003/11/05 から) , Rilmenidine 1 mg (2003/11/20) およびアルドメット (αメチルドパ) 250 mg BID (2003/11/25 から) により治療されている。左腎細胞癌は左腎摘除 (2000/09/07) , インターフェロン 9 MU および IL2 9 MU/m² (2003/01/10 から 2003/04/14 まで) により治療された。患者は zuterferon および IL2 と併用して, シスプラチン (100 mg/m²) 注の投与を 1 回受けた。2003/04/14 から 2003/09/19 まで, 患者はインターフェロンの投与を受けた。転移部位は肝臓および左腎摘除部分 (局所再発) であった。初回報告時に提出された臨床検査値について, 治験責任医師による基準値の記載はなかった。検査は救急治療室にて実施された。ヘモグロビン減少は慢性貧血によるものであり, 独立した重篤な有害事象ではない。ヘモグロビン減少の原因は癌である。血尿を除き, 尿検査報告での特記すべき所見はない。内視鏡検査による膀胱内腫瘍切除の結果, 以下の診断が下された : 腺癌 : 淡明細胞癌の組織像が認められる腎細胞癌。血尿は膀胱転移に対する治験薬の作用に起因するものと思われる。治験薬は 1 日投与量 10 mg にて再開されたことが確認された。2003/12/09 の治験薬再開後, 血尿症状の再発は認められなかった。左腎摘除日は 2000/09/07 であった。骨盤スキャンは 2003/12/02 に実施された。病変部はベースライン時に存在していたが, 明らかにされていなかった。</p> <p>追加報告 2003/12/18 : 2003/11/29 の高血圧は独立した重篤な有害事象ではなく, 単に有害事象であった。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	血尿 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	血尿 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 腎摘除 (左) , 左腎細胞癌, 肝臓および左腎摘除部分への転移, 慢性貧血
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	nicardipine, rilmenidine, methyl dopa, benzodiazepine derivatives, prednisolone, chlormadinone
	最新情報入手日	2003年12月23日

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	高血圧
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：10 mg (5 mg BID)，2003/11/19～継続
10091003 (2004006166) 女・36歳・白人	経過・処置	<p>初回報告 2004/02/02： 患者は 36 歳の女性。2003/11/19、転移性腎細胞癌に対しアキシチニブの投与を開始した。患者には 1985 年からの高血圧の病歴があり、高血圧について検査を受けるため入院した。入院理由は、高血圧が不安定となる原因を解明するため、精密検査を実施することにあつた。治験開始以降、高血圧は不安定な状態にある。入院期間中、治験薬は通常通りに継続された。報告者によると、患者は治験実施計画書に基づき、動脈圧上昇が認められるたびに治験薬の服薬を中止している。2004/01/30 から 2004/02/03 まで、患者は肝転移治療のため Solupred を服薬していた。また 2003/12/20 からアルドメットを午前中に 150 mg、午後には 250 mg 服薬し、さらに Aldopren 1 錠を夜に服薬していた。</p> <p>追加報告 2004/02/05： 2004/02/02 の経過欄の修正：Solupred は肝転移治療のためではなく、食欲改善のため投与された。</p> <p>追加報告 2004/03/10： 「高血圧増悪」は 2003/11/20 に発現し、治験薬が本有害事象の原因である可能性が最も高いと判断される。本有害事象は持続している一患者は本有害事象により入院した。ベースライン時の血圧測定値は 137/79 mmHg であった。治験薬の中断期間である 2003/11/29 から 2003/12/08 において、血圧が 145/90 mmHg を超えることはなかった。2004/01/30 (治療中) に測定された血圧は 170/110 mmHg であった。</p> <p>追加報告 2004/10/15： 治験実施施設によると、治験薬は 2004/04/02 に再開され、投与量は 5 mg BID であった。また、治験実施施設によると、2004/03/10 に生検、コルチゾール測定、THS 測定および心電図は実施されなかった。その日の血圧は 163/98 mmHg であった。有害事象は 2004/02/06 に消失した。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	高血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	高血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧、血尿、肝転移、腎摘除 (左)、慢性貧血、肝臓および左腎摘除部分への転移
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	不明
	最新情報入手日	2004年10月15日

4 A4061023 試験（5.3.5.2.2）

4.1 被験者 ID : 10011003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	脳出血、錯乱状態、痙攣、疾患進行、腎癌
<p>10011003 (2006066181) 男・59歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>患者は 59 歳の男性。2006/05/15 以降、転移性腎癌に対しアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を受けていた。患者は 2006/05/20 に中枢神経系の出血を発症した。報告されたアキシチニブの累積投与量は 35 mg であった。血圧が高値（値は報告されず）であったため、患者はアキシチニブの投与を 2 回中止していた。治験責任医師は高血圧を非重篤の有害事象と判断した。アキシチニブの最終投与日は 2006/05/19 であった。2006/5/19、新たに錯乱が発現したため、患者は近医の診察を受け、夕方に入院した。2006/05/19、頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査で右頭頂葉に 2.3×1.6 cm の腫瘍が認められた。報告によると患者が他の試験に参加していた 1 年前に実施された CT では、脳転移は認められていなかった。2010/05/20、入院中に患者は発作を起こした。このため、同日、再度脳 CT 検査が実施され、左側頭頭頂接合部に新たな急性頭蓋内出血が認められた。有害事象（錯乱、発作、および中枢神経系の出血）のため、アキシチニブの投与は中止された。この時、患者の家族は緩和措置のみを実施する決断をした。このため、患者は緩和措置を受け、病院のホスピスで 2006/05/28 に死亡した。治験責任医師は、患者の死亡は治験の対象である疾患によるものであり、アキシチニブとの関連はないと判断した。有害事象（中枢神経系の出血、錯乱、および発作）の転帰は他の原因による死亡として報告された。血圧値および臨床検査値については報告されていなかった。</p> <p>治験責任医師は重篤な有害事象である中枢神経系の出血とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。その他の重篤な有害事象である錯乱、発作、死亡については、アキシチニブとの因果関係はないと判断した。有害事象である錯乱、発作、死亡の最も考えられる原因は、治験対象疾患と報告された。</p> <p>追加報告 2006/06/26： 治験期間中の患者の血圧値に関する新たな情報および有害事象の経過に関する追加情報を米国の治験責任医師より入手した。</p> <p>2006/05/15、第 1 サイクル 1 日目の血圧は 148/88 mmHg であった。2006/05/17、14:00 の血圧は 170/96 mmHg で、15:15 は 174/96 mmHg であったため、Hyzaar（ロサルタン/ヒドロクロロチアジド）の投与を開始し、夕方のアキシチニブの投与を中止した。2006/05/17（第 1 サイクル第 3 日目）、自宅にて治験目的で提供された血圧計で測定した 09:00 の血圧は 160/84 mmHg、10:45 が 103/60 mmHg、12:00 が 127/76 mmHg、15:30 が 128/80 mmHg であった。アキシチニブの投与は 2006/05/17 の夕方から再開した。2006/05/18（第 1 サイクル第 4 日目）、近医で確認された自宅での血圧測定値は 162/98 mmHg であった。2006/05/19（第 1 サイクル第 5 日目）、患者は錯乱のため、近医の診察を受けた。15:10 の血圧は 176/110 mmHg で 16:45 は 170/120 mmHg であった。患者は入院し、17:52 の血圧は 160/94 mmHg で、22:15 は 180/120 mmHg であった。2006/05/20（第 1 サイクル第 6 日目）、01:00 の血圧は 170/88 mmHg で、09:17（発作が発現した頃）は 166/76 mmHg、13:19 は 178/82 mmHg、16:16 は 150/88 mmHg、16:35 は 200/66 mmHg、20:00 は 198/88 mmHg、21:00 は 196/96 mmHg、22:00 は 167/78 mmHg、23:00 は 177/92 mmHg であった。2006/05/21（第 1 サイクル第 7 日目）、00:00（深夜）の血圧は 125/54 mmHg であった。これらの血圧値は重篤な有害事象ではないと判断された。2006/05/19 および 2006/05/20、全血算（CBC）、血液生化学検査、および尿検査を実施したが、臨床的に重要な結果ではないと判断された。血液培養検査も 2006/05/20 に実施したが、24 時間および 48 時間後に増殖は認められなかった。治験責任医師の報告によると、中枢神経系の出血、錯乱、および発作はアキシチニブの投与中止後も軽減せず、患者が 2006/05/28 に死亡するまで未回復であった。</p> <p>治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p>

<p>10011003 (2006066181) 男・59歳・白人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2006/06/30： 報告者から受領した追加情報によると、死因は疾患進行であると確認された。2006/05/12 に実施した凝固検査の結果は、INR（国際標準化比）が 1.0（基準値：0.9～1.2），PT（プロトロンビン時間）が 106 秒（基準値：95～135 秒），PTT（部分トロンボプラスチン時間）が 27 秒（基準値：23～35 秒）であった。中枢神経系の出血、発作、および錯乱の管理のため、患者はデキサメタゾン、fosphenytoin、フェニトイン、バルプロ酸、ロラゼパム、ハロペリドールの薬剤による緩和措置を受けた。報告者によると、中枢神経系の出血部位と脳転移部位は一致していなかった。このため、治験責任医師は、中枢神経系の出血は発作とおそらく因果関係があると考えられるが、アキシチニブとの関連を否定できないと考えた。したがって、治験責任医師は中枢神経系の出血はアキシチニブと因果関係があるかもしれないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/01/31： 追加情報によると重篤な有害事象である錯乱、発作、および中枢神経系の出血の転帰は、「2006/05/28 に他の事象による死亡」と報告された。以前の報告では、未回復と報告されていた。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である中枢神経系の出血は治験実施手順との因果関係はないと判断したが、アキシチニブおよびその他、発作とは因果関係があると判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、また、時間的関連性が認められることから、アキシチニブと報告された有害事象「中神経系の出血」との因果関係は否定できない。本有害事象は、前日に脳転移が認められていなかった部位で発症した。さらに、アキシチニブ開始に伴う血圧上昇が出血発症の一因となった可能性がある。対側に脳腫瘍があり、頭蓋内圧が上昇していた可能性があり、アセチルサリチル酸を併用投与していたことは、因果関係の評価における重要な交絡因子である。有害事象「錯乱」および「発作」は転移性脳腫瘍の症状の現れである可能性が高いため、アキシチニブとの因果関係はないと考えられ、また、治験実施手順との因果関係もないと考えられる。致命的な疾患進行はアキシチニブまたは治験実施手順とは因果関係はないと考えられる。</p>
	死因	他の事象による死亡
	治験担当医師の見解	脳出血：治験薬との因果関係を否定できない 錯乱、発作、疾患進行、腎癌：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	脳出血：治験薬との因果関係を否定できない 錯乱、発作、疾患進行、腎癌：治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧、うつ病、尿路感染、腓骨部筋萎縮症、不安、変形性膝関節症、糖尿病、シャルコー・マリー・トゥース病
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	nortriptyline, atenolol, glibenclamide, ergocalciferol / ascorbic acid / folic acid / thiamine / hydrochloride / retinol / riboflavin / nicotinamide / panthenol, acetylsalicylic acid, oxycodone, alprazolam, gabapentin, fluoxetine hydrochloride, pioglitazone, morphine, ciprofloxacin, hydrochlorothiazide / losartan potassium
	最新情報入手日	2008 年 1 月 31 日

4.2 被験者 ID : 10011004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	肺塞栓症, 呼吸困難, 疲労 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2006/07/25~2006/12/13
10011004 (2006153103) 男・52歳・白人	経過・処置	<p>患者は 52 歳の白人男性。腎癌治療のため本治験に登録され、2006/07/25 にアキシチニブの投与が開始された。病歴および臨床検査値については報告されていなかった。有害事象発生時、患者はアキシチニブ 5 mg BID, 1 日投与量 10 mg の経口投与を受けていた。患者は 2006/12/13 に肺塞栓症を発症し、その管理のため入院した。病院で患者はヘパリンの静脈内投与を受けた。グレード 4 の肺塞栓症のため、2006/12/13 にアキシチニブの投与を中断した。本報告時において、患者の転帰は不明であった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/12/21 : 患者は 2006/12/15 に退院し、2006/12/18 に医師の診察を受けた。アキシチニブの投与は 4 mg BID で再開することとなったが、患者が既に診療所を出た後であったため、患者にアキシチニブを郵送した。2006/12/24、アキシチニブの受領確認のため、患者に電話連絡をした際、患者より息切れの悪化および疲労のため再入院した旨の報告があった。2006/12/13、患者はプロトロンビン時間 (PT) および部分トロンボプラスチン (PTT) の検査を受け、それぞれ 10.9 秒および 36 秒であった。2006/12/14、PTT は 40 秒であった。重篤な有害事象である息切れの発現日は 2006/12/20 であった。重篤な有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症および息切れのため、治験薬の投与は 2006/12/13 に中断した。患者は濃厚赤血球 2 単位の投与を受けた。Coumadin (ワルファリンナトリウム) の投与は継続中で、Lovenox (エノキサパリンナトリウム) 注の最終投与日は 2006/12/20 であった。患者は重篤な有害事象の肺塞栓症から 2006/12/18 に後遺症があるものの回復したと判断され、有害事象の息切れは未回復で、依然入院していた。</p> <p>治験責任医師は、グレード 4 の肺塞栓症および息切れとアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/01/10 : 患者は 2006/12/13 にグレード 4 の肺塞栓症を発症し、2006/12/20 にグレード 3 の息切れおよびグレード 2 の疲労が発現した。 2006/12/24 に患者に電話連絡でアキシチニブの受領を確認し、その際患者から 2006/12/21 に再入院した旨の報告があった (以前の報告の 2006/12/24 ではない)。重篤な有害事象である息切れの有害事象名はグレード 3 の息切れに変更された。有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症およびグレード 3 の息切れのため、アキシチニブの投与を 2006/12/13 に中止した。有害事象の疲労に関してアキシチニブに対する措置は取られなかった。 本報告時において、患者は有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症から 2006/12/18 に回復していたが、有害事象であるグレード 3 の息切れおよびグレード 2 の疲労からは未回復であった。 患者および患者の近医は、癌治療のために別の治療を開始することとしたため、2007/01/03 時点をもって、この患者の治験を正式に中止した。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象であるグレード 2 の疲労とアキシチニブとの因果関係はないと判断した。有害事象の原因として治験対象疾患が最も考えられた。治験責任医師は、有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症および息切れとアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p>

<p>10011004 (2006153103) 男・52歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>追加報告 2007/01/19 : 治験責任医師からの追加情報によると、有害事象である肺塞栓症のため、アキシチニブの投与を中止し、最終投与日は2006/12/13であった。2006/12/18、患者はアキシチニブの投与を再開するために来院したが、再入院することとなり、アキシチニブの投与の中止が決定された。初めの報告のとおり、患者はグレード3の息切れおよびグレード2の疲労も2006/12/20に発症していた。患者は上記の二つの重篤な有害事象が再び回復することはなかった。 治験責任医師は、有害事象であるグレード2の疲労と治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/03/21 : 治験実施施設は患者の生年月日を確認した。 前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/07/18 : 追加情報によると、アキシチニブの投与は重篤な有害事象であるグレード4の肺塞栓症のため、中断された（以前報告された中止ではない）。一方、重篤な有害事象であるグレード3の息切れおよびグレード2の疲労に対して、アキシチニブの措置は取られなかった（以前報告された中止ではない）。アキシチニブはグレード3の息切れおよびグレード2の疲労の発現以前に中止されていた。 前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/10/01 : アキシチニブの投与は、2006/12/13の中止以降、再開されていなかった。 前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/11/21 : 追加情報によると、アキシチニブの投与は2006/12/13に発症した肺塞栓症のため、中断された。息切れおよび疲労の有害事象に対しては、アキシチニブの投与は既に中断されていたため、アキシチニブの措置は取られなかった。アキシチニブは肺塞栓症のために中止されたのではなく、患者に十分な臨床反応が得られなかったため中止された。また、アキシチニブの投与は中止されたと報告された。 前回の治験責任医師の評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/11/21 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。有害事象に対するアキシチニブの措置に関する詳細情報が報告された。</p> <p>追加報告 2009/01/05 : アキシチニブの投与は2006/12/13に発症した肺塞栓症のために中断されていたことが確認された。有害事象である息切れおよび疲労に対するアキシチニブの措置は「投与後：アキシチニブ中止後」と報告された。</p> <p>追加報告 2009/01/05 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。有害事象に対するアキシチニブの措置に関する確認情報が報告された。</p> <p>治験依頼者の評価：時間的関連性が認められることから、報告された有害事象である肺塞栓症および息切れとアキシチニブとの因果関係は完全に否定できない。一方、有害事象である疲労とアキシチニブとの因果関係はない。 報告された全有害事象は治験実施手順との因果関係はないと評価する。</p>
	<p>死因</p>	<p>該当なし</p>
	<p>治験担当医師の見解</p>	<p>肺塞栓症、息切れ：治験薬との因果関係を否定できない 疲労：治験薬との因果関係なし</p>

10011004 (2006153103) 男・52歳・白人	治験依頼者の見解	肺塞栓症，息切れ：治験薬との因果関係を否定できない 疲労：治験薬との因果関係なし
	病歴	腹痛，高血圧，睡眠時無呼吸症候群，胃食道逆流性疾患，疲労，喘息，呼吸困難，MRI造影剤に対するアレルギー歴
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	fluticasone propionate, esomeprazole, guaifenesin, oxycodone, hydrocodone, amlodipine besilate, zoledronic acid, furosemide, paracetamol / oxycodone hydrochloride
	最新情報入手日	2009年1月5日

4.3 被験者 ID : 10011007

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	頭痛, 高血圧, 徐脈
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2006/10/09~2006/10/17
10011007 (2006126519) 女・59歳・白人	経過・処置	<p>患者は 59 歳の白人女性。難治性の転移性腎細胞癌患者を対象とした血管新生阻害薬アキシチニブの第 II 相試験に登録された。</p> <p>患者はアキシチニブ 5 mg 錠 BID の経口投与を 2006/10/09 に開始した。</p> <p>患者は急性不整脈およびコントロール不良な高血圧, および心筋梗塞の可能性を除外するため, 2006/10/18 に入院した。</p> <p>患者はグレード 3 の頭痛, グレード 2 の高血圧を訴え, グレード 2 の徐脈があることが判明した。</p> <p>有害事象 (頭痛, 高血圧, および徐脈) のため, アキシチニブの投与を中断した。本報告時において, 重篤な有害事象の転帰は不明であった。</p> <p>報告医師は, 重篤な有害事象とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>有害事象である頭痛と治験実施手順との因果関係はなかった。</p> <p>追加報告 2006/10/26 : 患者に関する追加情報入手 : 患者はアキシチニブ 5 mg の経口投与を 2006/10/09 から 2006/10/10 までは 1 日投与量 20 mg, 2006/10/13 から 2006/10/15 までは 1 日投与量 15 mg, 2006/10/17 から 2006/10/18 までは BID, 1 日投与量 10 mg の用量で受けていた。</p> <p>2006/10/18, 患者はグレード 3 の頭痛, グレード 3 の徐脈 (両事象ともに重度と判断) およびグレード 2 の高血圧 (中等度と判断) を発症した。これらの有害事象のため, また患者はアキシチニブに対する感受性が高いと思われたため, アキシチニブの投与は中止された。</p> <p>医師の判断および本人の希望により患者の治験は中止された。</p> <p>患者は心筋梗塞を発症していなかったが, 明らかにトロポニンが上昇していた。</p> <p>患者の心拍数は 50~60 (通常値は 51~52) であった。2006/10/23, 心電図検査 (ECG) が行われ, 心拍数は 53 (正常) であった。</p> <p>2006/10/19, 患者は回復し退院した (全ての有害事象が同日, 回復した)。</p> <p>治験責任医師は, 重篤な有害事象「頭痛」「徐脈」および「高血圧」とアキシチニブとの因果関係は否定できないが, 治験実施手順または併用薬との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/11/03 : 報告者からの追加情報によると, ベースライン時の患者の血圧は 98/68 mmHg であった。2006/10/18, 投与中の血圧は最高で 212/100 mmHg であった。投与をしていない時の血圧は 130/70 mmHg であった。頭部コンピュータ断層撮影 (CT) 検査を 2006/10/12 および 2006/10/18 にも実施し, いずれの検査でも転移や出血は認められなかった。</p> <p>疾患の部位は肝腫瘍, 前部の肝結節, および右肺腫瘍であった。</p> <p>頭痛, 高血圧, および徐脈に対して, 患者は 2006/10/18 にクロニジンの経口投与, 2006/10/18 から 2006/10/19 までモルヒネの静脈内投与, 2006/10/18 から 2006/10/19 までイブプロフェンの経口投与, および 2006/10/18 から 2006/10/19 まで Lovenox (エノキサパリン) の皮下投与を受けた。2006/10/19, アスピリン (アセチルサリチル酸) 325 mg の連日経口投与を開始した。</p> <p>前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2006/11/21 : 報告者によると, 患者はアキシチニブ 5 mg BID (1 日投与量 10 mg) の投与を 2006/10/09 から 2006/10/17 まで受けていた。</p> <p>前回の評価は変更されていない。</p>

<p>10011007 (2006126519) 女・59歳・白人</p>	経過・処置	<p>追加報告 2008/03/21 : 被験者 ID は以前の報告とは異なり、10011007 である。 前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/04/07 : 本追加報告によると、2006/10/02 の患者の血圧は 98/68 mmHg で、2006/10/09 は 100/62 mmHg, 2006/10/18 は 212/100 mmHg, 2006/10/23 は 130/70 mmHg であった。 前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/07/18 : 追加情報によると、患者の生年月日が修正された。 前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、また、時間的関連性や既知のアキシチニブの毒性プロファイル、および他の原因が報告されていないことを考慮すると、有害事象「頭痛」「徐脈」、および「高血圧」とアキシチニブとの因果関係は完全に否定できない。 一方、これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はないと評価する。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	頭痛、高血圧、徐脈：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	頭痛、高血圧、徐脈：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	2型糖尿病、消化不良、高血圧、子宮癌、うつ病、リンパ節切除、子宮摘出、腎摘除（右腎）
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	esomeprazole, escitalopram, estrogens conjugated, lisinopril, glimepiride, ibuprofen, menthol / guaifenesin / ammonium chloride, amlodipine besilate
	最新情報入手日	2008年7月18日

4.4 被験者 ID : 10011008

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	創傷感染
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2006/11/06~2006/11/27
10011008 (2006146737) 男・67歳・白人	経過・処置	<p>患者は 67 歳の白人男性。腎癌治療のため本治験に登録され、2006/11/06 にアキシチニブの投与を開始した。</p> <p>有害事象発生時、患者はアキシチニブ 3 mg BID, 1 日投与量 6 mg の経口投与を受けており、第 1 サイクルの投与中で、累積投与量は 165 mg であった。腰部への転移が認められたため、患者は放射線療法および手術を受けた。2006/11/28、患者はグレード 3 の「非感染性創合併症」およびデブリードマンのため、自宅近くの病院に入院した。同日、患者は Flexeril (cyclobenzaprine hydrochloride) の経口投与を開始した。2006/11/29、白血球数は $16.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ で、2006/11/09、赤血球沈降速度 (ESR) は 110 mm/時間であった。創合併症のため、アキシチニブの投与を中断し、アキシチニブの最終投与日は 2006/11/27 (第 1 サイクル 22 日目) であった。患者は 2006/12/04 に第 2 サイクル第 1 日目を開始する予定であったが、創部が十分に治癒するようアキシチニブの投与開始を遅らせた。</p> <p>本報告時において患者は有害事象から軽快している判断された。</p> <p>治験責任医師は、有害事象「創傷感染」とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。しかし、本有害事象は腰部の手術歴および放射線療法が原因であると報告した。</p> <p>追加報告 2006/12/08 : 追加情報によると、既往症の胸やけと背部痛は独立した重篤な有害事象ではない。創部の疼痛は 2006/11/28 に出現し、自宅近くの病院に入院した日であった。ANC が正常なグレード 3 の腰部創傷感染であることが判明し、デブリードマンおよび抗菌薬の静脈内投与が必要となった。創傷治癒の遅延がみられたため、おそらくアキシチニブとの関連があると考えられた。2006/11/28、創傷培養の結果、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌について陽性で、2006/12/03 のナトリウム値は 123 mmol/L であった。アキシチニブの投与は、有害事象である ANC が正常な創傷感染により、中止した。患者は 2006/12/05 に退院し、引き続き抗生物質の静脈内投与を受けており、創部からの排液チューブが付けられていた。2006/11/28 以降、患者はバンコマイシンの静脈内投与、セフェピムの静脈内投与、Cipro (シプロフロキサシン) の経口投与、およびフラジール (メトロニダゾール) の経口投与を受けており、2007/01/30 に中止する予定である。本報告時において、有害事象は軽快していると判断された。重篤な有害事象のため、医師判断により 2006/12/18 に患者の治験は中止された。治験責任医師は、重篤な有害事象「創傷感染」とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/01/10 : 本報告時において、患者は 2006/12/05 に有害事象である ANC が正常な創傷感染から回復していた。</p> <p>治験責任医師は、有害事象「創傷感染」とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、有害事象「創傷感染」とアキシチニブとの因果関係は否定できない。本有害事象は、過去の手術および放射線療法の結果として発現したとも考えられる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	創傷感染：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	創傷感染：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	光子照射療法、高脂血症、消化不良、関節炎、背部痛、高血圧、腎摘除 (右側)、虫垂切除、外科的脊椎固定

10011008 (2006146737) 男・67歳・白人	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	amlodipine besilate, atorvastatin, ergocalciferol / ascorbic acid / folic acid / thiamine hydrochloride / retinol / riboflavin / nicotinamide / panthenol, ergocalciferol / calcium phosphate / calcium sodium lactate, cyclobenzaprine hydrochloride, senna fruit, lactobacillus acidophilus
	最新情報入手日	2007年1月10日

4.5 被験者 ID : 10021002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	肺塞栓症, 腎不全
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 3 mg 1 日 2 回 (BID), 2006/04/25~継続 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide : 40/25 1 日 1 回, 2007/11/23~2007/11/27
10021002 (2007100189) 女・65 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 65 歳の白人女性。腎細胞癌を適応として本治験に登録された。</p> <p>患者は 2006/04/25 からアキシチニブ 3 mg BID, 1 日投与量 6 mg の経口投与を毎日受けていた。治験薬の投与は第 21 サイクルであった。</p> <p>患者は呼吸困難の悪化が数日持続したため、来院した。2007/11/29, 肺換気・血流検査が実施され、急性肺塞栓症の可能性が高いことが判明した。治療のため、患者は 2007/11/29 に入院した。有害事象のグレード 4 の塞栓症（肺塞栓症）のため、アキシチニブの投与を中断した。本報告時において、患者は有害事象から回復していない。</p> <p>治験責任医師は、有害事象であるグレード 4 の塞栓症（肺塞栓）とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断したが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/12/06 : 2007/11/29, グレード 4 の肺塞栓症およびグレード 3 の急性腎不全が新たに認められたため、患者は入院した。2007/11/29, クレアチニン値は 3.1 (基準値: 0.7~1.2) であった。肺塞栓症の治療のため、患者はヘパリンの持続投与を開始し、その後 Lovenox (エノキサパリンナトリウム) に変更された。2007/12/03, 輸液後にクレアチニン値は正常 (1.1) に戻った。有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症のため、アキシチニブの投与は中断され、有害事象である腎不全に対するアキシチニブの措置はなかった。2007/12/03, 患者は腎不全から回復したため、退院し帰宅した。本報告時において、患者は肺塞栓症の急性発症から依然、軽快している状態であった。アキシチニブの投与は入院期間中、中断されていたが、2007/12/04 に再開された。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象であるグレード 3 の腎不全とアキシチニブまたは治験実施手順との因果関係はないが、併用薬の Benicar HCT (オルメサルタン/ヒドロクロロチアジド) を最近投与していたことがおそらく原因であると判断した。有害事象であるグレード 4 の肺塞栓症に対する治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/02/11 : 治験実施施設への確認によると、患者は 2007/11/29 に入院し、グレード 3 の腎不全のため、Benicar HCT (ヒドロクロロチアジド/オルメサルタン) の投与は中止された。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、報告された有害事象「肺塞栓症」とアキシチニブとの因果関係は完全には否定できない。本有害事象については、その発現とアキシチニブ投与に時間的関連性が認められており、既知の有害事象プロファイルと一致していると考えられる。また、他に本有害事象の重要な原因は特定されていなかった。しかし、治験依頼者の見解では、進行性の悪性疾患は高頻度の血栓塞栓症発症と関連しており、元々凝固能が亢進していた患者の状態と関連している可能性があるため、本肺塞栓症は原疾患の転移性腎細胞癌と関連していると考えられる。したがって、報告された肺塞栓症の別の原因として、原疾患である悪性腫瘍が考えられる。また、報告された有害事象「腎不全」とアキシチニブとの因果関係はない。また、肺塞栓症と腎不全は治験実施手順との因果関係はない。腎不全は、併用薬のオルメサルタン/ヒドロクロロチアジドの投与が原因である可能性があるが、同併用薬は肺塞栓症と因果関係はないと評価する。</p>

10021002 (2007100189) 女・65歳・白人	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	肺塞栓症：治験薬との因果関係を否定できない 腎不全：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	肺塞栓症：治験薬との因果関係を否定できない 腎不全：治験薬との因果関係なし
	病歴	筋骨格痛, 高血圧, うつ病, 食欲不振, 深部静脈血栓症
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	metoprolol succinate, heparin-fraction / sodium salt, methadone, venlafaxine hydrochloride, megestrol acetate, zoledronic acid
	最新情報入手日	2008年2月11日

4.6 被験者 ID : 10021004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	呼吸困難, 心筋虚血, 心障害 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID), 2006/09/12~2006/09/25
10021004 (2006117770) 男・69 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 69 歳の白人男性で病歴は報告されていなかった。2006/09/12 に腎細胞癌に対しアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を開始した。2006/09/26, 患者は診療所を受診し, グレード 3 の呼吸困難およびグレード 3 の疲労が明らかとなった。呼吸困難を評価するため, アキシチニブの投与を中断した。アキシチニブの最終投与日は 2006/09/25 であった。患者は 2006/09/28 に入院し, 同日, グレード 4 の呼吸困難と診断された。本報告時において, 病因は特定されておらず, 患者はグレード 4 の呼吸困難から未回復であった。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象である呼吸困難とアキシチニブの因果関係は否定できないが, 治験実施手順とは因果関係がないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/10/09 : 患者は 69 歳の白人男性で本試験に登録され, 腎細胞癌の治療のため, 2006/09/12 日にアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を開始した。有害事象発現時, 患者は第 1 サイクルの投与中で, 累積投与量は 135 mg であった。2006/09/26, 患者は診療所を受診し, 2006/09/25 以降, グレード 3 の呼吸困難およびグレード 3 の疲労を発現していることが判明した。呼吸困難の評価のため, アキシチニブの投与を中止した。アキシチニブの最終投与日は 2006/09/25 であった。患者は 2006/09/28 に心エコー検査を受け, その結果, 駆出率は正常であったが, 壁運動に異常が認められた(中部および遠位前壁中隔の運動低下, 左室拡張期充満異常: EF 50~55%)。呼吸困難の悪化(グレード 4)および胸痛が持続し, 患者は 2006/09/28 に入院した。2006/09/28 に実施された心カテーテル検査の結果は正常であった。血流スキャンを 2006/09/29 に実施したが正常で, 肺塞栓を示唆する所見は認められなかった。両下肢の両側ドップラー検査で右総大腿動脈および浅大腿動脈に深部静脈血栓症(DVT)が認められた。治験責任医師は DVT を重篤な有害事象ではないと判断した。報告された診断名はグレード 3 の心筋虚血および心臓性・その他の壁運動異常であった。本報告時において, 患者は胸痛および呼吸困難から 2006/10/03 に回復しており, 同日患者は退院し, 帰宅した。心障害: 壁運動異常は持続しており, 転帰は不明であった。</p> <p>治験責任医師は, 有害事象であるグレード 4 の呼吸困難およびグレード 3 の心筋虚血, および心臓性・その他の壁運動異常とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/10/20 : グレード 4 の呼吸困難の発現日は 2006/09/28 と確認された。アキシチニブの投与は再開されておらず, 2006/09/25 に投与は中断されていた。この患者の治験は 2006/10/17 に中止された。グレード 4 の呼吸困難, グレード 3 の心筋虚血および心臓性・その他の壁運動異常のため, アキシチニブの投与は中止された。現在, グレード 4 の呼吸困難は軽快している。2006/10/03, 患者はグレード 3 の心筋虚血から回復した。心臓性・その他の壁運動異常の転帰は依然不明であったが, 現在も持続していると考えられた。グレード 3 の疲労は重篤な有害事象ではない判断されている。</p> <p>前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2006/11/17 : 治験責任医師によると, 有害事象の呼吸困難は重篤であることが 2006/09/28 に確認された。しかしながら, 症状は 2006/09/25 から認められていた。翌日, 患者が診療所を受診した際にグレード 3 の呼吸困難を発現していることが判明し, 呼吸困難はその後グレード 4 に悪化し, 2006/09/28 に入院に至った。2006/10/03 に患者は呼吸困難および心筋虚血から完全に回復していた。報告された有害事象の心臓性・その他の壁運動異常は前回の追加報告の時点では継続していると判断されたが, 2006/10/20 に回復した。患者は心エコー検査を受け, 壁運動は正常であった。前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p>

<p>10021004 (2006117770) 男・69歳・白人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>追加報告 2007/01/11 : 有害事象の呼吸困難の発現日は 2006/09/25 に変更された。2006/09/25 に実施された心電図は洞調律で、非特異的な下壁 T 波の変化が認められ、前壁中隔の虚血の可能性が示された。2006/09/28, 総クレアチンホスホキナーゼ (CK) は 15 μL (基準値: 38~174), CKMB は 3.0 ng/mL (基準値: 0~6.3), トロポニン I は <0.06 ng/mL (基準値: 0~0.6) であった。報告された投与中の血圧は、収縮期が 115~138 mmHg, 拡張期が 79~92 mmHg であった (日付の報告なし)。アキシチニブの投与は有害事象であるグレード 3 の心筋虚血, 心臓性・その他の壁運動異常, および呼吸困難のため, 2006/09/25 に中断された。 前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2007/02/12 : 報告者からの追加情報によると, 2006/09/05, ベースライン時の患者の血圧は 124/82 mmHg で, 2006/09/13 が 130/92 mmHg, 2006/09/15 が 136/94 mmHg, 2006/09/26 が 109/80 mmHg であった。報告された有害事象による入院のため, アキシチニブの投与は 2006/09/25 に中断されたが, 現時点で中止するかについては判断されていない。有害事象に対する治療は行われていないが, 以前報告されたように臨床検査が実施された。グレード 3 の心筋虚血は 2006/10/03 に回復した。 前回の治験責任医師による評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2007/03/21 : ベースライン時の心電図 (ECG) で洞調律および非特異的 ST/T 波異常が認められたが, 臨床的に重要ではなかった。2006/09/25 以降の心電図は循環器専門医が評価を実施した。アキシチニブは 2006/09/25 以降再開されていなかった。呼吸困難が継続したため, 患者の治験を中止し, 重篤な有害事象である呼吸困難のため, アキシチニブの投与を中止した。2006/10/09 時点では, 重篤な有害事象である呼吸困難の転帰は「後遺症があるものの回復」と報告された。</p> <p>追加報告 2007/04/04 : 報告者からの追加情報によるとアキシチニブは 2006/09/25 以降再開されておらず, 呼吸困難 (グレード 3) が継続したため, 患者は治験を中止した。重篤な有害事象の呼吸困難はグレード 4 であったが, 2006/10/09 にグレード 3 の呼吸困難となり, それが重篤な有害事象の後遺症であった。重篤な有害事象であるグレード 3 の心筋虚血および心臓性・その他の壁運動異常に対する措置は, 既に投与が中断されていたため, アキシチニブの投与は継続・変更なしであった。 前回の治験医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/12/18 : 追加情報によると, 有害事象の呼吸困難のため, アキシチニブの投与は中止された。アキシチニブの投与は有害事象である心筋虚血, 心臓性・その他の壁運動異常の発現前に中止されていた。有害事象である呼吸困難は軽快している (以前報告された「後遺症があるものの回復」ではない)。 前回の治験医師による評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/12/18 : 本追加報告は臨床経過および治療の詳細を含む医学的に重要な情報を含む。</p> <p>治験依頼者の評価: 治験依頼者の判断では, 時間的関連性が認められることから, 有害事象であるグレード 3 の心筋虚血, 心臓性・その他の壁運動異常, およびグレード 4 の呼吸困難とアキシチニブ投与との因果関係は否定できない。報告された壁運動異常は, 報告された心筋虚血と一致すると考えられ, 呼吸困難および胸痛は, 心筋虚血に続発して発生した可能性が考えられる。ECG および心酵素の結果は, 報告された心筋虚血と一致しており, 心筋梗塞または不整脈, またはその両方の可能性を否定できない。2006/09/27 にレボチロキシンが投与された理由は未報告である。</p>
---	--------------	--

10021004 (2006117770) 男・69歳・白人	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	呼吸困難, 心筋虚血, 心障害: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	呼吸困難, 心筋虚血, 心障害: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	腎不全, 憩室, 高血圧, 両性前立腺肥大症, 貧血, 腎炎, 頻脈, 甲状腺機能低下症
	併用薬 (有害事象発現 2週間以内)	prednisone, megestrol acetate, pantoprazole, atenolol, ondansetron hydrochloride, ergocalciferol / ascorbic acid / folic acid / thiamine hydrochloride / retinol / riboflavin / nicotinamide / panthenol, magnesium hydroxide / aluminium hydroxide gel / dried simeticone, lidocaine hydrochloride / diphenhydramine hydrochloride / magnesium hydroxide / aluminium hydroxide, levothyroxine sodium, acetylsalicylic acid
最新情報入手日	2008年12月18日	

4.7 被験者 ID : 10021006

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	脱水
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID），2006/10/16～継続
10021006 (2006130986) 男・58 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 58 歳の白人男性で病歴、臨床検査値および併用薬の情報は報告されていなかった。</p> <p>患者は本治験に組み入れられ、転移性腎細胞癌治療のため、2006/10/16 にアキシチニブの投与を開始した。有害事象発現時、患者はアキシチニブ 5 mg BID，1 日投与量 10 mg の経口投与を受けていた。2006/10/25，患者はグレード 3 の脱水のため、自宅近くの病院に入院した。患者は静脈内輸液を受けた。グレード 3 の脱水に対するアキシチニブの措置は取られなかった。本報告時において、患者は軽快していた。</p> <p>治験責任医師は、有害事象「グレード 3 の脱水」とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/11/03： 報告者からの追加情報によると、患者は診察室で低血圧を発現した後、入院した。入院時の患者の収縮期血圧は 70 台で、患者の通常血圧は 80 台から 90 台であった。有害事象の脱水により、アキシチニブは減量された。2006/10/26，患者の体液量が減少していることが判明した。カリウム値は 6.9 mEq/L であった。患者の心臓治療薬の調整および静脈内輸液を実施し、カリウム値上昇に対してケイキサレート（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）を投与し、デカドロン（デキサメタゾン）およびセフェピムを予防的に投与した。</p> <p>また、入院前にグレード 2 の口内炎が発現しており、それが脱水の一因であると考えられた。静脈内輸液で改善が認められ、2006/10/27 にカリウム値は 5.1 mEq/L まで減少した。</p> <p>低血圧および高カリウム血症は重篤な有害事象ではないと判断された。有害事象の脱水はグレード 3 と判断され、重度であった。患者は回復したと判断され、2006/10/27 に退院し、帰宅した。前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2006/11/17： 本報告時において、患者はアキシチニブ 3 mg BID の経口投与を受けている。有害事象である「グレード 3 の脱水」はアキシチニブの減量前に軽減していた。口内炎は重篤な有害事象ではないと判断された。前回の治験責任医師による因果関係の評価は変更されていない。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、報告された有害事象「グレード 3 の脱水」とアキシチニブとの因果関係は否定できない。因果関係を否定できないと判断した理由は、時間的な関係が認められたためである。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脱水：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脱水：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	骨痛、悪心、アレルギー性鼻炎、食欲不振、不安、便秘、虚血性心筋症、肺塞栓症、冠動脈疾患、副甲状腺障害、気管支炎
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	carvedilol, lisinopril, furosemide, fexofenadine, lorazepam, ondansetron hydrochloride, prednisone, magnesium, megestrol acetate, paracetamol / oxycodone hydrochloride, heparin-fraction / sodium salt, senna fruit, pamidronate disodium, sorafenib, oxycodone hydrochloride, cefalexin monohydrate, ranitidine hydrochloride, levofloxacin
	最新情報入手日	2006 年 11 月 17 日

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	消化管穿孔，消化管感染
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：3 mg 1 日 2 回（BID），2006/10/16～2006/11/13
10021006 (2006140865) 男・58 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 58 歳の白人男性。腎細胞癌治療のための非盲検試験に登録され、2006/10/16 にアキシチニブの投与が開始された。</p> <p>有害事象発生時、患者はアキシチニブ 3 mg BID，1 日投与量 6 mg の経口投与を受けており、第 1 サイクルの投与中で、累積投与量は不明であった。</p> <p>患者は第 2 サイクルの投与のため来院する予定であったが、急な腹痛のため自宅近くの病院を受診した。患者の妻からの報告によると、患者は憩室膿瘍が破裂したとのことであった。2006/11/13、患者はグレード 4 の消化管（GI）穿孔（結腸）と診断され、腸管穿孔の緊急手術を受けた。有害事象のため、同日、アキシチニブの投与を中断した。本報告時において、患者の転帰は不明であった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象「グレード 4 の消化管穿孔（結腸）」とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/11/24： アキシチニブの最終投与日は 2006/11/13 であった。 本報告時において、患者は手術から軽快しており、院内のリハビリ施設に移った。患者が退院するまで、診療記録は施設から提供されない予定である。 前回の評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2006/12/08： グレード 3 の消化管（GI）・腹腔内感染は追加の重篤な有害事象と判断された。 患者は腹膜炎を伴う穿孔性 S 状結腸憩室炎のため、2006/11/13 に入院した。 2006/11/13 に試験開腹を行い、結腸瘻造設と共に S 状結腸切除を実施した。 患者はその後リハビリ施設に移る 2006/11/20 まで入院した。 2006/11/30、患者はリハビリ施設から退院した。入院中に患者は腹膜炎のため抗生物質の静脈内投与を受け、その後、抗生物質の経口投与を受けた。 有害事象発現時、患者は左坐骨転移への放射線照射を受けていた。そのことが穿孔の要因となった可能性がある。 2006/11/13、患者は腹痛を発症する前にアキシチニブの投与を受けていたが、アキシチニブの投与は再開されなかった。 2006/12/11 の追跡調査訪問時に患者の治験を中止する予定である。 患者は有害事象であるグレード 4 の GI 穿孔（結腸）から 2006/11/13 に回復し、グレード 3 の GI・腹腔内感染は 2006/11/20 に回復した。</p> <p>追加報告 2007/01/11： 重篤な有害事象であるグレード 3 の消化管感染を受けた、アキシチニブに対する措置は取られなかった。前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている追加情報に基づき、有害事象である消化管穿孔および消化管感染とアキシチニブとの因果関係は、現時点で否定できない。放射線療法がこれらの有害事象の発現および重症度に関与した可能性も考えられる。本症例は、追加情報を入力次第、再評価を行うこととする。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	消化管穿孔，消化管感染：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	消化管穿孔，消化管感染：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	アレルギー性鼻炎，気管支炎，食欲不振，便秘，副甲状腺障害，悪心，冠動脈疾患，膿瘍，肺塞栓症，虚血性心筋症，憩室炎，不安，骨痛
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	carvedilol, furosemide, fexofenadine, lorazepam, ondansetron hydrochloride, prednisone, paracetamol/oxycodone hydrochloride, heparin-fraction/sodium salt, senna fruit, pamidronate disodium, oxycodone hydrochloride, ranitidine hydrochloride, nystatin, lidocaine hydrochloride/diphenhydramine hydrochloride/magnesium hydroxide / aluminium hydroxide
	最新情報入手日	2007 年 1 月 11 日

4.8 被験者 ID : 10021007

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	創傷感染
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 2 mg 1 日 2 回 (BID), 2006/11/07~2007/05/22
10021007 (2007040875) 男・65 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 65 歳の白人男性。腎細胞癌を適応として本治験に登録された。患者は 2006/11/07 からアキシチニブ 2 mg BID, 1 日投与量 4 mg の経口投与を毎日受けていた。</p> <p>患者は胸椎部に長期間治癒しない創傷（潰瘍）を有していた。患部は以前手術および放射線療法を行った場所であった。患者は 2007/05/22 に診療所に来院し、創傷感染の臨床所見が認められた。抗生物質の静脈内投与および骨髄炎の可能性を除外するため、患者は入院した。</p> <p>好中球絶対数（ANC）は正常で、一般創傷（グレード 3）である重篤な有害事象の感染は、2007/05/22 に発現した。重篤な有害事象により、アキシチニブの投与を中断した。本報告時において、重篤な有害事象の転帰は不明であった。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である創傷感染とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/06/13 : 治験責任医師より受領した患者に関する追加情報： 患者は 2006/11/07 から 2007/05/22 までアキシチニブの経口投与を受けた。 患者は胸椎部に長期間治癒しない潰瘍があった。患部は以前、手術および放射線療法を受けた場所であった。患者は 2007/05/22 に来院し、創傷感染が認められた。同日、創傷培養の結果、エンテロバクター・エロゲネスのわずかな増殖が認められ、αレンサ球菌および凝固酵素は認められなかった。患者は入院し、抗生物質の投与を受けた。骨髄炎の可能性は除外された。2007/05/25、創傷の切開およびドレナージが行われた。患者は他院に転院し、感染の治療のため、バンコマイシンの静脈内投与および Zosyn（ピペラシリン/タゾバクタム）の静脈内投与を受けた。2007/05/29、患者は回復し退院したが、Levaquin（レボフロキサシン）の経口投与および訪問看護師による創傷ケアが指示された。患者が次に受診した際（日付不明）に患者の治験を中止した。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である創傷感染（ANC が正常で、グレード 3 の一般創傷）とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/07/02 : 問い合わせに対する治験責任医師からの患者に関する追加情報： 胸椎 11 番の腫瘍切除は、患者が本治験に登録された理由であった。2007/05/23、CT（コンピュータ断層撮影像）検査により、骨髄炎の可能性は除外された。前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、報告された重篤な有害事象である創傷感染とアキシチニブとの因果関係は完全には否定できない。因果関係が否定できないと判断した理由は、時間的な関係が認められ、他に考えられる原因が報告されていなかったためである。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	創傷感染：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	創傷感染：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	骨痛、放射線療法、変形性関節症、潰瘍、下痢、痛風、疼痛、高脂血症、冠動脈疾患、高血圧、腫瘍切除
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	atorvastatin, atenolol, hydrochlorothiazide / lisinopril, allopurinol, acetylsalicylic acid, ergocalciferol / ascorbic acid / folic acid / thiamine hydrochloride / retinol / riboflavin / nicotinamide / panthenol, ascorbic acid, indometacin, lactobacillus acidophilus, paracetamol / oxycodone hydrochloride, paracetamol, loperamide, ubidecarenone
	最新情報入手日	2007 年 7 月 2 日

4.9 被験者 ID : 10031011

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	胸痛, 高血圧, 心筋虚血
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg, 2006/04/17~2006/06/14, 2006/08/01~2007/02/01, 2007/03/12~2007/12/16, 2007/12/22~2008/06/22 アキシチニブ : 14 mg, 2006/06/15~2006/07/06, 2007/02/02~2007/03/08
10031011 (2008052827) 男・57歳・白人	経過・処置	<p>患者は 57 歳の白人男性。転移性腎癌治療のため、治験実施計画書番号 A4061023 試験に登録された。患者はアキシチニブの経口投与を以下のとおり受けていた。2006/04/17 から 2006/06/14 まで 5 mg BID, 2006/06/15 から 2006/07/06 まで 7 mg BID, 2006/08/01 から 2007/02/01 まで 5 mg BID, 2007/02/02 から 2007/03/08 まで 7 mg BID, 2007/03/12 から 2007/12/16 まで 5 mg BID, 2007/12/22 から 2008/06/22 まで 5 mg BID。患者は胸痛のため、2008/06/24 に入院した。臨床検査値は不明であった。有害事象に対するアキシチニブの措置は「再投与」と報告された。本報告時において、患者は有害事象から軽快していた。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である胸痛は治験実施手順またはアキシチニブとの因果関係はないと判断した。本報告時において、最も考えられる原因は不明であった。</p> <p>追加報告 2008/08/01 : 追加情報によると、患者には有害事象に関連する病歴はなかった。2008/06/24、患者は重篤な有害事象である高血圧および心虚血を発症し、入院が必要/延長となった。2008/06/26 に心カテーテル検査が行われ、右冠動脈の中・遠位部の大部分にステントが留置された。重篤な有害事象である胸痛、高血圧、および心虚血に対するアキシチニブの措置は、減量および中断であると報告された。患者は重篤な有害事象である胸痛から 2008/06/25 に、高血圧および心虚血からは 2008/06/26 に回復したと判断された。患者は 2008/06/27 に退院した。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である胸痛、高血圧、および心虚血とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。また、これらの有害事象は「その他」（元々存在していた高血圧）と因果関係があると報告された。</p> <p>追加報告 2008/08/01 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。高血圧、心虚血が有害事象として新たに追加された。さらに、治験責任医師は有害事象である胸痛の因果関係評価を変更した。</p> <p>追加報告 2008/09/11 : 追加情報によると、アキシチニブの用量は重篤な有害事象である胸痛、高血圧、および心虚血のため、減量された。 前回の治験責任医師の評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/09/11 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。有害事象に対するアキシチニブの措置に関する詳細が報告された。</p> <p>追加報告 2008/09/19 : 追加情報によると、2008/06/24 の患者の初めの血圧は 169/107 mmHg で、その後繰り返し測定した結果は 140/74 mmHg であった。2008/06/20、血圧は 137/78 mmHg であった。心カテーテル検査の結果、重度の 1 本の冠動脈疾患が認められ、それは右冠動脈を占拠しており、95%、70%および 70%の狭窄が認められた。間隔を置いた後の血圧の測定結果は、投与前と大きく変わらなかったため、有害事象名は高血圧の悪化に変更すべきではないことが確認された。 前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/09/19 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。心カテーテル検査および血圧測定結果の追加情報が報告された。</p>

10031011 (2008052827) 男・57歳・白人	経過・処置	治験依頼者の評価：報告された有害事象「高血圧」とアキシチニブとの因果関係は否定できない。本有害事象については、その発現とアキシチニブ投与に時間的関連性が認められ、アキシチニブの既知の有害事象プロフィールと一致している。同様に、「心虚血」およびその症状と考えられる「胸痛」とアキシチニブとの因果関係は完全には否定できない。しかし、重度の冠動脈狭窄が存在していたことが、これらの有害事象の別の原因として考えられる。これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はない。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	胸痛、高血圧、心虚血：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	胸痛、高血圧、心虚血：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不明
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	clonidine, levothyroxine sodium
	最新情報入手日	2008年9月19日

4.10 被験者 ID : 10031018

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	脳出血
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID），2006/06/27～2006/07/28
10031018 (2006092914) 男・46 歳・白人	経過・処置	<p>患者は 46 歳の白人男性。2006/06/27 からアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を受けていた。2006/07/28，患者は中枢神経系（CNS）の出血を発症した。患者はグレード 4 の左頭頂部の急性実質性出血により同日入院したが，原因となる腫瘍の明らかな所見はみられなかった。2006/07/26 以降，右手の運動機能障害および右前腕の過敏症が認められた。患者によると頭痛，悪心，吐き気，および他の神経症状はなかった。有害事象発現時の動脈血圧は 131/83 mmHg で，また，治験中の患者の血圧は常に基準値の範囲内で推移していた。眼の検査は実施されていない。患者は入院し監視が行われた。2006/06/20 に実施されたベースライン時の脳の CT 検査では脳転移は認められていなかった。脳の CT 検査を繰り返し実施したが，さらなる出血は認められず，神経学的評価の結果は安定していた。</p> <p>有害事象「脳出血」は生命を脅かす事象と判断された。2006/07/28，重篤な有害事象のため，アキシチニブの投与を中止した。2006/07/30，患者は退院し後遺症があるものの回復したと判断され，同日デキサメタゾン 4 mg BID の経口投与を開始した。</p> <p>治験責任医師は，重篤な有害事象「脳出血」とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/04/24： 追跡調査の目的で 2006/09/11 に実施された脳 MRI（磁気共鳴映像法）の結果を再評価したところ，前回の出血部位に転移性病変が発生しているのが確認された。</p> <p>治験責任医師は，重篤な有害事象である脳出血とアキシチニブおよび以前診断されなかった脳転移との因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/12/16 および 2008/12/18： 追加情報により，有害事象は CNS（中枢神経系）出血であることが確認された。CNS 出血の後遺症は，持続している神経障害であった。追跡調査の目的で 2006/07/30 に実施された脳 CT（コンピュータ断層撮影像）検査では，さらなる出血は認められなかった。関連する追加の検査は実施されていなかった。有害事象発現後，アキシチニブの投与は再開されなかった。</p> <p>治験責任医師は，有害事象である脳出血とアキシチニブおよび治験対象疾患との因果関係は否定できないが，治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：有害事象である脳出血はアキシチニブの治験薬概要書には記載しない旨が決定された。報告された脳出血とアキシチニブまたは治験実施手順との因果関係はない。前回，出血部位に確認された転移性病変が本有害事象の原因と考えられる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脳出血：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脳出血：治験薬との因果関係なし
	病歴	高脂血症，下痢，血尿，そう痒症，発疹，筋骨格不快感，高血圧，腹部不快感，側腹部痛，直腸出血，精管切除
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	loperamide hydrochloride, benzoyl peroxide, clindamycin, doxycycline, fosinopril sodium, ergocalciferol / ascorbic acid / folic acid / thiamine / hydrochloride / retinol / riboflavin / nicotinamide / panthenol
	最新情報入手日	2008 年 12 月 16 日

4.11 被験者 ID : 10041002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	精神状態変化	
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 18 mg, 2006/04/06~2006/06/27	
10041002 (2006081140) 女・70歳・白人	経過・処置	<p>患者は 70 歳の女性。腎細胞癌治療のため本治験に登録された。2006/04/06、アキシチニブ (9 mg BID) の経口投与を開始した。患者は、治験実施計画書に規定された第 4 サイクル第 1 日目の来院で診療所を訪れた。患者の息子の報告によると、息子が車で診療所へ行けるよう、患者は自分で車を運転して息子の家に行ったが、息子の家に着いた時には話をすることができなかった。意識ははっきりとしていたものの質問に答えることができなかった。患者は診療所に到着後、精密検査のため、救急科に直ちに搬送された。脳のコンピュータ断層撮影 (CT) 検査では梗塞は認められなかった。臨床検査の結果は概ね問題がなかった。患者は脳 MRI 検査を受ける予定であり、入院を継続していた。治験責任医師は、失語がみられた今回の有害事象を医学的に重要な事象と判断し、発現日を 2006/06/27 とした。アキシチニブの投与は中断されており、投与再開の判断については現時点で行われていない。アキシチニブの最終投与日は 2006/06/27 であった。本報告時において、失語がみられた有害事象の転帰は不明であった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象である失語症状の発現とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/09/22 : 報告者によると、アキシチニブの投与は重篤な有害事象の失語症状の発現のため、中止された。患者はアキシチニブの投与を再開していなかった。患者は 2006/07/02 に有害事象の失語症状から回復した。 前回の評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2007/06/18 : 報告者からの追加情報によると、重篤な有害事象名は主治医の判断により、「失語症状の発現」から「精神状態変化」へ変更された。その他の変更はなかった。 治験責任医師は、有害事象「精神状態変化」とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/08/06 : 患者の生年月日が修正された。 治験責任医師は、有害事象「精神状態変化」とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報に基づき、また、時間的関連性が認められることから、有害事象である精神状態変化とアキシチニブとの因果関係は完全に否定できない。</p>	
		死因	該当なし
		治験担当医師の見解	精神状態変化：治験薬との因果関係を否定できない
		治験依頼者の見解	精神状態変化：治験薬との因果関係を否定できない
		病歴	高血圧、胃食道逆流性疾患
		併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	quinapril hydrochloride, paracetamol, lansoprazole, metoprolol, hydrochlorothiazide
		最新情報入手日	2008 年 8 月 6 日

4.12 被験者 ID : 10041004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	うっ血性心不全
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg, 2006/04/11~2006/04/25, 2006/06/16~2006/07/06 14 mg, 2006/04/26~2006/06/15
10041004 (2006092354) 男・56歳・白人	経過・処置	<p>患者は 56 歳の男性。2006/04/11 にアキシチニブ 9 mg BID の投与を開始した。報告医師によると、患者は激しい疲労がみられた後、治験の継続を望まず、2006/07/06 に同意を撤回した。2006/07/21、患者は息切れのため、自宅近くの病院に入院し、2006/07/24 に退院した。</p> <p>診断検査として、負荷血流検査、静脈複式超音波検査、および胸部 X 線検査が実施され、結果は正常と報告された。報告された重篤な有害事象はうっ血性心不全で、発現日は 2006/07/21 であった。重篤な有害事象（うっ血性心不全）に対するアキシチニブの措置については、本症例は投与中止後の発現であり、アキシチニブは既に中止されていた。</p> <p>本報告時において有害事象の転帰は軽快であった。</p> <p>治験責任医師は、有害事象「うっ血性心不全」とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2006/09/26 : 追加情報によると、患者は「うっ血性心不全」から 2006/07/24 に回復したと判断された。</p> <p>前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/08/06 : 患者は 2006/04/11 から 2006/04/25 までは 5 mg BID, 1 日投与量 10 mg, 2006/04/26 から 2006/06/15 までは 7 mg BID, 1 日投与量 14 mg, 2006/06/16 から 2006/07/06 までは 5 mg BID, 1 日投与量 10 mg の用量でアキシチニブの経口投与を受けていた。</p> <p>治験責任医師はうっ血性心不全とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/10/22 : 報告された有害事象に対して行われた治療に関する情報は得られなかった。</p> <p>前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/08/06 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。報告された重篤な有害事象に関する治療の詳細が追加された。</p> <p>治験依頼者の評価：時間的な関連性もあり、うっ血性心不全とアキシチニブとの因果関係は否定できない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	うっ血性心不全：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	うっ血性心不全：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	胃食道逆流性疾患、高血圧
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	atenolol, amlodipine besilate, salbutamol, zoledronic acid, fentanyl, paracetamol / hydrocodone bitartrate, alprazolam, paracetamol
	最新情報入手日	2008 年 10 月 22 日

4.13 被験者 ID : 10051002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	呼吸困難
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 10 mg, 2006/03/15~継続
10051002 (2006041763) 男・62歳・白人	経過・処置	<p>報告医師によると患者は62歳の男性。難治性の転移性腎細胞癌患者を対象とした血管新生阻害薬アキシチニブの第II相試験に組み入れられ、2006/03/15 にアキシチニブ 5 mg BID の経口投与を開始した。患者の妻より電話があり、患者は息切れのため、2006/03/26 に病院の心疾患集中治療室に入院したとのことであった。有害事象の詳細は診療記録を受領次第、報告される予定である。有害事象の転帰およびそれに対するアキシチニブへの措置については報告されていなかった。治験責任医師の評価は未報告であった。</p> <p>追加報告 2006/06/15 : 患者はアキシチニブ 5 mg BID, 1 日投与量 10 mg の経口投与を 2006/03/15 から 2006/03/28 まで受けており、2006/03/29 以降、投与は継続中である。 患者は 2006/03/26 に心疾患集中治療室に入院し、2006/03/28 に高度治療室に移った。時期は不明であるが、その後患者の血色は改善し呼吸も楽になったが、依然、軽度の息切れがみられた。有害事象の息切れは 2006/03/30 に治まり、患者は同日退院した（患者の妻による報告）。 治験責任医師の判断では、重篤な有害事象である息切れとアキシチニブとの因果関係は否定できない。</p> <p>追加報告 2006/11/28 : 患者に関する追加情報を入手 : 本報告時において、臨床検査値は報告されていなかった。 前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/03/26 : 治験責任医師からの追加報告によると、被験者 ID は初めに報告された 0002 ではなく 1002 であった。 前回の治験責任医師による因果関係評価は変更されていない。</p> <p>治験依頼者の評価 : 現在得られている情報に基づき、また、時間的関連性が認められることから、報告された有害事象「息切れ」とアキシチニブとの因果関係は否定できない。うっ血性心不全の既往症があったことも、本有害事象の一因と考えられる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	息切れ : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	息切れ : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	甲状腺機能低下症, 鉄欠乏, うっ血性心不全, 浮腫, 甲状腺摘除
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	levothyroxine sodium, furosemide, carvedilol, saccharated iron oxide
	最新情報入手日	2008 年 3 月 26 日

4.14 被験者 ID : 10051008

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	低血圧
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 6 mg, 2006/04/24~継続
10051008 (2007038647) 男・60歳・白人	経過・処置	<p>患者は 60 歳の男性。転移性腎細胞癌治療のため、本治験に登録された。</p> <p>患者は 2006/04/24 にアキシチニブ (3 mg BID) の投与を開始した。有害事象発生時、患者はアキシチニブの第 14 サイクル投与中であった。2007/05/02 に実施されたコンピュータ断層撮影 (CT) 検査で腫瘍の進行が認められた。患者は自宅でグレード 2 の低血圧を発症し、患者の妻に従いアキシチニブを中止した後、血圧 (BP) は 70/30 mmHg であった。患者はその後、アキシチニブを漸減し中止を試みた。2007/05/16 の午前 8 時にアキシチニブ 3 mg の投与を受け、BP は 100/60 mmHg であった。重篤な有害事象の発現日は 2007/05/15 であった。患者は低血圧の管理および安全にアキシチニブの用量を漸減するため入院した。有害事象 (低血圧) のため、アキシチニブの投与を中断した。本報告時において患者は重篤な有害事象から回復していなかった。</p> <p>治験責任医師は、重篤は有害事象である低血圧とアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2007/05/22 : 報告者からの追加情報によると患者は 60 歳の白人男性であった。重篤な有害事象名はグレード 2 の低血圧であることが治験実施施設にて確認された。患者はアキシチニブを中断していた 2006/10 に低血圧の既往歴があり、最近 (日付不明) 、アキシチニブを投与していない日に自宅でグレード 2 の低血圧を発症していた。2007/05/16、患者はアキシチニブの投与を再開し、低血圧の管理および安全にアキシチニブの用量を漸減するため入院した。アキシチニブの用量漸減は問題なく実施され、2007/05/18 に最終の経口投与を 1 mg の用量で受けた。血圧は 110/70 mmHg で、入院中に低血圧の発現は認められなかった。2007/05/19、患者は有害事象から回復したと判断され、退院し、帰宅した。前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2007/05/30 : 2006/10 に認められた低血圧の発現については、安全性参照番号 2006133349 で以前報告されていた。有害事象発現以前に、疾患進行のため、アキシチニブの用量漸減は行われていた。有害事象発現時、患者はアキシチニブの投与を受けておらず、その後有害事象に対応してアキシチニブの投与が再開されたため、アキシチニブの措置は「増量」と訂正されている (以前は複数回の投与/再投与/中断と報告されていた)。前回の治験責任医師の因果関係の評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2007/06/18 : アキシチニブの投与の中止日は 2007/05/18 であった。試験薬投与中止後に自宅で起きた低血圧の正確な発現日は不明で、判明している情報は 2007/05 (日付不明) であった。報告者によると、2007/05/15、患者の血圧は 70/30 mmHg であった。重篤な有害事象であるグレード 2 の低血圧は、前回の報告と異なり、治験実施手順と因果関係はないと判断した。これ以上の追加情報は提供されない予定である。</p> <p>治験依頼者の評価：現在得られている情報を考慮すると、有害事象である低血圧とアキシチニブとの因果関係は否定できない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	低血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	低血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	低血圧、骨髄炎、脊椎ロッド挿入
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	morphine sulfate, pregabalin, furosemide
	最新情報入手日	2007 年 6 月 18 日

4.15 被験者 ID : 10051009

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	悪心, 嘔吐
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 14 mg, 2006/04/26~継続
10051009 (2006068578) 女・45歳・白人	経過・処置	<p>患者は 45 歳のアジア人女性。2006/04/26 からアキシチニブ 7 mg BID, 1 日投与量 14 mg の経口投与を毎日受けていた。アキシチニブの投与量は 2006/05/23 に 7 mg BID まで増量され, 2006/05/24 以降, 悪心および嘔吐の発現に続いて, 患者は経口摂取を受け入れることができていない。2006/05/25, 患者は悪心, 嘔吐, および腹痛を訴え入院した。患者は重篤な有害事象 (悪心および嘔吐) から 2006/05/26 に回復した。</p> <p>治験責任医師は, 悪心および嘔吐はアキシチニブと因果関係があると判断した。</p> <p>追加報告 2006/06/07 : 報告者によると腹痛および「経口摂取に耐えられない」は独立した有害事象ではないことが確認された。患者は悪心および嘔吐のため入院した。アキシチニブ投与再開後, 悪心および嘔吐の再発現はみられなかった。 患者は重篤な有害事象の嘔吐から 2006/05/28 (前回報告された 2006/05/26 ではない) に回復し, 同日退院した。</p> <p>前回の治験責任医師の評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2007/08/27 : 報告者からの追加情報によると, 患者は 5 mg BID でのアキシチニブの投与を再開した。 患者は胸やけのため, Protonix (pantoprazole) の投与を受けており, 治験開始以前に開始されていた。 前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>治験依頼者の評価 : 現在得られている情報に基づき, また, 用量漸増と有害事象発現に時間的関連性が認められることから, 現時点で, 有害事象である悪心および嘔吐とアキシチニブとの因果関係は否定できない。しかし, 疼痛に対してモルヒネの投与が長期化していたことが, 有害事象の発現および重症度に関与した可能性があると考えられる。また, 有害事象と治験実施手順との因果関係はないと考えられる。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	悪心, 嘔吐 : 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	悪心, 嘔吐 : 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	消化不良, 乳房腫瘍摘除, 子宮摘出, 扁桃摘出
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	lactulose, morphine sulfate, pantoprazole, oxycodone
	最新情報入手日	2007 年 8 月 27 日

4.16 被験者 ID : 10051017

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	低血圧, 脱水, 浮腫
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 6 mg, 2006/11/09~2008/07/03
10051017 (2008060623) 女・66歳・白人	経過・処置	<p>患者は66歳の白人女性。転移性腎細胞癌を適応として本治験に登録された。患者は2006/07/09から2008/07/13までアキシチニブ3mg BIDの経口投与を受けていた。有害事象発現時、アキシチニブの投与は第23サイクル目であった。患者の報告によると、脱水、低血圧、浮腫のため、2008/07/11から2008/07/14まで入院した。重篤な有害事象（低血圧、脱水および浮腫）の発現日は2008/07/11であった。患者は静脈内輸液を受けた。重篤な有害事象（低血圧、脱水および浮腫）に対するアキシチニブの措置については不明であった。しかし、続発したグレード2の下痢のため、2008/07/13よりアキシチニブの投与を中断した。下痢は報告時点で回復していた。患者は2008/07/14に重篤な有害事象（低血圧）から回復したと判断された。重篤な有害事象（脱水および浮腫）の転帰は報告されていなかったが、これらの有害事象の終了日は2008/07/14と報告された。患者は2008/07/14に退院し帰宅した。患者の診療記録を入手次第、追加報告が行われる予定である。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である低血圧、脱水および浮腫とアキシチニブとの因果関係は否定できないが、治験実施手順との因果関係はないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/08/26 : 追加情報によると、重篤な有害事象である低血圧、脱水および浮腫に対するアキシチニブの措置は取られなかった。アキシチニブの投与はグレード3の下痢のため、2008/07/03に中断された。患者は重篤な有害事象である脱水および浮腫から2008/07/14に回復した。</p> <p>治験責任医師は、重篤な有害事象である低血圧、脱水および浮腫と治験実施手順およびアキシチニブとの因果関係は否定できないと判断した。</p> <p>追加報告 2008/08/26 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。アキシチニブおよび有害事象である脱水および浮腫の転帰に関する追加情報が報告された。</p> <p>追加報告 2008/09/22 : 追加情報によると、患者は2006/11/09にアキシチニブの投与を開始し、2008/07/03に中止した。アキシチニブの再投与は行われなかった。2008/07/03のグレード2の下痢は、重篤な有害事象ではないと判断された。2008/08/31、患者は自宅で死亡した。</p> <p>治験責任医師は、本有害事象と治験実施手順との因果関係はないと判断した。前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/09/22 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。アキシチニブおよび患者に関する追加情報が報告された。</p> <p>追加報告 2008/10/09 : 追加情報によると、患者は疾患進行の結果、死亡した。剖検の結果は得られていない。前回の治験責任医師の因果関係評価は変更されていない。</p> <p>追加報告 2008/10/09 : 本追加報告は医学的に重要な情報を含む。治験対象疾患の致命的な進行と報告された。</p> <p>治験依頼者の評価：治験責任医師に同意し、報告された有害事象である低血圧、脱水および浮腫とアキシチニブとの因果関係は否定できない。これらの有害事象については、その発現とアキシチニブ投与に時間的関連性が認められ、他に原因が報告されていない。また、これらの有害事象と治験実施手順との因果関係はないと判断する。</p>

10051017 (2008060623) 女・66歳・白人	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	低血圧, 脱水, 浮腫: 治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	低血圧, 脱水, 浮腫: 治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧, 胆嚢切除
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	ibuprofen
	最新情報入手日	2008年10月9日

5 A4061035 試験（5.3.5.2.4）

5.1 被験者 ID : 10021001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	脱水, 気胸 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 2 月 19 日～																																																											
10021001 (2008028976) (2009172495) 男・61 歳・日本人	経過・処置	<p>2008/03/31 : 患者本人より「朝 8 時の排尿以後全く排尿がない」と電話連絡があった。救急部を受診し、食欲不振による食事摂取量の減少から「脱水症」と診断された。腹部超音波、血液検査および腹部 X 線検査が実施され、検査結果から脱水症が確認された。補液による治療を要し、緊急入院した。ブドウ糖-食塩液が投与された。脱水症によりアキシチニブの夕方投与は中止された（中止したのは夕方投与のみ）。</p> <p>2008/04/01 : 食欲不振は続いていたが、補液により排尿がみられ、血液検査の結果も問題なかったため、患者は退院した。</p> <p>2008/04/08 : 外来受診した。食欲不振はあるものの、自尿も十分に保たれており、脱水は回復したと判断された。</p> <table border="1" data-bbox="655 797 1115 952"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/3/31</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.61-1.04</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>138-146</td> <td>134</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>3.6-4.9</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>クロール</td> <td>mEq/L</td> <td>99-109</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8-22</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価：治験薬による食欲不振が脱水を引き起こした可能性が考えられる。</p> <p>治験依頼者の評価：脱水症は、治験薬投与中に発現しており時間的関連もあり、アキシチニブの既知の安全性プロファイルとも一致していることから、治験薬との因果関係を否定できない。</p> <p>2009/02/17 : 規定の腫瘍評価日のため CT 検査を実施。CT 上に右肺の気胸所見が認められた。患者に気胸による自覚症状はみられなかった。呼吸器内科受診し、安静および酸素療法が必要のため入院となり、重篤な有害事象報告となった。治験薬との因果関係が考えられたため治験薬は休薬とした。</p> <p>2009/02/25 : 有害事象発生後の臨床検査値および経過を確認した。呼吸器内科医と治験担当医師の協議により、治験薬の再開を慎重に行うことで合意された。</p> <p>2009/02/26 : 安静および酸素療法による治療を行い、X 線および CT 上で気胸に改善が認められ、治験薬の内服を再開した。</p> <p>2009/03/10 : 治験薬再開し酸素療法中止後、事象の再燃なく退院となった。</p> <p>2009/04/14 : 気胸は回復した。</p> <table border="1" data-bbox="655 1525 1227 1722"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/2/17</th> <th>2009/2/19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRP</td> <td>mg/dL</td> <td><0.24</td> <td>0.51</td> <td>0.47</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>%</td> <td>40.2-51.5</td> <td>43.6</td> <td>43.6</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>13.7-17.4</td> <td>14.8</td> <td>14.5</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>10⁴/μL</td> <td>12.1-36.5</td> <td>13.7</td> <td>14.4</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10⁴/μL</td> <td>431-565</td> <td>485</td> <td>479</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td>/μL</td> <td>3800-9600</td> <td>5400</td> <td>4640</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価：治験薬と気胸の因果関係を否定できない。患者は転移性肺腫瘍に対して、過去に手術の既往があり、今回の事象を引き起こした可能性も考えられる。しかし、気胸は既知の報告であり、治験薬の影響を否定することはできず、「多分関連あり」と判断した。</p> <p>治験依頼者の評価：治験薬と気胸との因果関係はないと考える。患者には複数回の肺手術（両肺）の既往があり、これによる影響が疑われる。</p>	検査項目	単位	基準値	2008/3/31	クレアチニン	mg/dL	0.61-1.04	0.96	ナトリウム	mEq/L	138-146	134	カリウム	mEq/L	3.6-4.9	4.1	クロール	mEq/L	99-109	102	BUN	mg/dL	8-22	20	検査項目	単位	基準値	2009/2/17	2009/2/19	CRP	mg/dL	<0.24	0.51	0.47	ヘマトクリット	%	40.2-51.5	43.6	43.6	ヘモグロビン	g/dL	13.7-17.4	14.8	14.5	血小板数	10 ⁴ /μL	12.1-36.5	13.7	14.4	赤血球数	10 ⁴ /μL	431-565	485	479	白血球数	/μL	3800-9600	5400	4640
検査項目	単位	基準値	2008/3/31																																																										
クレアチニン	mg/dL	0.61-1.04	0.96																																																										
ナトリウム	mEq/L	138-146	134																																																										
カリウム	mEq/L	3.6-4.9	4.1																																																										
クロール	mEq/L	99-109	102																																																										
BUN	mg/dL	8-22	20																																																										
検査項目	単位	基準値	2009/2/17	2009/2/19																																																									
CRP	mg/dL	<0.24	0.51	0.47																																																									
ヘマトクリット	%	40.2-51.5	43.6	43.6																																																									
ヘモグロビン	g/dL	13.7-17.4	14.8	14.5																																																									
血小板数	10 ⁴ /μL	12.1-36.5	13.7	14.4																																																									
赤血球数	10 ⁴ /μL	431-565	485	479																																																									
白血球数	/μL	3800-9600	5400	4640																																																									

10021001 (2008028976) (2009172495) 男・61歳・日本人	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	脱水、気胸：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	脱水：治験薬との因果関係を否定できない 気胸：治験薬との因果関係なし
	病歴	逆流性食道炎、良性前立腺肥大症、顎関節症候群、足部白癬、イレウス、左中耳炎術後、喫煙、手術歴（2005/4 右腎摘術、2005/9 左肺 S5 部分切除術、2006/3 左肺 S5 部分切除術、2006/4 右肺 S10 部分切除術、2007/5 右上葉肺切除術）
	併用薬（有害事象発現 2週間以内）	clobetasol propionate, ketoconazole, valsartan, urea, magnesium hydroxide/aluminium hydroxide gel, sodium rabeprazole, pravastatin sodium, gentamicin sulfate, ofloxacin, betamethasone sodium phosphate, ketoprofen, meloxicam, doxazosin mesilate, levothyroxine
データベースカットオフ日	2010年6月8日	

5.2 被験者 ID : 10021003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	蛋白尿, 食欲減退, 倦怠感																																										
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 7 月 8 日~2008 年 10 月 7 日 3 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 10 月 8 日~2008 年 11 月 18 日																																										
10021003 (2008082550) (2008095490) 男・56 歳・日本人	経過・処置	1998/11 : 左腎細胞癌発症。 2008/7/8 : アキシチニブ 10 mg/日の内服を開始した。 2008/9/16 : 第 3 サイクル第 15 日目 (第 71 日目), 尿蛋白 100 (2+) の蛋白尿発現。当日は検査のため朝から食事をとっておらず, 脱水による影響も考えられたため, 次回来院まで経過観察となった。 2008/9/30 : 第 4 サイクル第 1 日目 (第 85 日目), 尿蛋白 300 (3+) であり, 経過観察のため入院した。食欲不振が増強しており, 食事摂取がほとんどできなかった。また, 遠方のため本人の希望もあり, 24 時間蓄尿を含めた精査および治療を入院して行うことになった。アキシチニブは夕方より中止とし, 点滴による補液が開始された。 2008/10/01 (第 4 サイクル第 2 日目) : 尿蛋白陰性。24 時間蓄尿の結果, 尿蛋白 0.19 g/日 (基準値不明)。同日, 蛋白尿は回復。 2008/10/02 : 補液中止。 2008/10/06 : 尿蛋白陰性。治験責任医師は 6 mg/日でアキシチニブを再開することを決定。 2008/10/08 : アキシチニブは 6 mg/日に減量された。 2008/10/15 : 症状の悪化もなく, 患者は退院した。 2008/11/10 : 第 5 サイクル第 14 日目 (第 126 日目), 電話で患者本人より「11 月 8 日頃から食欲不振による食事摂取が困難で薬も飲めない。今日は強度の倦怠感がある」との訴えがあった。遠方のため, 当院への来院は無理と判断し, 食欲不振と倦怠感のため, 他院に入院となった。 下痢および脱水が発現し, 収縮期血圧は 70 mmHg。 輸液用電解質液 1000 mL/日の投与が開始された。治験薬は休業。 2008/11/14 : 血液検査データに改善がみられ点滴を終了した。 2008/11/15 : 食欲不振, 倦怠感も改善, 血液データも改善し退院となった。 2008/11/18 : 倦怠感により来院が困難なため, 治験中止。治験薬は食欲不振のため休業し, 倦怠感のため中止した。																																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/11/10</th> <th>2008/11/12</th> <th>2008/11/14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クロール</td> <td>mEq/L</td> <td>99-109</td> <td>105</td> <td>109</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.61-1.04</td> <td>2.2</td> <td>1.1</td> <td>0.86</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>3.6-4.9</td> <td>6.9</td> <td>5.2</td> <td>4.6</td> </tr> <tr> <td>収縮期血圧</td> <td>mmHg</td> <td>-</td> <td>70</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>138-146</td> <td>139</td> <td>140</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8-22</td> <td>35.5</td> <td>27</td> <td>9.3</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/11/10	2008/11/12	2008/11/14	クロール	mEq/L	99-109	105	109	108	クレアチニン	mg/dL	0.61-1.04	2.2	1.1	0.86	カリウム	mEq/L	3.6-4.9	6.9	5.2	4.6	収縮期血圧	mmHg	-	70	-	-	ナトリウム	mEq/L	138-146	139	140	142	BUN	mg/dL	8-22	35.5	27	9.3
		検査項目	単位	基準値	2008/11/10	2008/11/12	2008/11/14																																					
		クロール	mEq/L	99-109	105	109	108																																					
		クレアチニン	mg/dL	0.61-1.04	2.2	1.1	0.86																																					
		カリウム	mEq/L	3.6-4.9	6.9	5.2	4.6																																					
		収縮期血圧	mmHg	-	70	-	-																																					
		ナトリウム	mEq/L	138-146	139	140	142																																					
		BUN	mg/dL	8-22	35.5	27	9.3																																					
		治験責任医師の評価 : 蛋白尿, 食欲不振, 倦怠感と治験薬との因果関係を否定できない。 治験依頼者の評価 : 蛋白尿と治験薬との因果関係を否定できない。食欲不振, 倦怠感と治験薬との因果関係を完全に否定することはできないが, 治験対象疾患の進行による可能性も疑われる。																																										
死因	該当なし																																											
治験担当医師の見解	蛋白尿, 食欲不振, 倦怠感 : 治験薬との因果関係を否定できない																																											
治験依頼者の見解	蛋白尿, 食欲不振, 倦怠感 : 治験薬との因果関係を否定できない																																											
病歴	高血圧, 歯周病, 脂漏性皮膚炎, 甲状腺機能低下, 自律神経失調症, 喫煙, 左腎全摘除																																											
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	etodolac, lisinopril hydrate, valsartan, amlodipine besilate, prednisolone valerate acetate, betamethasone butylate propionate, zopiclone																																											
データベースカットオフ日	2010 年 6 月 8 日																																											

5.3 被験者 ID : 10021004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢 (発現時)・人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢, 嘔吐, 脱水																																										
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 7 月 8 日～																																										
10021004 (2009184929) 男・64 歳・日本人	経過・処置	<p>2009/03/17 : 第 10 サイクル第 1 日目 (第 253 日目), 規定の受診日であった。診察を待っている間に嘔吐と下痢症状が悪化し, 補液による治療が必要と判断され緊急入院となった。患者本人からの聴取によると一週間前から食欲低下がみられ, 3/15 (第 251 日目) より下痢症状, 3/16 (第 252 日目) から嘔吐症状が出現していた。アキシチニブ投与中断。</p> <p>臨床検査で BUN (28 mg/dL) およびクレアチニン (2.33 mg/dL) の増加がみられ, 下痢および嘔吐による脱水と考えられた。今回の有害事象発現前から尿量の減少がみられていた。有害事象発現時, 明らかな発熱および炎症はみられなかった。</p> <p>2009/03/20 : 下痢, 嘔吐, 脱水は回復したと考えられた。</p> <p>2009/03/21 : 補液療法を行い, 下痢, 嘔吐症状が消失。脱水症も回復し退院となった。</p> <p>2009/03/24 : 外来受診時, 食欲も良好であり臨床検査データも問題なく, アキシチニブは減量して再開された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/3/17</th> <th>2009/3/18</th> <th>2009/3/19</th> <th>2009/3/20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.61-1.04</td> <td>1.59</td> <td>2.33</td> <td>-</td> <td>1.08</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8-22</td> <td>13</td> <td>28</td> <td>-</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>%</td> <td>40.2-51.5</td> <td>49.0</td> <td>38.4</td> <td>34.8</td> <td>31.0</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>g/dL</td> <td>13.7-17.4</td> <td>16.6</td> <td>13.2</td> <td>11.8</td> <td>10.5</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10⁴/μL</td> <td>431-565</td> <td>530</td> <td>424</td> <td>379</td> <td>322</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価 : 本症例は, 以前から治験薬内服により食欲低下, 下痢, 嘔吐の有害事象が認められていた。今回, その症状が強くなり, 状態を悪化させた可能性が考えられる。治験薬の休薬により症状が回復したことから, 因果関係は「明らかに関連あり」と判断する。</p> <p>治験依頼者の評価 : 報告された有害事象は, 治験薬投与中に発現しており時間的関連もあり, アキシチニブの既知の安全性プロファイルとも一致している。また, 他に原因と考えられる要因もないことから, 治験薬との因果関係を否定できない。</p>	検査項目	単位	基準値	2009/3/17	2009/3/18	2009/3/19	2009/3/20	クレアチニン	mg/dL	0.61-1.04	1.59	2.33	-	1.08	BUN	mg/dL	8-22	13	28	-	16	ヘマトクリット	%	40.2-51.5	49.0	38.4	34.8	31.0	ヘマトクリット	g/dL	13.7-17.4	16.6	13.2	11.8	10.5	赤血球数	10 ⁴ /μL	431-565	530	424	379	322
		検査項目	単位	基準値	2009/3/17	2009/3/18	2009/3/19	2009/3/20																																				
		クレアチニン	mg/dL	0.61-1.04	1.59	2.33	-	1.08																																				
		BUN	mg/dL	8-22	13	28	-	16																																				
		ヘマトクリット	%	40.2-51.5	49.0	38.4	34.8	31.0																																				
		ヘマトクリット	g/dL	13.7-17.4	16.6	13.2	11.8	10.5																																				
		赤血球数	10 ⁴ /μL	431-565	530	424	379	322																																				
		死因	該当なし																																									
		治験担当医師の見解	下痢, 嘔吐, 脱水 : 治験薬との因果関係を否定できない																																									
		治験依頼者の見解	下痢, 嘔吐, 脱水 : 治験薬との因果関係を否定できない																																									
病歴	便秘, 腰痛, 不眠症, 虫垂炎, 痔瘻術後, 右腎摘除																																											
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	magnesium oxide, diazepam, rebamipide, oxethazaine, tizanidine hydrochloride, limaprost alfadex, loxoprofen sodium, clobetasol propionate, valsartan, enalapril maleate, amlodipine besilate, levothyroxine																																											
データベースカットオフ日	2010 年 6 月 8 日																																											

5.4 被験者 ID : 10041003

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢 (発現時)・人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	下痢, 平衡障害, 消化性潰瘍, 十二指腸狭窄																																																																																																		
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 7 月 18 日~2009 年 4 月 11 日 3 mg 1 日 2 回 (BID) 2009 年 4 月 30 日~2009 年 5 月 11 日 2 mg 1 日 2 回 (BID) 2009 年 5 月 19 日~2009 年 5 月 31 日																																																																																																		
10041003 (2009200134) (2009213616) (2009221899) (2009235133) 女・75 歳・日本人	経過・処置	2008/04/28, 腎細胞癌と診断された。 2008/07/09, 治験に組み入れられた。 2008/07/18, アキシチニブの投与 (5 mg BID) が開始された。 2000/01/22 (第 189 日目), 軽微な下痢発症。タンナルビン 9 g/日, アドソルビン 9 g/日 が処方され, 経過観察となった。 2009/04/07, 下痢症状が悪化した (4~5 回/日)。 2009/04/11, 近院にてタンナルビン 3 g/日, 乳酸菌整腸剤 3 g/日, オフロキサシン 300 mg/日 が処方され, 経過観察となった。 2009/04/12, アキシチニブの投与中断。 2009/04/14, 併用薬で様子見るも 1 時間おきに下痢をした。症状治まらず, 起床に支 障が出始めた。 2009/04/16, 水様便症状となり, 10 回以上/日の下痢。当院泌尿器科外来受診。 下痢と下痢に伴う低血圧, 脱水症状になり, アセテートリンゲル液 500 mL, 生理食 塩水 500 mL, プチルスコポラミン臭化物製剤 2 ml にて処置し, そのまま入院とな った。 入院後はアセテートリンゲル液, 輸液用電解質液, 生理食塩水の点滴等で経過観察。 2009/04/24, 下痢症状軽快した。 2009/04/30, 朝よりアキシチニブ 3 mg BID で投与再開。 2009/05/03, 退院。 2009/05/21, 下痢は回復したとみなされた。下痢によりアキシチニブは 3 mg BID に 減量。																																																																																																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/4/16</th> <th>2009/4/17</th> <th>2009/4/18</th> <th>2009/4/19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルブミン</td> <td>g/dL</td> <td>3.7-5.2</td> <td>-</td> <td>2.5</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>カルシウム</td> <td>mg/dL</td> <td>8.0-10.5</td> <td>8.5</td> <td>-</td> <td>7.7</td> <td>7.2</td> </tr> <tr> <td>クロール</td> <td>mEq/L</td> <td>97-108</td> <td>91</td> <td>96</td> <td>95</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.50-1.20</td> <td>2.26</td> <td>1.61</td> <td>1.30</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>3.5-5.0</td> <td>4.2</td> <td>3.8</td> <td>4.2</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>134-147</td> <td>121</td> <td>124</td> <td>123</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>7.0-22.0</td> <td>53.6</td> <td>46.7</td> <td>36.8</td> <td>21.7</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>mg/dL</td> <td>0-0.21</td> <td>20.79</td> <td>23.83</td> <td>23.75</td> <td>22.55</td> </tr> <tr> <td>総蛋白</td> <td>g/dL</td> <td>6.1-8.0</td> <td>-</td> <td>4.3</td> <td>4.8</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2009/4/27</th> <th>2009/4/30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルブミン</td> <td>2.6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>カルシウム</td> <td>6.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>クロール</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>0.82</td> <td>0.72</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>3.2</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>138</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>12.7</td> <td>8.5</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>6.83</td> <td>2.07</td> </tr> <tr> <td>総蛋白</td> <td>4.9</td> <td>4.8</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2009/4/16	2009/4/17	2009/4/18	2009/4/19	アルブミン	g/dL	3.7-5.2	-	2.5	-	-	カルシウム	mg/dL	8.0-10.5	8.5	-	7.7	7.2	クロール	mEq/L	97-108	91	96	95	104	クレアチニン	mg/dL	0.50-1.20	2.26	1.61	1.30	0.95	カリウム	mEq/L	3.5-5.0	4.2	3.8	4.2	4.1	ナトリウム	mEq/L	134-147	121	124	123	135	BUN	mg/dL	7.0-22.0	53.6	46.7	36.8	21.7	CRP	mg/dL	0-0.21	20.79	23.83	23.75	22.55	総蛋白	g/dL	6.1-8.0	-	4.3	4.8	-	検査項目	2009/4/27	2009/4/30	アルブミン	2.6	-	カルシウム	6.3	-	クロール	-	-	クレアチニン	0.82	0.72	カリウム	3.2	3.0	ナトリウム	138	139	BUN	12.7	8.5	CRP	6.83	2.07	総蛋白
検査項目	単位	基準値	2009/4/16	2009/4/17	2009/4/18	2009/4/19																																																																																														
アルブミン	g/dL	3.7-5.2	-	2.5	-	-																																																																																														
カルシウム	mg/dL	8.0-10.5	8.5	-	7.7	7.2																																																																																														
クロール	mEq/L	97-108	91	96	95	104																																																																																														
クレアチニン	mg/dL	0.50-1.20	2.26	1.61	1.30	0.95																																																																																														
カリウム	mEq/L	3.5-5.0	4.2	3.8	4.2	4.1																																																																																														
ナトリウム	mEq/L	134-147	121	124	123	135																																																																																														
BUN	mg/dL	7.0-22.0	53.6	46.7	36.8	21.7																																																																																														
CRP	mg/dL	0-0.21	20.79	23.83	23.75	22.55																																																																																														
総蛋白	g/dL	6.1-8.0	-	4.3	4.8	-																																																																																														
検査項目	2009/4/27	2009/4/30																																																																																																		
アルブミン	2.6	-																																																																																																		
カルシウム	6.3	-																																																																																																		
クロール	-	-																																																																																																		
クレアチニン	0.82	0.72																																																																																																		
カリウム	3.2	3.0																																																																																																		
ナトリウム	138	139																																																																																																		
BUN	12.7	8.5																																																																																																		
CRP	6.83	2.07																																																																																																		
総蛋白	4.9	4.8																																																																																																		
		2000/05/12 (第 299 日目), 1 週間前よりふらふら感 (ふらつき感), 浮動性めまい あり。患者判断にてアキシチニブ投与一時中止。 2009/05/13, 患者より状態の異常の訴えあり。患者は立っていることが出来なかった。 日常生活に支障が出始め, 泌尿器科外来受診。原因を検査するため, 入院となった。 アキシチニブの服薬指示が出たが患者が不安を訴え, また血圧が高値なため, 同日 より投与中断となった。																																																																																																		

<p>10041003 (2009200134) (2009213616) (2009221899) (2009235133) 女・75歳・日本人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>頭部CT、血液検査を実施。アセテートリンゲル液、輸液用電解質液を点滴処置。 2009/05/18、ふらふら感（ふらつき）、浮動性めまい軽快。 2009/05/19、夕方よりアキシチニブは2mg BIDで投与再開された。 2000/05/21、患者は平衡障害から回復し、退院した。</p>																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/5/15</th> <th>2009/5/18</th> <th>2009/5/19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルブミン</td> <td>g/dL</td> <td>3.7-5.2</td> <td>2.8</td> <td>-</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>カルシウム</td> <td>mg/dL</td> <td>8.0-10.5</td> <td>8.2</td> <td>-</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>mg/dL</td> <td>0-0.21</td> <td>5.95</td> <td>5.52</td> <td>8.05</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>12-16</td> <td>8.1</td> <td>8.4</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>10³/mm³</td> <td>10-40</td> <td>22.4</td> <td>22.8</td> <td>21.4</td> </tr> <tr> <td>総蛋白</td> <td>g/dL</td> <td>6.1-8.0</td> <td>4.6</td> <td>5.0</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10⁴/mm³</td> <td>380-480</td> <td>246</td> <td>250</td> <td>239</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td>/mm³</td> <td>3500-9000</td> <td>8600</td> <td>8900</td> <td>5800</td> </tr> </tbody> </table> <p>2009/06/01（第319日目）、自宅にて早朝に重度の悪心および嘔吐があり、同日、泌尿器科外来受診。 原因を検査するため入院。朝よりアキシチニブ休薬。血液検査が実施され、ソリタTIの点滴処置。 2009/06/08、上部消化管内視鏡検査実施。胃下行部、球部、幽門部、前庭体部および十二指腸に潰瘍所見が認められ、消化性潰瘍が確認された。入院時に報告された悪心および嘔吐は消化性潰瘍によるものと考えられた。 なお、6/5からラベプラゾールによる内服加療にて経過観察を実施。 2009/06/11、胃症状軽快しアキシチニブ2mg BIDにて再開 2009/06/12、アルギン酸ナトリウム（30mL）1日3回による内服追加。経過観察。 2009/06/22（第340日目）、上部消化管内視鏡再検査。胃十二指腸潰瘍癒痕、十二指腸狭窄が確認された。 2009/06/24、十二指腸狭窄のため、アキシチニブは夕方より休薬 2009/06/25、バルーン拡張術を実施できるかを検討する為、上部消化管内視鏡再検査。下行部、球部に潰瘍確認される 2009/06/26、当院の外科受診。バルーン拡張術は薦められず、流動食およびラベプラゾール、アルギン酸ナトリウムと消化酵素剤にて内服加療し経過観察となった。 2008/08/05、消化性潰瘍は回復した。</p> <p>2009/07/06、外科を受診。X線上、胃の拡張無。全粥で経過観察。 2009/07/13、X線上、胃に残食認めるが、固形食で経過観察。 2009/07/19、症状改善せずも、自宅療養の方が食事面、精神面でも軽快方向になると考えられ退院。 2009/07/28、泌尿器科外来受診。症状改善せず。食事も十分に取れていない状態であるため、拡張手術をする方向で考え、8/1に再度入院することになった。 2009/08/10、外科的手術に備え栄養状態を点滴治療にて整え、外科へ転科。 2009/08/12、胃・空腸吻合術実施。 2009/08/13～27、点滴加療→流動食→固形食と、食事でもできるようになり経過良好。 2009/08/28、泌尿器科病棟転科。 2009/09/02、経過良好。症状軽快し、十二指腸狭窄も回復したと考えられ、退院。次回9/15の外来受診となった。 2009/09/15、当院泌尿器科外来。状態も良く、夕方より1mg BIDにて治験薬服薬再開した。</p>	検査項目	単位	基準値	2009/5/15	2009/5/18	2009/5/19	アルブミン	g/dL	3.7-5.2	2.8	-	2.7	カルシウム	mg/dL	8.0-10.5	8.2	-	8.2	CRP	mg/dL	0-0.21	5.95	5.52	8.05	ヘモグロビン	g/dL	12-16	8.1	8.4	8.0	血小板数	10 ³ /mm ³	10-40	22.4	22.8	21.4	総蛋白	g/dL	6.1-8.0	4.6	5.0	5.0	赤血球数	10 ⁴ /mm ³	380-480	246	250	239	白血球数	/mm ³	3500-9000	8600
検査項目	単位	基準値	2009/5/15	2009/5/18	2009/5/19																																																	
アルブミン	g/dL	3.7-5.2	2.8	-	2.7																																																	
カルシウム	mg/dL	8.0-10.5	8.2	-	8.2																																																	
CRP	mg/dL	0-0.21	5.95	5.52	8.05																																																	
ヘモグロビン	g/dL	12-16	8.1	8.4	8.0																																																	
血小板数	10 ³ /mm ³	10-40	22.4	22.8	21.4																																																	
総蛋白	g/dL	6.1-8.0	4.6	5.0	5.0																																																	
赤血球数	10 ⁴ /mm ³	380-480	246	250	239																																																	
白血球数	/mm ³	3500-9000	8600	8900	5800																																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/6/2</th> <th>2009/6/8</th> <th>2009/6/16</th> <th>2009/6/22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APTT</td> <td>秒</td> <td>22-40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>31.1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>12-16</td> <td>8.3</td> <td>8.3</td> <td>-</td> <td>10.5</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>10³/mm³</td> <td>10-40</td> <td>28.7</td> <td>22.5</td> <td>-</td> <td>22.6</td> </tr> <tr> <td>PT</td> <td>秒</td> <td>10-14</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>11.4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10⁴/mm³</td> <td>380-480</td> <td>244</td> <td>258</td> <td>-</td> <td>333</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2009/6/2	2009/6/8	2009/6/16	2009/6/22	APTT	秒	22-40	-	-	31.1	-	ヘモグロビン	g/dL	12-16	8.3	8.3	-	10.5	血小板数	10 ³ /mm ³	10-40	28.7	22.5	-	22.6	PT	秒	10-14	-	-	11.4	-	赤血球数	10 ⁴ /mm ³	380-480	244	258	-	333										
検査項目	単位	基準値	2009/6/2	2009/6/8	2009/6/16	2009/6/22																																																
APTT	秒	22-40	-	-	31.1	-																																																
ヘモグロビン	g/dL	12-16	8.3	8.3	-	10.5																																																
血小板数	10 ³ /mm ³	10-40	28.7	22.5	-	22.6																																																
PT	秒	10-14	-	-	11.4	-																																																
赤血球数	10 ⁴ /mm ³	380-480	244	258	-	333																																																

<p>10041003 (2009200134) (2009213616) (2009221899) (2009235133) 女・75歳・日本人</p>	経過・処置	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2009/8/13</th> <th>2009/8/21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APTT</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>7.1</td> <td>10.4</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>22.0</td> <td>22.9</td> </tr> <tr> <td>PT</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>233</td> <td>333</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価： 下痢：治験薬との因果関係を否定できない。治験薬の休薬によって軽快しており、ほかに原因となる薬剤、疾患が想定できない。 平衡障害：治験薬との因果関係を否定できないが、今回のふらふら感（ふらつき）、浮動性めまいの症状が一定にならず聴取の度に内容が異なっていること、患者は股関節症があり歩行に関して不安定な面があること、および臨床検査データより、今回の症状発症は、難治性下痢等で食事が十分に摂取できなかったことによる、重症な貧血の進行に起因していると考えられた。治験薬が直接ふらふら感（ふらつき）、浮動性めまいを起こすメカニズムが考えられないことなどから原因は不明である。 併用薬との因果関係はないと考える。 消化性潰瘍：治験薬との因果関係を否定できない。治癒過程での血行障害が癒痕化を助長した可能性は治験薬の作用機序から否定できないと考えた。併用薬との因果関係はないと考える。 十二指腸狭窄：消化性潰瘍の治癒に伴い発現したとも考えられるが、治験薬との関連性も完全に除外することはできない。</p> <p>治験依頼者の評価：治験薬投与との時間的関連があること、および治験薬の既知の安全性プロファイルと一致することから治験薬と下痢との因果関係を否定できない。平衡障害と治験薬との関連性は完全に除外することはできない。治験薬投与との時間的関連があること、および他に考えられる原因が報告されていないことから、消化性潰瘍と治験薬との因果関係を否定することはできない。 十二指腸狭窄と治験薬との因果関係はないと考える。</p>	検査項目	2009/8/13	2009/8/21	APTT	-	-	ヘモグロビン	7.1	10.4	血小板数	22.0	22.9	PT	-	-	赤血球数	233	333
	検査項目	2009/8/13	2009/8/21																	
	APTT	-	-																	
	ヘモグロビン	7.1	10.4																	
	血小板数	22.0	22.9																	
	PT	-	-																	
	赤血球数	233	333																	
	死因	該当なし																		
治験担当医師の見解	下痢、平衡障害、消化性潰瘍、十二指腸狭窄：治験薬との因果関係を否定できない																			
治験依頼者の見解	下痢、平衡障害、消化性潰瘍：治験薬との因果関係を否定できない 十二指腸狭窄：治験薬との因果関係なし																			
病歴	骨粗鬆症、高血圧、気管支瘻、高脂血症、サバアレルギー、左変形性股関節症、頸椎症性頸髄症、右変形性股関節症、根治的左腎摘除、リンパ節郭清																			
併用薬（有害事象発現2週間以内）	teprenone, loxoprofen sodium, etizolam, flurbiprofen, composite antiphlogistic (MOBIRIN), losartan potassium, codeine phosphate, amlodipine besilate, ambroxol hydrochloride, simvastatin, dequalinium chloride, carvedilol, levocabastine hydrochloride, alendronate sodium hydrate, adrenal extract/heparinoid combined drug (MOBIRIN), lactomin (BIOFERMIN), chlorphenesin carbamate, hyaluronate sodium, rabeprazole sodium, diclofenac sodium, sodium alginate																			
データベースカットオフ日	2010年6月8日																			

5.5 被験者 ID : 10051005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	低ナトリウム血症																																												
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2009 年 1 月 5 日 ~ 2009 年 3 月 30 日 3 mg 1 日 2 回 (BID) 2009 年 4 月 7 日 ~ 2009 年 5 月 8 日																																												
10051005 (2009206739) 女・65 歳・日本人	経過・処置	<p>2009/04/28 (第 114 日目), 第 5 サイクル第 1 日目, 来院。経腸栄養剤は何か服用しているが胃痛と吐き気があり, 食事が取れないとのこと (食欲不振, グレード 2)。血液検査結果ではナトリウムが低かったが, とりあえずアキシチニブ内服継続として帰宅。同日自宅にてめまい, 脱力感あり。</p> <p>2009/04/30, 食欲不振は変わらず, 連休に入ってしまうため, 追加治療を受けるため, 来院。血液検査の結果, ナトリウムは以前よりも低下していたため, 検査, 点滴治療を目的として入院。</p> <p>2009/05/01, 4/30 より 3 日間点滴治療実施。食欲不振は回復傾向。検査データも改善傾向となる。血中ナトリウム減少はグレード 3 であるが, 無症候性のためアキシチニブは同量にて継続。同日, 低ナトリウム血症より回復と見なされた。</p> <p>2009/05/04, 入院中, 呼吸困難 (呼吸苦) の訴えがあり, レントゲン撮影を行ったが, 特に問題なし。</p> <p>2009/05/08, 4/28 撮影の CT 像に基づき, 腫瘍測定実施。ベースラインより増悪しており, PD の判断にてアキシチニブ投与終了 (同日の夕方より投与なし)。</p> <p>2009/05/09, 食事も常食 8 割程度摂取可能となり退院。</p> <p>2009/05/12, 治験終了時検査にて来院。食欲不振も改善し, 同日より後治療開始。治験終了となる。</p> <table border="1" data-bbox="654 958 1380 1070"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/4/14</th> <th>2009/4/28</th> <th>2009/4/30</th> <th>2009/5/1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クロール</td> <td>mEq/L</td> <td>99-109</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>86</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>3.6-4.9</td> <td>5.0</td> <td>5.3</td> <td>6.1</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>138-146</td> <td>131</td> <td>127</td> <td>120</td> <td>130</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="654 1104 1104 1216"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2009/5/3</th> <th>2009/5/6</th> <th>2009/5/12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クロール</td> <td>101</td> <td>100</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>4.4</td> <td>4.2</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>133</td> <td>133</td> <td>137</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価 : 内科で処方されたスピロラクソンが原因で低ナトリウム血症, 高カリウム血症が発現したと思われるが, 食欲低下などが以前よりあり, 複数の要因が低ナトリウム血症の原因と考えられる。治験薬との因果関係を否定できない。</p> <p>治験依頼者の評価 : 治験薬との因果関係を否定できないが, 併用されたスピロラクソンの関与も疑われる。</p>	検査項目	単位	基準値	2009/4/14	2009/4/28	2009/4/30	2009/5/1	クロール	mEq/L	99-109	95	90	86	97	カリウム	mEq/L	3.6-4.9	5.0	5.3	6.1	5.0	ナトリウム	mEq/L	138-146	131	127	120	130	検査項目	2009/5/3	2009/5/6	2009/5/12	クロール	101	100	101	カリウム	4.4	4.2	4.0	ナトリウム	133	133	137
		検査項目	単位	基準値	2009/4/14	2009/4/28	2009/4/30	2009/5/1																																						
		クロール	mEq/L	99-109	95	90	86	97																																						
		カリウム	mEq/L	3.6-4.9	5.0	5.3	6.1	5.0																																						
		ナトリウム	mEq/L	138-146	131	127	120	130																																						
		検査項目	2009/5/3	2009/5/6	2009/5/12																																									
		クロール	101	100	101																																									
		カリウム	4.4	4.2	4.0																																									
		ナトリウム	133	133	137																																									
		死因	該当なし																																											
治験担当医師の見解	低ナトリウム血症 : 治験薬との因果関係を否定できない																																													
治験依頼者の見解	低ナトリウム血症 : 治験薬との因果関係を否定できない																																													
病歴	高血圧																																													
併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	nutritional supplement, ranitidine hydrochloride, metoclopramide, loxoprofen sodium, oxetacaine, etizolam, warfarin potassium, amlodipine besilate, olmesartan medoxomil, atenolol, teprenone																																													
データベースカットオフ日	2010 年 6 月 8 日																																													

5.6 被験者 ID : 10071001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺炎																																																																																										
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID）2008 年 2 月 23 日～ 3 mg 1 日 2 回（BID）2008 年 3 月 1 日～ 5 mg 1 日 2 回（BID）2008 年 8 月 7 日～																																																																																										
10071001 (2008087448) 男・37 歳・日本人	経過・処置	2008/07/07（第 136 日目）：閉塞性肺炎を発症。 2008/10/15：閉塞性肺炎を共に診察している呼吸器アレルギー科を受診。CRP 高値 [8.267 mg/dL（基準値；0.3）] および発熱を伴う閉塞性肺炎のため入院となった。嫌気性感染が疑われ、アンピシリン水和物投与開始。 2008/10/18：アンピシリン水和物は奏効しなかったため、投与中止。 CRP: 8.866 mg/dL。 感染による炎症の可能性を否定するため、ドリペネム水和物、モキシフロキサシン投与開始。鎮咳薬をデキストロメトルファン臭化水素酸塩からリン酸コデインに変更。咳はリン酸コデインにてコントロール可能となった。真菌（β-D-グルカン：7.0）、マイコプラズマ<40、クラミジアニューモニエ IgM 0.6 (-)、寒冷凝集素 (32) KL-6：192、結核陰性。 2008/10/20：点滴時に咳が増加したため、薬剤アレルギーを疑い、ドリペネム水和物の投与を中止した。 2008/10/21：クリンダマイシンリン酸エステル投与開始。 2008/10/22：クリンダマイシンリン酸エステル投与中止。抗生剤の投与を中止し、経過観察。CRP: 6.959 mg/dL。 2008/10/23：モキシフロキサシン無効のため投与中止。 2008/10/24：抗生剤の投与なしにもかかわらず、CRP（5.345 mg/dL）が下がったため退院決定。 2008/10/25：退院。 2008/10/27：退院後も咳、発熱、背部痛および肋骨痛があった。ロキソプロフェン服薬しても症状治まらず来院。骨痛に対しゾレドロン酸水和物を投与。閉塞性肺炎に対しセフジトレンピボキシル、セラペプターゼ投与。疼痛に対するロキソプロフェンはジクロフェナクに変更。イルソグラジンマレイン酸塩追加。 2008/10/28：心窩部痛が続くことからラベプラゾールを服用。 2008/10/29：閉塞性肺炎のため再入院。咳、痰が増悪。発熱はジクロフェナクで抑えられているが頭痛あり。グレード 2 の食欲不振、グレード 2 の疲労あり。CRP は 10/27 より低下しているが、PLT も上昇していることから炎症の可能性大。入院加療となる。ジクロフェナク頓用からナプロキセンの定期服用となる。ランソプラゾール投与開始。肝機能が悪化しているため、セフジトレンピボキシルは中止となる。発熱、胃痛、骨痛は消失。 2008/10/30：頭痛消失。食欲正常化。疲労回復。 2008/10/31：検査値改善傾向。自覚症状軽快。 2008/11/01：閉塞性肺炎軽快したとみなされ退院。 閉塞性肺炎により治験薬の投与を 2008/07/08～2008/07/13 休業。																																																																																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/10/15</th> <th>2008/10/18</th> <th>2008/10/20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>IU/L</td> <td>0-35</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>IU/L</td> <td>7-40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>ALP</td> <td>IU/L</td> <td>85-300</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>IU/L</td> <td>100-225</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>273</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>mg/dL</td> <td><0.3</td> <td>8.267</td> <td>8.866</td> <td>5.976</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>%</td> <td>38-77</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>56.30</td> </tr> <tr> <td>酸素飽和度</td> <td>%</td> <td>不明</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>10⁴/mm³</td> <td>16.7-36.2</td> <td>40.5</td> <td>35.0</td> <td>36.3</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10⁶/mm³</td> <td>443-573</td> <td>539</td> <td>519</td> <td>517</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td>/mm³</td> <td>3900-9300</td> <td>6700</td> <td>9900</td> <td>7000</td> </tr> <tr> <td>赤血球沈降速度</td> <td>mm/hr</td> <td>0-10</td> <td>72</td> <td>69</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>13.9-17.0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>14.7</td> </tr> <tr> <td>KL-6</td> <td>—</td> <td>不明</td> <td>-</td> <td>192</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>γ-GPT</td> <td>IU/L</td> <td>80-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/10/15	2008/10/18	2008/10/20	ALT	IU/L	0-35	-	-	20	AST	IU/L	7-40	-	-	34	ALP	IU/L	85-300	-	-	240	LDH	IU/L	100-225	-	-	273	CRP	mg/dL	<0.3	8.267	8.866	5.976	好中球数	%	38-77	-	-	56.30	酸素飽和度	%	不明	-	-	-	血小板数	10 ⁴ /mm ³	16.7-36.2	40.5	35.0	36.3	赤血球数	10 ⁶ /mm ³	443-573	539	519	517	白血球数	/mm ³	3900-9300	6700	9900	7000	赤血球沈降速度	mm/hr	0-10	72	69	-	ヘモグロビン	g/dL	13.9-17.0	-	-	14.7	KL-6	—	不明	-	192	-	γ-GPT	IU/L	80-	-	-	-
検査項目	単位	基準値	2008/10/15	2008/10/18	2008/10/20																																																																																							
ALT	IU/L	0-35	-	-	20																																																																																							
AST	IU/L	7-40	-	-	34																																																																																							
ALP	IU/L	85-300	-	-	240																																																																																							
LDH	IU/L	100-225	-	-	273																																																																																							
CRP	mg/dL	<0.3	8.267	8.866	5.976																																																																																							
好中球数	%	38-77	-	-	56.30																																																																																							
酸素飽和度	%	不明	-	-	-																																																																																							
血小板数	10 ⁴ /mm ³	16.7-36.2	40.5	35.0	36.3																																																																																							
赤血球数	10 ⁶ /mm ³	443-573	539	519	517																																																																																							
白血球数	/mm ³	3900-9300	6700	9900	7000																																																																																							
赤血球沈降速度	mm/hr	0-10	72	69	-																																																																																							
ヘモグロビン	g/dL	13.9-17.0	-	-	14.7																																																																																							
KL-6	—	不明	-	192	-																																																																																							
γ-GPT	IU/L	80-	-	-	-																																																																																							

10071001 (2008087448) 男・37歳・日本人	経過・処置	検査項目	2008/10/22	2008/10/24	2008/10/27	2008/10/29	2008/10/31
		ALT	20	20	-	136	77
		AST	31	33	-	78	34
		ALP	268	254	-	987	761
		LDH	305	390	-	357	339
		CRP	6,959	5,345	22,964	12,205	9,051
		好中球数	62.90	64.60	78.70	71.40	58.60
		酸素飽和度	-	-	93	97	-
		血小板数	36.6	34.0	36.5	40.7	44.5
		赤血球数	580	508	482	517	541
白血球数	6900	8600	8800	8800	7300		
赤血球沈降速度	-	-	-	73	-		
ヘモグロビン	15.2	14.7	13.5	14.8	14.9		
KL-6	-	-	-	-	-		
γ-GPT	-	-	-	-	2.54		
治験責任医師の評価		<p>抗菌剤（セフジトレン ピボキシル）は2日間のみ投与であった。プレドロン酸水和物により疼痛その他の自覚症状（咳以外）が消失していることから、症状の主な原因は細菌性の感染よりはむしろ転移巣によるものと考えられる。ただし、治験薬との因果関係を否定することはできない。</p> <p>治験依頼者の評価：治験薬投与中に発現しており時間的関連もあり、治験薬との因果関係を完全に否定できないが、治験対象疾患に起因した可能性も疑われる。</p>					
死因	該当なし						
治験担当医師の見解	閉塞性肺炎：治験薬との因果関係を否定できない						
治験依頼者の見解	閉塞性肺炎：治験薬との因果関係を否定できない						
病歴	尿路結石						
併用薬（有害事象発現2週間以内）	candesartan cilexetil, loxoprofen sodium hydrate						
データベースカットオフ日	2010年6月8日						

5.7 被験者 ID : 10071005

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語	高血圧, くも膜下出血, 可逆性後白質脳症症候群																											
性別・年齢(発現時)・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 7 月 18 日 ~ 2008 年 7 月 30 日																											
10071005 (2008064681) 男・43 歳・日本人	経過・処置	<p>2008/04/14, 転移性腎細胞癌と診断された。 治験薬服用前の血圧は 140 台/80 台であった。 2008/07/24, 治験薬服用 2 時間後の血圧は 151/105 mmHg および 167/111 mmHg で、カンデサルタンシレキセチル (4 mg/日) の投与を開始した。 2008/07/30 (第 13 日目), 朝から動悸・発汗があったが、治験薬服用前の血圧測定の結果は治験薬を服用可能な範囲内であったので治験薬を服用した。治験薬と降圧薬の投与を受けた。 午後には動悸・胸痛・頭痛が増悪した。13:00 の血圧は 160-170 台であった。14:00 には血圧は測定不能となった。救急搬送となり、途中で嘔吐した。病院到着時 (16 時前) の血圧は 214/128 mmHg であった。16:00, レセルピン 1 mg の投与を受け、その後の血圧は 165/128 mmHg であった。16:40, 全身性痙攣発作を認め、意識レベル低下。その後意識が戻り、反応あり、以後痙攣発作は無く、意識も清明であった。治験責任医師の診察を受けた。合併症として、高血圧, 動脈硬化, 高脂血症はみられず、血糖はわずかに高かったが、糖尿病の治療は必要なかった。脳 CT を実施し、静脈洞血栓, 脳動脈瘤, 動脈分枝凶悪, 明らかなくも膜下出血による出血部位はみられなかった。同日に実施した脳 MRI および MRA ではくも膜下出血および可逆性後白質脳症 (RPLS) が認められたカンデサルタンシレキセチルの服用を中止した。19:00, ニカルジピン塩酸塩点滴静注開始。血圧は 171/111 mmHg であった。グリセオール投与を開始した。20:30, 血圧は 122/86 mmHg であった。くも膜下出血および可逆性後白質脳症 (RPLS) により休業。 2008/07/31, CT 検査では右前頭部に限局したくも膜下出血が認められ、前日 (7/30) と大差は無かった。濃グリセリン (グリセリン/フルクトース) 投与を中止した。 2008/08/01, 血管造影の結果、動脈瘤や動静脈奇形 (AVM) は認められなかった。ニカルジピン塩酸塩の投与を中止した。22:00 の血圧は 148/88 mmHg であった。 2008/08/02, カンデサルタンシレキセチル 4 mg 内服を再開した。血圧は 160/100 台であった。 2008/08/06, MRI および MRA 検査の結果、異常信号域はほぼ消失していた。可逆性後白質脳症 (RPLS) が改善したことを確認した。カンデサルタンシレキセチルを 4 mg から 8 mg に増量。血圧は 160/100 mmHg。 2008/08/07, CT 検査にてくも膜下出血 (SAH) の改善傾向を確認。血圧コントロールのため高血圧内科の診察も受けた。 2008/08/11, カンデサルタンシレキセチル 8 mg にて血圧コントロール良好 (138/81 mmHg)。後遺症も無く、退院となった。 最終報告時点で、高血圧, くも膜下出血および可逆性後白質脳症 (RPLS) から回復したとみなされた。</p> <table border="1" data-bbox="651 1534 1380 1619"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th rowspan="2">単位</th> <th colspan="4">2008/7/30</th> <th>2008/8/1</th> <th>2008/8/11</th> </tr> <tr> <th>16:00 前</th> <th>16:00</th> <th>19:00</th> <th>20:30</th> <th>22:00</th> <th>-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血圧</td> <td>mmHg</td> <td>214/128</td> <td>165/128</td> <td>171/111</td> <td>122/86</td> <td>148/88</td> <td>138/81</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師の評価：高血圧は治験薬によるものと考え。患者側にはくも膜下出血をきたす素因も認められず、治験薬との因果関係を強く疑う。RPLS は治験薬投与中止後速やかに改善しており、治験薬との因果関係を強く疑う。</p> <p>治験依頼者の評価：治験薬投与との時間的関連もあり、治験薬の既知の安全性プロファイルとも一致し、他に考えられる原因もないことから、治験薬と高血圧との因果関係を否定できない。同様に、時間的関連およびその他に原因と考えられる要因がないことから、治験薬と SAH および RPLS との因果関係を完全に否定することはできない。</p>						検査項目	単位	2008/7/30				2008/8/1	2008/8/11	16:00 前	16:00	19:00	20:30	22:00	-	血圧	mmHg	214/128	165/128	171/111	122/86	148/88	138/81
検査項目	単位	2008/7/30				2008/8/1	2008/8/11																						
		16:00 前	16:00	19:00	20:30	22:00	-																						
血圧	mmHg	214/128	165/128	171/111	122/86	148/88	138/81																						

<p>10071005 (2008064681) 男・43歳・日本人</p>	<p>経過・処置</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/6/12</th> <th>2008/6/16</th> <th>2008/7/14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>/mm³</td> <td>3900-9300</td> <td>8100</td> <td>8400</td> <td>8100</td> </tr> <tr> <td>単球数</td> <td>%</td> <td>2.7-9.3</td> <td>11.3</td> <td>5.5</td> <td>7.3</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数</td> <td>%</td> <td>20.2-53.2</td> <td>39.7</td> <td>52.6</td> <td>34.4</td> </tr> <tr> <td>好酸球数</td> <td>%</td> <td>0.2-4.1</td> <td>17.3</td> <td>8.2</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>mg/dL</td> <td><0.3</td> <td>4.093</td> <td>0.772</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>IU/L</td> <td>100-225</td> <td>273</td> <td>302</td> <td>192</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8-20</td> <td>13</td> <td>16</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.7-1.3</td> <td>1.01</td> <td>0.88</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>135-145</td> <td>141</td> <td>140</td> <td>141</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>3.4-4.9</td> <td>4.7</td> <td>4.8</td> <td>4.7</td> </tr> <tr> <td>遊離T3</td> <td>不明</td> <td>2.3-4.0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>遊離チロキシン</td> <td>不明</td> <td>0.9-1.7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>TSH</td> <td>不明</td> <td>0.5-5.0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1.08</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/6/12	2008/6/16	2008/7/14	白血球数	/mm ³	3900-9300	8100	8400	8100	単球数	%	2.7-9.3	11.3	5.5	7.3	リンパ球数	%	20.2-53.2	39.7	52.6	34.4	好酸球数	%	0.2-4.1	17.3	8.2	4.1	CRP	mg/dL	<0.3	4.093	0.772	-	LDH	IU/L	100-225	273	302	192	BUN	mg/dL	8-20	13	16	15	クレアチニン	mg/dL	0.7-1.3	1.01	0.88	0.96	ナトリウム	mEq/L	135-145	141	140	141	カリウム	mEq/L	3.4-4.9	4.7	4.8	4.7	遊離T3	不明	2.3-4.0	-	-	3.5	遊離チロキシン	不明	0.9-1.7	-	-	1.3	TSH	不明	0.5-5.0	-	-	1.08
		検査項目	単位	基準値	2008/6/12	2008/6/16	2008/7/14																																																																															
		白血球数	/mm ³	3900-9300	8100	8400	8100																																																																															
		単球数	%	2.7-9.3	11.3	5.5	7.3																																																																															
		リンパ球数	%	20.2-53.2	39.7	52.6	34.4																																																																															
		好酸球数	%	0.2-4.1	17.3	8.2	4.1																																																																															
		CRP	mg/dL	<0.3	4.093	0.772	-																																																																															
		LDH	IU/L	100-225	273	302	192																																																																															
		BUN	mg/dL	8-20	13	16	15																																																																															
		クレアチニン	mg/dL	0.7-1.3	1.01	0.88	0.96																																																																															
		ナトリウム	mEq/L	135-145	141	140	141																																																																															
		カリウム	mEq/L	3.4-4.9	4.7	4.8	4.7																																																																															
		遊離T3	不明	2.3-4.0	-	-	3.5																																																																															
		遊離チロキシン	不明	0.9-1.7	-	-	1.3																																																																															
		TSH	不明	0.5-5.0	-	-	1.08																																																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2008/7/24</th> <th>2008/7/30</th> <th>2008/7/31</th> <th>2008/8/4</th> <th>2008/8/6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>7100</td> <td>12100</td> <td>12200</td> <td>7700</td> <td>8100</td> </tr> <tr> <td>単球数</td> <td>7.3</td> <td>4.8</td> <td>7.6</td> <td>6.9</td> <td>9.3</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数</td> <td>43.9</td> <td>23.3</td> <td>18.7</td> <td>30.3</td> <td>32.9</td> </tr> <tr> <td>好酸球数</td> <td>2.4</td> <td>1.2</td> <td>0.4</td> <td>4.1</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>-</td> <td>0.604</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>277</td> <td>455</td> <td>393</td> <td>227</td> <td>197</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>17</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>0.99</td> <td>0.92</td> <td>1.05</td> <td>0.96</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>143</td> <td>142</td> <td>142</td> <td>140</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>カリウム</td> <td>4.9</td> <td>3.9</td> <td>3.7</td> <td>3.9</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>遊離T3</td> <td>3.4</td> <td>3.2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>遊離チロキシン</td> <td>1.3</td> <td>1.2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>TSH</td> <td>2.63</td> <td>2.33</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3.41</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	2008/7/24	2008/7/30	2008/7/31	2008/8/4	2008/8/6	白血球数	7100	12100	12200	7700	8100	単球数	7.3	4.8	7.6	6.9	9.3	リンパ球数	43.9	23.3	18.7	30.3	32.9	好酸球数	2.4	1.2	0.4	4.1	4.3	CRP	-	0.604	-	-	-	LDH	277	455	393	227	197	BUN	17	15	17	14	13	クレアチニン	0.99	0.92	1.05	0.96	0.98	ナトリウム	143	142	142	140	142	カリウム	4.9	3.9	3.7	3.9	4.5	遊離T3	3.4	3.2	-	-	3.3	遊離チロキシン	1.3	1.2	-	-	1.5	TSH	2.63	2.33	-	-	3.41		
検査項目	2008/7/24	2008/7/30	2008/7/31	2008/8/4	2008/8/6																																																																																	
白血球数	7100	12100	12200	7700	8100																																																																																	
単球数	7.3	4.8	7.6	6.9	9.3																																																																																	
リンパ球数	43.9	23.3	18.7	30.3	32.9																																																																																	
好酸球数	2.4	1.2	0.4	4.1	4.3																																																																																	
CRP	-	0.604	-	-	-																																																																																	
LDH	277	455	393	227	197																																																																																	
BUN	17	15	17	14	13																																																																																	
クレアチニン	0.99	0.92	1.05	0.96	0.98																																																																																	
ナトリウム	143	142	142	140	142																																																																																	
カリウム	4.9	3.9	3.7	3.9	4.5																																																																																	
遊離T3	3.4	3.2	-	-	3.3																																																																																	
遊離チロキシン	1.3	1.2	-	-	1.5																																																																																	
TSH	2.63	2.33	-	-	3.41																																																																																	
死因	該当なし																																																																																					
治験担当医師の見解	高血圧，くも膜下出血，可逆性後白質脳症：治験薬との因果関係を否定できない																																																																																					
治験依頼者の見解	高血圧，くも膜下出血，可逆性後白質脳症：治験薬との因果関係を否定できない																																																																																					
病歴	なし																																																																																					
併用薬（有害事象発現 2週間以内）	なし																																																																																					
データベースカットオフ日	2010年6月8日																																																																																					

5.8 被験者 ID : 10091001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢（発現時）・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	高血圧，クリプトコッカス症																																				
性別・年齢（発現時）・ 人種	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回（BID）2008 年 1 月 22 日～2008 年 4 月 7 日 3 mg 1 日 2 回（BID）2008 年 4 月 8 日～2008 年 10 月 23 日 2 mg 1 日 2 回（BID）2008 年 10 月 24 日～																																				
10091001 (2008044690) (2010004738) 男・64 歳・日本人	経過・処置	<p>4 月初旬頃より全身倦怠感，食欲不振，胃部の突き上げる感（胃不快感）に伴う嘔気あり。治験薬に伴う有害事象グレード 3 と判断し，2008/04/08 から 10 mg/日から 6 mg/日に減量した。減量後，症状は軽減していた。</p> <p>2008/04/15（第 3 サイクル第 1 日目）：CT 検査において，標的病変（右腎臓，脾臓）39%縮小，非標的病変なし。新病変なし。総合判定 PR（部分奏効）となった。</p> <p>2008/04/20，急に回転性めまいがあり緊急受診。4/20，4/21 炭酸水素ナトリウム静脈注射にて回転性めまい消失。4 年前同様の症状あり，他院にて精密検査を受けるも確定診断には至っていない。</p> <p>2008/05/13（第 113 日目），CT 検査実施。右下肺野の異常陰影の増強を認めた。放射線科医師による読影において右肺への腎癌転移も疑われるが，真菌等による感染症が強く疑われた。</p> <p>2008/05/21（第 5 サイクル第 5 日目），腫瘍評価時に肺転移または肺真菌症が疑われ，更なる精密検査を受けるため入院となった。5/22 実施予定の気管支鏡検査（侵襲的検査）のため，患者の安全を考慮して治験薬の投与中断。</p> <p>外来で実施した血液検査の結果，クリプトコッカスネオフォルマン抗原陽性・β-D グルカン 13.9 で，クリプトコッカスによる真菌感染症と確定診断された。</p> <p>2008/05/22，気管支鏡検査，生検および洗浄細胞診検査実施。感染症の重症度を判定するために，頭部 CT，髄液（クリプトコッカス定量検査），血液クリプトコッカス定量検査を実施。髄液採取は，腰椎穿刺が困難で実施できず延期となった。また，同日，末梢静脈からプロジブ静注液 400 mg/日連日投与が開始された。予定の気管支鏡検査に加え，5/16 実施した血液検査でクリプトコッカス抗原弱陽性が半明したため，クリプトコッカスの全身感染状態を検索する目的で頭部 CT・腰椎穿刺を試みた。頭部 CT では明らかな異常所見なく，腰椎穿刺は 3 回試みたが髄液排出なく，髄液採取は実施できなかった（2 回目は 5/26，3 回目は 5/27 に実施）。髄膜刺激症状がないため，髄液検査は髄膜刺激症状が発現した時点で実施する方針となった。クリプトコッカス肺感染症に対する治療として，気管支鏡実施の 5/22 よりプロジブ静注液 400 mg/日点滴開始。5/24 から 200 mg/日に減量，6/1 よりジフルカンカプセル 200 mg 内服薬で継続治療中。気管支鏡検査の結果からは原因菌は確認できなかった。</p> <p>2008/05/24，37.2℃の微熱が出現，5/25 に最高 38℃まで上昇し，クーリングで経過観察した。</p> <p>2008/05/26，血球増加（10100），CRP 上昇（6.24）。気管支鏡検査による細菌性肺感染症の疑いでペントシリン注射液 2 g/日の投与が開始された（2008/6/3 よりクラビット内服に変更）。</p> <p>2008/05/28，37℃前半（37～37.5℃）に解熱。</p> <p>2008/05/29，平熱まで回復。胸部 X 線にて肺炎様の異常の指摘あり，気管支鏡検査に伴う細菌性肺感染症と診断された。</p> <p>2008/06/02，胸部 X 線上，クリプトコッカス肺感染症および細菌性肺感染症の異常陰影の改善傾向が確認され，6/5 に実施した胸部 CT 検査でも更に改善傾向が確認され治験薬再開可能と判断され，6/3 朝より休業前の用量 3 mg BID で再開された。</p> <p>2008/06/07，呼吸器内科外来にてフォロー予定で，退院となる。</p> <p>その後，外来受診時に撮影した胸部 X 線・胸部 CT 検査ではさらに肺感染症の改善が認められ，10/24 の胸部 CT 検査にて最終的に肺クリプトコッカス感染症の治療が診断された。</p> <table border="1" data-bbox="654 1848 1321 2011"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/1/15</th> <th>2008/2/12</th> <th>2008/4/1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>/mm³</td> <td>4000-9000</td> <td>6700</td> <td>6900</td> <td>7300</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10¹²/mm³</td> <td>390-490</td> <td>421</td> <td>434</td> <td>457</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>10⁹/mm³</td> <td>15-35</td> <td>28.1</td> <td>27.0</td> <td>19.4</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>11.5-14.5</td> <td>14.0</td> <td>14.7</td> <td>15.3</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>mg/dL</td> <td><0.3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/1/15	2008/2/12	2008/4/1	白血球数	/mm ³	4000-9000	6700	6900	7300	赤血球数	10 ¹² /mm ³	390-490	421	434	457	血小板数	10 ⁹ /mm ³	15-35	28.1	27.0	19.4	ヘモグロビン	g/dL	11.5-14.5	14.0	14.7	15.3	CRP	mg/dL	<0.3	-	-	-
検査項目	単位	基準値	2008/1/15	2008/2/12	2008/4/1																																	
白血球数	/mm ³	4000-9000	6700	6900	7300																																	
赤血球数	10 ¹² /mm ³	390-490	421	434	457																																	
血小板数	10 ⁹ /mm ³	15-35	28.1	27.0	19.4																																	
ヘモグロビン	g/dL	11.5-14.5	14.0	14.7	15.3																																	
CRP	mg/dL	<0.3	-	-	-																																	

<p>10091001 (2008044690) (2010004738) 男・64歳・日本人</p>	<p>経過・処置</p>	<table border="1"> <tr><th>検査項目</th><th>2008/5/2</th><th>2008/5/13</th><th>2008/5/21</th><th>2008/5/26</th><th>2008/5/29</th></tr> <tr><td>白血球数</td><td>7400</td><td>6700</td><td>5900</td><td>10100</td><td>-</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>475</td><td>479</td><td>432</td><td>411</td><td>-</td></tr> <tr><td>血小板数</td><td>22.5</td><td>25.9</td><td>23.8</td><td>25.9</td><td>-</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>15.8</td><td>15.9</td><td>14.2</td><td>13.4</td><td>-</td></tr> <tr><td>CRP</td><td>-</td><td>0.96</td><td>0.41</td><td>6.24</td><td>4.55</td></tr> </table>	検査項目	2008/5/2	2008/5/13	2008/5/21	2008/5/26	2008/5/29	白血球数	7400	6700	5900	10100	-	赤血球数	475	479	432	411	-	血小板数	22.5	25.9	23.8	25.9	-	ヘモグロビン	15.8	15.9	14.2	13.4	-	CRP	-	0.96	0.41	6.24	4.55
		検査項目	2008/5/2	2008/5/13	2008/5/21	2008/5/26	2008/5/29																															
		白血球数	7400	6700	5900	10100	-																															
		赤血球数	475	479	432	411	-																															
		血小板数	22.5	25.9	23.8	25.9	-																															
		ヘモグロビン	15.8	15.9	14.2	13.4	-																															
		CRP	-	0.96	0.41	6.24	4.55																															
		<table border="1"> <tr><th>検査項目</th><th>2008/10/10</th><th>2008/10/24</th></tr> <tr><td>白血球数</td><td>6500</td><td>5400</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>485</td><td>448</td></tr> <tr><td>血小板数</td><td>27.2</td><td>33.9</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>15.7</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>CRP</td><td>0.82</td><td>0.37</td></tr> </table>	検査項目	2008/10/10	2008/10/24	白血球数	6500	5400	赤血球数	485	448	血小板数	27.2	33.9	ヘモグロビン	15.7	14.5	CRP	0.82	0.37																		
		検査項目	2008/10/10	2008/10/24																																		
		白血球数	6500	5400																																		
赤血球数	485	448																																				
血小板数	27.2	33.9																																				
ヘモグロビン	15.7	14.5																																				
CRP	0.82	0.37																																				
<p>2008/01/22, 治験薬服用開始。夕方から高血圧発現。 2009/03/05, 非重篤な脳梗塞（視床梗塞）発現。2009/3/6～4/14 治験薬休薬。 血圧コントロールを厳重にすることで治験薬を再開した。 2009/04/15（第450日）：高血圧が再び出現。 高血圧に対して2009/12/1からドキサゾシン6mg投与開始。2009/12/4からアムロジピン10mg投与開始。 2009/12, 2009/12 夕方の血圧が高く、治験薬が服用できない日が9回あり。休薬すると、翌朝、血圧は低下し、その後1～数日間治験薬は服用できるが、また夕方の血圧が上昇して休薬するという状態が繰り返して続いていた。 2010/01/03より、夕方の血圧が高く治験薬が服用出来ない日の間隔が短く頻回となり、2010/01/03より1/11の9日間で、6日間血圧上昇で夕方治験薬を休薬した。さらに、血圧値も12月に比較し1月には上昇する傾向にあり、1/11夕方の血圧が160/95mmHgで最高値となった。 2010/01/12, 血圧のコントロールの目的で、循環器内科に紹介となる。患者が治験薬服用のために、早急な血圧のコントロールを希望され、入院により血圧のコントロールを行うこととなる。同日循環器内科入院。心臓エコー・12誘導心電図にて心機能に著変なく、安静と降圧剤追加の治療方針となる。 2010/01/13, 入院後も血圧の変動あり、オルメサルタン5mg追加。 2010/01/18, 血圧のコントロールが不十分のため、オルメサルタン10mgに増量。 2010/01/21, 血圧のコントロールが不十分のため、オルメサルタン20mgに増量。 2010/01/25, 血圧のコントロールができ退院となる。</p>																																						
<p>治験責任医師の評価 クリプトコッカス症の偶発事例の可能性もあるが、治験薬投与中であり、治験薬により真菌感染症が誘発された可能性もあると考え、因果関係は否定できないと判断した。治験薬の服用と血圧上昇は相関しており、それらの因果関係は明確である。 治験依頼者の評価：治験薬投与とクリプトコッカス症との関連はない。クリプトコッカス症発現時、患者に骨髄抑制はみられていなかった。治験薬の既知の安全性プロファイルおよび事象発現と治験薬投与との時間的関連から、高血圧と治験薬との因果関係を否定できない。</p>																																						
死因	該当なし																																					
治験担当医師の見解	高血圧、クリプトコッカス症：治験薬との因果関係を否定できない																																					
治験依頼者の見解	高血圧：治験薬との因果関係を否定できない クリプトコッカス症：治験薬との因果関係なし																																					
病歴	虫垂炎、胆石症、不眠症、筋骨格硬直																																					
併用薬（有害事象発現2週間以内）	acetylsalicylic acid, loperamide hydrochloride, oral bacillus subtilis/lactobacillus acidophilus/streptococcus faecalis, rabeprazole sodium, levothyroxine sodium, metoclopramide, ursodeoxycholic acid, doxazosin mesilate, amlodipine besilate, petrolatum, zolpidem tartrate, azithromycin, cimetidine, clobetasol propionate																																					
データベースカットオフ日	2010年6月8日																																					

5.9 被験者 ID : 10091004

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	咯血
	治験薬投与量・ 投与経過	アキシチニブ：5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 12 月 2 日～2009 年 2 月 9 日 7 mg 1 日 2 回 (BID) 2009 年 2 月 10 日～2009 年 3 月 24 日 10 mg 1 日 2 回 (BID) 2009 年 3 月 24 日～2009 年 10 月 20 日
10091004 (2009294266) 男・39 歳・日本人	経過・処置	2009/10/09 (第 312 日目), 朝咯痰を出した時に血液が混入しているのに気づいた (少量の血痰)。治験薬は継続。 2009/10/21, 朝 10/9 と同様の血痰あり, 担当医に報告しアキシチニブ投与を中止。 2009/11/04, 気管支鏡検査目的で, 他院入院。 2009/11/05, 気管支鏡検査実施。 右 B10b, 左 B9b に比較的新しい凝血塊貯留あり。 右 B10b, 左 B9b 入口部にポリープ状の粘膜隆起。特に左 B9b のものは表面に拡張した血管が露出。易出血性であった。今回の観察では明らかな活動性出血部位は認めなかった。気管分岐部付近から両側上区, 中葉, 舌区枝入口部付近まで, 腫大した縦隔リンパ節に一致すると思われる部位に粘膜発赤や毛細血管拡張像あり。 2009/11/06, 血痰消失。退院。 治験責任医師の評価：本症例は, 腎癌肺転移の病状にあり, 気管支鏡の結果気管支内に新たな病変と凝血塊が確認され, 今回の血痰の原因は腎癌肺転移の悪化によるものと判断された。しかし, 治験薬が分子標的薬剤で有害事象として出血は既知の事象であり, 本症例も治験薬投与中に発生した有害事象で新病変やその他の部位にも易出血状態が確認され, 治験薬と血痰との因果関係は否定できない。 治験依頼者の評価：血痰とアキシチニブとの因果関係を否定することはできないが, 治験対象疾患が関与した可能性も疑われる。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	血痰：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	血痰：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	肝機能障害
	併用薬 (有害事象発現 2 週間以内)	valsartan
	データベースカットオフ日	2010 年 6 月 8 日

5.10 被験者 ID : 10121001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	胃腸出血, 意識消失 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 4 月 4 日 ~ 2008 年 8 月 24 日 (休業)																																																																						
10121001 (2008072046) 女・68 歳・日本人	経過・処置	<p>2008/08/25, 電話で患者から鼻出血があったと連絡を受ける。主治医不在により代医へ報告し来院を指示。浮動性めまい(ふらつき), 咽頭痛軽度, 倦怠感, 食欲不振の症状があった。院内移動中も鼻出血見られたが即時止血。PLT 8.7 万, Hb 12.0g/dL と前回の来院(8/22)と変化がないこと, 鼻出血は一過性で止まったことから経過観察とした。再度鼻出血があった場合は, 圧迫止血を行うこと, 止血できない場合はすぐに受診することを説明した。</p> <p>2008/08/26, 再来, 昨日帰宅直後一過性の意識消失あり, 血性下痢便失禁あり。今朝, 再度血性下痢便を認めロペミン1カプセル内服。鼻出血は, 昨日帰宅後から再出血なし。BP 87/59 mmHg, PLT 9.3 万, Hb 10.3g/dL, 倦怠感増強, 眼瞼結膜貧血様, 食事摂取困難により全身状態改善を目的とし緊急入院。ただちに絶食, ブドウ糖加アセテートリンゲル液, クエン酸第一鉄ナトリウム, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, トラネキサム酸, ファモチジン投与。下部消化管内視鏡では, 残便と凝塊により脾彎曲部までの挿入となり, 胃腸出血(原因不明)と診断。NSAID 潰瘍の可能性を考え, ジクロフェナクからリン酸コデインへ変更。内視鏡により明らかとなった潰瘍が, 血便の原因と考えられた。入院中, 皮膚カンジダ症, 鼻出血, 下痢, 倦怠感, 貧血, 食欲不振, 応答, 血圧低下, 頭痛, 浮動性めまいがみられた。治療後, すべての症状が消失した。</p> <p>2008/08/29, 結腸内視鏡検査ならびに診断確定のための生検を実施。横行結腸脾彎曲部よりに治癒傾向の縦走潰瘍, 肛門側に縦走潰瘍痕 2ヶ所と肛門側に周囲から集束傾向のある潰瘍性病変を認めたが活動性の出血はなかった。生検後に止血剤散布。生検結果は結腸炎。潰瘍性病変による消化管出血が疑われた。</p> <p>2008/08/30, 下痢便は1回あるも血便はみられず, 軟便へと改善。食事(全粥)を再開, 腹痛なく, ふらつきも改善。</p> <p>2008/08/31, 食事 8割以上摂取, 嘔気嘔吐なく腹痛なし。輸液中止, クエン酸第一鉄ナトリウムとファモチジンを経口で投与。</p> <p>2008/09/02, 上部消化管内視鏡検査実施。明らかな局在病変は認めなかった。</p> <p>2008/09/03, クエン酸第一鉄ナトリウム内服による黒色便はあるものの, 血便などなし。胃痛, 腹痛なし。食事は全量摂取。BP102/54mmHg, シャワー浴, 歩行は介助にて行いが気分不良, ふらつきなし。</p> <p>2008/09/04, 血便, 下血なし。シャワー浴, 歩行も介助不要。</p> <p>2008/09/05, 全身状態は改善とし退院とした。</p> <p>2008/09/10, 血便, 下痢便なく有害事象は改善と判断した。肝機能, CRP 上昇から体薬とし, 貧血の状態に対し引き続きクエン酸第一鉄ナトリウム, 胃炎に対してファモチジンを経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="651 1496 1264 1890"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/8/25</th> <th>2008/8/26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>/mm³</td> <td>3500-9000</td> <td>7620</td> <td>6300</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10¹²/mm³</td> <td>450-550</td> <td>368</td> <td>318</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>10⁹/mm³</td> <td>14-44</td> <td>8.7</td> <td>9.3</td> </tr> <tr> <td>単球</td> <td>%</td> <td>2.0-12.0</td> <td>3.3</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>%</td> <td>40.0-70.0</td> <td>75.4</td> <td>72.4</td> </tr> <tr> <td>好酸球数</td> <td>%</td> <td>1.0-4.0</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>好塩基球数</td> <td>%</td> <td>0-1.0</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数</td> <td>%</td> <td>18.0-53.0</td> <td>20.5</td> <td>22.7</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>14.0-18.0</td> <td>12.0</td> <td>10.3</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>%</td> <td>34.0-45.0</td> <td>36.3</td> <td>31.7</td> </tr> <tr> <td>PT</td> <td>秒</td> <td>10.0-13.5</td> <td>-</td> <td>11.1</td> </tr> <tr> <td>APTT</td> <td>秒</td> <td>26.0-41.0</td> <td>-</td> <td>33.8</td> </tr> <tr> <td>血圧</td> <td>mmHg</td> <td>-</td> <td>108/78</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/8/25	2008/8/26	白血球数	/mm ³	3500-9000	7620	6300	赤血球数	10 ¹² /mm ³	450-550	368	318	血小板数	10 ⁹ /mm ³	14-44	8.7	9.3	単球	%	2.0-12.0	3.3	4.0	好中球数	%	40.0-70.0	75.4	72.4	好酸球数	%	1.0-4.0	0.5	0.6	好塩基球数	%	0-1.0	0.3	0.3	リンパ球数	%	18.0-53.0	20.5	22.7	ヘモグロビン	g/dL	14.0-18.0	12.0	10.3	ヘマトクリット	%	34.0-45.0	36.3	31.7	PT	秒	10.0-13.5	-	11.1	APTT	秒	26.0-41.0	-	33.8	血圧	mmHg	-	108/78	-
検査項目	単位	基準値	2008/8/25	2008/8/26																																																																				
白血球数	/mm ³	3500-9000	7620	6300																																																																				
赤血球数	10 ¹² /mm ³	450-550	368	318																																																																				
血小板数	10 ⁹ /mm ³	14-44	8.7	9.3																																																																				
単球	%	2.0-12.0	3.3	4.0																																																																				
好中球数	%	40.0-70.0	75.4	72.4																																																																				
好酸球数	%	1.0-4.0	0.5	0.6																																																																				
好塩基球数	%	0-1.0	0.3	0.3																																																																				
リンパ球数	%	18.0-53.0	20.5	22.7																																																																				
ヘモグロビン	g/dL	14.0-18.0	12.0	10.3																																																																				
ヘマトクリット	%	34.0-45.0	36.3	31.7																																																																				
PT	秒	10.0-13.5	-	11.1																																																																				
APTT	秒	26.0-41.0	-	33.8																																																																				
血圧	mmHg	-	108/78	-																																																																				

10121001 (2008072046) 男・68歳・日本人	経過・処置	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2008/9/4</th> <th>2008/9/10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>6850</td> <td>5680</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>273</td> <td>252</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>12.8</td> <td>13.5</td> </tr> <tr> <td>単球</td> <td>-</td> <td>5.1</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>-</td> <td>68.1</td> </tr> <tr> <td>好酸球数</td> <td>-</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>好塩基球数</td> <td>-</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数</td> <td>-</td> <td>25.7</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>9.1</td> <td>8.5</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>29.2</td> <td>27.8</td> </tr> <tr> <td>PT</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>APTT</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血圧</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	2008/9/4	2008/9/10	白血球数	6850	5680	赤血球数	273	252	血小板数	12.8	13.5	単球	-	5.1	好中球数	-	68.1	好酸球数	-	0.9	好塩基球数	-	0.2	リンパ球数	-	25.7	ヘモグロビン	9.1	8.5	ヘマトクリット	29.2	27.8	PT	-	-	APTT	-	-	血圧	-	-
		検査項目	2008/9/4	2008/9/10																																								
		白血球数	6850	5680																																								
		赤血球数	273	252																																								
		血小板数	12.8	13.5																																								
		単球	-	5.1																																								
		好中球数	-	68.1																																								
		好酸球数	-	0.9																																								
		好塩基球数	-	0.2																																								
		リンパ球数	-	25.7																																								
ヘモグロビン	9.1	8.5																																										
ヘマトクリット	29.2	27.8																																										
PT	-	-																																										
APTT	-	-																																										
血圧	-	-																																										
<p>治験責任医師の評価：胃腸出血と治験薬との因果関係は否定できない。今回、ヘモグロビンが12.0g/dLから8.7g/dLまで短期間に低下しており、重篤な有害事象と判断して入院加療とした。消化管出血の原因として、鎮痛目的に使用したジクロフェナク（ボルタレン SR）の可能性もあるが、NSAID潰瘍であれば上部消化管に発生することが多く、今回のような血性下痢ではなく、タール便になることが多い。意識消失については因果関係不明である。</p> <p>治験依頼者の評価：治験薬と胃腸出血および意識消失には時間的関連があり、因果関係を否定することはできない。しかしながら、患者が併用していたジクロフェナクが胃腸出血の発現および重症化に関与した可能性もある。意識消失とジクロフェナクとの因果関係はないと考える。</p>																																												
死因	該当なし																																											
治験担当医師の見解	胃腸出血，意識消失：治験薬との因果関係を否定できない																																											
治験依頼者の見解	胃腸出血，意識消失：治験薬との因果関係を否定できない																																											
病歴	胸腔鏡手術，左下骨端人工骨置換術，副腎摘除																																											
併用薬（有害事象発現2週間以内）	amlodipine besilate, urea, diastase /taka, candesartan cilexetil, loperamide, hydrochloride betametasone valerate/gentamicin sulfate, diclofenac sodium																																											
データベースカットオフ日	2010年6月8日																																											

5.11 被験者 ID : 10171001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	胃腸炎, 上部消化管出血 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 8 月 11 日～																																																												
10171001 (2009156430) (2009250386) 男・55 歳・日本人	経過・処置	2009/01/09 (第 152 日目), 嘔気が出現し, 食欲低下がみられ, 下痢, 全身倦怠感も現れる。 2009/01/11, 自宅で様子を見ていたが, 休日のため当院医師の勧めで他院を受診。急性胃腸炎と診断され, 点滴を行い, 内服薬 (ブチルスコポラミン臭化物, 耐性乳酸菌) を処方される。 2009/01/13, 再度他院受診。その際に行われた臨床検査で腎機能低下を指摘され, 当院への受診を薦められる。点滴を行い嘔気止め (ドンペリドン) を処方される。連絡があり, 翌日受診することとなる。 2009/01/14, 当院受診。診察の結果, 急性胃腸炎に伴う脱水のため腎機能低下が見られる。急性胃腸炎およびそれに伴う脱水の改善目的で入院。急性胃腸炎のため治験薬は同日夕食後から中断となる。24 時間点滴開始。 2008/01/15, 症状および検査値改善。 2009/01/17, 腎機能はグレード 1 まで回復。 2009/01/19, 下痢・悪心は回復し, 食事水分の摂取ができていたため点滴終了。急性胃腸炎がグレード 1 に改善したため, 夕食後から治験薬の服用再開となる。 2009/01/20, 退院。 2006/01/26, 急性胃腸炎は回復。 <table border="1" data-bbox="655 958 1315 1099"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/12/26</th> <th>2009/1/14</th> <th>2009/1/15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>mg/dL</td> <td>0.6-1.1</td> <td>1.03</td> <td>3.63</td> <td>2.26</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8.0-22.0</td> <td>16.3</td> <td>87.7</td> <td>62.7</td> </tr> <tr> <td>尿酸</td> <td>mg/dL</td> <td>3.6-7.0</td> <td>5.7</td> <td>10.4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ナトリウム</td> <td>mEq/L</td> <td>138-146</td> <td>137</td> <td>129</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> 2009/08/01, 胃部不快感が出現。 2009/08/03, 腹痛出現し, 食欲も低下。 2009/08/04, 自宅で様子を見ていたが, ふらつき, 血圧低下, 黒色便が見られたため当院に電話連絡。医師の指示で受診。採血の結果, 赤血球・Hb・ヘマトクリットの低下が見られたため, 経過観察目的で入院となる。治験薬も含めてすべての内服薬を休薬。緊急胃内視鏡を施したところ, 胃幽門近くに出血を疑わせる病変が認められた。検査時には出血は認められなかったものの, 同部位を電気凝固した。臨床経過から胃病変以外からの出血も考えられ, 絶食のままタケブロン静注し経過観察とした。 2009/08/05, 飲水制限解除。 2009/08/10 の採血結果で Hb は 9.4 g/dL と安定したため夕方より食事開始。 2009/08/11, 朝よりラベプラゾール・レボチロキシシンナトリウム・生菌製剤の内服開始。 2009/08/13, 上部消化管出血から回復。Hb と便潜血が安定しているため退院。下痢および黒色便はみられなかった。退院時, 便潜血陰性。 2009/08/24, 治験薬を減量 (1 回 5 mg→3 mgBID) して投与再開。 <table border="1" data-bbox="655 1675 1315 1816"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/7/15</th> <th>2009/8/3</th> <th>2009/8/12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球数</td> <td>10⁹/mm³</td> <td>410-550</td> <td>452</td> <td>367</td> <td>307</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>%</td> <td>40-48</td> <td>42.6</td> <td>32.9</td> <td>29.1</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>g/dL</td> <td>13.6-16.8</td> <td>13.3</td> <td>10.9</td> <td>9.3</td> </tr> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8.0-22.0</td> <td>14.0</td> <td>55.0</td> <td>18.2</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/12/26	2009/1/14	2009/1/15	クレアチニン	mg/dL	0.6-1.1	1.03	3.63	2.26	BUN	mg/dL	8.0-22.0	16.3	87.7	62.7	尿酸	mg/dL	3.6-7.0	5.7	10.4	-	ナトリウム	mEq/L	138-146	137	129	-	検査項目	単位	基準値	2009/7/15	2009/8/3	2009/8/12	赤血球数	10 ⁹ /mm ³	410-550	452	367	307	ヘマトクリット	%	40-48	42.6	32.9	29.1	ヘモグロビン	g/dL	13.6-16.8	13.3	10.9	9.3	BUN	mg/dL	8.0-22.0	14.0	55.0	18.2
検査項目	単位	基準値	2008/12/26	2009/1/14	2009/1/15																																																									
クレアチニン	mg/dL	0.6-1.1	1.03	3.63	2.26																																																									
BUN	mg/dL	8.0-22.0	16.3	87.7	62.7																																																									
尿酸	mg/dL	3.6-7.0	5.7	10.4	-																																																									
ナトリウム	mEq/L	138-146	137	129	-																																																									
検査項目	単位	基準値	2009/7/15	2009/8/3	2009/8/12																																																									
赤血球数	10 ⁹ /mm ³	410-550	452	367	307																																																									
ヘマトクリット	%	40-48	42.6	32.9	29.1																																																									
ヘモグロビン	g/dL	13.6-16.8	13.3	10.9	9.3																																																									
BUN	mg/dL	8.0-22.0	14.0	55.0	18.2																																																									

<p>10171001 (2009156430) (2009250386) 男・55歳・日本人</p>	経過・処置	<p>治験責任医師の評価：治験薬と急性胃腸炎との直接的な因果関係は薄いと考えられる。しかしながら、急性胃腸炎の直接の原因が明らかでないことや数カ月前から軽度の下痢が断続的に認められていることなどから治験薬による免疫能低下などの間接的な因果関係を否定できない。</p> <p>上部消化管出血と治験薬との因果関係は明らかではないが、他に出血を誘発する明らかな原因は認められず、消化管出血をきたしやすい薬剤の併用もないことから、消化性潰瘍の既往を有するものの、出血と治験薬との関連性は否定できない。また、胃内視鏡検査時に活動性の出血をきたしている病変部位は同定されなかったが、黒色便（タール便）、腹痛、急激な貧血、BUNの上昇から、上部消化管出血と診断した。便は色・性状ともに正常化し、腹部症状も回復したが、治験薬の長期投与により下痢、高血圧、出血等の有害事象の出現頻度やグレードが上昇しており、今後同用量での再開は重篤な有害事象の出現が懸念されるため、5→3mgに減量して再開とした。</p> <p>治験依頼者の評価：治験薬と急性胃腸炎との関連性を完全に除外することはできない。治験薬と上部消化管出血との関連性を完全に除外することはできない。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	胃腸炎、上部消化管出血：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	胃腸炎、上部消化管出血：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	胃潰瘍、腎摘除、十二指腸潰瘍、腰痛、甲状腺腫
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	candesartan cilexetil, amlodipine besilate, doxazosin mesilate, scopolamine butylbromide, clostridium butyricum, fenofibrate, polaprezinc, buccal sodium gualenate, heparinoid, felbinac, levothyroxine sodium, clostridium butyricum, loperamide hydrochloride, herbal extracts, doxazosin mesilate, loxoprofen sodium, trichloremthiazide, clobetasol propionate, heparinoid
	データベースカットオフ日	2010年6月8日

5.12 被験者 ID : 10191001

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢(発現時)・ 人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治療投与量・ 投与経過	甲状腺機能亢進症 アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 9 月 25 日 ~ 2008 年 10 月 27 日 3 mg 1 日 2 回 (BID) 2008 年 11 月 11 日 ~ 2009 年 2 月 12 日
10191001 (2009169937) 男・61 歳・日本人	経過・処置	前治療歴として、肺転移に対しインターフェロンアルファ 600 万単位の投与を 2007/11/20 から開始したが、発熱により 2008/04/22 に投与中止。 2008/09/25 から、アキシチニブ 10mg/日 (5mg BID) 経口投与を開始した。 2008/10/02 から 2008/11/24 まで、甲状腺機能低下症 (グレード 1) が認められ、 2008/10/24 から 2008/11/24 までレボチロキシンナトリウム (100 mg/日) の投与が行われた。 2008/10/23 から 2008/10/29 まで、疲労 (グレード 1) が認められたが、治療が必要なものではなかった。 2008/10/27, 外来受診。手足皮膚症状および鼻出血が認められたため、同日夕方よりアキシチニブの投与を休薬した。 2008/11/10, 外来受診。手足皮膚症状は改善していた。 2008/11/11, アキシチニブ 6 mg/日 (3mg BID) に減量して投与を再開した。 2008/11/21 (第 3 サイクル), アキシチニブの効果判定結果では部分奏効 (PR) であった。 2008/11/24, レボチロキシンナトリウム休薬 2008/11/25, 外来受診。手足皮膚症状が認められたため、アキシチニブ投与を休薬した。 2008/12/05, 甲状腺機能低下症 (グレード 2) が認められていた。 2008/12/08, 外来受診。手足皮膚症状が改善。患者と相談し、アキシチニブ 6 mg/日 で再開した。 2008/12/08 から 2008/12/25 までレボチロキシンナトリウム 2 錠 (100 mg) の投与が行われた。 2008/12/25 (第 4 サイクル), アキシチニブの効果判定結果では部分奏効 (PR) が確定された。同日、嘔声および関節痛が認められた。臨時で外来受診しアキシチニブを休薬した。 2009/01/05, 手足皮膚症状は改善しているが、腎機能低下および甲状腺機能低下が遷延しているため、アキシチニブの投与は再開されなかった。 2009/01/14, 外来受診。症状の改善が見られた。アキシチニブ 6 mg/日 で投与再開した。甲状腺機能低下がみられた。 レボチロキシンナトリウム錠 4 錠/日の服用を開始した。 2009/02/09, 外来受診。体重減少は見られるが、手足皮膚症状は無かった。アキシチニブの投与は継続された。体重減少および甲状腺機能亢進が著しいため、レボチロキシンナトリウム錠を 4 錠/日から 3 錠/日に減量した。 2009/02/13 (第 142 日目), CT 検査のため来院した。PS は 2 であった。体調不良があり、臨時受診。倦怠感、下痢、食欲不振があった。甲状腺機能亢進症が認められたため、アキシチニブの投与は中止されレボチロキシンナトリウム錠は休薬となった (2/12)。自宅にて起立・歩行困難があり、救急車で来院。同日入院。 病院到着時 (22:10) : 血圧は 60/- mmHg, 意識レベル低下。 22:15, 体温 38.2°C 22:30, ドパミンの投与を開始した。血圧は 68/53 mmHg であった。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 500 mg および糖質・電解質輸液投与が行われた。 22:46, 脈拍数 110, 血圧 64/48 mmHg, ドパミン増量, コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム 100 mg 投与。血圧上昇・尿量増加は見られず集中管理となった。 2009/02/14, PS は 4。血圧の上昇および尿量の増加が見られた。せん妄症状出現。発汗著明, 頻脈, 低血圧, 身体所見, 甲状腺ホルモンから、甲状腺機能亢進が疑われる。 6:42, 不穏行動あり, 入眠せず覚醒していた。血圧は 120-130/90-80 mmHg。 10:09, 意識清明。血圧は 120-140/60-80 mmHg。意識レベルにムラがある。血圧および尿量は維持できている。

<p>10191001 (2009169937) 男・61歳・日本人</p>	<p>経過・処置</p>	<p>2009/02/15, 血圧および尿量は安定した。昇圧剤は減量, 投与中止となった。せん妄症状に変化は無かった。</p> <p>2009/02/16, 甲状腺機能および腎機能が改善。経口摂取が可能となった。せん妄症状が出ていることもあり, 一般病棟に転棟した。</p> <p>2009/02/17, 全身状態が改善し, せん妄症状も軽減した。</p> <p>2009/02/25, 甲状腺中毒症からの回復が認められた。治験薬は 2009/02/12 より中止。</p>																																																																																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2008/9/22</th> <th>2008/10/2</th> <th>2008/10/9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>白血球数</td><td>/mm³</td><td>4500-8500</td><td>6400</td><td>4800</td><td>-</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>10⁹/mm³</td><td>410-530</td><td>446</td><td>477</td><td>-</td></tr> <tr><td>血小板数</td><td>10⁹/mm³</td><td>12-36</td><td>20.6</td><td>11.5</td><td>-</td></tr> <tr><td>好中球数</td><td>%</td><td>48.0-61.0</td><td>66.0</td><td>54.9</td><td>-</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>g/dL</td><td>13-17</td><td>14.3</td><td>15.1</td><td>-</td></tr> <tr><td>アルブミン</td><td>g/dL</td><td>4.0-5.2</td><td>4.2</td><td>4.2</td><td>-</td></tr> <tr><td>BUN</td><td>mg/dL</td><td>8-22</td><td>15</td><td>12</td><td>-</td></tr> <tr><td>クレアチニン</td><td>mg/dL</td><td>0.6-1.1</td><td>1.2</td><td>1.4</td><td>-</td></tr> <tr><td>総蛋白</td><td>g/dL</td><td>6.4-7.9</td><td>6.8</td><td>6.7</td><td>-</td></tr> <tr><td>LDH</td><td>IU/L</td><td>119-229</td><td>171</td><td>229</td><td>-</td></tr> <tr><td>ナトリウム</td><td>mEq/L</td><td>138-146</td><td>139</td><td>140</td><td>-</td></tr> <tr><td>カリウム</td><td>mEq/L</td><td>3.6-4.9</td><td>4.1</td><td>4.1</td><td>-</td></tr> <tr><td>カルシウム</td><td>mg/dL</td><td>8.7-10.3</td><td>9.5</td><td>9.3</td><td>-</td></tr> <tr><td>クロール</td><td>mEq/L</td><td>99-109</td><td>102</td><td>101</td><td>-</td></tr> <tr><td>TSH</td><td>μIU/mL</td><td>0.50-5.00</td><td>3.84</td><td>23.00</td><td>65.00</td></tr> <tr><td>遊離 T3</td><td>pg/mL</td><td>2.30-4.30</td><td>3.38</td><td>2.20</td><td>1.64</td></tr> <tr><td>遊離 T4</td><td>ng/dL</td><td>0.90-1.70</td><td>1.03</td><td>0.72</td><td>0.61</td></tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2008/9/22	2008/10/2	2008/10/9	白血球数	/mm ³	4500-8500	6400	4800	-	赤血球数	10 ⁹ /mm ³	410-530	446	477	-	血小板数	10 ⁹ /mm ³	12-36	20.6	11.5	-	好中球数	%	48.0-61.0	66.0	54.9	-	ヘモグロビン	g/dL	13-17	14.3	15.1	-	アルブミン	g/dL	4.0-5.2	4.2	4.2	-	BUN	mg/dL	8-22	15	12	-	クレアチニン	mg/dL	0.6-1.1	1.2	1.4	-	総蛋白	g/dL	6.4-7.9	6.8	6.7	-	LDH	IU/L	119-229	171	229	-	ナトリウム	mEq/L	138-146	139	140	-	カリウム	mEq/L	3.6-4.9	4.1	4.1	-	カルシウム	mg/dL	8.7-10.3	9.5	9.3	-	クロール	mEq/L	99-109	102	101	-	TSH	μIU/mL	0.50-5.00	3.84	23.00	65.00	遊離 T3	pg/mL	2.30-4.30	3.38	2.20	1.64	遊離 T4	ng/dL	0.90-1.70	1.03	0.72	0.61																
		検査項目	単位	基準値	2008/9/22	2008/10/2	2008/10/9																																																																																																																							
		白血球数	/mm ³	4500-8500	6400	4800	-																																																																																																																							
		赤血球数	10 ⁹ /mm ³	410-530	446	477	-																																																																																																																							
		血小板数	10 ⁹ /mm ³	12-36	20.6	11.5	-																																																																																																																							
		好中球数	%	48.0-61.0	66.0	54.9	-																																																																																																																							
		ヘモグロビン	g/dL	13-17	14.3	15.1	-																																																																																																																							
		アルブミン	g/dL	4.0-5.2	4.2	4.2	-																																																																																																																							
		BUN	mg/dL	8-22	15	12	-																																																																																																																							
		クレアチニン	mg/dL	0.6-1.1	1.2	1.4	-																																																																																																																							
		総蛋白	g/dL	6.4-7.9	6.8	6.7	-																																																																																																																							
		LDH	IU/L	119-229	171	229	-																																																																																																																							
		ナトリウム	mEq/L	138-146	139	140	-																																																																																																																							
		カリウム	mEq/L	3.6-4.9	4.1	4.1	-																																																																																																																							
カルシウム	mg/dL	8.7-10.3	9.5	9.3	-																																																																																																																									
クロール	mEq/L	99-109	102	101	-																																																																																																																									
TSH	μIU/mL	0.50-5.00	3.84	23.00	65.00																																																																																																																									
遊離 T3	pg/mL	2.30-4.30	3.38	2.20	1.64																																																																																																																									
遊離 T4	ng/dL	0.90-1.70	1.03	0.72	0.61																																																																																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2008/10/18</th> <th>2008/10/23</th> <th>2008/11/4</th> <th>2008/11/10</th> <th>2008/11/17</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>白血球数</td><td>-</td><td>5900</td><td>6500</td><td>-</td><td>5000</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>-</td><td>423</td><td>381</td><td>-</td><td>468</td></tr> <tr><td>血小板数</td><td>-</td><td>14.3</td><td>29.6</td><td>-</td><td>16.5</td></tr> <tr><td>好中球数</td><td>-</td><td>52.4</td><td>65.0</td><td>-</td><td>52.1</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>-</td><td>13.1</td><td>11.9</td><td>-</td><td>15.1</td></tr> <tr><td>アルブミン</td><td>-</td><td>3.9</td><td>3.8</td><td>-</td><td>4.3</td></tr> <tr><td>BUN</td><td>-</td><td>12</td><td>15</td><td>-</td><td>16</td></tr> <tr><td>クレアチニン</td><td>-</td><td>1.5</td><td>1.2</td><td>-</td><td>1.3</td></tr> <tr><td>総蛋白</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>6.9</td></tr> <tr><td>LDH</td><td>-</td><td>237</td><td>166</td><td>-</td><td>271</td></tr> <tr><td>ナトリウム</td><td>-</td><td>137</td><td>143</td><td>-</td><td>138</td></tr> <tr><td>カリウム</td><td>-</td><td>4.0</td><td>4.4</td><td>-</td><td>4.2</td></tr> <tr><td>カルシウム</td><td>-</td><td>9.3</td><td>9.1</td><td>-</td><td>9.3</td></tr> <tr><td>クロール</td><td>-</td><td>99</td><td>106</td><td>-</td><td>100</td></tr> <tr><td>TSH</td><td>91.47</td><td>113.90</td><td>10.93</td><td>8.17</td><td>4.69</td></tr> <tr><td>遊離 T3</td><td>1.56</td><td>1.48</td><td>2.83</td><td>3.48</td><td>4.15</td></tr> <tr><td>遊離 T4</td><td>0.42</td><td>0.41</td><td>0.94</td><td>1.05</td><td>1.53</td></tr> </tbody> </table>	検査項目	2008/10/18	2008/10/23	2008/11/4	2008/11/10	2008/11/17	白血球数	-	5900	6500	-	5000	赤血球数	-	423	381	-	468	血小板数	-	14.3	29.6	-	16.5	好中球数	-	52.4	65.0	-	52.1	ヘモグロビン	-	13.1	11.9	-	15.1	アルブミン	-	3.9	3.8	-	4.3	BUN	-	12	15	-	16	クレアチニン	-	1.5	1.2	-	1.3	総蛋白	-	-	-	-	6.9	LDH	-	237	166	-	271	ナトリウム	-	137	143	-	138	カリウム	-	4.0	4.4	-	4.2	カルシウム	-	9.3	9.1	-	9.3	クロール	-	99	106	-	100	TSH	91.47	113.90	10.93	8.17	4.69	遊離 T3	1.56	1.48	2.83	3.48	4.15	遊離 T4	0.42	0.41	0.94	1.05	1.53																		
検査項目	2008/10/18	2008/10/23	2008/11/4	2008/11/10	2008/11/17																																																																																																																									
白血球数	-	5900	6500	-	5000																																																																																																																									
赤血球数	-	423	381	-	468																																																																																																																									
血小板数	-	14.3	29.6	-	16.5																																																																																																																									
好中球数	-	52.4	65.0	-	52.1																																																																																																																									
ヘモグロビン	-	13.1	11.9	-	15.1																																																																																																																									
アルブミン	-	3.9	3.8	-	4.3																																																																																																																									
BUN	-	12	15	-	16																																																																																																																									
クレアチニン	-	1.5	1.2	-	1.3																																																																																																																									
総蛋白	-	-	-	-	6.9																																																																																																																									
LDH	-	237	166	-	271																																																																																																																									
ナトリウム	-	137	143	-	138																																																																																																																									
カリウム	-	4.0	4.4	-	4.2																																																																																																																									
カルシウム	-	9.3	9.1	-	9.3																																																																																																																									
クロール	-	99	106	-	100																																																																																																																									
TSH	91.47	113.90	10.93	8.17	4.69																																																																																																																									
遊離 T3	1.56	1.48	2.83	3.48	4.15																																																																																																																									
遊離 T4	0.42	0.41	0.94	1.05	1.53																																																																																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>2008/12/1</th> <th>2008/12/22</th> <th>2009/1/5</th> <th>2009/1/14</th> <th>2009/2/9</th> <th>2009/2/13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>白血球数</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>5500</td><td>5400</td><td>7500</td></tr> <tr><td>赤血球数</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>483</td><td>537</td><td>558</td></tr> <tr><td>血小板数</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>19.1</td><td>15.5</td><td>20.7</td></tr> <tr><td>好中球数</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>51.1</td><td>67.8</td><td>60.3</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>14.8</td><td>16.4</td><td>17.3</td></tr> <tr><td>アルブミン</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>3.8</td><td>4.1</td><td>3.8</td></tr> <tr><td>BUN</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>22</td><td>27</td><td>37</td></tr> <tr><td>クレアチニン</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.3</td><td>1.1</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>総蛋白</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>5.8</td><td>-</td><td>6.3</td></tr> <tr><td>LDH</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>172</td><td>168</td><td>164</td></tr> <tr><td>ナトリウム</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>142</td><td>138</td><td>132</td></tr> <tr><td>カリウム</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>4.1</td><td>4.5</td><td>4.7</td></tr> <tr><td>カルシウム</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>9.1</td><td>9.6</td><td>9.8</td></tr> <tr><td>クロール</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>105</td><td>104</td><td>96</td></tr> <tr><td>TSH</td><td>5.74</td><td>7.83</td><td>16.81</td><td>16.25</td><td>0.05</td><td>0.05</td></tr> <tr><td>遊離 T3</td><td>3.14</td><td>4.30</td><td>4.76</td><td>3.15</td><td>11.30</td><td>14.68</td></tr> <tr><td>遊離 T4</td><td>1.01</td><td>1.27</td><td>0.80</td><td>0.60</td><td>7.55</td><td>7.77<</td></tr> </tbody> </table>	検査項目	2008/12/1	2008/12/22	2009/1/5	2009/1/14	2009/2/9	2009/2/13	白血球数	-	-	-	5500	5400	7500	赤血球数	-	-	-	483	537	558	血小板数	-	-	-	19.1	15.5	20.7	好中球数	-	-	-	51.1	67.8	60.3	ヘモグロビン	-	-	-	14.8	16.4	17.3	アルブミン	-	-	-	3.8	4.1	3.8	BUN	-	-	-	22	27	37	クレアチニン	-	-	-	1.3	1.1	1.7	総蛋白	-	-	-	5.8	-	6.3	LDH	-	-	-	172	168	164	ナトリウム	-	-	-	142	138	132	カリウム	-	-	-	4.1	4.5	4.7	カルシウム	-	-	-	9.1	9.6	9.8	クロール	-	-	-	105	104	96	TSH	5.74	7.83	16.81	16.25	0.05	0.05	遊離 T3	3.14	4.30	4.76	3.15	11.30	14.68	遊離 T4	1.01	1.27	0.80	0.60	7.55	7.77<
検査項目	2008/12/1	2008/12/22	2009/1/5	2009/1/14	2009/2/9	2009/2/13																																																																																																																								
白血球数	-	-	-	5500	5400	7500																																																																																																																								
赤血球数	-	-	-	483	537	558																																																																																																																								
血小板数	-	-	-	19.1	15.5	20.7																																																																																																																								
好中球数	-	-	-	51.1	67.8	60.3																																																																																																																								
ヘモグロビン	-	-	-	14.8	16.4	17.3																																																																																																																								
アルブミン	-	-	-	3.8	4.1	3.8																																																																																																																								
BUN	-	-	-	22	27	37																																																																																																																								
クレアチニン	-	-	-	1.3	1.1	1.7																																																																																																																								
総蛋白	-	-	-	5.8	-	6.3																																																																																																																								
LDH	-	-	-	172	168	164																																																																																																																								
ナトリウム	-	-	-	142	138	132																																																																																																																								
カリウム	-	-	-	4.1	4.5	4.7																																																																																																																								
カルシウム	-	-	-	9.1	9.6	9.8																																																																																																																								
クロール	-	-	-	105	104	96																																																																																																																								
TSH	5.74	7.83	16.81	16.25	0.05	0.05																																																																																																																								
遊離 T3	3.14	4.30	4.76	3.15	11.30	14.68																																																																																																																								
遊離 T4	1.01	1.27	0.80	0.60	7.55	7.77<																																																																																																																								

<p>10191001 (2009169937) 男・61歳・日本人</p>	経過・処置	<p>治験責任医師の評価：治験薬と甲状腺機能亢進症との因果関係を否定することはできない。治験薬開始後、データ上明らかな甲状腺機能低下と倦怠感が認められた。対照的にレボチロキシンナトリウムの補充を重ねたことと造影CTの撮影が重なり、造影剤に含まれるヨードの流入のために惹起されたと考えている。なお、本症例は両側副腎転移のため両副腎を摘出してヒドロコルチゾンを補充したが、こうした内分泌系の異常が間接的に関与した可能性は否定できない。</p> <p>治験依頼者の評価：2008/10/02に甲状腺機能低下症が発現し、患者はレボチロキシンによる治療を受けた。甲状腺機能低下は、治験薬の既知の安全性プロファイルと一致している。その後、4ヵ月以上経過してから、レボチロキシン 150 µg/日を服用中に、甲状腺中毒症が発現した。甲状腺中毒症と治験薬との因果関係を否定することはできないが、レボチロキシンとヨード造影剤の併用が、甲状腺中毒症の発現または重症化に関与した可能性もある。</p>
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	甲状腺機能亢進症：治験薬との因果関係を否定できない
	治験依頼者の見解	甲状腺機能亢進症：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	両側副腎転移のため両副腎摘除
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	rebamipide, bezafibrate, candesartan cilexetil, hydrocortisone, diclofenac sodium, amlodipine besilate, famotidine, escherichia, coli/lyophilized/hydrocortisone/lanolin/white paraffin soft/phenol, flurbiprofen, urea, levothyroxine sodium hydrate
	データベースカットオフ日	2010年6月8日

5.13 被験者 ID : 10171002

被験者 ID (安全性参照番号) 性別・年齢・人種	重篤な有害事象名 : MedDRA 基本語 治験薬投与量・ 投与経過	急性心筋梗塞
10171002 (2010058892) 男・60歳・日本人	経過・処置	<p>アキシチニブ : 5 mg 1 日 2 回 (BID) 2008/11/25～ 7 mg 1 日 2 回 (BID) 2010/03/29/～2010/05/05</p> <p>2010/05/06, 患者本人より「下痢が続いており, 胸痛があるため来院したい」と電話連絡があった。朝の血圧が通常より高めで降圧薬を服用したところ, 血圧は低下した。その後, 患者の妻より, 9:30 頃に救急車を呼び, 患者を搬送するとの電話連絡があった。救急搬送時, 血圧測定は出来ず, 脈拍は 30 台であった。10:10 頃, 救急処置室にて, アトロピン注 0.05% シリンジ 2 mL, リドカイン静注用シリンジ 2%, プリンベラン注 10 mg の投与および心電図などの検査を受け, 急性心筋梗塞と診断された。クレアチンキナーゼ (基準値不明) は, 00:00 では 316 IU/L, 14:37 では 818 IU/L, 18:00 では 1546 IU/L, 22:03 では 1835 IU/L と, 時間の経過に伴い上昇を続けた。カテーテルが挿入された。11:00 頃に左冠動脈にステントを留置し, 集中治療室 (ICU) に移され, 大動脈内バルーンポンプ (IABP) が装着された。動脈 (A) ラインと中心静脈カテーテル (CVC) が挿入された。ヘパリン Na 注 12 mL + 生食 36 mL を 2 mL/h, シグマート注 48 mg + 生食 48 mL を 2 mL/h で 24 時間持続静注され, ペントシリン注 2g・ガスター注 20 mg は 1 日 2 回投与された。22:00 ガスターの投与は中止された。急性心筋梗塞のため, アキシチニブの投与を 2010/05/06 より休薬した。</p> <p>2010/05/07, 1:00 に, 血圧は 70 台と低く, 尿流出量も低下した。ドブポン注 2.0 mL/h の静注を開始した。6:00 に, 尿量が少ないため, ラシックス 10 mg が静注され, 8:00 に反応が認められた。8:30 に, 血圧が 82/47 mmHg でドブポンの静注を終了した。バイアスピリン錠 100 mg・プラビックス錠 75 mg・パリエット錠 10 mg (1 日 1 回) 朝食後服用を開始した。15:20 に, ヘパリン Na 注の静注を終了した。17:30 に, 血圧が 95/76 mmHg であり, 循環状態が安定しているため, IABP を抜去し, その後, A ラインと CVC が抜去された。シグマート注の投与を終了し, 夕食後からシグマート錠 5 mg 3 錠 (1 日 3 回) 毎食後の服用を開始した。</p> <p>2010/5/8, 朝食後からミカルディス錠 20 mg 1 錠 (1 日 1 回) の投与を開始した。血圧は 118/85 mmHg で状態が安定したため, 患者は ICU から循環器病棟に移された。</p> <p>2010/05/10 : 酸素投与が中止され, 尿道カテーテルが抜去された。ペントシン注の投与を終了した。</p> <p>2010/05/11, ミカルディス錠を 20 mg から 40 mg に増量した。</p> <p>2010/05/14, アーチスト錠 2.5 mg 2 錠 (1 日 2 回) 朝・夕食後の服用を開始した。</p> <p>2010/05/24, 脱水傾向のため, ソルデム 3A 500 mL (1 日 1 回) の投与を開始した (2010/05/26 まで投与した)。</p> <p>2010/05/27, 経皮冠動脈インターベンション (PCI) のためのラクテック注ソフト 500 mL の投与を開始した。膀胱留置カテーテルを挿入した。</p> <p>2010/05/28, PCI を施し, ステントを留置した。前処置で, ホリゾン錠 5 mg の経口投与 + ベンレステープ 18 mg を使用した。ソルデム 3A 1000 mL およびセファメジンα点滴用キット 2 キットが使用された。右大腿動脈にシースが挿入された。17:00 からニトロール注 25 mg の静注投与が開始された。</p> <p>2010/05/29, シースが抜去された。ソルデム 3A 500 mL (1 日 1 回) の投与は継続した。13:30 にニトロール注の投与を終了した。</p> <p>2010/05/30, 膀胱留置カテーテルを抜去した。</p> <p>2010/06/02, 16:00 にソルデム 3A の投与を終了した。</p> <p>2010/06/05, 患者は退院した。</p> <p>2010/06/09, 標的病変の最長径の和がベースラインより増大したため, 治験中止となった。</p> <p>2010/06/10, 治験中止時の検査を実施した。</p> <p>2010/06/26, 経過観察として心臓カテーテル検査を受けるため入院した。</p> <p>2010/06/28, 心臓カテーテル検査を実施し, 有意な狭窄がないことが確認され, 急性心筋梗塞より回復したとみなされた。</p> <p>2010/06/29 に退院した。</p>

<p>10171002 (2010058892) 男・60歳・日本人</p>	<p>経過・処置</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2009/11/25</th> <th>2010/5/6</th> <th>2010/6/26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>—</td> <td>4.0-9.0</td> <td>—</td> <td>9.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>—</td> <td>13.6-16.8</td> <td>—</td> <td>13.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>PLT</td> <td>—</td> <td>117-329</td> <td>—</td> <td>216</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AST</td> <td rowspan="2">—</td> <td rowspan="2">13-33</td> <td rowspan="2">—</td> <td>70</td> <td>(14:37)</td> </tr> <tr> <td>157</td> <td>(22:03)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ALT</td> <td rowspan="2">—</td> <td rowspan="2">8-42</td> <td rowspan="2">—</td> <td>36</td> <td>(14:37)</td> </tr> <tr> <td>41</td> <td>(22:03)</td> </tr> <tr> <td>総コレステロール</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>249</td> <td>236</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>尿酸</td> <td>—</td> <td>3.6-7.0</td> <td>—</td> <td>5.1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>—</td> <td>0.6-1.10</td> <td>—</td> <td>1.46</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2009/11/25	2010/5/6	2010/6/26	白血球数	—	4.0-9.0	—	9.0	—	ヘモグロビン	—	13.6-16.8	—	13.0	—	PLT	—	117-329	—	216	—	AST	—	13-33	—	70	(14:37)	157	(22:03)	ALT	—	8-42	—	36	(14:37)	41	(22:03)	総コレステロール	—	—	249	236	—	尿酸	—	3.6-7.0	—	5.1	—	クレアチニン	—	0.6-1.10	—	1.46	—																												
		検査項目	単位	基準値	2009/11/25	2010/5/6	2010/6/26																																																																																	
		白血球数	—	4.0-9.0	—	9.0	—																																																																																	
		ヘモグロビン	—	13.6-16.8	—	13.0	—																																																																																	
		PLT	—	117-329	—	216	—																																																																																	
		AST	—	13-33	—	70	(14:37)																																																																																	
						157	(22:03)																																																																																	
		ALT	—	8-42	—	36	(14:37)																																																																																	
						41	(22:03)																																																																																	
		総コレステロール	—	—	249	236	—																																																																																	
		尿酸	—	3.6-7.0	—	5.1	—																																																																																	
		クレアチニン	—	0.6-1.10	—	1.46	—																																																																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>基準値</th> <th>2010/5/6</th> <th>2010/5/7</th> <th>2010/5/8</th> <th>2010/5/13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トリグリセリド</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>52</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>37.5</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>147.2</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビンA_{1c}</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>6.0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>D-dimer</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>10.89</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>脳性ナトリウム利尿ペプチド</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>16.2</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">CK</td> <td rowspan="4">—</td> <td rowspan="4">—</td> <td>316</td> <td>(00:00)</td> <td>1363</td> <td>552</td> </tr> <tr> <td>818</td> <td>(14:37)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1546</td> <td>(18:00)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1835</td> <td>(22:03)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CKMB</td> <td rowspan="2">—</td> <td rowspan="2">—</td> <td>106</td> <td>(14:37)</td> <td>97</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>186</td> <td>(22:03)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>トロポニンT</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>+</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	単位	基準値	2010/5/6	2010/5/7	2010/5/8	2010/5/13	トリグリセリド	—	—	52	—	—	—	HDL	—	—	37.5	—	—	—	LDL	—	—	147.2	—	—	—	ヘモグロビンA _{1c}	—	—	6.0	—	—	—	D-dimer	—	—	10.89	—	—	—	脳性ナトリウム利尿ペプチド	—	—	16.2	—	—	—	CK	—	—	316	(00:00)	1363	552	818	(14:37)	—	—	1546	(18:00)	—	—	1835	(22:03)	—	—	CKMB	—	—	106	(14:37)	97	45	186	(22:03)	—	—	トロポニンT	—	—	+	—	—	—
		検査項目	単位	基準値	2010/5/6	2010/5/7	2010/5/8	2010/5/13																																																																																
		トリグリセリド	—	—	52	—	—	—																																																																																
		HDL	—	—	37.5	—	—	—																																																																																
		LDL	—	—	147.2	—	—	—																																																																																
		ヘモグロビンA _{1c}	—	—	6.0	—	—	—																																																																																
		D-dimer	—	—	10.89	—	—	—																																																																																
		脳性ナトリウム利尿ペプチド	—	—	16.2	—	—	—																																																																																
		CK	—	—	316	(00:00)	1363	552																																																																																
					818	(14:37)	—	—																																																																																
					1546	(18:00)	—	—																																																																																
					1835	(22:03)	—	—																																																																																
		CKMB	—	—	106	(14:37)	97	45																																																																																
186	(22:03)				—	—																																																																																		
トロポニンT	—	—	+	—	—	—																																																																																		
<p>治験責任医師の評価：急性心筋梗塞は、治験薬に関連するものであり、併用薬および治験手技に関連するものではなかったと考える。今回の急性心筋梗塞は3枝病変であり、緊急心臓カテーテル検査およびICU管理を要し、非常に重篤な状態であった。治験薬と急性心筋梗塞発症との直接的な因果関係は証明できないが、治験薬の投与が間接的に急性心筋梗塞発症に影響した可能性は否定できない。救急搬送後の緊急カテーテル検査において、左冠動脈枝の一部の狭窄が確認されており血管内にステントが留置された。この部分の狭窄は今回の発症に到る前から存在していたものと思われる。さらに、入院時のCPK等の検査値と、数日前から軽い胸痛を認めていたとの訴えから、すでに数日前から急性心筋梗塞発症前段階であったものと考えられる。治験薬の投薬は、1年以上にわたり大きな有害事象はなく経過しており、約1カ月前から10mg/日から14mg/日に増量していた。その後、今回の発症約1週間前から下痢（治験薬による副作用の可能性あり）が遷延し、患者は脱水状態にあったものと考えられ、この状態により血栓形成が促進され急性心筋梗塞発症に影響した可能性がある。</p>																																																																																								
<p>治験依頼者の評価：報告された急性心筋梗塞は治験薬投与と関連がある可能性を排除できないと結論づけた。患者は心虚血性疾患のリスクファクターである高血圧と高脂血症を有していた。この事象は、治験手技に関連するものではなかった。</p>																																																																																								
死因	該当なし																																																																																							
治験担当医師の見解	急性心筋梗塞：治験薬との因果関係を否定できない																																																																																							
治験依頼者の見解	急性心筋梗塞：治験薬との因果関係を否定できない																																																																																							
病歴	高脂血症、高血圧、高尿酸血症、鉄欠乏性貧血、虫垂炎、左腎ラパロ下摘出術、右腎部分切除術																																																																																							
併用薬（有害事象発現2週間以内）	candesartan cilexetil, allopurinol, nifedipine, doxazosin mesilate, levothyroxine sodium, diphenhydramine, clostridium butyricum (MIYA BM).																																																																																							
データベースカットオフ日	2011年6月7日																																																																																							